



Г. Д. Фадеенко, Т. Л. Можина, И. Э. Кушнир,
В. М. Чернова, Т. А. Соломенцева

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

Микро-РНК: свойства и роль в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени

Микро-РНК (miRNA) представляют собой небольшие некодирующие РНК, которые регулируют разнообразные физиологические и патологические процессы посредством модуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Доказана роль микро-РНК в развитии и прогрессировании заболеваний печени, в том числе неалкогольной жировой болезни печени. Обсуждается возможность применения микро-РНК в качестве диагностических биомаркеров. Из большого количества микро-РНК наибольшее участие в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени принимают miR-34a, miR-122 и miR-155.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, микро-РНК, диагностические биомаркеры, стеатоз, фиброз.

Относительно недавно стало известно, что, помимо ДНК и РНК, клетки содержат большое количество некодирующих РНК, например, тРНК и рРНК, и регуляторных РНК, влияющих на экспрессию других генов. Одним из самых многочисленных и филогенетически обширных классов малых некодирующих РНК являются микро-РНК. Они представляют собой небольшие молекулы РНК, длиной 15–18 нуклеотидов, которые принимают участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, ингибируя процессы их трансляции или содействуя деградации последних [12, 28, 32].

С момента открытия первой микро-РНК в 1993 г. в организме человека обнаружено около 2000 микро-РНК. Предполагают, что они принимают участие в регуляции более 60% протеин-кодирующих генов в геноме человека [32].

Человеческие микро-РНК принимают участие практически во всех физиологических и патологических состояниях, включая процессы клеточной дифференцировки и пролиферации, трансдукции сигнала, воспаления и иммунного ответа, метаболизма питательных веществ и гормонов, взаимодействие вируса и организма хозяина, онкогенез [12, 28]. Высказано предполо-

жение, что уровень экспрессии микро-РНК регулируют разные факторы, например, алкоголь, диета, курение, а также прием лекарственных средств [32, 42].

Первоначально биологическая значимость микро-РНК была раскрыта при ряде злокачественных новообразований, позже — при заболеваниях нервной и сердечно-сосудистой системы, вирусных инфекциях, сахарном диабете (СД), патологии печени, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).

В последние годы активно обсуждается роль микро-РНК в возникновении и прогрессировании воспаления в гепатоцитах, развитии фиброза и цирроза печени [15, 28, 29, 32].

Согласно положениям действующего руководства Европейской ассоциации исследования печени (EASL) по диагностике и лечению НАЖБП (2016), эта патология представляет собой заболевание, сопровождающееся накоплением жира в печени при отсутствии воздействия таких провоцирующих факторов, как потребление алкоголя, инфицирование гепатотропными вирусами, или других специфических причин, вызывающих заболевание печени. Нозологический спектр НАЖБП чрезвычайно широк: от простого стеатоза печени, сопровождающегося накоплением триглицеридов в гепатоцитах, до выраженного воспалительного процесса (неал-

когольный стеатогепатит (НАСГ)), появления фиброзно-цирротических изменений и трансформации в гепатоцеллюлярную карциному. На протяжении последних нескольких десятков лет НАЖБП и НАСГ прочно занимают первые места в структуре хронических заболеваний печени в мире. Распространенность этой патологии в общей популяции составляет 25–45 %, причем наибольший уровень распространенности отмечен у больных с ожирением, СД, метаболическим синдромом. В этих когортах распространенность НАЖБП может достигать 70–90 % [23]. Предполагают, что к 2020 г. НАЖБП-ассоциированный цирроз печени возглавит перечень показаний к проведению трансплантации печени [32].

В настоящее время окончательный диагноз НАЖБП основывается на гистологическом исследовании биоптатов печени. Однако этические соображения, также как и риски, связанные с проведением данной процедуры, значительно ограничивают широкое применение биопсии печени в качестве скринингового теста у практически здоровых лиц даже при наличии у них нескольких значимых факторов риска. Вероятно, выходом из данной ситуации может стать определение уровня микро-РНК, так как последние способны регулировать процессы дифференцировки адипоцитов, метаболизм липидов и резистентность к глюкозе, оказывая значительное влияние на метаболические пути, играющие важную роль в патогенезе НАЖБП [2, 28, 32, 42]. Некоторые авторы предполагают, что в развитии и прогрессировании НАЖБП ключевую роль играет не одна микро-РНК, а несколько. Такой вывод сделан после идентификации специфических профилей экспрессии микро-РНК, ассоциированных с разными гистологическими признаками НАЖБП как в экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях [2,

15, 32]. Исходя из этого, идентификация специфического набора нескольких микро-РНК может иметь важное диагностическое значение. С учетом роли микро-РНК на каждом этапе прогрессирования заболевания современная теория естественного развития НАЖБП выглядит следующим образом (рисунок).

