

УДК 616.36/.369:577.21

DOI: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191

Абатуров О.Є., Бабиш В.Л.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

## Роль мікро-РНК при захворюваннях біліарної системи

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12(7):841-847. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191

**Резюме.** В огляді літератури подані сучасні відомості про роль мікро-РНК при захворюваннях біліарної системи. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, PИHЦ. Продемонстровані механізми утворення і дії мікро-РНК. Наведено дані наукових досліджень асоціації різних мікро-РНК із розвитком і прогресуванням захворювань біліарної системи. Розглянуто вплив урсодезоксихолевої кислоти на експресію мікро-РНК. Акцентовано увагу на терапевтичній ефективності та перевагах застосування урсодезоксихолевої кислоти при захворюваннях біліарної системи, що обумовлені впливом на активність генерації деяких мікро-РНК.

**Ключові слова:** мікро-РНК; захворювання біліарної системи; урсодезоксихолева кислота; огляд

### Актуальність

Серед хронічних захворювань органів травлення в дітей найбільш поширеними та тяжкими є хвороби біліарної системи. У структурі захворювань вказаної системи в дітей питому вагу (65–85 %) становлять функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді [1–3]. В основі патофізіології функціональних розладів біліарної системи лежать зміни гуморальної регуляції моторики жовчного міхура та сфінктера Одді, а саме порушення продукції секретину, холецистокініну [4–6]. Продукція речовин, що впливають на функціонування жовчних ходів, регулюється мікро-РНК [7–9]. Лише в останнє десятиріччя науковці почали вивчати зміни спектра експресії мікро-РНК при захворюваннях біліарної системи [10–15]. Нами не знайдено наукових робіт, що присвячені дослідженням порушення експресії мікро-РНК при функціональних розладах жовчного міхура та сфінктера Одді в дітей.

### мікро-РНК

мікро-РНК (microRNA, miRNA, miR) — малі некодуєчі молекули РНК довжиною 21–23 нукле-

отиди, що регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні шляхом РНК-інтерференції [16–20]. За офіційними даними проекту Енциклопедії елементів ДНК (GENCODE) Консорціуму міжнародного співробітництва дослідницьких груп, на сьогодні відомо 2588 мікро-РНК людини та приблизно 60 % білок-кодуєчих генів, що є мішенями для мікро-РНК [21].

### Механізм утворення мікро-РНК

Механізм дозрівання мікро-РНК відбувається в декілька етапів (рис. 1) [22–25].

Спочатку інтрон, що складається з 400 нуклеотидів, проходить транскрипцію за допомогою РНК-полімерази II (RNA polymerase II) з утворенням первинної мікро-РНК (pri- мікро-РНК, pri-microRNA, pri-miRNA, pri-miR) довжиною 60–90 нуклеотидів [22, 23]. На наступному етапі pri- мікро-РНК розпізнається та обробляється ендонуклеазою РНКазою III Drosha (double-stranded RNA-specific endoribonuclease, ribonuclease type III, nuclear) та перетворюється в незрілу мікро-РНК (pre- мікро-РНК, pre-microRNA, pre-miRNA, pre-miR), що

має вигляд дволанцюгового дуплекса з петлею [26]. За допомогою експорину-5 (exportin-5, XPO5, exp5) відбувається транспорт пре- мікро-РНК з ядра до цитоплазми, де під дією іншої ендонуклеази РНКазиди III Dicer (double-stranded RNA-specific endoribonuclease, ribonuclease type III) поділяється на дволанцюгові мікро-РНК (double-stranded RNA — dsRNA) довжиною 21–23 нуклеотиди [24].

