

Функциональное значение микроРНК в развитии заболеваний внутренних органов

Рассмотрены последние данные, раскрывающие механизмы действия микроРНК (миРНК), методы определения, роль отдельных представителей миРНК в старении организма, сердечно-сосудистой биологии, заболеваниях легких, печени и желудочно-кишечного тракта, при сахарном диабете и патологии почек. Обзор включает характеристики ~70 представителей миРНК, а также оценку возможностей использования миРНК в качестве биомаркеров прогнозирования развития заболеваний внутренних органов, что будет способствовать индивидуальному подходу и улучшению результатов лечения пациентов.

Ключевые слова:

микроРНК, методы определения, старение организма, заболевания легких, сердца, печени, почек и желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет.

МикроРНК (миРНК) являются классом эволюционно консервативных РНК [13]. Это короткие некодирующие РНК, которые содержат около 19–22 нуклеотидов и регулируют экспрессию информационной или матричной РНК (мРНК) [2, 6–8, 11, 13, 14, 25, 26, 43, 50]. МиРНК регулируют экспрессию гена-мишени путем репрессии или дегградации мРНК [7, 8, 26, 50]. За счет дегградации мРНК или ингибирования трансляции миРНК участвуют в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [1, 11, 14, 23, 25, 48]. И в отличие от регуляторных путей с участием транскрипционных факторов белковой природы, процесс регуляции экспрессии генов посредством миРНК отличается быстротой и обратимостью [1].

МиРНК — важные посттранскрипционные регуляторы экспрессии генов в самых разнообразных физиологических процессах. Одной из функций миРНК является участие в ответах на биотический и абиотический стресс [48]. Путем участия в регуляции экспрессии мРНК-мишеней миРНК играют важную роль в большом разнообразии биологических систем и процессов [3, 8, 30, 26, 43], таких как клеточная дифференциация, пролиферация, апоптоз и обмен веществ [8], являются перспективными в качестве клинических биомаркеров [3]. МиРНК оказывают сильное воздействие на метаболизм холестерина, подавляя гены с соответствующими функциями [30]. Необходимо отличать реальные миРНК от ложных (например с аналогичными последовательностями петель) для изучения роли миРНК «в контроле» над жизнью и смертью клеток [25].

МиРНК вовлечены во многие патологические состояния [50]. Аберрантная (отклоняющаяся от нормы) экспрессия миРНК связана с различными заболеваниями, что делает их интересными для терапевтических целей [24, 34]. МиРНК специфичны для различных болевых состояний, их изменение в ответ на лечение у пациентов и животных может быть полезным в стратификации больных, прогнозировании



Л.М. Самохина

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Самохіна Любов Михайлівна
к. біол. н., ст. наук. співр.,
пров. наук. співр.

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2а
Тел. (0572) 779-19-28,
(0572) 373-90-97
E-mail: lub.samokhina@yandex.ua

Стаття надійшла до редакції
23 травня 2016 р.

течения заболеваний [34]. Идентификация нескольких миРНК, в отличие от одной конкретной молекулы, в качестве биомаркеров может улучшить эффективность лечения в чрезвычайно гетерогенной популяции пациентов. Независимо от фазы и конечных результатов такие исследования могут дать представление о молекулярных основах, влияющих на результаты лечения. Идентификация миРНК, измененных при хронической боли, может иметь значительное влияние на определение доз назначаемых препаратов.

Относительно новой областью исследований является регулирование клеточных процессов с помощью миРНК [16]. Известно, что миРНК регулируют дифференциацию предшественников тромбоцитов, мегакариоцитов [23]. Идентификация миРНК — мРНК-пар, которые связаны с тромбоцитами различных фенотипов — привела к открытию новых регуляторов функций тромбоцитов у здоровых и больных субъектов. МиРНК участвуют в формировании иммунного гомеостаза, центральной и периферической толерантности, развитии иммунных клеток, дифференциации Т-хелперов [13].

Введение в клетку специфических ингибиторов конкретной миРНК или, напротив, повышение в клетке репрессированной миРНК до нормального уровня могут приводить к ощутимому терапевтическому эффекту [1].

Следует также отметить, что до недавнего времени не было эффективного метода анализа функциональных данных (характеризуется термином «онтология»), касающихся миРНК, не было никаких существенных усилий, посвященных применению терминов онтологии к миРНК [16]. Следовательно, при проведении функционального анализа наборов данных миРНК исследователи должны были полагаться на функциональные аннотации, связанные с генами, кодирующими миРНК. В ходе консультаций с экспертами ученые в области исследования миРНК создали надежный доступный набор функциональных данных (http://wiki.geneontology.org/index.php/MicroRNA_GO_annotation_manual).

Цель работы — выяснить возможности использования оценки миРНК в качестве биомаркеров прогнозирования развития заболеваний внутренних органов, индивидуального подхода и улучшения результатов лечения пациентов.

Механизмы действия миРНК

МиРНК регулируют экспрессию генов путем репрессии трансляции [24]. Композиционные вторичные структурные элементы, составляю-

щие миРНК, могут конструировать малые молекулы, которые модулируют их функцию. Среди человеческих миРНК существуют 3808 уникальных последовательностей. Анализ наиболее часто встречающихся выпуклостей и внутренних петель для каждого класса РНК позволил обнаружить, что преобладают маленькие петли. Тем не менее, распределение петель и концевые пары оснований уникальны для каждого класса и выявлены в местах миРНК человека, связывание с которыми может ингибировать созревание миРНК и, следовательно, функции.

Множественные РНК-связывающие белки и некодирующие РНК, такие как миРНК, участвуют в посттранскрипционной регуляции генов посредством распознавания в нетранслируемой области 3'-UTR их генов-мишеней [17]. МиРНК обладают способностью связываться с конкретным регионом в 3'-UTR мРНК и подавлять экспрессию генов [7]. Ген KRAS кодирует ключевой сигнальный белок, а его мРНК содержит исключительно длинный 3'-UTR [17]. Определены ингибирующий и стабилизирующий cis-регионы в пределах 3'-UTR, которые могут взаимодействовать с миРНК и РНК-связывающими белками, такими как HuR. Показано, что избыточная экспрессия миРНК-185 репрессирует эндогенную мРНК белка KRAS в пробирке.

Значительный прогресс достигнут в раскрытии роли миРНК в липидном обмене, в частности регуляции печеночной сборки и секреции аполипопротеин В-содержащих липопротеинов [49]. Перепроизводство и/или нарушенный клиренс этих липопротеинов приводит к увеличению в циркуляции/плазме крови концентрации липидов, повышающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Известны три миРНК: миРНК-122, миРНК-34a (к названию миРНК с последовательностями, отличающимися на один или два нуклеотида, приписывается дополнительная строчная буква) и миРНК-30c, которые модулируют наработку в печени апоВ-содержащих липопротеинов низкой плотности.

Методы определения миРНК

Разработаны методы, основанные на исследовании потери функциональной активности миРНК, например с использованием антисмысловых ингибиторов [11]. Надежность, специфичность и стабильность этих подходов не полностью удовлетворяют требованиям. Как новый инструмент для редактирования генома в биологии/медицине появляется система CRISPR/Cas9, эта система может уменьшить экспрессию миРНК. Показана долгосрочная стабильность подавления миРНК-фенотипов в

системе CRISPR/Cas9 в пробирке и естественных условиях.

Флуоресцентная маркировка и липофекция (доставка в эукариотические клетки соединений, которые инкапсулированы в липосомы) — два распространенных способа изменения уровней и локализации положения клеточных миРНК [26]. Но флуоресцентно меченные миРНК могут неспецифически связываться с поверхностью клеток гидрофобным взаимодействием. Это может приводить к значительным ошибкам в оценке эффективности трансфекции в зависимости от интенсивности клеточной флуоресценции. Для точности результатов необходимы другие методы оценки эффективности трансфекции и более подходящие флуоресцентные красители для различных типов клеток.

