

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 18, № 1, 2023

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС

95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 18, № 1, 2023

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований в липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 18, № 1, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System

Тимошина О.В., Овчаренко Л.С., Вертегел А.О.,
Самохін І.В., Кряжев О.В.

Комплексна оцінка деяких параметрів
фагоцитозу у дітей віком 2–5 років залежно
від частоти захворюваності на гострі
респіраторні інфекції..... 74

O.V. Tymoshyna, L.S. Ovcharenko, A.O. Verthehel,
I.V. Samokhin, O.V. Kryazhev

Comprehensive evaluation of some phagocytosis
parameters in children aged 2–5 years,
depending on the incidence of acute
respiratory infections 74

Семен М.О., Личковська О.Л.

Рівень особистісної тривожності
та соматизації у дітей з синдромом
подразненого кишечника 80

M.O. Semen, O.L. Lychkovska

Trait anxiety and somatization
levels in children
with irritable bowel syndrome..... 80

Огляд літератури

Review of Literature

Борисова Т.П.

Принципи безпечного використання
ібупрофену при лихоманці в дітей
з бронхіальною астмою..... 53

T.P. Borysova

Principles of safe use of ibuprofen
for fever in children with bronchial
asthma..... 53

Випадок із практики

Case Report

Величко В.І., Лагода Д.О., Корнован Г.В.,
Бажора Я.І.

Роль сім'ї у лікуванні ожиріння у дітей.
Клінічний випадок 87

V.I. Velychko, D.O. Lahoda, G.V. Kornovan,
Y.I. Bazhora

The role of the family in the treatment
of obesity in children. Clinical case 87

Теоретична медицина

Theoretical Medicine

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.

Роль мікроРНК у розвитку захворювань
гепатобілярної системи..... 91

O.E. Abaturov, V.L. Babych

The role of miRNAs in the development
of hepatobiliary diseases..... 91



Роль мікроРНК у розвитку захворювань гепатобіліарної системи

Резюме. У науковому огляді висвітлено роль мікроРНК у розвитку захворювань гепатобіліарної системи. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library. Авторами надана інформація щодо генерації різними типами клітин гепатобіліарної системи певного спектра мікроРНК. Авторами наводять, що гепатоцит-асоційованими мікроРНК є miR-122-5p, miR-101, miR-192, miR-193, miR-194, miR-802. Відомо, що в регуляції запального процесу беруть участь численні мікроРНК: miR-21, miR-29a, miR-96, miR-122, miR-125b, miR-132, miR-155, miR-146a, miR-150, miR-155, miR-181 і let-7. З безлічі мікроРНК, що беруть участь у регуляції процесу запалення в печінці, найбільш вивченими є miR-122, miR-155. Показано, що мікроРНК — let-7d, miR-15b, miR-19b, miR-21, miR-24, miR-29c, miR-122, miR-145, miR-155, miR-199, miR-200c, miR-378a — є найважливішими модуляторами активності розвитку фіброзу в різних тканинах організму, у тому числі в тканині печінки. Наведено мікроРНК, які беруть участь у розвитку TGF- β 1-індукованого фіброзу печінки. Науковці вважають, що оскільки мікроРНК регулюють клітинний цикл, проліферацію і апоптоз клітин, вони є факторами, які суттєво визначають розвиток пухлин гепатобіліарної системи. Підкреслено, що зміни мікроРНК-профілю в тканині печінки або сироватці крові мають свою діагностичну цінність. Наведені модуляції мікроРНК, що з великим ступенем імовірності асоційовані з конкретними хворобами печінки й жовчовивідних шляхів. Отже, у розвитку захворювань гепатобіліарної системи важливу роль відіграють різні мікроРНК. Певний спектр мікроРНК генерується різними типами клітин і відіграє важливу роль у дозріванні й функціонуванні гепатобіліарної системи. МікроРНК опосередковано беруть участь у синтезі білків, диференціюванні клітин, тканин і відіграють важливу патогенетичну роль у розвитку захворювань гепатобіліарної системи. Найважливішою властивістю мікроРНК є їх висока стійкість до дії ферментативних субстанцій, що дозволяє використовувати їх як діагностичні або прогностичні біомаркери.

Ключові слова: мікроРНК; гепатобіліарна система; запалення; фіброз; діагностичні маркери; огляд

Вступ

Захворювання гепатобіліарної системи являють собою групу хвороб, що посідають одне з перших місць у структурі хронічної патології травного тракту. До найбільш поширених патологічних станів і захворювань печінки належать печінкова недостатність, гепатити, алкогольна й неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома; а гепатобіліарної системи — функціональні за-

хворювання жовчовивідних шляхів, жовчнокам'яна хвороба, холангіопатії [3–6, 33].