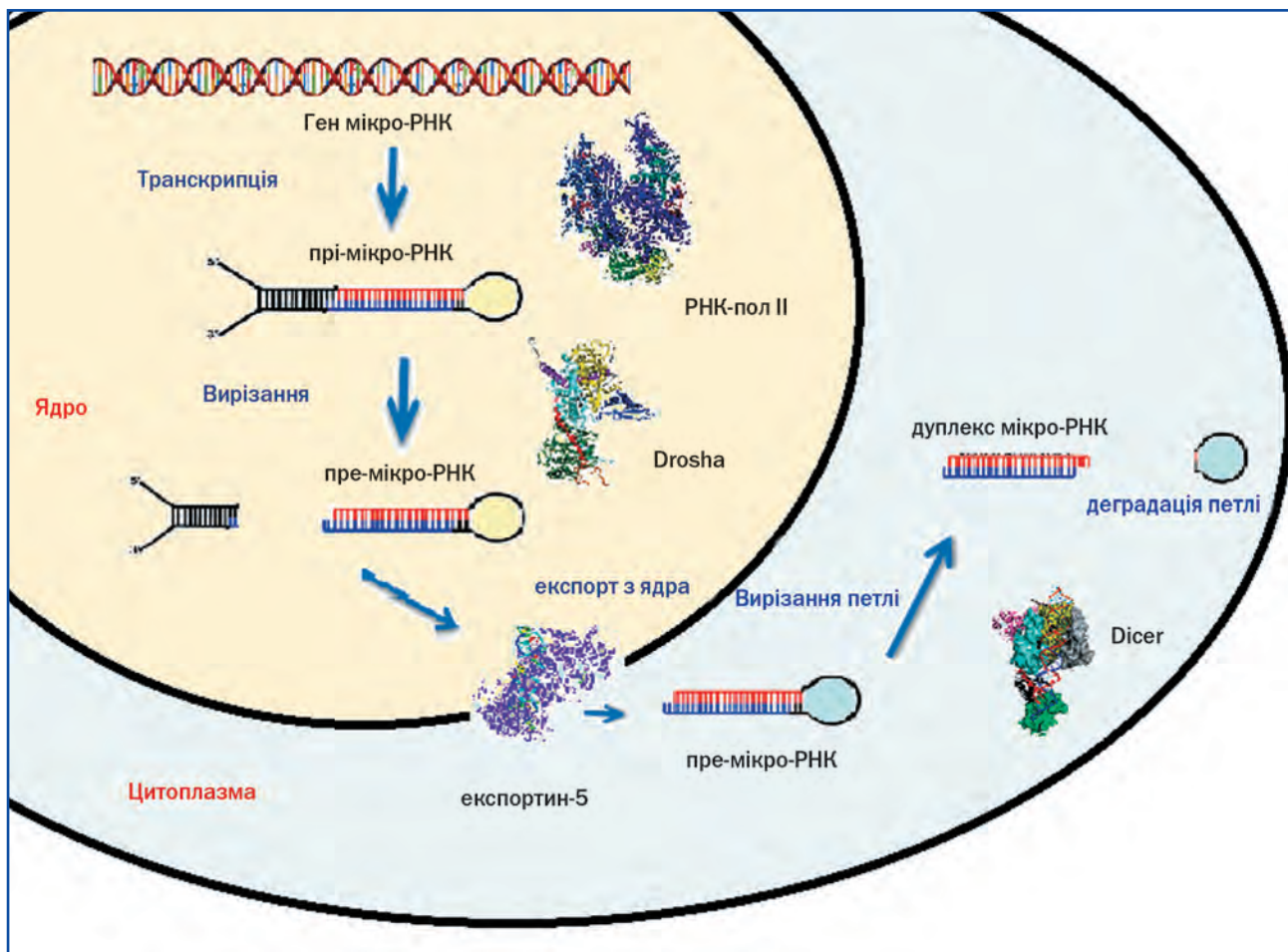
**Механізм дії мікро-РНК**

Швидкий і чутливий механізм тонкої настройки експресії генів забезпечується двома шляхами. мікро-РНК може зв'язуватися або не зв'язуватися з білковим комплексом RISC (РНК-індукований сайленсор — RNA-induced silencing complex). Результат реалізації дії зрілої мікро-РНК в RISC залежить від того, з якою нетрансльованою ділянкою цільової матричної РНК (мРНК) відбувається взаємодія (рис. 2) [17, 20, 27].

Посттранскрипційна дія мікро-РНК на експресію генів починається, коли провідний ланцюг

дволанцюгового дуплекса потрапляє до великого білкового комплексу RISC. Тільки одна нитка мікро-РНК дуплекса може бути включена в RISC [25]. При взаємодії зрілої мікро-РНК у RISC із 3'-нетрансльованою ділянкою (3'-UTR — 3'-untranslated region) цільової мРНК можливі два шляхи реалізації дії мікро-РНК: деградація матричної РНК за допомогою процесів аденілування, кепування та екзонуклеарного розщеплення молекули цієї мРНК або інгібування трансляції на мРНК. Якщо мікро-РНК у RISC взаємодіє з 5'-нетрансльованою ділянкою (5'-UTR — 5'-untranslated region) цільової мРНК, то відбувається активація трансляції цієї мРНК [17, 25]. В окремих випадках можлива дія мікро-РНК на мРНК, що не пов'язана з RISC-комплексом. Результатом такої дії є пригнічення трансляції на мРНК [25]. мікро-РНК здійснюють репресію трансляції мРНК як на етапі ініціації, так і в процесі елонгації [28].

Мікро-РНК відносно стабільні в сироватці крові, сечі, слині і спинномозковій рідині. Вільна РНК



**Рисунок 1. Схема механізму утворення мікро-РНК**

**Примітки:** *pri- мікро-РНК (pri-microRNA, pri-miRNA, pri-miR) — первинна мікро-РНК; пре- мікро-РНК (pre-microRNA, pre-miRNA, pre-miR) — незріла мікро-РНК; дуплекс мікро-РНК (double-stranded RNA — dsRNA) — дволанцюгова мікро-РНК; РНК-пол II — РНК-полімераза II (RNA polymerase II); Drosha (double-stranded RNA-specific endoribonuclease, ribonuclease type III, Nuclear) — ендонуклеаза РНКазиди III; експортин-5 (exportin-5, XPO5, exp5); Dicer (double-stranded RNA-specific endoribonuclease, ribonuclease type III) — ендонуклеаза РНКазиди III.*

швидко деградує за допомогою РНКаз і, як правило, має короткий період напіввиведення. Навпаки, зрілі мікро-РНК набагато стабільніші і зазвичай скомбіновані з AGO<sub>2</sub> або іншими аргонаут-білками [29].

