



Роль мікро-РНК при захворюваннях біліарної системи

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, РИНЦ. 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 (прі-мікро-РНК, pri-microRNA, pri-miRNA, pri-miR) довжиною 60–90 нуклеотидів [22, 23]. На наступному етапі прі-мікро-РНК розпізнається та обробляється ендонуклеазою РНКазою III Drosha (double-stranded RNA-specific endoribonuclease, ribonuclease type III, nuclear) та перетворюється в незрілу мікро-РНК (пре-мікро-РНК, pre-microRNA, pre-miRNA, pre-miR), що

має вигляд дволанцюгового дуплекса з петлею [26]. За допомогою експортину-5 (exportin-5, XPO5, exp5) відбувається транспорт пре-мікро-РНК з ядра до цитоплазми, де під дією іншої ендонуклеази РНКази 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

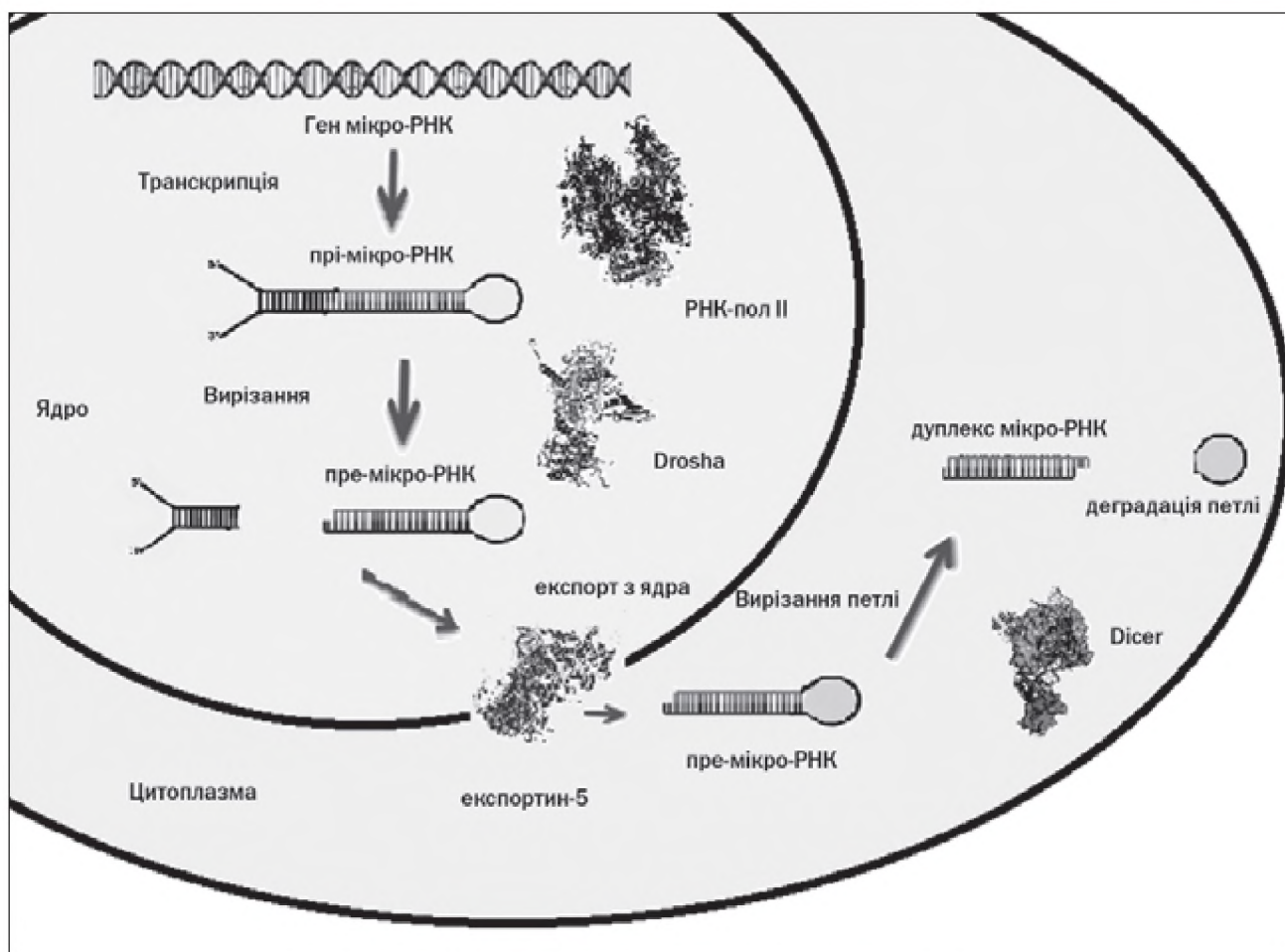


Рисунок 1. Схема механізму утворення мікро-РНК

Примітки: *pri*-мікро-РНК (*pri*-microRNA, *pri*-miRNA, *pri*-miR) — первинна мікро-РНК; *pre*-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 РНКази III; експортин-5 (exportin-5, XPO5, exp5); Dicer (double-stranded RNA-specific endoribonuclease, ribonuclease type III) — ендонуклеаза РНКази III.

швидко деградує за допомогою РНКаз і, як правило, має короткий період напіввиведення. Навпаки, зрілі мікро-РНК набагато стабільніші і зазвичай скомбіновані з AGO₂ 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.