Проблемы для мечения или непосредственно обнаружения создает небольшой размер миРНК [3]. Необходимы инновации в исследованиях, чтобы почувствовать и количественно определить миРНК. Один из подходов связан с введением дополнительной петли в люминесцентную РНК и изменениями на ее 3'- и 5'-концах, что формирует новую РНК Pandan, или «Панден», которая функционирует в качестве основы для датчика миРНК. Pandan содержит две петли, которые кодируют комплементарную последовательность целевой миРНК. При этом, чтобы создать РНК-помост для связывания флуорофора и флуоресценции, требуется связывание мишени миРНК, что приводит к значительным изменениям интенсивности флуоресценции — в среднем в 50 раз. Датчики Pandan РНК могут обнаружить целевые миРНК в сложных смесях РНК.

Профиль экспрессии миРНК определяют также микрочипами, например производства фирмы Affymetrix [22]. Функционирование и пути сигнализации в сети миРНК—мРНК воссоздают с помощью биоинформатики.

Высокоточные полимеразные цепные реакции (ПЦР) с усилением сигнала миРНК позволяют обнаруживать небольшие изменения, делая их идеальными кандидатами биомаркеров. Наличие циркулирующих миРНК в экзосомах, мелких везикулах, которые опосредуют межклеточные взаимодействия, открывает новые возможности для целевого вмешательства и обнаружения биомаркеров [34].

Следует также указать на стабильность миРНК в циркуляции крови или других жидкостях организма, их легко обнаружить, и это особенно важно при заболеваниях различного генеза, что и делает их перспективными биомаркерами для диагностики и прогноза заболеваний [14]. Счи-

тают, что благодаря стабильности миРНК могут быть выполнены ретроспективные исследования с использованием образцов из складируемых завершённых клинических испытаний [34].

Роль отдельных представителей миРНК

МиРНК играют решающую роль в тонкой настройке циркадной системы [46]. Так, миРНК-27b-3p (суффикс -3p или -5p указывает, из какого конца исходной премикроРНК образуется зрелая миРНК) демонстрирует ритмическую экспрессию в тканях мышей, находящихся в постоянной темноте (таблица).

Известны миРНК-33 и миРНК-27b [30]. Их мишень — оксистерол-связывающий белок типа 6 (OSBPL6 — oxysterol-binding protein-like 6). Блокада OSBPL6 способствует накоплению свободного холестерина в эндосомах, что приводит к снижению этерификации холестерина в эндоплазматическом ретикулуме. С другой стороны, избыточная экспрессия ORP6 (OSBPL6-related protein 6) усиливает обращение холестерина и его отток в макрофагах и гепатоцитах. Печеночная экспрессия OSBPL6 положительно коррелирует с уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности в плазме крови здоровых людей, в то время как его экспрессия снижается в атеросклеротических бляшках. Это исследование определяет ORP6 — часть гена-мишени миРНК-33 и миРНК-27b — в качестве нового регулятора холестерина.

Исследования вклада миРНК-130a/b в контроль воспаления показывают, что они значительно ингибируют экспрессию ФНО- α и Sp1 путем прямого связывания с их 3'-нетранслируемыми областями [50]. С/ЕВР α -связывающая последовательность, расположенная на -1033/-1021b-p или -130/-116 паре нуклеотидов (п. н.) области промотора миРНК-130a или b соответственно, является одним из важнейших компонентов, необходимых для их активации. Иммунопреципитация хроматина показала, что С/ЕВР α может непосредственно взаимодействовать с миРНК-130a/b ДНК-промотора. МиРНК-130a/b регулируется транскрипционно на С/ЕВР α и может контролировать воспалительный процесс, ингибируя Sp1-TLR4-NF-kB/P65-ФНО путь и регулируя уровни PPAR- γ или PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), известного как глитазон-рецептор или ядерный рецептор II типа, и других ключевых генов, участвующих в метаболизме липидов.

МиРНК-487b играет важную роль в регуляции гомеостаза макрофагов и их активации с участием ИЛ-33-транскриптов [43]. ИЛ-33 способствует активации макрофагов, формированию врож-

Таблица. Роль отдельных представителей миРНК

Название миРНК	Функциональная роль
миРНК-15а-5р	Повышается ((0,70 ± 0,21); p = 0,02) в результате долгосрочного (1 год) воздействия окружающей среды — загрязнения воздуха твердыми частицами, например силикомарганца [36]. Связана с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью
миРНК-19b-3р	Повышается ((0,52 ± 0,15); p = 0,02) в результате долгосрочного (6 мес) воздействия окружающей среды — загрязнения воздуха твердыми частицами, например силикомарганца [36]. Связано с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Их уровни значительно увеличены в плазме крови на ранней стадии острого инфаркта миокарда (ОИМ) [40]
миРНК-23а-3р	Повышается ((0,83 ± 0,23); p = 0,02) в результате долгосрочного (1 год) воздействия окружающей среды — загрязнения воздуха твердыми частицами, например силикомарганца [36]. Связано с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью
миРНК-27b	Регуляция гомеостаза холестерина. Их мишень — оксистеролсвязывающий белок 6, транскрипционно регулируется в макрофагах и гепатоцитах печени X-рецептором в ответ на нагрузку холестерином (у мышей и приматов) [30]
миРНК-27b-3р	Настройка циркадной системы, ритмическая экспрессия, регуляция посттранскрипционного белка BMAL1 (печень мышей) [46]
миРНК-29b-3р	Повышаются их транскоронарные градиенты у пациентов с высокой степенью уязвимости бляшек, как оценивали по наличию тонких фиброатером [20]. Аортальный и венозный коронарные уровни miR-29b-3р (приставка «miR-» используется для обозначения премикроРНК или гена, кодирующего миРНК) обратно коррелируют с пятнистым фиброзом, что согласуется с их антифиброзной активностью
миРНК-29с	Экспрессия миРНК-29с (и миРНК-126) значительно отличается при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) III стадии [18]
miR-30d-5р миРНК-30е-5р	Экспрессия подавляется у пациентов с диабетической нефропатией (ДН) по сравнению со здоровыми донорами и больными сахарным диабетом (СД) 2 типа [6]
миРНК-33	Регуляция гомеостаза холестерина. Их мишень — оксистерол-связывающий белок 6, транскрипционно регулируется в макрофагах и гепатоцитах печени X-рецептором в ответ на нагрузку холестерином (у мышей и приматов) [30]
миРНК-34а-5р	Угнетение миРНК-34а-5р подавляет развитие травмы кишечника, стимулированной ишемией/реперфузией посредством SIRT1-опосредованного подавления накопления реактивных форм кислорода и апоптоза в эпителии, что может представлять собой новый профилактический подход [41]
миРНК-92	Экспрессия миРНК-92 снижается при ХОБЛ II стадии [31]
миРНК- 93-5р	Повышается ((0,78 ± 0,22); p = 0,02) в результате долгосрочного (6 мес) воздействия окружающей среды — загрязнения воздуха твердыми частицами, например силикомарганца [36]. Связано с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью
миРНК-99а	Избыточная экспрессия миРНК-99а ослабляется при гипертрофии сердца у мышей с поперечным сужением аорты и гипертрофией кардиомиоцитов, вызванной введением изопреналин/ангиотензина II [23]
миРНК-103а-3р	Повышается в результате антихеликобактерной терапии в слизистой оболочке желудка, модулирует экспрессию цитокинов (фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) -6, -12 α и -2) [38]
миРНК-122	Наиболее высокий уровень экспрессии у людей — в печени [2]
миРНК-126	Экспрессия миРНК-126 значительно отличается при ХОБЛ III и IV стадии [18]
миРНК-126-3р miR-126-3р	Повышается ((0,74 ± 0,21); p = 0,02) в результате долгосрочного (6 мес) воздействия окружающей среды — загрязнения воздуха твердыми частицами, например силикомарганца [36]. Связано с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Усиливают свою активность при взаимодействии с эндотелиальными клетками во время ангиогенеза [32]
миРНК-126-3р/ Spred1	Антиатеросклеротического действия. Повышаются их транскоронарные градиенты у пациентов с высокой степенью уязвимости бляшек, как оценивали по наличию тонких фиброатером [20]
миРНК-126-3р/ Spred1	Маркер старения эндотелиальных клеток, характеризующийся приобретением ассоциированного со старением секреторного фенотипа, связанного с воспалительным механизмом старения [33]. У людей закодирован геном SPRED1, расположенный на хромосоме 15q13.2
миРНК-129-5р miR-126-5р	Сопутствующие индукция миРНК-129-5р и снижение экспрессии циклин-зависимой киназы 6 механистически вовлечены в трихостатин А-индуцированное ингибирование пролиферации клеток H9c2 [27]
миРНК-129-5р miR-126-5р	Повышаются их транскоронарные градиенты у пациентов с высокой степенью уязвимости бляшек, как оценивали по наличию тонких фиброатером [20]
миРНК-130а/б	Ингибирует экспрессию ФНО- α и фактора транскрипции Sp1 [50]. Суперэкспрессия миРНК-130а/б уменьшает уровни мРНК и белка NF- κ B путем сокращения полураспада мРНК. МиРНК-130а/б может контролировать воспалительный процесс, ингибируя Sp1-TLR4-NF- κ B/P65-ФНО (TLR4 — толл-подобный рецептор 4) путь и регулируя уровни глицанон-рецептора или ядерного рецептора II типа и других ключевых генов, участвующих в метаболизме липидов
миРНК-130б-3р	Играет ключевую регуляторную роль в предотвращении фиброза легких [22]
миРНК(miR)-133а	Циркулирующие концентрации миРНК-133а значительно увеличены (в 7 раз, p < 0,001) по сравнению с исходными значениями через 6 мес после почечной симпатической денервации [9]