Таким чином, мікро-РНК регулюють клітинні механізми, впливаючи на експресію генів на пост-транскрипційному рівні. мікро-РНК опосередковано беруть участь у синтезі білків, диференціюванні клітин, тканин та відіграють важливу функціональну роль у розвитку захворювань біліарної системи [11, 13–15, 30].

### мікро-РНК при захворюваннях біліарної системи

Останніми роками з'являється все більше доказів асоціації різних мікро-РНК із розвитком та прогресуванням захворювань біліарної системи (табл. 1) [18, 20, 31–36].

Руйнування клітин жовчних проток при захворюваннях біліарної системи супроводжується розвитком холестазу, запалення та в подальшому

фіброзу, цирозу печінки [32, 37]. Холангіоцити є епітеліальними клітинами, що становлять 30 % від пулу клітин жовчних проток та до 3–5 % від загальної популяції клітин печінки [38]. Холангіоцити беруть участь у загальних секреторних процесах шляхом зміни складу та руху по жовчних протоках первинної жовчі, що генерується в каналцях гепатоцитів. Транспорт води, іонів та розчинених речовин із крові у просвіт жовчних шляхів призводить до підлужування жовчі [37–39]. Епітеліальні клітини жовчних проток частково або повністю страждають при захворюваннях біліарної системи, етіопатогенез яких може мати різноманітний характер. Проте якою б не була причина цих захворювань, у результаті стаються проліферація, регресія та/або трансформація холангіоцитів [35, 40].

Дані наукових досліджень підкреслюють провідне значення певних мікро-РНК як діагностичних та прогностичних маркерів різних захворювань біліарної системи [10–15, 18, 41, 42], що диктує необхідність більш глибокого вивчення особливостей цих генних регуляторів.