Впечатляющая пропускная способность геномики и биоинформатики в сочетании с традиционными техниками молекулярной биологии и экспериментальными исследованиями делает изучение микро-РНК актуальным. Определение новых биомаркеров поможет диагностировать трансформацию стеатоза печени в фиброз и цирроз без проведения инвазивного исследования — биопсии печени.

Патогенетическая роль микро-РНК при неалкогольной жировой болезни печени

Микро-РНК признаны одними из главных посттранскрипционных регуляторов разных патофизиологических процессов при НАЖБП [2, 15, 28, 32]. Как правило, они подавляют экспрессию целевых генов посредством воздействия на стабильность или трансляцию мРНК. В настоящее время увеличивается количество данных доказательной медицины и экспериментальных исследований, анализировавших роль микро-РНК в развитии НАЖБП путем регулирования соответствующих генов [2, 15, 28]. Данные продолжающихся исследований потенциальных генов-мишеней свидетельствуют о том, что примерно 54 микро-РНК регулируют активность 107 генов, вовлеченных в патогенез НАЖБП.

Несмотря на большое количество проведенных экспериментальных и фундаментальных исследований, патогенез НАЖБП остается малоизученным. Классическая гипотеза развития

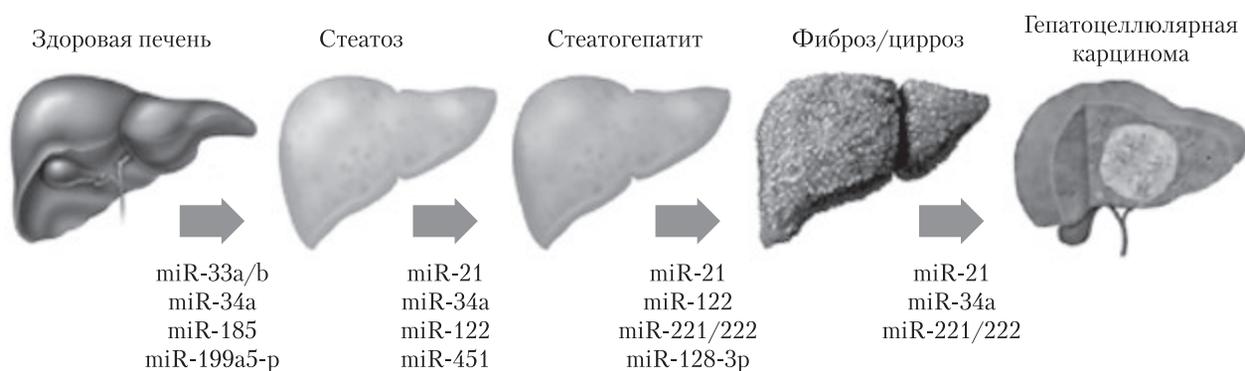


Рисунок. Роль некоторых микро-РНК в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (по G. Baffy и соавт.) [2]

НАЖБП получила название теории «двух ударов»: после «первого удара», приводящего к возникновению инсулинорезистентности и накоплению жира в печени, следует «второй удар», заключающийся во взаимодействии провоспалительных цитокинов, митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса, обуславливающих повреждение печени, воспаление и фиброз. Недавно эта теория трансформировалась в теорию «многократных ударов», которая подчеркивает патогенетическую роль большого количества факторов в развитии и прогрессировании НАЖБП, включая:

- инсулинорезистентность;
- нарушение функционирования жировой ткани;
- митохондриальную дисфункцию;
- стресс эндоплазматического ретикулума;
- особенности пищевого поведения;
- избыточное потребление жирных кислот (ЖК);
- перегрузку железом;
- активацию воспаления;
- роль кишечной микробиоты;
- хронизацию воспалительного процесса;
- генетические и эпигенетические воздействия [28, 32].

В этой теории большое значение придается патогенетической роли разных микро-РНК. Например, недавно опубликованы результаты исследований, согласно которым выявлены значимые различия в уровне экспрессии микро-РНК в биоптатах печени, полученных у больных НАЖБП и здоровых добровольцев. В печени пациентов, страдавших НАЖБП, отмечена гиперэкспрессия таких генов микро-РНК, как miR-31, miR-33a, miR-34a, miR-144, miR-146b, miR-150, miR-182, miR-183, miR-200a, miR-224, miR-301, а также зафиксировано снижение регуляции miR-17, miR-122, miR-296, miR-373, miR-375 и miR-378c [11, 17, 33]. Среди перечисленных микро-РНК, с возникновением НАЖБП связывают преимущественно miR-34a, miR-122 и miR-155.