Название миРНК	Функциональная роль
миРНК-133b-5p	Непосредственно нацелена на ген FAS. После гипоксии/реоксигенации уменьшение miR-133b-5p и одновременное повышение мРНК Fas и уровня белка в кардиомиоцитах взрослых крыс предотвращается морфин-обусловленной кардиопротекцией [15]
миРНК-134-5p	Их уровни значительно увеличены в плазме крови на ранней стадии ОИМ [40]
миРНК-138	Значительно повышается при хроническом гепатите С как с ранней, так и поздней стадией фиброза [12]. Могут служить в качестве неинвазивного биомаркера для выявления раннего фиброза и быть специфическими биомаркерами поздней стадии фиброза печени
миРНК-140	Значительно повышается при хроническом гепатите С как с ранней, так и поздней стадией фиброза [12]
миРНК-142-3p	Повышается ((0,81 ± 0,21); p = 0,03) в результате долгосрочного (6 мес) воздействия окружающей среды — загрязнения воздуха твердыми частицами, например силикомарганца [36]. Связано с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью
миРНК-143	Значительно повышается при хроническом гепатите С как с ранней, так и поздней стадией фиброза [12]. Могут быть специфическими биомаркерами выявления поздней стадии фиброза печени
миРНК-145-5p	Антиатеросклеротического действия. Повышаются их транскрипционные градиенты у пациентов с высокой степенью уязвимости бляшек, как оценивали по наличию тонких фиброатером [20]
миРНК-146a	Усиливают свою активность при взаимодействии с эндотелиальными клетками во время ангиогенеза [32]. Их поставка с E-селектин-меченного вектора в воспаленный эндотелий, покрывающий атеросклеротические бляшки, ингибирует развитие эндотелиального воспаления и атеросклероза [28]
миРНК-146a-5p/ IRAK1	У людей ген IRAK1 кодирует ИЛ-1-связанную киназу 1. Маркер старения эндотелиальных клеток, что характеризуется приобретением ассоциированного со старением секреторного фенотипа, воспалительным механизмом старения [33]
миРНК-150-3p	Индукцированные провоспалительным цитокином — ФНО-α, играют ключевую роль в подавлении остеогенной дифференциации посредством снижения β-катенина, транскрипционного коактиватора, способствующего формированию кости [42]
миРНК-150-5p	Повышается ((0,90 ± 0,24); p = 0,02) в результате долгосрочного (1 год) воздействия окружающей среды, загрязнения воздуха твердыми частицами, например силикомарганца [36]. Связано с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью
miR-181a, миРНК-181a	Регулятор экспрессии гена sirtuin 1 (SIRT1) в скелетных мышцах, экспрессия миРНК-181a и функционирование ее гена-мишени нарушаются в скелетных мышцах старых мышей [39]
миРНК-181b	Их поставка с E-селектин-меченного вектора в воспаленный эндотелий, покрывающий атеросклеротические бляшки, ингибирует развитие эндотелиального воспаления и атеросклероза [28]
миРНК-181c-5p	Повышается в результате антихеликобактерной терапии (ликвидация бактерий <i>H. pylori</i>) в слизистой оболочке желудка, модулирует экспрессию цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-12α и ИЛ-2) [38]
миРНК-182 (miR-182)	Дифференциация, развитие и функционирование клеток и тканей [8]. Дисрегуляция miR-182 связана с возникновением и развитием многих заболеваний, таких как ретинопатия, аутоиммунные заболевания, рак, ожирение и диабет. Высоко экспрессируется во многих клетках и тканях, в том числе остеобластах, лимфоцитах, адипоцитах, сетчатке, внутреннем ухе и пр.
миРНК-183/96/182 кластеру	
миРНК-186-5p	Их уровни значительно увеличены в плазме крови на ранней стадии ОИМ [40]
миРНК-191-5p	Повышается ((1,20 ± 0,35); p = 0,02) в результате долгосрочного (1 год) воздействия окружающей среды — загрязнения воздуха твердыми частицами, например силикомарганца [36]. Связано с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью
миРНК-195b	Может играть решающую роль в развитии и прогрессировании диабетической кардиомиопатии, возможно, через снижение экспрессии SMAD7 и модуляции трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β)/SMAD пути [5]
миРНК-196a/b	Повышение их почечного уровня может быть новой терапевтической стратегией в лечении фиброза почек [29]
миРНК-223-3p	Повышается ((0,74 ± 0,22); p = 0,02) в результате долгосрочного (6 мес) воздействия окружающей среды — загрязнения воздуха твердыми частицами, например силикомарганца [36]. Связано с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью
miR-320c	Экспрессия повышена у пациентов с ДН по сравнению со здоровыми донорами и больными СД 2 типа [6]. Экспрессия коррелирует с уровнем микроальбуминурии (МАУ). Нарушение содержания миРНК-320c может оказывать влияние на ТФР-β-сигнальный путь с участием тромбоспондина 1 и является новым маркером прогрессирования заболевания
миРНК-325	
миРНК-328	Значительно повышается при хроническом гепатите С как с ранней, так и поздней стадией фиброза [12]
миРНК-346	Увеличивается в результате острого воздействия высокого содержания жира [4]
миРНК-349	Значительно повышается при хроническом гепатите С как с ранней, так и поздней стадией фиброза [12]
миРНК-370	Уровни их экспрессии значительно повышены в печени у мышей с СД 2 типа, могут участвовать в развитии диабетических липидных нарушений [47]