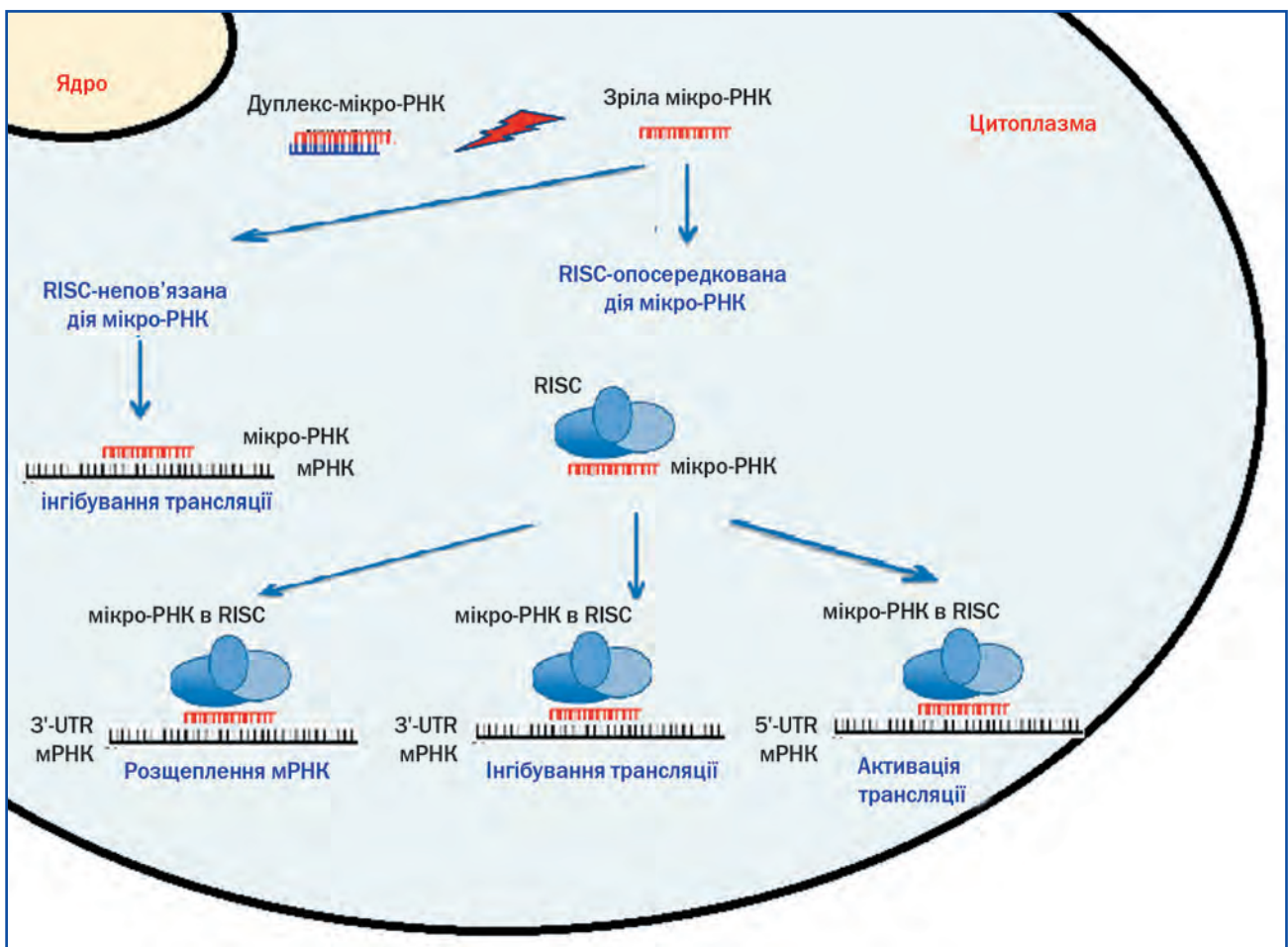


Рисунок 2. Схема механізму дії мікро-РНК

Примітки: мікро-РНК (microRNA, miRNA, miR); дуплекс мікро-РНК (double-stranded RNA – dsRNA) – дволанцюгова мікро-РНК; RISC (RNA-induced silencing complex) – РНК-індукований сайленсор; 3'-UTR (3'-untranslated region) – 3'-нетрансльована ділянка матричної РНК; 5'-UTR (5'-untranslated region) – 5'-нетрансльована ділянка матричної РНК.



## Мікро-РНК при функціональних розладах біліарної системи

За даними ряду дослідників, зміни функціонального стану біліарної системи в дітей супроводжуються порушенням транспорту холестерину та білірубину [3, 6, 43]. Доведено, що функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді можуть стати причиною біліарного сладжу і літогенезу біліарної системи, а токсична дія жовчних кислот може призвести до розвитку органічних захворювань біліарного тракту з проявами холестазу, фіброзу, цирозу печінки [2, 6, 44]. Проте епігенетичні механізми, що лежать в основі функціональних розладів біліарної системи в дітей, на сучасному етапі не розкриті, тому потребують детального дослідження.

## Мікро-РНК та терапія захворювань біліарної системи

На сьогодні, незважаючи на наявність численних наукових доказів, що свідчать про вплив мікро-РНК на розвиток захворювань біліарної системи, практично не розроблені терапевтичні підходи, що дозволили б модулювати генерацію мікро-РНК і, як наслідок, перебіг хвороб. Установлено, що урсодезоксихолева кислота (УДХК) може змінювати активність генерації деяких мікро-РНК.

### Урсодезоксихолева кислота

УДХК є третинною жовчною кислотою, що утворюється в гепатоцитах та клітинах кишечника. Діапазон позитивного терапевтичного впливу УДХК при різних захворюваннях біліарної системи досить широкий. Гепатопротекторний ефект УДХК обумовлюється властивістю інгібувати кишкове всмоктування токсичних первинних та вторинних жовчних кислот [37, 45–51, 52, 53]. Зменшуючи концентрацію токсичних для гепатоцитів жовчних кислот та активізуючи холерез, УДХК чинить антихолестатичну дію. Таким чином, зменшується насиченість жовчі холестерином за рахунок пригнічення її абсорбції в кишечнику та підвищення розчинності холестерину в жовчі. УДХК сприяє

розчиненню холестеринових жовчних каменів та запобіганню утворенню нових конкрементів, тобто справляє літолітичний ефект [46, 54]. Урсодезоксихолева кислота зв'язується з мембраною гепатоцитів, зменшує активність запалення і фіброзу і, таким чином, викликає цитопротективний та антифібротичний ефекти [55, 56]. Антиапоптозна дія УДХК здійснюється завдяки можливості сповільнювати процеси старіння та загибелі гепатоцитів. Антиоксидантний ефект УДХК визначається зниженням рівня перекисного окислення ліпідів та активації глутатіону [50, 54]. Пригнічення експресії антигенів HLA-1 на мембранах гепатоцитів та HLA-2 на холангіоцитах, а також нормалізація природної активності лімфоцитів забезпечують імуномодуючу дію УДХК [54]. Останнім часом науковці значну увагу приділяють визначенню впливу УДХК на експресію різних мікро-РНК [15, 32, 57–60].

### Вплив урсодезоксихолевої кислоти на експресію мікро-РНК при захворюваннях біліарної системи

Наведені дані є першим доказом, цілком імовірно, дуже широкої дії УДХК на експресію різних мікро-РНК. Розуміння цього впливу УДХК допоможе запобігти розвитку хронічних захворювань біліарної системи. Так, наприклад, Rui E. Castro та співавт. [57, 58] виявили, що УДХК впливає на генерацію мікро-РНК-21, мікро-РНК-34а. мікро-РНК-21 є інгібітором фактора транскрипції AP-1 та рецептора, що активізує проліферацію пероксисом PPAR- $\alpha$ , що беруть участь в активації запалення при неалкогольній жировій хворобі печінки [60, 61]. мікро-РНК-21 впливає на експресію гена PDCD4, що кодує білок PDCD4, і, таким чином, сприяє регенерації та проліферації гепатоцитів [62]. УДХК є активатором генерації мікро-РНК-21, функціональна модуляція якої запобігає запаленню при неалкогольній жировій хворобі печінки та збільшує проліферацію та життєздатність гепатоцитів після часткової гепатектомії [57]. У своїх подальших дослідженнях Rui E. Castro та співавт. [58]

Таблиця 1. мікро-РНК при захворюваннях біліарної системи [36]