miR-122. Среди всех микро-РНК, представленных в печени, miR-122 наиболее распространена. Она играет ведущую роль в регуляции большого количества физиологических процессов в печени, в том числе в метаболизме липидов. miR-122 взаимодействует со многими липогенными факторами, ассоциированными с возникновением НАЖБП, такими как ацетил-коэнзим А-карбоксилаза (ACC2) и белок, связывающий стерол-регулирующие элементы (SREBP). У больных НАЖБП экспрессия miR-122 в образцах печени уменьшается [5, 15, 22], но увеличивается в сыворотке крови [4] по сравнению с контролем. Несмотря на эти парадоксальные

данные, взаимосвязь miR-122 с патогенезом НАЖБП убедительно доказана. Ингибирование miR-122 у мышей, получавших с пищей большое количество жиров, было ассоциировано с уменьшением выраженности стеатоза печени и содержания холестерина в плазме, снижением активности синтеза стеролов и ЖК в печени, стимуляцией окисления ЖК, опосредованных активацией аденозин 5'-монофосфат-активированной протеинкиназой (АМРК) [32]. Кроме того, в условиях *in vitro* зафиксирована взаимосвязь между уровнем экспрессии miR-122 и развитием и прогрессированием фиброза печени за счет воздействия на звездчатые клетки печени, усиления пролиферации и синтеза коллагена этими структурами.

miR-34a. В экспериментальной модели НАЖБП отмечена избыточная экспрессия miR-34a в печени и сыворотке крови мышей, получавших с пищей большое количество жиров, что и спровоцировало развитие заболевания [27, 40]. Основной мишенью miR-34a является сирутин-1 (SIRT1), белок-основоположник семейства гистоновых деацетилаз, который регулирует энергетический гомеостаз посредством активации таких факторов транскрипции, как рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR), и печеночный рецептор X (LXR). SIRT1 также ингибирует ко-активатор 1 α PPAR- γ (PGC1- α), SREBP-1c и фарнезоидный X-рецептор (FXR). Уровень SIRT1 снижается в печени у больных НАЖБП. Ингибирование miR-34a способствует восстановлению экспрессии SIRT1 и PPAR- α , приводя к активации АМР-активируемой протеинкиназы и других целевых генов PPAR- α . Эти данные подтверждают фундаментальную роль miR-34a в дисрегуляции метаболизма липидов, ассоциированного с развитием НАЖБП.

miR-155. miR-155 является важнейшим регулятором активности иммунных клеток как у людей, так и у мышей. Она вовлечена в развитие и прогрессирование воспалительных процессов при разных заболеваниях, в том числе при ревматологической патологии, и алкогольной болезни печени. Эта микро-РНК принимает участие в регуляции метаболизма липидов. Под воздействием адипогенных транскрипционных факторов (ССААТ/энхансер-связывающих белков (С/ЕВР)- α , С/ЕВР- β , PPAR- γ и LXR α [35, 36], фактора роста тромбоцитов (PDGF), Smad3 протеинов (внутриклеточных белков, переносщих внеклеточные сигналы к ядру клетки), С/ЕВР- β [8], супрессора опухолевого роста в печени, супрессоров цитокиновых сигналов

(SOCS-1) экспрессия miR-155 у больных НАЖБП значительно изменяется [20]. Однако в некоторых экспериментальных моделях НАЖБП зафиксированы противоположные результаты. Например, у miR-155-дефицитных мышей, получавших рацион с высоким содержанием жира, быстро развился и прогрессировал стеатоз печени, тогда как у miR-155-компетентных мышей, рацион которых содержал малое количество метионина/холина, зафиксировано снижение степени стеатоза и экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм ЖК, уменьшение выраженности фиброза. Кроме того, есть сведения, что miR-155 также вовлечена в процессы, ответственные за развитие гепатоцеллюлярной карциномы [32]. Приведенные данные подтверждают, что miR-155 свойственна двоякая роль в накоплении жира, аккумуляции липидов как при патологии печени, так и в норме. Для уточнения роли этой микро-РНК в патогенезе НАЖБП необходимо проведение дополнительных исследований.