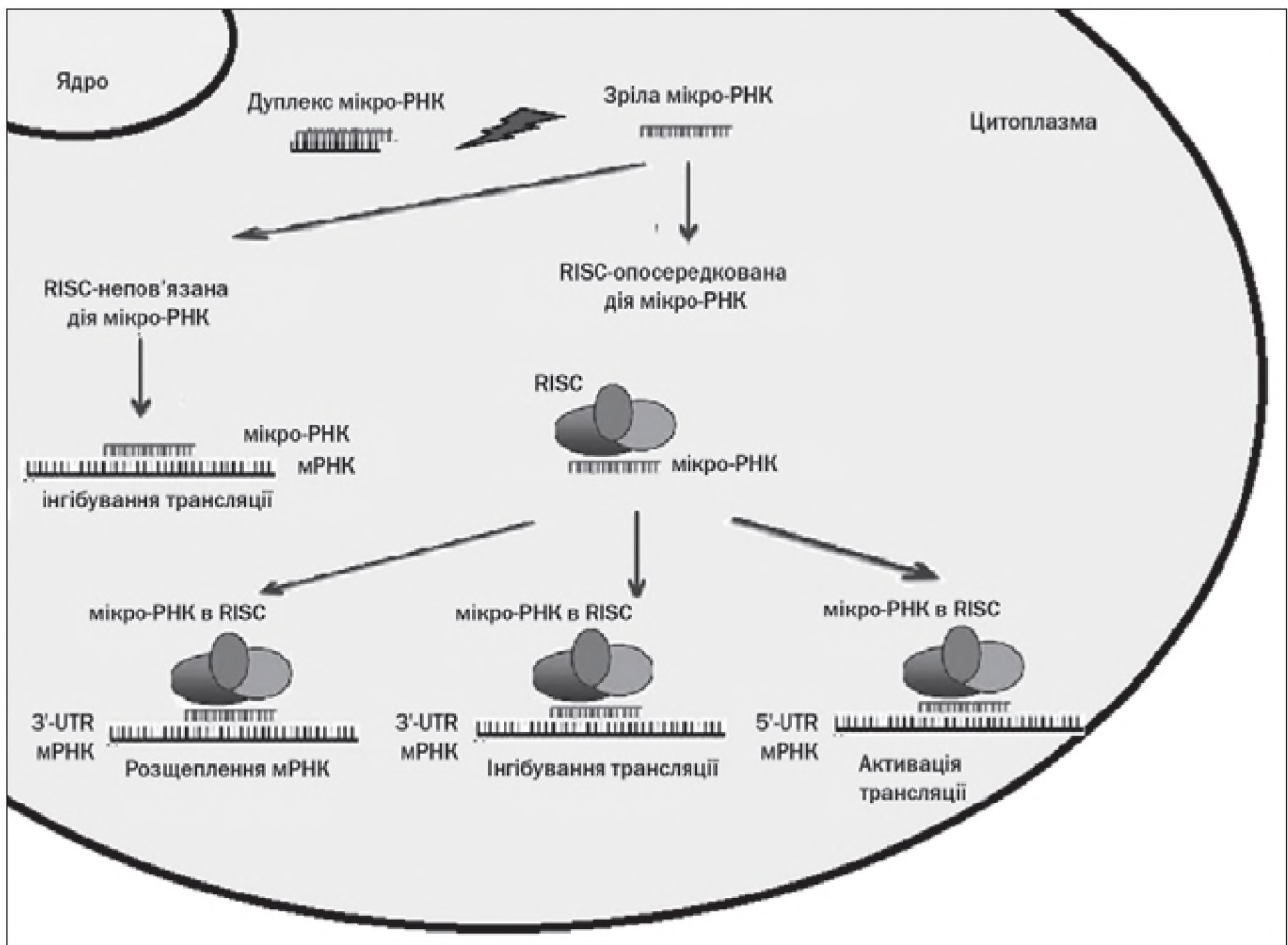


Рисунок 2. Схема механізму дії мікро-РНК

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]. Антиапоптотична 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- α , 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 проапоптозичного 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 γ -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-4714-3p 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.

Список літератури

1. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 // *Современная педиатрия*. — 2013. — № 4. — С. 20-31.
2. Марушко Ю.В. Клінічні прояви і жирнокислотний баланс у дітей із біліарною дисфункцією і дефіцитом заліза / Ю.В. Марушко, К.І. Нагорна, Т.С. Брюзгіна // *Перинатологія і педиатрія*. — 2016. — № 2(66). — С. 116-121. — doi: 10.15574/PP.2016.66.116.
3. Шадрін О.Г. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування / О.Г. Шадрін, Т.Л. Марушко, Т.Ю. Радушинська, Р.В. Марушко, В.М. Фисун, А.А. Ковальчук, Н.Ю. Бондаренко // *Перинатологія і педиатрія*. — 2016. — № 1(65). — С. 104-111. — doi: 10.15574/PP.2016.65.104.
4. Радченко В.Г. Заболевания печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / В.Г. Радченко, А.В. Шабров, Е.Н. Зиновьева, С.И. Ситкин. — СПб.: Спецлит, 2011. — 526 с.