Захворювання	Тип матеріалу, що був досліджений	мікро-РНК, продукція яких посилюється	мікро-РНК, продукція яких пригнічується
Первинний склерозуючий холангіт	Сироватка крові	miR-1281; miR-126; miR-122; miR-26a; miR-30b; miR-193b; miR-885-5p	miR-200c
	Жовч	miR-412; miR-640; miR-1537; miR-3189	
	Паренхіма печінки	miR-378a-5p	
Первинний біліарний холангіт	Сироватка крові	miR-139-5p	miR-92a; miR-572
	Паренхіма печінки	miR-139-5p; miR-506	
Біліарна атрезія	Сироватка крові	miR-21; miR-92a; miR-4689; miR-150-3p	miR-4429
	Паренхіма печінки	miR-200a; miR-200b	miR-124
Полікістоз печінки	Паренхіма печінки		miR-15a

визначили епігенетичні механізми активації апоптозу гепатоцитів при неалкогольній жировій хворобі печінки, а також можливість УДХК впливати на розвиток цього процесу. Автори визначили, що підвищення експресії мікро-РНК-34a через активацію проапоптотичного шляху мікро-РНК-34a/SIRT1/p53 зменшує дію SIRT1, що, зі свого боку, підсилює ацетилювання фактора транскрипції p53 та активізує апоптоз клітин печінки. мікро-РНК-34a є транскрипційною мішенню для p53, що вказує на позитивний контур оберненого зв'язку між p53 та мікро-РНК-34a. Урсодезоксихолева кислота є інгібітором miR-34a-залежної репресії від p53. Це призводить до зниження експресії мікро-РНК-34a, пригнічення активності фактора транскрипції p53 та запобігання розвитку апоптозу гепатоцитів при неалкогольній жировій хворобі печінки [58].

Групою вчених під керівництвом Tsutomu Masaki [15] були опубліковані дані дослідження, що свідчили про асоціацію мікро-РНК із розвитком первинного біліарного цирозу печінки та вплив УДХК на вказані епігенетичні фактори. При вивченні асоціації профілю експресії різних мікро-РНК і клініко-лабораторних особливостей пацієнтів авторами були проаналізовані численні параметри і визначені такі зміни. Так, зі збільшенням рівня експресії мікро-РНК-122 були асоційовані підвищення вмісту прямого білірубину, аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) в крові. На сьогодні доведено, що мікро-РНК-122 опосередковано впливає на обмін холестерину, розвиток гепатоцелюлярної карциноми, печінкового холестазу, а також реплікацію вірусу гепатиту С, тому є високоспецифічним маркером для діагностики захворювань біліарної системи [10, 14, 63, 64]. Крім цього, під час дослідження визначено, що збільшення рівня АСТ, АЛТ і  $\gamma$ -гуанозинтрифосфату в крові було асоційовано з підвищенням експресії мікро-РНК-378f. Однак зниження експресії мікро-РНК-4311 було асоційоване зі зменшенням концентрації АСТ і АЛТ у крові. Профіль експресії мікро-РНК-4714-3r негативно корелював із рівнем вмісту в крові загального білірубину і лактатдегідрогенази. Автори зробили висновок, що визначення профілю мікро-РНК може виявитися важливим параметром у розшифруванні механізмів розвитку первинного біліарного цирозу печінки. Дослідники припустили, що значно змінений профіль експресії мікро-РНК може бути потенційним маркером цирозу печінки та допоможе знайти нові підходи в розробці лікування хворих із даною патологією. У вказаному дослідженні брали участь 20 пацієнтів із первинним біліарним цирозом печінки, які отримували терапію УДХК. Були встановлені значне підвищення профілю експресії 35 мікро-РНК у пацієнтів з указаною патологією, які отримали позитивний ефект від терапії УДХК, та значне зниження рівня експресії 23 мікро-РНК у хворих, які мали резистентність до терапії. Дані результати підтвердили терапевтичний ефект УДХК через вплив на мікро-РНК при первинному біліарному цирозі печінки.

## Висновки

1. Дані сучасних досліджень свідчать, що захворювання біліарної системи супроводжуються зміною спектра продукції різних мікро-РНК, що регулюють активацію запалення, регенерацію, проліферацію, апоптоз гепатоцитів.

2. Зниження або підвищення рівня експресії деяких мікро-РНК є критичним у патологічних процесах, що стаються при захворюваннях біліарної системи, однак мікро-РНК можуть бути не тільки маркерами, але й метою цих процесів.

3. Урсодезоксихолева кислота бере участь у патологічних процесах при захворюваннях біліарної системи, впливаючи на активність генерації деяких мікро-РНК.