miR-33. miR-33 представляет собой семейство предшественников микро-РНК, которые под воздействием дайсер-фермента превращаются в зрелые микро-РНК, способные регулировать липидный гомеостаз совместно с генами их хозяина [37]. Относительно недавно опубликованы результаты еще нескольких исследований, раскрывающих роль семейства miR-33 в развитии НАЖБП: влияние miR-33a и miR-33b на метаболизм липидов и окисление ЖК посредством регуляции белка, связывающего стерол-регулирующие элементы. Установлено, что последовательность miR-33 достаточно типична, а структура ее пре-микро-РНК типа «стебель-петля» является высококонсервативной у всех млекопитающих и влияет на отложение жиров в печени, воздействуя на целевой фактор транскрипции, связывающий SREBP. Последний — это доминирующий фактор транскрипции, который контролирует синтез холестерина и ЖК в печени посредством контроля трех факторов риска метаболического синдрома, а именно уровня липопротеинов высокой плотности, концентрации триглицеридов и инсулиновой сигнализации [37]. Открытие сочетанной регуляции уровня холестерина посредством miR-33 и продуктами гена-хозяина SREBP2 вызывает вопрос: могут ли SREBP2 и их интронные микро-РНК взаимодействовать более широко и обеспечивать контроль над синтезом не только холестерина, но и ЖК, в полной мере способствуя гомеостазу липидов? Представленные данные демонстрируют обширную и интегрированную сеть функциональных

взаимодействий между транскрипционными факторами SREBP и их интронными микро-РНК (miR-33a и miR-33b) в регулировании метаболизма холестерина и гомеостаза липидов.

Роль микро-РНК в прогрессировании стеатоза печени в стеатогепатит

НАСГ, специфическая стадия естественной трансформации НАЖБП, занимающая промежуточное положение между стеатозом и циррозом печени, характеризуется наличием стеатоза, лобулярного воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброзом [32]. Доказано, что больным НАСГ свойственен высокий риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, что подтверждает целесообразность ранней диагностики НАСГ с целью предупреждения возникновения этих жизнеугрожающих осложнений. К сожалению, классические биохимические исследования не позволяют отличить стеатоз от НАСГ, поэтому после получения сведений о роли микро-РНК в патогенезе НАЖБП и прогрессировании НАСГ надежды на появление новых малоинвазивных специфических и высокочувствительных диагностических маркеров связывают именно с микро-РНК.

Из исследований уровня экспрессии разных микро-РНК при НАСГ следует отметить работу В. Rius и соавт. (2014). Авторы продемонстрировали, что печень-специфические микро-РНК (miR-219-5p и miR-199a-5p) уменьшают экспрессию воспалительной мРНК, провоспалительных белков и макрофагов, инициирующих иммунный ответ [25]. В другой работе зафиксирована дисрегуляция miR-208b-3p, miR-490, miR-185, miR-199a-5p и miR-214: экспрессия этих микро-РНК ослаблялась в сыворотке крови и печени крыс, больных стеатогепатитом. По мнению авторов исследования это свидетельствует о потенциальной важности упомянутых микро-РНК в прогрессировании заболевания [7]. F. Leti и соавт. (2015) выделили девять микро-РНК, дисрегуляция которых оказалась связана с фиброзом печени при НАЖБП. Впоследствии оказалось, что экспрессия miR-182, miR-31, miR-183, miR-224 и miR-150 при НАСГ возрастает, тогда как экспрессия miR-590, miR-378i, miR-17 и miR-219a снижается [17].

В эксперименте, проведенном с участием лабораторных животных, получавших с пищей недостаточное количество холина и метионина, отмечено снижение уровня экспрессии miR-122 при стеатогепатите [8]. Эту микро-РНК можно назвать достаточно ранним маркером НАСГ, так как уровень экспрессии miR-122 достоверно

снижался через 8 нед пребывания животных на указанном рационе питания. В пользу определения данной микро-РНК при НАСГ свидетельствует наличие сильной корреляционной связи между уровнем экспрессии miR-122 и степенью выраженности стеатоза [37].

Роль микро-РНК в прогрессировании фиброза печени

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что длительное воздействие патологических факторов на гепатоциты приводит к прогрессированию фиброза печени с накоплением белка в экстрацеллюлярном матриксе. Активированные печеночные звездчатые клетки, портальные фибробласты и миофибробласты являются основными коллаген-продуцирующими клетками в поврежденной печени. Доказано, что звездчатые клетки печени активируются цитокинами фибробластов TGF- β_1 , ангиотензином II и лептином [28, 32, 37]. Секреция TGF- β_1 приводит к трансдифференцировке звездчатых клеток и активации миофибробластов [37]. TGF- β регулирует экспрессию многочисленных микро-РНК, как активирующего, так и подавляющего характера, поэтому TGF- β является одним из изучаемых путей в биологии микро-РНК [28, 32, 37].