МікроРНК відіграють важливу роль у розвитку захворювань різних органів і систем, у тому числі органів травлення. Лише останні два десятиріччя науковці почали вивчати зміни спектра експресії мікроРНК при захворюваннях гепатобіліарної системи [1, 2, 7, 10, 30, 34, 67]. У базі даних Human miRNA Disease Database містяться відомості про 572 мікроРНК, що асоційовані

приблизно із 70 захворюваннями людини (<http://cmbi.bjmu.edu.cn/hmdd>; Statistics about the current Human GENCODE Release) [27, 53]. Численні мікроРНК регулюють становлення гепатобіліарної системи, певним чином діючи на конкретні клітини.

Роль мікроРНК у розвитку захворювань гепатобіліарної системи

Тканина печінки складається з різноманітних клітин, ідентифіковано щонайменше 15 різних типів клітин: гепатоцити, HSC, клітини Купфера, синусоїдальні ендотеліальні клітини, портальні фібробласти, холангіоцити та інші [12, 43]. Основними клітинами печінки є гепатоцити, які становлять 70–80 % маси тканини пе-

чінки. На холангіоцити припадає лише 3–5 % від усієї популяції клітин печінки [21]. Активність генерації мікроРНК визначає дозрівання, проліферацію гепатоцитів, HSC, холангіоцитів й інших клітин гепатобіліарної системи (табл. 1).

Різні типи клітин гепатобіліарної системи генерують певний спектр мікроРНК.

Гепатоцит-асоційованими мікроРНК є miR-122-5p, miR-101, miR-192, miR-193, miR-194, miR-802. Експресія всіх даних мікроРНК індукується ядерним фактором 4 α гепатоцитів (hepatocyte nuclear factor 4 α — HNF4), який зв'язується безпосередньо з промоторами генів мікроРНК і/або взаємодіє із загальним фактором транскрипції SP1, який сприяє генера-

Таблиця 1. МікроРНК, які беруть участь у диференціюванні й дозріванні гепатоцитів, зірчастих клітин печінки й холангіоцитів [15]

МікроРНК	Тип тканини/клітини	Цільові гени	Функція
1	2	3	4
Розвиток гепатоцитів			
miR-122	BMEL	–	Формує петлю позитивного зворотного зв'язку з фактором транскрипції HNF6 у мережі регуляції диференціювання гепатоцитів
	CCL-9,1	–	Регулює диференціацію і дозрівання тканини печінки
	C57BL/6J печінки мишей і людини/ HepG2, Huh-7	Cul1	Регулює проліферацію і диференціювання гепатоцитів
miR-148a	Фетальні гепатобластами мишей і клітинні лінії людини HepG2, Hep3B, Huh-7	DNMT1	Сприяє диференціації печінки
miR-33	Клітинні лінії печінки C57BL/6 мишей і Huh-7 людини	ABCB11 ATP8B1	Регулює трансмембранний транспорт у клітинах жовчовивідних проток
Проліферація гепатоцитів при регенерації печінки			
miR-21	Печінка мишей і щурів	PELI1, BTG2	Сприяє проліферації гепатоцитів
miR-23b	Печінка і клітинна лінія щурів BRL-3A	SMAD3	Сприяє проліферації гепатоцитів
miR-26a	Печінка мишей	CCND2, CCNE2	Інгібує проліферацію гепатоцитів
miR-33	Печінка і клітинна лінія мишей A549, Huh-7	CDK6, CCND1	Інгібує проліферацію гепатоцитів
miR-34a	Печінка щурів	INHBB, MET	Інгібує проліферацію гепатоцитів
miR-127	Печінка щурів	BCL6, SETD8	Інгібує проліферацію гепатоцитів
miR-221	Печінка мишей	P27, P57, ARNT	Сприяє проліферації гепатоцитів
Розвиток зірчастих клітин печінки			
miR-27a, b	HSC щурів	RXR α	Сприяє проліферації HSC і пригнічує накопичення ліпідів
miR-29b	HSC мишей і людини	COL1A1	Інгібує активацію і проліферацію HSC
miR-150	HSC людини	COL1A1, COL4A4, c-MYB	Інгібує активацію і проліферацію HSC
miR-194	HSC людини	RAC1	Інгібує активацію і проліферацію HSC
miR-15b	HSC щурів	BCL2	Сприяє апоптозу HSC
miR-16	HSC щурів	CD-1, BCL2	Інгібує проліферацію і сприяє апоптозу HSC
miR-19b	HSC людини й щурів	TGFBR2	Інгібує активацію і проліферацію HSC