Название миРНК	Функциональная роль
миРНК-370-3р	Повышается в результате антихеликобактерной терапии (ликвидация бактерий <i>H. pylori</i>) в слизистой оболочке желудка, модулирует экспрессию цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12 α и ИЛ-2) [38]
миРНК-371b-5р	Экспрессия повышена у пациентов с ДН по сравнению со здоровыми донорами и больными СД 2 типа [6]
миРНК-375	Повышается в результате антихеликобактерной терапии в слизистой оболочке желудка, модулирует экспрессию цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12 α и ИЛ-2) [38]
миРНК-455-5р, миРНК-455-3р	Вместе с генами IRF2 и CIDEВ и вместе с их генами-мишенями проопиомеланокортином (ПОМС), TLR4 и calreticulin (CALR) участвуют в прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС) [44]
миРНК-487b	Участвуют в регуляции гомеостаза макрофагов и их активации с участием ИЛ-33-транскриптов [43]. Связывается с 3'-нетранслируемой областью ИЛ-33. Может подавить уровни мРНК и белка ИЛ-33 во время дифференциации макрофагов из костного мозга, что приводит к подавлению провоспалительных медиаторов
миРНК-504	Содержание миРНК-504 и ее гена-хозяина FGF13 значительно увеличиваются в аорте мышей с СД 2 типа [35]. Сигнальный адаптер GRB10 и фактор транскрипции EGR2 являются мишенями миРНК-504 и могут регулировать передачу сигналов фактора роста
миРНК-517b миРНК-517c	Уменьшается в результате острого воздействия высокого содержания жира [4]
миРНК-572	
миРНК-638	
миРНК-1227-5р миРНК-1234-5р	Экспрессия повышена у пациентов с ДН по сравнению со здоровыми донорами и больными СД 2 типа [6]
миРНК1257	Вместе с генами IRF2 и CIDEВ и их генами-мишенями ПОМС, TLR4 и CALR участвуют в прогрессировании ИБС [44]
миРНК-1915-5р миРНК-2861	Экспрессия повышена у пациентов с ДН по сравнению со здоровыми донорами и больными СД 2 типа [6]
миРНК-4259	Увеличивается в результате острого воздействия высокого содержания жира [4]
миРНК-4270 миРНК-4739 миРНК-4778-5р	Экспрессия повышена у пациентов с ДН по сравнению со здоровыми донорами и больными СД 2 типа [6]
миРНК-6068	Экспрессия повышена у пациентов с ДН по сравнению со здоровыми донорами и больными СД 2 типа [6]. Экспрессия коррелирует с уровнем МАУ
миРНК-6126	Экспрессия повышена у пациентов с ДН по сравнению со здоровыми донорами и больными СД 2 типа [6]

денной иммунной защиты и развитию провоспалительных реакций. ИЛ-33 непосредственно стимулирует активацию макрофагов костного мозга путем повышения экспрессии провоспалительных цитокинов (главных комплексов гистосовместимости классов I, II, CD80/CD86), а не индуцибельной NO-синтазы. Взаимодействие макрофагов из костного мозга с TLR4, липополисахаридом снижает экспрессию миРНК-487b, увеличивает уровень ИЛ-33-транскриптов и индуцирует продукцию провоспалительных медиаторов (например индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), ИЛ-1 β , ИЛ-6, и ФНО- α).

МиРНК обнаружены в костных клетках [42]. Недавние исследования миРНК-182 обратили особое внимание на их роль в дифференциации, развитии и функциональном содержании в клетках и тканях [8].

Роль миРНК в старении организма

Общей характеристикой старения является нарушение гомеостаза между ростом и атрофией

скелетных мышц, что приводит к потере мышечной массы и функции, саркопении, снижению качества жизни пожилых людей [39]. Старение связано с изменениями транскриптома и протеома в скелетных мышцах. МиРНК являются новыми регуляторами экспрессии генов, модулирующих развитие скелетных мышц и гомеостаз. С возрастом в скелетных мышцах нарушается экспрессия многочисленных миРНК. Учитывая, что одна миРНК может одновременно влиять на несколько сигнальных путей, миРНК считают мощными модуляторами патофизиологических изменений, происходящих в процессе старения. МиРНК-181a определена как регулятор экспрессии гена SIRT1 в скелетных мышцах и экспрессии миРНК-181a, и функционирование ее гена-мишени нарушается в скелетных мышцах старых мышей.

Старение эндотелиальных клеток характеризуется приобретением ассоциированного со старением секреторного фенотипа, воспалительным механизмом старения [33]. Предотвраще-

ние реализации этого фенотипа может замедлить скорость старения и прогрессирование возрастных заболеваний. Новые маркеры физиологического и «воспалительного» механизма старения включают как ИЛ-6, связанную со старением β -галактозидазу, p16/INK4a, ингибитор активатора плазминогена 1, эндотелиальную NOS, так и миРНК-146a-5p/IRAK1 и миРНК-126-3p/SPRED1.

МиРНК в сердечно-сосудистой биологии

Исследования последних 20 лет посвящены функционированию миРНК в сердечно-сосудистой биологии (например регуляции сердечно-сосудистой системы, клеточной дифференциации, роста, пролиферации и апоптоза), и решающая роль отведена борьбе с ССЗ, что позволило продемонстрировать потенциал этих малых молекул в качестве терапевтических мишеней и/или лекарственных средств для ССЗ [14]. Данные последних исследований свидетельствуют, что сверхэкспрессия конкретных миРНК оценивается как новый подход в диагностике и лечении ССЗ [10]. Циркулирующие миРНК рассматриваются как перспективные биомаркеры ССЗ [41]. Новые данные раскрывают миРНК как новые мишени и/или регуляторы сердечно-сосудистых препаратов, что открывает новые возможности для исследований в разработке новых лекарственных средств [14]. Накоплены знания о потенциальных применениях миРНК в терапии ССЗ, в том числе ишемии миокарда, гипертрофии сердца/сердечной недостаточности, при интерстициальном фиброзе, аритмии, диабете, гипертонии и в обнаружении наркотиков.

Выявлено, что гены IRF2, CIDEВ и миРНК-455-5p, миРНК-455-3p, миРНК-1257 вместе с их генами-мишенями POMC, TLR4 и CALR участвуют в прогрессировании ИБС [44].

Корреляционный анализ показывает значимое снижение систолического артериального давления 21,1 мм рт. ст. и увеличение экспрессии миРНК-133a ($p < 0,001$) после 6-месячной почечной симпатической денервации ($n = 90$) [9]. Эффект такой денервации на экспрессию миРНК-133a значительно больший у пациентов с высоким риском развития гипертонической болезни и отражает процессы обратного ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

С повышенным риском развития сердечной недостаточности, одной из ведущих медицинских причин смертности во всем мире, связана патологическая гипертрофия кардиомиоцитов [23]. МиРНК вовлечены в патологическое ремоделирование сердца. У мышей с сердечной недо-

статочностью (через 8 нед после операции поперечного сужения аорты) с функционированием сердца тесно связана экспрессия миРНК-99a. МиРНК-99a негативно регулирует физиологическую гипертрофию.

С сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью тесно связано загрязнение воздуха твердыми частицами [36]. Регуляция генов с помощью миРНК, которые передаются между клетками внеклеточными везикулами, может играть важную роль в индуцировании сердечно-сосудистого риска. В результате оценки краткосрочного (1 день), средней длительности (1 нед и 1 мес) и долгосрочного (3 мес, 6 мес и 1 год) влияния факторов окружающей среды обнаружена значительная связь между долгосрочным действием и уровнями нескольких миРНК, циркулирующих в сыворотке крови. В результате 6 мес воздействия окружающей среды повышались уровни миРНК-126-3p ($(0,74 \pm 0,21)$; $p = 0,02$), миРНК-19b-3p ($(0,52 \pm 0,15)$; $p = 0,02$), миРНК-93-5p ($(0,78 \pm 0,22)$; $p = 0,02$), миРНК-223-3p ($(0,74 \pm 0,22)$; $p = 0,02$) и миРНК-142-3p ($(0,81 \pm 0,21)$; $p = 0,03$), через 1 год — уровни миРНК-23a-3p ($(0,83 \pm 0,23)$; $p = 0,02$), миРНК-150-5p ($(0,90 \pm 0,24)$; $p = 0,02$), миРНК-15a-5p ($(0,70 \pm 0,21)$; $p = 0,02$), миРНК-191-5p ($(1,20 \pm 0,35)$; $p = 0,02$) и let-7a-5p ($(1,42 \pm 0,39)$; $p = 0,02$). При этом влияние одного из загрязнителей — силикомарганца — определялось несколькими ключевыми путями, связанными с ССЗ, включая окислительный стресс, воспаление и атеросклероз. Дальнейшие исследования должны подтвердить эти важные результаты на более крупных и различных группах населения.

Многочисленные исследования показали последствия длительного воздействия на сердечно-сосудистую систему высокого содержания жира или западных диет [4]. Острое воздействие высокого содержания жира влияет на митохондриально-зависимую функцию тромбоцитов. Изучение влияния высокого содержания жира на профиль транскриптов позволило выявить увеличение миРНК-4259 и миРНК-346, в то время как содержание миРНК-517b и миРНК-517c уменьшилось.