Поскольку основные пути фиброгенеза достаточно идентичны в других тканях и органах, высказано предположение, что при изучении процессов фиброзирования в печени можно использовать данные, полученные при исследовании данной патологии в почках и сердце. Опубликованные результаты исследований в этой области свидетельствуют об уменьшении экспрессии miR-125b и miR-22 в фибротически измененной печени. Установлено, что представители семейства miR-29 принимают участие в процессах фиброгенеза не только в печени, но и в почках, легких и сердце [31]. Семейство miR-29 представлено miR-29a, miR-29b и miR-29c, которые кодируются и транскрибируются двумя генами, локализованными на 7-й или 1-й хромосоме соответственно [14]. miR-29 действует как антифиброгенный медиатор, препятствуя взаимодействию профиброгенных клеток посредством влияния на фактор роста тромбоцитов C (PDGF-C), и инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) [14]. Таким образом, антифиброгенное действие miR-29 достигается двумя путями: ингибированием формирования экстрацеллюлярного матрикса и взаимодействием с профиброгенными клетками и сигнальными путями PDGF-B и PDGF-C. Приведенные дан-

ные позволяют предположить, что семейство miR-29 препятствует активации звездчатых клеток. Дальнейшие исследования помогут уточнить роль семейства miR-29 в развитии и прогрессировании фиброза печени.

Микро-РНК — новые диагностические биомаркеры неалкогольной жировой болезни печени

Уровень экспрессии большого количества микро-РНК при НАЖБП существенно отличается от такового у здоровых лиц. Эти микро-РНК можно использовать в качестве потенциальных биомаркеров для диагностики НАЖБП и определения стадии заболевания. В диагностических целях предпочтительным считается определение циркулирующих микро-РНК, так как последние, в отличие от внеклеточных микро-РНК (как правило, недолговечных и легко разрушающихся под действием РНК-аз), являются достаточно стабильными [6].

miR-122. В разных исследованиях убедительно показано, что содержание miR-122 в сыворотке крови больных НАЖБП значительно возрастает [1, 4, 27] задолго до повышения уровня сывороточных трансаминаз [39]. Содержание miR-122 можно использовать в качестве индикатора тяжести заболевания и предиктора фиброза печени [22, 40]. Установлено, что уровень miR-122 коррелирует с активностью АЛТ, а повышение содержания циркулирующей miR-122 считают индикатором наличия поврежденных гепатоцитов. Изучение крыс с НАЖБП, находившихся на диете с высоким содержанием жира, выявило 10-кратное увеличение уровня miR-122 при отсутствии изменения содержания в сыворотке крови АЛТ, что свидетельствует о том, что уровень miR-122 в сыворотке может быть биомаркером ранней стадии НАЖБП, по крайней мере, в эксперименте [39]. Интересны данные, полученные С. Pirola и соавт. (2015): экспрессия miR-122 у больных НАСГ возрастала в 7,2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами и в 3,1 раза у пациентов, страдавших НАСГ, по сравнению с больными стеатозом. Уровень циркулирующих miR-122 коррелировал со степенью фиброза и прогнозировал развитие фиброза лучше, чем цитокератин-18, АЛТ и АСТ. Авторы исследования также зафиксировали взаимосвязь между содержанием циркулирующих miR-192 и miR-375 и тяжестью НАЖБП [22].

miR-34a. Подобно miR-122 miR-34a может быть потенциальным биомаркером для диагностики и определения степени тяжести НАЖБП. В ряде исследований получены доказательства

увеличения экспрессии miR-34a у больных НАЖБП как в печени, так и в сыворотке крови [27]. Кроме того, возрастание сывороточной концентрации miR-34a коррелирует с тяжестью заболевания от простого стеатоза до стеатогепатита и ассоциировано с уровнем печеночных ферментов, стадией фиброза и активностью воспалительного процесса в печени [18].

miR-128. В одной экспериментальной модели НАЖБП установлена взаимосвязь между уровнем циркулирующей miR-128-3p и прогрессированием фиброза. Истощение содержания этой микро-РНК в гепатоцеллюлярных экзоземисулах приводит к уменьшению активации звездчатых клеток и снижению активности профиброгенных маркеров [14].

miR-192. Зафиксирована прямо пропорциональная связь между содержанием miR-192 в сыворотке крови и тяжестью НАЖБП-специфических патоморфологических изменений в печени мышей, находившихся на рационе с недостаточным содержанием холина и фолатов [32]. Выявлено увеличение активности miR-192 в сыворотке крови больных НАЖБП [4, 22, 30]. Некоторые авторы отметили наличие сильной корреляционной взаимосвязи между сывороточными концентрациями miR-122 и miR-192 [4, 22].