5. Белоусов Ю.В. Хронічні захворювання печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у дітей (розширені протокольні характеристики). — Харків, 2012. — 145 с.
6. Тяжка О.В. Значення біохімічного дослідження жовчі як індикатора порушень метаболізму жирних кислот, фосфоліпідів та холестерину в дітей з холелітазом / О.В. Тяжка, В.В. Сміцук, Т.С. Брюзгіна // *Перинатологія і педиатрія*. — 2015. — № 1(61). — С. 63-67. — doi: 10.15574/PP.2015.61.63.
7. Kopin A.S. Secretin: structure of the precursor and tissue distribution of the mRNA / A.S. Kopin, M.B. Wheeler, A.B. Leiter // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 1990. — Vol. 87(6). — P. 2299-2303. — PMID: PMC53674.
8. Beinfeld M.C. 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. — Vol. 22(4). — P. 213-217. — doi: 10.1016/0143-4179(92)90048-2.
9. Liddle R.A. Regulation of cholecystokinin synthesis and secretion in rat intestine / R.A. Liddle // *J. Nutr.* — 1994. — Vol. 124(48). — P. 1308-1314. — PMID: 8064378.
10. Shifeng H. Circulating Liver-Specific miR-122 as a Novel Potential Biomarker for Diagnosis of Cholestatic Liver Injury / H. Shifeng, W. Danni, Ch. Pu, Y. Ping, C. Ju, Zh. Liping // *PLoS*