4. Завдяки модуляції продукції мікро-РНК застосування урсодезоксихолевої кислоти вірогідно може зменшити прояви патологічних процесів при захворюваннях біліарної системи.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. *Unified clinical protocol of medical care for children with diseases of the digestive system: Order of the Ministry of Health of Ukraine № 59 dated January 29, 2013. SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2013;4:20-31. (in Ukrainian).*
2. *Marushko UV, Nagorna KI, Bryuzgina TS. Clinical manifestations and fatty acid balance in children with biliary dysfunction and iron deficiency. PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016;2(66):116-121. doi: 10.15574/PP.2016.66.116. (in Ukrainian).*
3. *Shadrin OG, Marushko TL, Radushinskaya TYu, et al. Food intolerance in the pathogenesis of functional gastrointestinal disorders in infants: approaches to diagnosis and treatment. PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016;1(65):104-111. doi: 10.15574/PP.2016.65.104. (in Ukrainian).*
4. *Radchenko VG, Shabrov AV, Zinovieva EN, Sitkin SI. Liver and biliary tract diseases: a guide for doctors. SPb: Spetslit; 2011. 26 p. Russian.*
5. *Belousov YuV. Hronichni zahvorjuvannja pechinky, zhovchnogo mihura ta zhovchovyvidnyh shljahiv u ditej (rozshyreni protokol'ni harakterystyky) [Chronic diseases of the liver, gall bladder and biliary tract in children (extended protocol characteristics)]. Kharkiv; 2012. 145 p. (in Ukrainian).*
6. *Tyazhka OV, Smishchuk VV, Bryuzgina TS. Importance of bile biochemical studies as an indicator of fatty acids, phospholipids and cholesterol metabolic disorders in children with cholelithiasis. PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2015;1(61):63-67. doi: 10.15574/PP.2015.61.63. (in Ukrainian).*
7. *Kopin AS, Wheeler MB, Leiter AB. Secretin: structure of the precursor and tissue distribution of the mRNA. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990;87(6):2299-2303. PMID: 2315322.*
8. *Beinfeld MC. CCK mRNA expression, pro-CCK processing, and regulated secretion of immunoreactive CCK peptides by rat insulinoma (RIN 5F) and mouse pituitary tumor (AtT-20) cells in culture. Neuropeptides. 1992 Aug;22(4):213-7. doi: 10.1016/0143-4179(92)90048-2.*
9. *Liddle RA. Regulation of cholecystokinin synthesis and secretion in rat intestine. J Nutr. 1994 Aug;124(8 Suppl):1308S-1314S. PMID:8064378.*
10. *Shifeng H, Danni W, Pu Ch, Ping Y, Ju C, Liping Zh. Circulating liver-specific miR-122 as a novel potential biomarker for diag-*