Изучение дифференцированно выраженных миРНК в кардиомиоцитах взрослых крыс при морфин-обусловленной кардиопротекции с использованием микрочипов миРНК показало, что кардиомиоциты взрослых крыс защищены от гипоксии/реоксигенации за счет уменьшения повреждения и гибели клеток [15]. Данные с микрочипов миРНК показали, что в общей сложности 39 миРНК дифференцированно выражены после лечения. Нокдаун miR-133b-5p

блокирует морфин-опосредованную кардиопротекцию за счет снижения уровня миРНК-133b-5p при одновременном повышении экспрессии мРНК и белка FAS.

МиРНК может регулировать взаимодействие между периваскулярными и эндотелиальными клетками во время ангиогенеза [32]. В настоящее время молекулярная медицина изучает изменения в геномной экспрессии и регуляции основного атеросклеротического процесса, открывает новые возможности для обнаружения новых диагностических биомаркеров и терапевтических средств лимитирования процесса заболевания [10]. МиРНК — мощные регуляторы трансляции белка, регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, их циркулирующие уровни отражают патофизиологически соответствующие процессы в атеросклеротически пораженной коронарной артериальной стенке [20].

Ингибитор пан-гистондеацетилазы (HDAC) трихостатин А (TSA) может глубоко изменять экспрессию генов сердца, нормализовать ИЛ-18-индуцированную гипертрофию сердца [28]. Лечение трихостатином А приводит к изменению экспрессии ряда миРНК, всеобъемлющее действие трихостатина А (т. е. ингибирование клеточного деления) в клетках H9c2 достигнуто с помощью миРНК-129-5p. С использованием миРНК ПЦР показано, что в H9c2-клетках, подвергнутых воздействию трихостатина А, и в течение 6 и 24 ч наблюдается дифференциальная экспрессия миРНК19 и 16 соответственно. При инкубации H9c2 клеток в среде, содержащей 100 нМ трихостатина А, наблюдается быстрая и надежная индукция миРНК-129-5p. Усиленная экспрессия миРНК-129-5p также наблюдается в сердцах трихостатина А-обработанных мышей. Индукция миРНК-129-5p в клетках H9c2 сопровождается снижением экспрессии ее прямой цели, циклин-зависимой киназы 6, которая является ключевым регулятором клеточного цикла.

Следует отметить, что в настоящее время остаются не до конца понятными механизмы восстановления сердца после ИМ [45]. Экзосомы, высвобождаемые из большинства клеток, служат для обеспечения межклеточного и тканевого уровней связи. Клетки могут упаковать белки и РНК в экзосомы и секретировать их в клетки-реципиенты, регулируя экспрессию генов в этих клетках. Экзосомы из кардиомиоцитов могут подвергаться трансфекции (процесс введения нуклеиновой кислоты в клетки человека и животных невирусным методом) эндотелиальные клетки, стволовые клетки, фибробласты и

гладкомышечные клетки, индуцируя клеточные изменения. А экзосомальная миРНК опосредует процессы восстановления тканей сердца после ИМ. Уровни миРНК-19b-3p и миРНК-134-5p в плазме крови достигают пика экспрессии сразу после ОИМ, в то время как миРНК-186-5p достигает пика экспрессии через 4 ч после ОИМ [41]. Кроме того, все три миРНК положительно коррелируют с уровнем сердечного тропонина I (сTnI). Пик для сTnI — 8 ч после ОИМ. Показано, что каждый одиночный показатель миРНК имеет значительную эффективность диагностики для прогнозирования ОИМ. Объединение всех трех миРНК повышает эффективность различения пациентов с ОИМ и контрольной группы. Обнаружено, что гепарин и лекарства для ОИМ не влияют на экспрессию этих циркулирующих миРНК.

Следует также отметить, что значимыми для сердечных больных являются потери кардиомиоцитов после ИМ, поэтому значительные усилия исследований прилагаются к изучению трансдифференциации одного типа клеток в другой, и привлекает внимание вариант аутогенного их источника [38]. С использованием факторов транскрипции миРНК повышается выживание больных, хотя эпигенетические модификации имеют низкую эффективность.

МиРНК-208a представляет собой кардиоспецифичный маркер ишемического повреждения [1]. Повреждение миокарда, вызванное 30-минутной ишемией и следующей за ней 90-минутной реперфузией, приводит к существенному повышению (в 20 раз) ее уровня в циркуляции. Специфичная для эндотелиальных клеток миРНК-126 регулирует процесс ангиогенеза после ИМ. МиРНК-208a и миРНК-208b участвуют в реакции кардиомиоцитов на повреждение и связаны с развитием гипертрофии и фиброза. МиРНК-21 влияет на гипертрофию кардиомиоцитов и пролиферацию фибробластов крыс после ИМ. Уровень этой миРНК снижается в области инфаркта и повышается в пограничной зоне в первые часы после ИМ. Отмечают, что повышение уровней миРНК в ответ на ишемию является органоспецифичным, так как инфаркт почки приводит к повышению в плазме крови специфичной для почки миРНК-10a, но не кардиоспецифичной миРНК-208a. Специфичная для мышц миРНК-1 является одной из самых распространенных миРНК в клетках сердца. На модели ИМ у крыс уровень миРНК-1 в сыворотке повышается в 200 раз через 6 ч после ИМ и возвращается к первоначальному уровню через 3 дня. Более того, уровень миРНК-1 положительно коррелирует с размером инфаркта.

МиРНК при заболеваниях легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующим и в основном необратимым ограничением воздушного потока [18]. ХОБЛ является одной из наиболее распространенных причин смерти во всем мире. Патогенез ХОБЛ многофакторный в плане генетики и факторов окружающей среды. Исследование экспрессии миРНК-16, миРНК-17, миРНК-29с, миРНК-92, миРНК-125, миРНК-126, миРНК-146, миРНК-155, миРНК-181, миРНК-122 в общем количестве миРНК с использованием метода ПЦР real time позволило выявить, что экспрессия этих миРНК у здоровых лиц и больных ХОБЛ отличается. Обнаружено, что уровни миРНК-29с ($p = 0,043$) и -126 ($p = 0,012$) значительно отличаются по сравнению с контрольной группой, кроме того, экспрессия миРНК-92 снижается на стадии II, а изменений среди других миРНК не наблюдается. Экспрессия миРНК-29с и миРНК-126 значительно отличается на стадии III, и только экспрессия миРНК-126 — на стадии IV. Оценка миРНК может быть полезной для диагностики и прогноза течения заболевания.

Идиопатический легочный фиброз (IPF) представляет собой хроническое, прогрессирующее и обычно летальное фиброзное заболевание легких с недостаточно известной этиологией патогенеза [22]. Содержание 7 миРНК значительно уменьшается в легких пациентов с IPF, и содержание миРНК-130b-3p — самое высокое в сети миРНК-мРНК. Инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) — мишень гена миРНК-130b-3p в эпителии. МиРНК-130b-3p тормозит в эпителии индуцированную экспрессию коллагена I и усиливает пролиферационную и миграционную способность фибробластов в системе совместного культивирования, имитирующей действие экзогенного ИФР-1 на фибробласты. Нейтрализация ИФР-1 антителами значительно снижает модулирующие эффекты миРНК-130b-3p. Деактивация миРНК-130b-3p способствует активации фибробластов и дисрегуляции эпителиально-мезенхимальных перекрестных помех путем стимулирования секреции ИФР-1 из эпителия легких, что указывает на ключевую регуляторную роль этой миРНК в предотвращении фиброза легких.

МиРНК при патологии печени и желудочно-кишечного тракта

МиРНК являются перспективными, клинически полезными биомаркерами безалкогольной жировой болезни печени, гепатоцеллюлярной карциномы. Наиболее высокий уровень экспрес-

сии миРНК в печени людей и мышей принадлежит миРНК-122, которая в образцах печени крупного рогатого скота является третьей среди наиболее распространенных [2]. В печени быка наиболее обильная миРНК — миРНК-143 — составляет 20 % от общего числа выраженных миРНК (идентифицировано 305 миРНК крупного рогатого скота).