- One. — 2013. — Vol. 8(9). — P. 731-33. — doi: 10.1371/journal.pone.0073133.
11. Tiao M.-M. MicroRNA-29a protects against acute liver injury in a mouse model of obstructive jaundice via inhibition of the extrinsic apoptosis pathway / M.-M. Tiao, F.S. Wang, L.T. Huang, J.H. Chuang, H.C. Kuo, Y.L. Yang, Y.H. Huang // *Apoptosis*. — 2014. — Vol. 19. — P. 30-41. — doi: 10.1007/s10495-013-0909-4.
 12. Katsumi T. MiR-139-5p is associated with inflammatory regulation through c-FOS suppression, and contributes to the progression of primary biliary cholangitis / T. Katsumi, M. Ninomiya, T. Nishina, Y. Ueno // *Laboratory Investigation*. — 2016. — № 96(11). — doi: 10.1038/labinvest.2016.95.
 13. Li S.C. Microarray Study of Pathway Analysis Expression Profile Associated with MicroRNA-29a with Regard to Murine Cholestatic Liver Injuries / S.C. Li, F.S. Wang, Y.L. Yang, M.M. Tiao, J.H. Chuang, Y.H. Huang // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016, Mar 1. — Vol. 17(3). — P. 324. — doi: 10.3390/ijms17030324.
 14. Otsuka M. MicroRNAs and liver disease / M. Otsuka, T. Kishikawa, T. Yoshikawa, M. Yamagami, M. Ohno, A. Takata, C. Shibata, R. Ishibashi, K. Koike // *J. Hum. Genet.* — 2016, May 26. — doi: 10.1038/jhg.2016.53.
 15. Sakamoto T. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis / T. Sakamoto, A. Morishita, T. Nomura, J. Tani, H. Miyoshi et al. // *Mol. Med. Rep.* — 2016 Oct. — № 14(4). — P. 3350-6. — doi: 10.3892/mmr.2016.5606.
 16. Абатуров А.Е. Геномный импринтинг и импринтинг-ассоциированные заболевания: В 3 т. / А.Е. Абатуров, Т.А. Крючко, Е.А. Агафонова, Л.Л. Петренко. — Х.: Изд. Рожко С.Г., 2017. — Т. 2: Эпигенетические особенности и механизмы регуляции импринтированных генов. — 256 с.
 17. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis mechanism, and function // *Cell*. — 2004. — Vol. 116. — P. 281-297. — doi: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5.
 18. Finch M.L. Regulation of microRNAs and their role in liver development, regeneration and disease / M.L. Finch, J.U. Marquardt, G.C. Yeoh, B.A. Callus // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2014. — doi: 10.1016/j.biocel.2014.04.002.
 19. Jeona T.-H. miRNA and cholesterol homeostasis / T.-H. Jeona, T.F. Osborne // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Mol. and Cell. Biology of Lipids*. — 2016. — Vol. 1861(12). — P. 2041-2046. — doi: 10.1016/j.bbalip.2016.01.005.
 20. Letelier P. Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Biliary Tract Cancers // P. Letelier, I. Riquelme, A.H. Hernández, N. Guzmán, J.G. Farias, J.C. Roa // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016 May. — № 17(5). — P. 791. — doi: 10.3390/ijms17050791.
 21. Statistics about the current Human GENCODE Release: version 27 (January 2017 freeze, GRCh38 - Ensembl 90). Available at: <https://www.encodegenes.org/stats/current.html>. Accessed: August, 2017.
 22. Lee Y. et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II // *EMBO J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 4051-4060. — doi: 10.1038/sj.emboj.7600385.
 23. Rana T.M. Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2007. — Vol. 8(1). — P. 23-36. — doi: 10.1038/nrm2085.
 24. Kutter C. Meeting report: miRNA, siRNA, piRNA. Knowns of the unknown / C. Kutter, P. Svoboda // *RNA Biology*. — 2008. — Vol. 5, 4. — P. 181-188. — PMID: 19182524.
 25. Garzon R. Targeting MicroRNAs in Cancer: Rationale, Strategies and Challenges / R. Garzon, G. Marcucci, C.M. Croce // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2010 Oct. — Vol. 9(10). — P. 775-789. — doi: 10.1038/nrd3179.
 26. Lee Y. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing / Y. Lee, C. Ahn, J. Han, H. Choi, J. Kim // *Nature*. — 2003. — Vol. 425. — P. 415-419. — doi: 10.1038/nature01957.
 27. Londin E. Analysis of 13 cell types reveals evidence for the expression of numerous novel primate- and tissue-specific microRNAs / E. Londin, P. Loher, A.G. Telonis et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2015 Mar. — Vol. 112(10). — P. 1106-15. — doi: 10.1073/pnas.1420955112.