Микро-РНК-панель. Кроме изучения роли отдельных микро-РНК, исследуют диагностическую и прогностическую значимость комплекса микро-РНК, так называемой сывороточной панели нескольких генов (hsa-miR-122-5p, hsa-miR-1290, hsa-miR-27b-3p, hsa-miR-192-5p). Авторы подчеркнули высокую диагностическую точность данной комбинации маркеров независимо от активности НАЖБП [31]. Другая группа исследователей установила, что НАЖБП ассоциирована с определенной сигнатурой (отличительными характеристиками) микро-РНК, основан-

ной на усилении экспрессии miR-122, miR-192, miR-19a, miR-19b, miR-125b и miR-375 [22].

С. Pirola и соавт. отметили двукратное увеличение сывороточной концентрации miR-122, miR-192, miR-19a, miR-19b, miR-125, и miR-375 у больных НАЖБП по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако экспрессия упомянутых микро-РНК в печени при НАЖБП была значительно ниже, чем в контрольной группе [22].

В приведенных исследованиях экспрессия микро-РНК у больных НАЖБП сопоставлялась с таковой у здоровых лиц и пациентов, страдавших хроническим вирусным гепатитом В или С, тогда как сравнение между больными НАЖБП и пациентами с алкогольной жировой болезнью печени не проводили.

Выводы

Вероятно, отдельные микро-РНК или совокупность определенных микро-РНК (микро-РНК-панель) будут использоваться для ранней диагностики НАЖБП и определения стадии патологического процесса в печени (отличия стеатоза от стеатогепатита) [13]. Наиболее целесообразно использование в качестве биомаркеров циркулирующих микро-РНК из-за их высокой стабильности и потенциальной возможности диагностировать прогрессирующее заболевание печени без проведения инвазивного исследования — биопсии. Самым многообещающим кандидатом из потенциальных диагностических биомаркеров является miR-122 за счет его высокой гепатологической специфичности. В то же время miR-122 признан маркером повреждения печени вне зависимости от этиологии. Технические ограничения, такие как стандартизация аппаратуры и потенциальная стоимость, затрудняют разработку валидизированных диагностических биомаркеров.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Г. Ф.;

сбор и обработка материала, редактирование — И. К., В. Ч., Т. С.;

написание текста — Т. М.;

Список литературы

1. Akuta N., Kawamura Y., Suzuki F. et al. Impact of circulating miR-122 for histological features and hepatocellular carcinoma of nonalcoholic fatty liver disease in Japan // *Hepatol. Int.* — 2016. — N 10. — P. 647—656.
2. Baffy G. MicroRNAs in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *J. Clinical Medicine.* — 2015. — N 4. — P. 1977—1988.
3. Bandiera S., Pfeffer S., Baumert T., Zeisel M. miR-122-a key factor and therapeutic target in liver disease // *J. Hepatol.* — 2015. — N 62. — P. 448—457.
4. Becker P., Rau M., Schmitt J. et al. Performance of Serum microRNAs-122, -192 and -21 as Biomarkers in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis // *PLoS One.* — 2015. — N 10. — e0142661. DOI: 10.1371/journal.pone.0142661.
5. Braza-Boils A., Mari-Alexandre J., Molina P. et al. Deregulated hepatic microRNAs underlie the association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease // *Liver Int.* — 2016. — N 36. — P. 1221—1229. DOI: 10.1111/liv.13097.
6. Chakraborty C., Sharma A.R., Sharma G. et al. Therapeutic miRNA and siRNA: Moving from bench to clinic as next gen-