Фиброз печени характеризуется избыточным накоплением внеклеточного матрикса, что происходит за счет активации звездчатых клеток печени (синонимы: клетки Ито, жирозапасающие клетки, липоциты) [12]. МиРНК может регулировать активацию звездчатых клеток печени путем воздействия на сигнальные пути. Анализ 6 главных миРНК, т. е. миРНК-138, миРНК-140, миРНК-143, миРНК-325, миРНК-328 и миРНК-349, с помощью ПЦР-обратной транскрипции позволил выявить, что при хроническом гепатите С, как с ранней, так и поздней стадией фиброза, циркулирующие уровни 6 основных миРНК значительно выше, чем в контрольной группе. ПЦР-анализ показал, что чувствительность и специфичность миРНК-138 на ранней стадии фиброза — 89,3 и 71,43 % соответственно. На поздней стадии чувствительность и специфичность миРНК-138 — 89,3 и 93,02 %, соответственно, в то время как для миРНК-143 — 75,0 и 88,4 % соответственно.

H. pylori вызывает хроническое воспаление желудка, что способствует развитию канцерогенеза, и их ликвидация может предотвратить злокачественную трансформацию [37]. МиРНК принимают участие в патологическом процессе, вызванном *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, модулируют экспрессию цитокинов в результате антихеликобактерной терапии. Инфекция *H. pylori* приводит к повышению содержания ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12 α , ИЛ-2 и снижению миРНК. Ликвидация бактерий снижает экспрессию ФНО- α и ИЛ-6, и повышает содержание рецептора II ТФР- β (TGFBRII) и миРНК (миРНК-103a-3p, миРНК-181C-5p, миРНК-370-3p, миРНК-375, исключая миРНК-223-3p).

Кишечник представляет собой самый крупный и наиболее сложный орган иммунной системы, в котором взаимодействуют многочисленные иммунные и эпителиальные клетки, синантропные микробиоты и внешние антигены, что способствует установлению гомеостатического или патологического состояния [19]. Механизмы, которые поддерживают гомеостаз кишечника, являются ключевыми в поддержании здоровья кишечника. Кишечные эпителиальные клетки создают платформу для взаимодействия в слизистой оболочке между иммунными клетками и

полостными стресс-индукторами. Решающее значение в патогенезе кишечной травмы имеют активные формы кислорода (ROS), генерация и массивный эпителиальный апоптоз [40]. При этом малые РНК, такие как миРНК, осуществляют патофизиологическую регуляцию генов [19]. Известно, что SIRT1-опосредованный антиоксидантный путь нарушен в кишечнике после ишемии/реперфузии (I/R). Исследование потенциальной роли SIRT1-таргетинга (нацеливания) миРНК в регуляции накопления ROS и апоптозе в кишечнике мышей после I/R позволило выявить, что SIRT1 репрессирован во время ранней реперфузии [40]. Эта репрессия приводит к накоплению ROS и апоптозу в кишечнике. С использованием анализов биоинформатики и ПЦР в реальном времени показано, что содержание миРНК-34а-5р и миРНК-495-3р значительно увеличено среди 41 предполагаемых миРНК, которые могут влиять на таргетинг SIRT1. Ингибирование миРНК-34а-5р, но не miR-495-3р, уменьшает травмирование кишечника, нанесенное I/R, подавляя повышение уровня p66shc, снижение MnSOD и активацию каспазы-3 в пробирке и в естественных условиях. Кроме того, снижается системное повреждение, о чем свидетельствует уменьшение высвобождения воспалительных цитокинов, смягчается поражение легких и печени, улучшается выживаемость. Интересно, что SIRT1 играет незаменимую роль в защите, обеспечиваемой за счет ингибирования миРНК-34а-5р. Это доказывает участие миРНК в регуляции окислительного стресса и апоптоза при I/R в кишечнике.

МиРНК при сахарном диабете и патологии почек

МиРНК участвуют в патофизиологии многих заболеваний почек [7]. Органоспецифические миРНК играют существенную роль в поддержании нормальной функции органа [29]. Оценка геномного профиля экспрессии миРНК в 14 органах мышей позволила обнаружить, что миРНК-196а и миРНК-196b избирательно экспрессируются в почках, у 74,37 % — миРНК-196а и 73,19 % — миРНК-196b. Преобладающая экспрессия миРНК-196а/б в мышинной и человеческой почках, особенно в клубочках и трубчатом эпителии, подтверждена с помощью количественной ПЦР и гибридизации. Во время односторонней обструкции мочеточника (ООМ) мыши, индуцированного фиброза почек, почечные уровни миРНК-196а/б быстро снижаются. До или вскоре после ООМ значительно подавляется доставка миРНК-196а/б-экспрессирующими плазмидами. Истощение почечных

миРНК-196а/б существенно усугубляет ООМ-индуцированный фиброз почек. Дополнительно определен рецептор II ТФР-β в качестве общей цели миРНК-196а и миРНК-196b.

МиРНК могут участвовать в развитии диабетических липидных нарушений [47]. Уровни экспрессии миРНК-370, как и SREBF1 (Sterol regulatory element-binding transcription factor 1), и домена FAS-1 (fasciclin), значительно повышены в печени у мышей с СД 2 типа. Салидрозид (известный антиоксидантными эффектами и признанный в лечении диабета) может уменьшить экспрессию миРНК-370 у мышей с СД 2 типа, особенно в первичных гепатоцитах. Он влияет на метаболизм липидов в печени. Гипогликемические эффекты салидрозида демонстрируют при измерении уровня глюкозы в крови натошак инсулин-сенсibiliзирующими эффектами, а также при тестировании пероральной толерантности к глюкозе.

Экспрессия миРНК при СД 2 типа коррелирует с возрастом/ожирением /длительностью заболевания напрямую, а косвенно — с остротой зрения ($p < 0,05$) [31]. В общей сложности идентифицированы 14 миРНК, связанных с наличием, патогенетическими механизмами и факторами риска прогрессирования диабетической ретинопатии. Предлагают использовать слезы как источник генетической информации для диагностики. Конкретные миРНК, участвующие в развитии диабетической ретинопатии и/или прогрессии, могут быть использованы в качестве молекулярных биомаркеров и для разработки терапевтических подходов.

СД ускоряет проявление проатерогенных и провоспалительного фенотипов гладкомышечных клеток сосудов (VSMC) [35]. Опыт показывает, что ключевую роль в функциях VSMC играют миРНК. Профилирование миРНК в VSMC мышей, больных диабетом, и исследование их роли в дисфункции VSMC позволили показать, что содержание миРНК-504 и ее гена-хозяина FGF13 значительно увеличивается в аорте мышей с СД 2 типа. МиРНК-504, сигнальный адаптер GRB10 и фактор транскрипции EGR2 могут регулировать передачу сигналов фактора роста. Экспериментально подтверждено, что GRB10 и EGR2 являются новыми мишенями миРНК-504. Ориентация на такие механизмы предлагает новые терапевтические стратегии для лечения осложнений диабета.

МиРНК-195b может играть решающую роль в развитии и прогрессировании диабетической кардиомиопатии, возможно, через снижение экспрессии SMAD7 и модуляции ТФР-β/SMAD пути [5]. SMAD7 может быть целевым геном миРНК-195.

МиРНК играют важную роль в патогенезе ДН [6]. МиРНК в моче находятся в стабильной форме, упакованы во внеклеточные везикулы (преимущественно экзосомы). Исследование мочевой экзосомальной миРНК, полученной от 8 здоровых, 8 пациентов с СД 2 типа и 8 пациентов с ДН II типа, с использованием Agilent's миРНК-микрочипов позволило выявить, что у пациентов с ДН по сравнению со здоровыми донорами и больными СД 2 типа экспрессия 14 миРНК (миРНК-320с, миРНК-6068, миРНК-1234-5р, миРНК-6133, миРНК-4270, миРНК-4739, миРНК-371b-5р, миРНК-638, миРНК-572, миРНК-1227-5р, миРНК-6126, миРНК-1915-5р, миРНК-4778-5р и миРНК-2861) повышена, тогда как экспрессия миРНК-30d-5р и миРНК-30e-5р подавляется. Большинство нерегулируемых миРНК вовлечены в прогрессирование заболеваний почек. Нарушение содержания мочевой экзосомальной миРНК наблюдается у пациентов с ДН, МАУ, но не с нормоальбинурией. ПЦР-анализ наиболее выраженных миРНК в мочевых экзосомах пациентов с ДН, миРНК миРНК-320с и миРНК-6068 показал корреляцию экспрессии миРНК и уровней МАУ.