 28. Шевелев А.Я. РНК-интерференция: система тестирования эффективности мишеней / А.Я. Шевелев, Н.М. Каширина, П.Н. Руткевич и др. // *Кардиологический вестник*. — 2010. — Т. 5, № 2. — С. 22-30.
 29. Hayes C.N. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma / C.N. Hayes, K. Chayama // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016, Feb 24. — Vol. 17(3). — P. 280. — doi: 10.3390/ijms17030280.
 30. Hand N.J. Hepatic function is preserved in the absence of mature microRNAs / N.J. Hand, Z.R. Master, J. Le Lay, J.R. Friedman // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 49(2). — P. 618-626. — doi: 10.1002/hep.22656.
 31. Kerr T.A. MicroRNAs and liver disease / T.A. Kerr, K.M. Korenblat, N.M. Davidson // *Transl. Res.* — 2011. — Vol. 157. — P. 241-252. — doi: 10.1016/j.trsl.2011.01.008.
 32. Munoz-Garrido P. MicroRNAs in biliary diseases / P. Munoz-Garrido, M.G.-F. de Barrena, E. Hijona, M. Carracedo, J.J.G. Marin, L. Bujanda, J.M. Banales // *World J. Gastroenterol.* — 2012, Nov 21. — Vol. 18(43). — P. 6189-6196. — doi: 10.3748/wjg.v18.i43.6189.
 33. O'Hara S.P. MicroRNAs in Cholangiopathies / S.P. O'Hara, S.A. Gradilone, T.V. Masyuk et al. // *Curr. Pathobiol. Rep.* — 2014. — Vol. 2. — P. 133. — doi: 10.1007/s40139-014-0048-9.
 34. Gradilone S.A. MicroRNAs and Benign Biliary Tract Diseases / S.A. Gradilone, S.P. O'Hara, T.V. Masyuk, M.J.L. Pisarello, N.F. LaRusso // *Semin. Liver Dis.* — 2015 Feb. — Vol. 35(1). — P. 26-35. — doi: 10.1055/s-0034-1397346.
 35. Esparza-Baquer A. MicroRNAs in cholangiopathies: Potential diagnostic and therapeutic tools / A. Esparza-Baquer, I. Labiano, L. Bujanda, M.J. Perugorria, J.M. Banales // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. — 2016. — Vol. 40(1). — P. 15-27. — doi: 10.1016/j.clinre.2015.10.001.
 36. Kennedy L. Diagnostic and therapeutic potentials of microRNAs in cholangiopathies / L. Kennedy et al. // *Liver Research*. — 2017. — Vol. 1(1). — P. 34-41. — doi: 10.1016/j.livres.2017.03.003.
 37. Úriz M. Ursodeoxycholic acid is conjugated with taurine to promote secretin-stimulated biliary hydrocholerisis in the normal rat / M. Úriz, E. Sáez, J. Prieto, J.F. Medina, J.M. Banales // *PLoS One*. — 2011. — Vol. 6. — P. 28717. — doi: 10.1371/journal.pone.0028717.
 38. Banales J.M. Cholangiocyte anion exchange and biliary bicarbonate excretion / J.M. Banales, J. Prieto, J.F. Medina // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 3496-3511. — doi: 10.3748/wjg.v12.i22.3496.
 39. Rodríguez-Ortigosa C.M. Biliary secretion of S-nitrosoglutathione is involved in the hypercholerisis induced by ursodeoxycholic acid in the normal rat / C.M. Rodríguez-Ortigosa, J.M. Banales, I. Olivás, I. Uriarte, J.J. Marin, F.J. Corrales, J.F. Medina, J. Prieto // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 52. — P. 667-677. — doi: 10.1002/hep.23709.
 40. Marzioni M. Clinical implications of novel aspects of biliary pathophysiology / M. Marzioni, S. Saccomanno, C. Candelaresi, C. Rychlicki, L. Agostinelli, L. Trozzi, S. De Minicis, A. Benedetti // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42. — P. 238-244. — doi: 10.1016/j.dld.2010.01.005.
 41. Marin J.J. MicroRNAs and cholestatic liver diseases / J.J. Marin, L. Bujanda, J.M. Banales // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2014 May. — Vol. 30(3). — P. 303-9. — doi: 10.1097/MOG.0000000000000051.
 42. Goldschmidt I. Circulating miR-21 and miR-29a as Markers of Disease Severity and Etiology in Cholestatic Pediatric Liver Disease / I. Goldschmidt, T. Thum, U. Baumann // *J. Clin. Med.* — 2016 Mar. — Vol. 5(3). — P. 28. — doi: 10.3390/jcm5030028.
 43. Baillie J. Sphincter of Oddi dysfunction // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2010. — № 12(2). — P. 130-134. — doi: 10.1007/s11894-010-0096-1.
 44. Сміщук В.В. Клініко-патогенетичні механізми розвитку холелітазу у дітей та шляхи його запобігання: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10. — Київ, 2015. — 22 с.
 45. Абатуров А.Е. Урсодексихолевая кислота в практике врача-педиатра / А.Е. Абатуров // *Современная педиатрия*. — 2011. — № 6(40). — С. 139-145.
 46. Зарецкий М.М. Возможности применения урсодексихолевой кислоты в лечении желчекаменной болезни /