- eration medicine // *Mol. Ther. Nucl. Acids.* — 2017. — N 8. — P. 132—143. DOI: 10.1016/j.omtn.2017.06.005].
7. Chen Y.P., Jin X., Xiang Z. et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for alcoholic steatohepatitis // *Liver Int.* — 2013. — N 33 (8). — P. 1257—1265.
 8. Csak T., Bala S., Lippai D. et al. MicroRNA-155 Deficiency attenuates liver steatosis and fibrosis without reducing inflammation in a mouse model of steatohepatitis // *PLoS One.* — 2015. — N 10. — e0129251.
 9. Escalona-Nandez I., Guerrero-Escalera D., Estanes-Hernandez A. et al. The activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma is regulated by Kruppel-like transcription factors 6 & 9 under steatotic conditions // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* — 2015. — N 458 (4). — P. 751—756.
 10. Guo X.Y., Sun F., Chen J.N. et al. circRNA_0046366 inhibits hepatocellular steatosis by normalization of PPAR signaling // *World J. Gastroenterol.* — 2018. — N 24. — P. 323—337.
 11. Guo Y., Xiong Y., Sheng Q. et al. A micro-RNA expression signature for human NAFLD progression // *J. Gastroenterol.* — 2016. — N 51. — P. 1022—1030. DOI:10.1007/s00535—016-1178-0].
 12. Hammond S.M. An overview of microRNAs // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2015. — N 87. — P. 3—14.
 13. Hyun J., Jung Y. MicroRNAs in liver fibrosis: Focusing on the interaction with hedgehog signaling // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — N 22. — P. 6652—6662.
 14. Kwiecinski M., Elfimova N., Noetel A. et al. Expression of platelet-derived growth factor-C and insulin-like growth factor I in hepatic stellate cells is inhibited by miR-29 // *Lab. Invest.* — 2012. — N 92 (7). — P. 978—987.
 15. Latorre J., Moreno-Navarrete J., Mercader J. et al. Decreased lipid metabolism but increased FA biosynthesis are coupled with changes in liver microRNAs in obese subjects with NAFLD // *Int. J. Obes. (Lond.)* — 2017. — N 41. — P. 620—630. 28119530 DOI: 10.1038/ijo.2017.21].
 16. Lehmann M., Pirinen E., Mirsaii A. et al. ARTD1-induced poly-ADP-ribose formation enhances ppargamma ligand binding and co-factor exchange // *Nucl. Acids Res.* — 2015. — N 43 (1). — P. 129—142.
 17. Leti F., Malenica I., Doshi M. et al. High-throughput sequencing reveals altered expression of hepatic microRNAs in nonalcoholic fatty liver disease-related fibrosis // *Transl. Res.* — 2015. — N 166. — P. 304—314.
 18. Liu X., Pan Q., Zhang R. et al. Disease-specific miR-34a as diagnostic marker of non-alcoholic steatohepatitis in a Chinese population // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — N 22. — P. 9844—9852. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9844].
 19. Loosen S., Schueller F., Trautwein C. et al. Role of circulating microRNAs in liver diseases // *World J. Hepatol.* — 2017. — N 9. — P. 586—594. DOI: 10.4254/wjh.v9.i12.586].
 20. Miller A., Gilchrist D., Nijjar J. et al. MiR-155 has a protective role in the development of non-alcoholic hepatosteatosis in mice // *PLoS One.* — 2013. — N 8. — e72324. DOI: 10.1371/journal.pone.0072324].
 21. Pawlak M., Lefebvre P., Staels B. Molecular mechanism of paralpha action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* — 2015. — N 62 (3). — P. 720—733.
 22. Pirola C., Fernández Gianotti T., Castaño G. et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum noncoding RNAs to liver histology and disease pathogenesis // *Gut.* — 2015. — N 64. — P. 800—812. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306996].
 23. Praveenraj P., Gomes R., Kumar S. et al. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese south indian patients undergoing bariatric surgery // *Obes Surg.* — 2015. — N 25. — P. 2078—2087. DOI:10.1007/s11695—015-1655-1].
 24. Regulus Therapeutics I. RG-125 (AZD4076), a microRNA therapeutic targeting microRNA 103/107 for the treatment of NASH in patients with type 2 diabetes/Pre-Diabetes, selected as clinical candidate by AstraZeneca. Press release 2015.
 25. Rius B., Titos E., Moran-Salvador E. et al. Resolvin d1 primes the resolution process initiated by calorie restriction in obesity-induced steatohepatitis // *FASEB J.* — 2014. — N 28 (2). — P. 836—848.
 26. Rupaimoole R., Slack F. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2017. — N 16. — P. 203—222. DOI: 10.1038/nrd.2016.246].
 27. Salvoza N., Klinzing D., Gopez-Cervantes J., Baclig M. Association of circulating serum miR-34a and miR-122 with dyslipidemia among patients with non-alcoholic fatty liver disease // *PLoS One.* — 2016. — N 11. — e0153497. DOI:10.1371/journal.pone.0153497].
 28. Su Q., Kumar V., Sud N., Mahato R. MicroRNAs in the pathogenesis and treatment of progressive liver injury in NAFLD and liver fibrosis // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2018. — N 129. — P. 54—63. DOI: 10.1016/j.addr.2018.01.009].
 29. Szabo G., Csak T. Role of microRNAs in NAFLD/NASH // *Dig. Dis. Sci.* — 2016. — N 61. — P. 1314—1324. DOI: 10.1007/s10620—015-4002-4].
 30. Tan J., Tong B., Wu Y., Xiong W. MicroRNA-29 mediates TGF-beta1-induced extracellular matrix synthesis by targeting wnt/beta-catenin pathway in human orbital fibroblasts // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* — 2014. — N 7 (11). — P. 7571—7577.
 31. Tan Y., Ge G., Pan T. et al. A pilot study of serum microRNAs panel as potential biomarkers for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease // *PLoS One.* — 2014. — N 9. — e105192.
 32. Torres J., Novo-Veleiro I., Manzanedo L. et al. Role of microRNAs in alcohol-induced liver disorders and non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2018. — N 24 (36). — P. 4104—4118. DOI: 10.3748/wjg.v24.i36.4104.
 33. Vega-Badillo J., Gutiérrez-Vidal R., Hernández-Pérez H. et al. Hepatic miR-33a/miR-144 and their target gene ABCA1 are associated with steatohepatitis in morbidly obese subjects // *Liver Int.* — 2016. — N 36. — P. 1383—1391. DOI: 10.1111/liv.13109].
 34. Vienberg S., Geiger J., Madsen S., Dalgaard L. MicroRNAs in metabolism // *Acta Physiol. (Oxf.)* — 2017. — N 219. — P. 346—361. DOI: 10.1111/apha.12681].
 35. Virtue A., Johnson C., Lopez-Pastrana J. et al. MicroRNA-155 Deficiency leads to decreased atherosclerosis, increased white adipose tissue obesity, and nonalcoholic fatty liver disease: A novel mouse model of obesity paradox // *J. Biol. Chem.* — 2017. — N 292. — P. 1267—1287.
 36. Wang L., Zhang N., Wang Z. et al. Decreased MiR-155 level in the peripheral blood of non-alcoholic fatty liver disease patients may serve as a biomarker and may influence LXR activity // *Cell. Physiol. Biochem.* — 2016. — N 39. — P. 2239—2248. DOI: 10.1159/000447917].
 37. Wang Y., Liu Z., Zou W. et al. Molecular regulation of miRNAs and potential biomarkers in the progression of hepatic steatosis to NASH // *Biomark. Med.* — 2015. — N 9 (11). — P. 1189—200. DOI: 10.2217/bmm.15.70.
 38. Wu G., Rui C., Chen J. et al. MicroRNA-122 inhibits lipid droplet formation and hepatic triglyceride accumulation via Yin Yang 1 // *Cell. Physiol. Biochem.* — 2017. — N 44. — P. 1651—1664. DOI: 10.1159/000485765].
 39. Yamada H., Ohashi K., Suzuki K. et al. Longitudinal study of circulating miR-122 in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease // *Clin. Chim. Acta.* — 2015. — N 446. — P. 267—271.
 40. Yamada H., Suzuki K., Ichino N. et al. Associations between circulating microRNAs (miR-21, miR-34a, miR-122 and miR-451) and non-alcoholic fatty liver // *Clin. Chim. Acta.* — 2013. — N 424. — P. 99—103. DOI: 10.1016/j.cca.2013.05.021].
 41. Zhou J., Wang K., Wu W. et al. MicroRNA-21 targets peroxisome proliferators-activated receptor-alpha in an autoregulatory loop to modulate flow-induced endothelial inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2011. — N 108 (25). — P. 10355—60. DOI: 10.1073/pnas.1107052108.
 42. Zhou S., Jin J., Wang J. et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets и challenges // *Acta Pharmacologica Sinica.* — 2018. — N 39. — P. 1073—1084.