Конфликта интересов нет.

Список литературы

1. Федоров А.В., Минасян С.М., Костарева А.А. и др. Повышение уровня микроРНК-208а в цельной крови после ишемии-реперфузии миокарда у крыс // Региональное кровообращение и микроциркуляция.— 2012.— Т. 11, № 2.— С. 66—71.— www.microcirculation.ru
2. Al-Husseini W., Chen Y., Gondro C. et al. Characterization and profiling of liver microRNAs by RNA-sequencing in cattle divergently selected for residual feed intake // Asian-Australas J. Anim. Sci.— 2015.— Dec. 15.— Doi: 10.5713/ajas.15.0605.
3. Aw S.S., Tang M.X., Teo Y.N., Cohen S.M. A conformation-induced fluorescence method for microRNA detection // Nucleic Acids Res.— 2016.— pii: gkw108.
4. Beaulieu L.M., Vitseva O., Tanriverdi K. et al. Platelet functional and transcriptional changes induced by intralipid infusion // Thromb. Haemost.— 2016.— Vol. 115, N 6.
5. Biao K., Dongli S., Tao R., Guohui Z. Inhibition of microRNA195 attenuates high-glucose induced neonatal cardiomyocytes hypertrophy in vitro // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.— 2015.— Vol. 43, N 8.— P. 712—717.
6. Delić D., Eisele C., Schmid R. et al. Urinary Exosomal miRNA Signature in Type II Diabetic Nephropathy Patient // PLoS One.— 2016.— Vol. 11, N 3.— e0150154.— Doi: 10.1371/journal.pone.0150154. eCollection 2016.
7. Denby L., Baker A.H. Targeting non-coding RNA for the therapy of renal disease // Curr. Opin. Pharmacol.— 2016.— Vol. 27.— P. 70—77.— Doi: 10.1016/j.coph.2016.02.001.
8. Dong M.J., Xiao T., Meng W., Hu F. Research progress in the function of microRNA-182 // Sheng Li Xue Bao.— 2016.— Vol. 68, N 1.— P. 107—113.
9. Dörr O., Liebetrau C., Möllmann H. et al. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Specific MicroRNAs as an Indicator of Reverse Remodeling Processes in Hypertensive Heart Disease // J. Clin. Hypertens (Greenwich).— 2016.— Doi: 10.1111/jch.12797.
10. Duggal B., Gupta M.K., Naga S.V. Prasad Potential role of MicroRNAs in cardiovascular disease: Are they up to their hype? // Curr. Cardiol. Rev.— Vol. 12 (4).— P. 304—310.
11. Duggal B., Yi B., Ma R. et al. CRISPR/cas9, a novel genomic tool to knock down microRNA in vitro and in vivo // Sci. Rep.— 2016.— Vol. 6.— P. 22312.— Doi: 10.1038/srep22312.
12. El-Ahwany E., Nagy F., Zoheiry M. et al. Circulating miRNAs as Predictor Markers for Activation of Hepatic Stellate Cells and Progression of HCV-Induced Liver Fibrosis // Electron. Physician.— 2016.— Vol. 8, N 1.— P. 1804—1810.— Doi: 10.19082/1804. eCollection 2016.
13. Garo L.P., Murugaiyan G. Contribution of MicroRNAs to autoimmune diseases // Cell Mol. Life Sci.— 2016.— Mar. 4.
14. Hang P., Guo J., Sun C., Du Z. MicroRNAs as Candidate Drug Targets for Cardiovascular Diseases // Curr. Drug. Targets.— 2016.— Feb. 29.
15. He S.F., Zhu H.J., Han Z.Y. et al. MicroRNA-133b-5p Is Involved in Cardioprotection of Morphine Preconditioning in Rat Cardiomyocytes by Targeting Fas // Can. J. Cardiol.— 2015.— Oct. 30.— pii: S0828-282X(15)01544-5.— Doi: 10.1016/j.cjca.2015.10.019.
16. Huntley R.P., Sitnikov D., Orlic-Milacic M. et al. Guidelines for the functional annotation of microRNAs using the Gene Ontology // RNA.— 2016.— Vol. 22 (5).— P. 667—676.
17. Juanchich A., Kim N., Kogan F.J. Slack Cis-acting elements in its 3' UTR mediate post-transcriptional regulation of KRAS // Oncotarget.— 2016.— Vol. 7 (11).— P. 11770—11784.— Doi: 10.18632/oncotarget.7599.
18. Kara M., Kirkil G., Kalemci S. Differential Expression of MicroRNAs in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Adv. Clin. Exp. Med.— 2016.— Vol. 25, N 1.— P. 21—26.— Doi: 10.17219/acem/28343.
19. Lee J., Park E.J., Kiyono H. MicroRNA-orchestrated pathophysiologic control in gut homeostasis and inflammation // BMB Rep.— 2016.— Feb. 29.— pii: 3501.
20. Leistner D.M., Boeckel J.N., Reis S.M. et al. Transcoronary gradients of vascular miRNAs and coronary atherosclerotic plaque

Нарушение содержания миРНК-320с может оказывать влияние на ТФР-β-сигнальный путь с участием тромбоспондина 1 и является новым маркером прогрессирования заболевания.

Таким образом, миРНК обладают обширным потенциалом в качестве биомаркеров и новых мишеней для лечения. Последние исследования нацелены на раскрытие механизмов действия миРНК, совершенствование методов их определения, изучение роли отдельных представителей миРНК в старении организма, сердечно-сосудистой биологии, при заболеваниях легких, печени и желудочно-кишечного тракта, СД и патологии почек. Ориентация на конкретную миРНК в терапии может оказать существенное влияние на процесс болезни.

Перспективным считается внедрение биомаркеров на основе миРНК как руководства для лечения, определения индивидуального подхода и улучшения результатов терапии [34]. Наиболее перспективным с точки зрения клинического подхода является исследование мишеней миРНК.

Автор благодарит д. мед. н. Е.В. Колесникову за идею написания данной статьи.