М.М. Зарецкий, Н.М. Черникова, Т.В. Лобачевская // *Сучасна гастроентерологія*. — 2011. — № 2(58). — С. 136-140.

47. Ярошевская Т.В. Применение препарата урсодезоксихолевой кислоты при лечении дисфункций билиарного тракта у детей / Т.В. Ярошевская, Н.Б. Сана // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 2(45).

48. Roma M.G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications / M.G. Roma, F.D. Toledo, A.C. Boaglio, C.L. Basiglio, F.A. Crocenzi, E.J. Sánchez Pozzi // *Clinical Science*. — 2011. — Vol. 121(12). — P. 523-544. — doi: 10.1042/CS20110184.

49. Hirschfield G.M. Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid / G.M. Hirschfield, A. Mason, V. Luketic et al. // *Gastroenterology*. — 2015. — V. 148(4). — P. 751-761. — doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.005.

50. Bode N. Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice / N. Bodea, A. Grebeb, A. Kerksieck et al. // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2016. — Vol. 478 (1). — P. 356-362. — doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.047.

51. Pearson T., Caporaso J.G., 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. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. — М.: Фортэ принт, 2013. — 92 с.

53. Lindor K.D. High Dose Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis // K.D. Lindor, K.V. Kowdley, V.A.C. Luketic, M.E. Harrison, T. McCashland, A.S. Befeler // *Hepatology*. — 2009 Sep. — Vol. 50(3). — P. 808-814. — doi: 10.1002/hep.23082.

54. Alpini G. Ursodeoxycholate and tauroursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats through activation of PKC alpha / G. Alpini, L. Baiocchi, S. Glaser et al. // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 35. — P. 1041-1052. — doi: 10.1053/jhep.2002.32712.

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

56. Rockey D.C. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. — 2013. — Vol. 11. — P. 224-231. — doi: 10.1016/j.cgh.2013.01.005.

57. Castro R.E. Identification of microRNAs during rat liver regeneration after partial hepatectomy and modulation by ursodeoxycholic acid / R.E. Castro, D.M.S. Ferreira, X. Zhang, P.M. Borralho et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. — 2010. — Vol. 299(4). — P. 887-897. — doi: 10.1152/ajpgi.00216.2010.

58. Castro R.E. 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 / R.E. Castro, D.M.S. Ferreira, M.B. Afonso, P.M. Borralho et al. // *Journal of Hepatology*. — 2013. — Vol. 58(1). — P. 119-125. — doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.008.

59. Katsushima F. Expression of micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cells from primary biliary cirrhosis patients / A. Takahashi, N. Sakamoto, Y. Kanno, K. Abe, H. Ohira // *Hepatology Research*. — 2014. — Vol. 44(10). — P. 189-197. — doi: 10.1111/hepr.12198.

60. Rodrigues P.M. miR-21 ablation and obeticholic acid ameliorate nonalcoholic steatohepatitis in mice / P.M. Rodrigues, M.B. Afonso, A.L. Simão // *Cell. Death Dis*. — 2017. — Vol. 8(4). — P. 2748. — doi: 10.1038/cddis.2017.172.

61. Stepniak E. c-Jun/AP-1 controls liver regeneration by repressing p53/p21 and p38 MAPK activity / E. Stepniak, R. Ricci, R. Eferl et al. // *Genes Dev*. — 2006. — Vol. 20. — P. 2306-2314. — doi: 10.1101/gad.390506.

62. Yang H.S. A novel transformation suppressor, Pdc4, inhibits AP-1 transactivation but not NF-kappaB or ODC transactivation / H.S. Yang, A.P. Jansen, R. Nair, K. Shibahara, A.K. Verma, J.L. Cmarik, N.H. Colburn // *Oncogene*. — 2001. — Vol. 20. — P. 669-676. — doi: 10.1038/sj.onc.1204137.

63. Jopling C. Liver-specific microRNA-122. Biogenesis and function // *RNA Biol*. — 2012. — № 9(2). — P. 137-142. — doi: 10.4161/rna.18827.

64. Tsai W.C. MicroRNA-122, a tumor suppressor microRNA that regulates intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma / W.C. Tsai, P.W. Hsu, T.C. Lai, G.Y. Chau, C.W. Lin et al. // *Hepatology*. — 2009. — doi: 10.1002/hep.22806.

Отримано 20.10.2017 ■

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