Г. Д. Фадеєнко, Т. Л. Можина, І. Е. Кушнір, В. М. Чернова, Т. А. Соломенцева
ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Мікро-РНК: властивості та роль у розвитку та прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки

Мікро-РНК — невеликі некодуючі РНК, які регулюють різноманітні фізіологічні та патологічні процеси шляхом модуляції експресії генів на посттранскрипційному рівні. Доведено роль мікро-РНК у розвитку та прогресуванні захворювань печінки, зокрема неалкогольної жирової хвороби печінки. Обговорюється можливість використання мікро-РНК як діагностичних маркерів. З великої кількості мікро-РНК найбільшу участь у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки беруть miR-34a, miR-122 та miR-155.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, мікро-РНК, діагностичні біомаркери, стеатоз, фіброз.

G. D. Fadiencko, T. L. Mozhyna, I. E. Kushnir, V. M. Chernova, T. A. Solomentseva
SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

MicroRNAs: properties and role in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease

MicroRNAs (miRNAs) are the small non-coding RNAs that regulate multiple physiological and pathological processes through the modulation of gene expression at the post-transcriptional level. The role of miRNAs has been proved in the development and pathogenesis of liver disease, specifically, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The possibility of using micro-RNA as diagnostic markers has been discussed. The article consists and summarizes the data of literature investigating the role of miRNAs in NAFLD. The potential use of miRNAs as diagnostic biomarkers is discussed. Among a big number of miRNAs, miR-34a, miR-122 and miR-155 are mostly involved in NAFLD pathogenesis.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, microRNA, diagnostic biomarkers, steatosis, fibrosis.

Контактна інформація

Фадеєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а. Тел.: (57) 373-90-32, 370-37-37
E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 17 грудня 2018 р.