- characteristics // *Eur. Heart J.*— 2016.— Feb. 24.— pii: ehw047.
21. Li Q., Xie J., Wang B. et al. Overexpression of microRNA-99a Attenuates Cardiac Hypertrophy // *PLoS One.*— 2016.— Vol. 11, N 2.— e0148480.— Doi: 10.1371/journal.pone.0148480. eCollection 2016.
 22. Li S., Geng J., Xu X. et al. miR-130b-3p Modulates Epithelial-Mesenchymal Crosstalk in Lung Fibrosis by Targeting IGF-1 // *PLoS One.*— 2016.— Vol. 11, N 3.— e0150418.— Doi: 10.1371/journal.pone.0150418. eCollection 2016.
 23. Lindsay C.R., Edelstein L.C. MicroRNAs in Platelet Physiology and Function // *Semin. Thromb. Hemost.*— 2016.— Mar. 7.
 24. Liu B., Childs-Disney J.L., Znosko B.M. et al. Analysis of secondary structural elements in human microRNA hairpin precursors // *BMC Bioinformatics.*— 2016.— Vol. 17, N 1.— P. 112.— Doi: 10.1186/s12859-016-0960-6.
 25. Liu B., Fang L. Identification of microRNA precursor based on gapped n-tuple structure status composition kernel // *Comput. Biol. Chem.*— 2016.— pii: S1476-9271(16)30036-6.— Doi: 10.1016/j.compbiolchem.2016.02.010.
 26. Lu T., Lin Z., Ren J. et al. The Non-Specific Binding of Fluorescent-Labeled MiRNAs on Cell Surface by Hydrophobic Interaction // *PLoS One.*— 2016.— Vol. 11, N 3.— e0149751.— Doi: 10.1371/journal.pone.0149751. eCollection 2016.
 27. Ma S., Tian X.Y., Zhang Y. et al. E-selectin-targeting delivery of microRNAs by microparticles ameliorates endothelial inflammation and atherosclerosis // *Sci. Rep.*— 2016.— Vol. 6.— P. 22910.— Doi: 10.1038/srep22910.
 28. Majumdar G., Raghov R. Trichostatin A induces a unique set of microRNAs including miR-129-5p that blocks cyclin-dependent kinase 6 expression and proliferation in H9c2 cardiac myocytes // *Mol. Cell. Biochem.*— 2016.— Vol. 415 (1–2)— P. 39–49.— Doi: 10.1007/s11010-016-2675-4.
 29. Meng J., Li L., Zhao Y. et al. MicroRNA-196a/b Mitigate Renal Fibrosis by Targeting TGF- β Receptor 2 // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2016.— Mar 3.— pii: ASN.2015040422.
 30. Ouimet M., Hennessy E.J., van Solingen C. et al. miRNA Targeting of Oxysterol-Binding Protein-Like 6 Regulates Cholesterol Trafficking and Efflux // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2016.— Mar. 3.— pii: ATVB.AHA.116.307282.
 31. Pinazo-Durán M.D., Zanón-Moreno V., Lleó-Perez A. et al. Genetic systems for a new approach to risk of progression of diabetic retinopathy // *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.*— 2016.— Mar. 3.— pii: S0365-6691(16)00049-6.— Doi: 10.1016/j.oftal.2016.01.016.
 32. Pitzler L., Auler M., Probst K. et al. miR-126-3p promotes matrix-dependent perivascular cell attachment, migration and intercellular interaction // *Stem Cells.*— 2016.— Mar 2.— Doi: 10.1002/stem.2308.
 33. Praticchizzo F., Giuliani A., Recchioni R. et al. Anti-TNF- α treatment modulates SASP and SASP-related microRNAs in endothelial cells and in circulating angiogenic cells // *Oncotarget.*— 2016.— Mar. 2.— Doi: 10.18632/oncotarget.7858.
 34. Ramanathan S., Ajit S.K. MicroRNA-Based Biomarkers in Pain // *Adv. Pharmacol.*— 2016.— Vol. 75.— P. 35–62.— Doi: 10.1016/bs.apha.2015.12.001.
 35. Reddy M.A., Das S., Zhuo C. et al. Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Dysfunction Under Diabetic Conditions by miR-504 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2016.— Mar. 3.— pii: ATVB.AHA.115.306770.
 36. Rodosthenous R.S., Coull B.A., Lu Q. et al. Ambient particulate matter and microRNAs in extracellular vesicles: a pilot study of older individuals // *Part. Fibre. Toxicol.*— 2016.— Vol. 13, N 1.— P. 13.— Doi: 10.1186/s12989-016-0121-0.
 37. Rossi A.F., Cadamuro A.C., Biselli-Périco J.M. et al. Interaction between inflammatory mediators and miRNAs in Helicobacter pylori infection // *Cell Microbiol.*— 2016.— Vol. 18 (10)— P. 1444–1458.— Doi: 10.1111/cmi.12587.
 38. Rossi A.F., Holeiter M., Layland S.L., Schenke-Layland K. Cardiomyocyte generation from somatic sources - current status and future directions // *Curr. Opin. Biotechnol.*— 2016.— Vol. 40.— P. 49–55.— Doi: 10.1016/j.copbio.2016.02.014.
 39. Soriano-Arroquia A., House L., Tregilgas L. et al. The functional consequences of age-related changes in microRNA expression in skeletal muscle // *Biogerontology.*— 2016.— Feb 27.
 40. Wang G., Yao J., Li Z. et al. miR-34a-5p inhibition alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced ROS accumulation and apoptosis via activation of SIRT1 signaling // *Antioxid. Redox. Signal.*— 2016.— Vol. 24 (17)— P. 961–973.— Doi: 10.1089/ars.2015.6492.
 41. Wang K.J., Zhao X., Liu Y.Z. et al. Circulating MiR-19b-3p, MiR-134-5p and MiR-186-5p are Promising Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction // *Cell Physiol. Biochem.*— 2016.— Vol. 38, N 3.— P. 1015–1029.
 42. Wang N., Zhou Z., Wu T. et al. TNF- α -induced NF- κ B activation upregulates microRNA-150-3p and inhibits osteogenesis of mesenchymal stem cells by targeting β -catenin // *Open Biol.*— 2016.— Vol. 6, N 3.— pii: 150258.— Doi: 10.1098/rsob.150258.
 43. Xiang Y., Evers F., Herbert C. et al. MicroRNA-487b Is a Negative Regulator of Macrophage Activation by Targeting IL-33 Production // *J. Immunol.*— 2016.— Mar. 2.— pii: 1502081.
 44. Xu X., Li H. Integrated microRNA-gene analysis of coronary artery disease based on miRNA and gene expression profiles // *Mol. Med. Rep.*— 2016.— Feb. 23.— Doi: 10.3892/mmr.2016.4936.
 45. Yuan M.J., Maghsoudi T., Wang T. Exosomes Mediate the Intercellular Communication after Myocardial Infarction // *Int. J. Med. Sci.*— 2016.— Vol. 13, N 2.— P. 113–116.— Doi: 10.7150/ijms.14112. eCollection 2016.
 46. Zhang W., Wang P., Chen S. et al. Rhythmic expression of miR-27b-3p targets the clock gene Bmal1 at the posttranscriptional level in the mouse liver // *FASEB J.*— 2016.— Feb. 26.— pii: fj.201500120.
 47. Zhang X.R., Fu X.J., Zhu D.S. et al. Salidroside-regulated lipid metabolism with down-regulation of miR-370 in type 2 diabetic mice // *Eur. J. Pharmacol.*— 2016.— Mar. 3.— pii: S0014-2999(16)30122-4.— Doi: 10.1016/j.ejphar.2016.03.011.
 48. Zhao X., Yu H., Kong L. et al. High throughput sequencing of small RNAs transcriptomes in two Crassostrea oysters identifies microRNAs involved in osmotic stress response // *Sci. Rep.*— 2016.— Vol. 6.— P. 226–287.— Doi: 10.1038/srep22687.
 49. Zheng H., Dong X., Liu N. et al. Regulation and mechanism of mouse miR-130a/b in metabolism-related inflammation // *Int. J. Biochem. Cell Biol.*— 2016.— Vol. 74.— P. 72–83.— Doi: 10.1016/j.biocel.2016.02.021.
 50. Zhou L., Irani S., Sirwi A., Hussain M.M. MicroRNAs regulating apolipoprotein B-containing lipoprotein production // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2016.— Feb. 26.— pii: S1388-1981(16)30047-6.— Doi: 10.1016/j.bbailp.2016.02.020.

Л.М. Самохіна

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Функціональне значення мікроРНК у розвитку захворювань внутрішніх органів

Розглянуто останні дані, що розкривають механізми дії мікроРНК (міРНК), методи визначення, роль окремих представників міРНК в старінні організму, серцево-судинній біології, при захворюваннях легенів, печінки і шлунково-кишкового тракту, цукровому діабеті і патології нирок. Огляд включає характеристики ~70 представників міРНК, а також оцінку можливостей використання міРНК як біомаркерів прогнозування розвитку захворювань внутрішніх органів, що сприятиме індивідуальному підходу та поліпшенню результатів лікування пацієнтів.

Ключові слова: мікроРНК, методи визначення, старіння організму, захворювання легенів, серця, печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, цукровий діабет.

L.M. Samokhina

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Functional significance of microRNA in the development of internal organs diseases

The author presents review of recent data that reveal the mechanisms of miRNAs action, methods of determining, the role of individual miRNAs representatives in aging, cardiovascular biology, diseases of lung, liver and gastrointestinal tract, diabetes mellitus and pathology of kidney. The review includes peculiarities of about 70 miRNA representatives, as well the evaluation of the use of miRNAs as biomarkers for internal diseases prognosis, that can contribute to the individual approach and improvement of a patient's outcomes.

Key words: microRNA, methods of determining, aging, diseases of lung, heart, liver, kidney, gastrointestinal tract, diabetes mellitus.