- nosis of cholestatic liver injury. *PLoS One*. 2013 Sep 27;8(9):e73133. doi: 10.1371/journal.pone.0073133. eCollection 2013.
11. Tiao M-M, Wang FS, Huang LT, Chuang JH, Kuo HC, Yang YL, Huang YH. MicroRNA-29a protects against acute liver injury in a mouse model of obstructive jaundice via inhibition of the extrinsic apoptosis pathway. *Apoptosis*. 2014 Jan;19(1):30-41. doi: 10.1007/s10495-013-0909-4.
  12. Katsumi T, Ninomiya M, Nishina T, et al. MiR-139-5p is associated with inflammatory regulation through c-FOS suppression, and contributes to the progression of primary biliary cholangitis. *Lab Invest*. 2016 Nov;96(11):1165-1177. doi: 10.1038/labinvest.2016.95.
  13. Li SC, Wang FS, Yang YL, Tiao MM, Chuang JH, Huang YH. Microarray Study of Pathway Analysis Expression Profile Associated with MicroRNA-29a with Regard to Murine Cholestatic Liver Injuries. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 1;17(3):324. doi: 10.3390/ijms17030324.
  14. Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, et al. MicroRNAs and liver disease. *J Hum Genet*. 2017 Jan;62(1):75-80. doi: 10.1038/jhg.2016.53.
  15. 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):3350-6. doi: 10.3892/mmr.2016.5606.
  16. Abaturov AE, Kruchko TA, Agafonova EA, Petrenko LL. Epigeneticheskie osobennosti i mekhanizmy regulatsii imprintirovannykh genov [Epigenetic features and mechanisms of regulation of imprinted genes]. In: Genomnyi imprinting i imprinting-assotsirovannyye zabollevaniia [Genomic imprinting and imprinting-associated diseases: in 3 vol.]. Kharkiv: Publisher Rozhko SG; 2017. Vol. 2, 256 p. (in Russian).
  17. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis mechanism, and function. *Cell*. 2004 Jan 23;116(2):281-97. doi: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5.
  18. Finch ML, Marquardt JU, Yeoh GC, Callus BA. Regulation of microRNAs and their role in liver development, regeneration and disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Sep;54:288-303. doi: 10.1016/j.biocel.2014.04.002.
  19. Jeon TI, Osborne TF. miRNA and cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Dec;1861(12 Pt B):2041-2046. doi: 10.1016/j.bbali.2016.01.005.
  20. Letelier P, Riquelme I, Hernández AH, Guzmán N, Fariás JG, Roa JC. Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Biliary Tract Cancers. *Int J Mol Sci*. 2016 May;17(5):pii: E791. doi: 10.3390/ijms17050791.
  21. Statistics about the current Human GENCODE Release: version 27 (January 2017 freeze, GRCh38 - Ensembl 90). Available from: <https://www.genecodegenes.org/stats/current.html>. Accessed: August, 2017.
  22. Lee Y, Kim M, Han J, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*. 2004 Oct 13;23(20):4051-60. doi:10.1038/sj.emboj.7600385.
  23. Rana TM. Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Jan;8(1):23-36. doi:10.1038/nrm2085.
  24. Kutter C, Svoboda P. miRNA, siRNA, piRNA: Knowns of the unknown. *RNA Biol*. 2008 Oct-Dec;5(4):181-8. PMID:19182524.
  25. Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting MicroRNAs in Cancer: Rationale, Strategies and Challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Oct;9(10):775-89. doi:10.1038/nrd3179.
  26. Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*. 2003 Sep 25;425(6956):415-9. doi:10.1038/nature01957.
  27. Londin E, Loher P, Telonis AG, et al. Analysis of 13 cell types reveals evidence for the expression of numerous novel primate- and tissue-specific microRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015 Mar;112(10):E1106-15. doi:10.1073/pnas.1420955112.
  28. Shevelev AY, Kashirina NM, Rutkevich PN, et al. RNA Interference: Target Performance Testing System. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2010;5(2):22-30. (in Russian).
  29. Hayes CN, Chayama K. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2016 Feb 24;17(3):280. doi:10.3390/ijms17030280.
  30. Hand NJ, Master ZR, Le Lay J, Friedman JR. Hepatic function is preserved in the absence of mature microRNAs. *Hepatology*. 2009;49(2):618-26. doi:10.1002/hep.22656.
  31. Kerr TA, Korenblat KM, Davidson NM. MicroRNAs and liver disease. *Transl Res*. 2011 Apr;157(4):241-52. doi: 10.1016/j.trsl.2011.01.008.
  32. Munoz-Garrido P, García-Fernández de Barrena M, Hijona E, et al. MicroRNAs in biliary diseases. *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 21;18(43):6189-96. doi: 10.3748/wjg.v18.i43.6189.
  33. O'Hara SP, Gradilone SA, Masyuk TV, Tabibian JH, LaRusso NF. MicroRNAs in Cholangiopathies. *Curr Pathobiol Rep*. 2014 Sep 1;2(3):133-142. doi:10.1007/s40139-014-0048-9.
  34. Gradilone SA, O'Hara SP, Masyuk TV, Pisarello MJL, LaRusso NF. MicroRNAs and Benign Biliary Tract Diseases. *Semin Liver Dis*. 2015 Feb;35(1):26-35. doi:10.1055/s-0034-1397346.
  35. Esparza-Baquer A, Labiano I, Bujanda L, Perugorria MJ, Banales JM. MicroRNAs in cholangiopathies: Potential diagnostic and therapeutic tools. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016 Feb;40(1):15-27. doi: 10.1016/j.clinre.2015.10.001.
  36. Kennedy L, Francis H, FanyinMeng F, Glaser S, Alpinia G. Diagnostic and therapeutic potentials of microRNAs in cholangiopathies. *Liver Research*. 2017;1(1):34-41. doi:10.1016/j.livres.2017.03.003.
  37. Úriz M, Sáez E, Prieto J, Medina JF, Banales JM. Ursodeoxycholic acid is conjugated with taurine to promote secretin-stimulated biliary hydrocholerisis in the normal rat *PLoS One*. 2011;6(12):e28717. doi: 10.1371/journal.pone.0028717.
  38. Banales JM, Prieto J, Medina JF. Cholangiocyte anion exchange and biliary bicarbonate excretion. *World J Gastroenterol*. 2006;12(22):3496-511. doi:10.3748/wjg.v12.i22.3496.
  39. Rodríguez-Ortígoza CM, Banales JM, Olivás I, et al. Biliary secretion of S-nitrosoglutathione is involved in the hypercholerisis induced by ursodeoxycholic acid in the normal rat. *Hepatology*. 2010;52(2):667-77. doi: 10.1002/hep.23709.
  40. Marzioni M, Saccomanno S, Candelaresi C, et al. Clinical implications of novel aspects of biliary pathophysiology *Dig Liver Dis*. 2010 Apr;42(4):238-44. doi: 10.1016/j.dld.2010.01.005.
  41. Marin JJ, Bujanda L, Banales JM. MicroRNAs and cholestatic liver diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 May;30(3):303-9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000051.
  42. Goldschmidt I, Thum T, Baumann U. Circulating miR-21 and miR-29a as Markers of Disease Severity and Etiology in Cholestatic Pediatric Liver Disease. *J Clin Med*. 2016 Feb 25;5(3):pii: E28. doi: 10.3390/jcm5030028.
  43. Baillie J. Sphincter of Oddi dysfunction. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(2):130-134. doi: 10.1007/s11894-010-0096-1.
  44. Smishhuk VV. Kliniko-patogenetichni mekhanizmy rozvytku holelitiazu u ditej ta shljahy jogo zapobigannja: diss kand med nauk [Clinical and pathogenetic mechanisms of cholelithiasis development in children and ways of its prevention: Phd med sci diss]. Kiev; 2015. 22 p. (in Ukrainian).
  45. Abaturov AE. Ursodeoxycholic acid in the practice of a pediatrician. *SOVREMENNAYA PEDIATRIYA*. 2011;6(40):139-145. (in Russian).
  46. Zaretskiy MM, Chernikova NM, Lobachevskaya TV. The possibilities of ursodeoxycholic acid use in the treatment of cholelithiasis. *Suchasna gastroenterologija*. 2011;2(58):136-140. (in Russian).
  47. Yaroshevskaya TV, Sapa NB. Use of Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Biliary Dysfunction in Children. *Zdorov'ye Rebenka*. 2013;2(45):39-42. (in Russian).
  48. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzì FA, Sánchez Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clinical Science*. 2011;121(12):523-544. doi: 10.1042/CS20110184.
  49. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, et al. Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and



*Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid. Gastroenterology. 2015 Apr;148(4):751-61.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.005.*

50. Bode N, Grebeb A, Kerksieck A, et al. Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications. 2016;478(1):356-62. doi:10.1016/j.bbrc.2016.07.047.*

51. Pearson T, Caporaso JG, Yellowhair M, et al. Abstract A18: Gut microbiota changes in response to treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA). *Cancer Res. 2017;77(3 Suppl):A18. doi: 10.1158/1538-7445.CRC16-A18.*

52. Loranskaja ID. *Funktsional'nye rasstroistva biliarnogo trakta [Functional disorders of the biliary tract]. Moscow: Forte print; 2013. 92 p. (in Russian).*

53. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High Dose Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology. 2009 Sep;50(3):808-14. doi:10.1002/hep.23082.*

54. Alpini G, Baiocchi L, Glaser S, et al. Ursodeoxycholate and tauroursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats through activation of PKC alpha. *Hepatology. 2002 May;35(5):1041-52. doi:10.1053/jhep.2002.32712.*

55. Lopez B, Gonzalez A, Hermida N, et al. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010 Jul;299(1):H1-9. doi: 10.1152/ajpheart.00335.2010.*

56. Rockey DC. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Mar;11(3):224-31.e1-5. doi: 10.1016/j.cgh.2013.01.005.*

57. Castro RE, Ferreira DM, Zhang X, et al. Identification of microRNAs during rat liver regeneration after partial hepatec-

tomy and modulation by ursodeoxycholic acid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010 Oct;299(4):G887-97. doi: 10.1152/ajpgi.00216.2010.*

58. Castro RE, Ferreira DM, Afonso MB, et al. miR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol. 2013 Jan;58(1):119-25. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.008.*

59. Katsushima F, Takahashi A, Sakamoto N, Kanno Y, Abe K, Ohira H. Expression of micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cells from primary biliary cirrhosis patients. *Hepatol Res. 2014 Oct;44(10):E189-97. doi: 10.1111/hepr.12198.*

60. Rodrigues PM, Afonso MB, Simão AL, et al. miR-21 ablation and obeticholic acid ameliorate nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Cell Death Dis. 2017;8(4):e2748. doi: 10.1038/cddis.2017.172.*

61. Stepniak E, Ricci R, Eferl R, et al. c-Jun/AP-1 controls liver regeneration by repressing p53/p21 and p38 MAPK activity. *Genes Dev. 2006 Aug 15;20(16):2306-14. doi:10.1101/gad.390506.*

62. Yang HS, Jansen AP, Nair R, et al. A novel transformation suppressor, Pcd4, inhibits AP-1 transactivation but not NF-kappaB or ODC transactivation. *Oncogene. 2001 Feb 8;20(6):669-76. doi:10.1038/sj.onc.1204137.*

63. Jopling C. Liver-specific microRNA-122: Biogenesis and function. *RNA Biol. 2012 Feb;9(2):137-42. doi: 10.4161/rna.18827.*

64. Tsai WC, Hsu PW, Lai TC, et al. MicroRNA-122, a tumor suppressor microRNA that regulates intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology. 2009 May;49(5):1571-82. doi: 10.1002/hep.22806.*

Отримано 30.10.2017 ■

Абатуров А.Е., Бабич В.Л.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

### Роль микро-РНК при заболеваниях билиарной системы

**Резюме.** В обзоре литературы изложены современные сведения о роли микро-РНК при заболеваниях билиарной системы. Для написания статьи осуществлялся поиск информации с использованием баз данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, РИНЦ. Продемонстрированы механизмы образования и действия микро-РНК. Приведены данные научных исследований ассоциации различных микро-РНК с развитием и прогрессированием заболе-

ваний билиарной системы. Рассмотрено влияние урсодезоксихолевой кислоты на экспрессию микро-РНК. Акцентировано внимание на терапевтической эффективности и преимуществах применения урсодезоксихолевой кислоты при заболеваниях билиарной системы, обусловленных ее влиянием на активность генерации некоторых микро-РНК.

**Ключевые слова:** микро-РНК; заболевания билиарной системы; урсодезоксихолевая кислота; обзор

A.E. Abatur, V.L. Babich

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

### The role of microRNA in diseases of the biliary system

**Abstract.** This literature review provides current information about role of microRNA in diseases of the biliary system. For writing the article, we used such databases, as Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, RSCI. The mechanisms of formation and action of microRNA are demonstrated. The data of scientific researches on the association of various microRNAs in the development and progression

of diseases of the biliary system are presented. The influence of ursodeoxycholic acid on the expression of microRNA is considered. Attention is focused on the therapeutic efficacy and benefits of using ursodeoxycholic acid in diseases of the biliary system due to the effect on the activity of the generation of some microRNAs.

**Keywords:** microRNA; diseases of the biliary system; ursodeoxycholic acid; review