Закінчення табл. 1

1	2	3	4
miR-146a	HSC щурів	SMAD4	Інгібує проліферацію і сприяє апоптозу HSC
miR-195	HSC людини	Cyclin E1	Інгібує активацію і проліферацію HSC
miR-335	HSC щурів	TNC	Інгібує проліферацію і міграцію HSC
Розвиток холангіоцитів			
miR-23b, miR-27b, miR-24-1	HBC-3-5	SMAD3, SMAD4	Інгібують експресію генів клітин жовчних проток
miR-30a	Риби	AK1, TNRC6a	Сприяє розвитку жовчних проток

ції мікроРНК [42]. Приблизно 70 % молекул miR-122 усього організму зосереджені в тканині печінки [25]. МікроРНК miR-194 локалізується переважно в гепатоцитах і не експресується в непаренхімальних клітинах печінки [44]. МікроРНК miR-122 відіграє центральну роль у розвитку, диференціюванні й функціонуванні гепатоцитів [9]. Остаточне диференціювання печінки пов'язане з miR-122-опосередкованим пригніченням активності експресії генів у стовбурових і ембріональних клітинах, що не властиві гепатоцитам [32]. МікроРНК miR-122 бере участь у регуляції обміну холестерину, тригліцеридів і активності лужної фосфатази [56]. Деякі гепатоспецифічні мікроРНК рекрутують епігенетичні модифікатори. Так, miR-101 повертає субодиницю zeste 2 репресивного полікомб-комплексу 2 (enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit — EZH2), miR-192 взаємодіє з гістоном H3.3, а miR-194 рекрутує протеїн-1, що зв'язує хромодомен ДНК гелікази (chromodomain helicase DNA binding protein 1 — Chd1). МікроРНК miR-802 бере участь у регуляції холангіогенезу [42]. Зірчасті клітини печінки експресують miR-29, miR-34, miR-199 і miR-200, miR-221/222, які зумовлюють розвиток фіброзу печінки [26, 28, 46, 60]. Клітини Купфера (макрофаги печінки) є найважливішими продуцентами miR-132 і miR-155 [8, 36].

Синусоїдальні ендотеліальні клітини, які становлять близько 50 % непаренхімальних клітин печінки, експресують miR-199 і miR-511-3p [49, 64]. Надекспресія miR-199 пригнічує експресію генів гіпоксія-індукованого фактора 1 α і ендотеліну 1 [64]. Shingo Oda та співавт. [49] вважають, що підвищення концентрації miR-511-3p у сироватці крові специфічно свідчить про пошкодження синусоїдальних ендотеліальних клітин печінки.

МікроРНК, що асоційовані з гепатобілярною системою, відіграють важливу роль не тільки в дозріванні й функціонуванні гепатобілярної системи, але й у розвитку таких патологічних процесів, як запалення і фіброз.

У регуляції запального процесу беруть участь численні мікроРНК: miR-21, miR-29a, miR-96, miR-122, miR-125b, miR-132, miR-155, miR-146a, miR-150, miR-155, miR-181 і let-7 [19, 20, 23, 45, 47, 48, 65, 67]. З безлічі мікроРНК, що беруть участь в регуляції процесу

запалення в печінці, найбільш вивченими є miR-122, miR-155.

Більшість захворювань печінки супроводжується зниженням експресії miR-122 у тканині печінки й підвищенням рівня циркулюючих miR-122 у сироватці крові. Дефіцит miR-122 у тканині печінки експериментальних мишей супроводжується посиленням продукції хемокинів Ccl2 [55], що призводить до рекрутування в печінку прозапальних CD11b^{hi}Gr1⁺-клітин (моноцитів і нейтрофілів), які активно продукують IL-6 і TNF- α [24]. У той же час надекспресія miR-122 запобігає розвитку запалення в тканині печінки [37].

МікроРНК miR-155 підтримує запальну реакцію за рахунок пригнічення експресії таких факторів, як фактор-6 В-клітинної лімфоми (B cell CLL/lymphoma 6 — BCL6), інозитол-поліфосфат-5-фосфатаза D (inositol polyphosphate-5-phosphatase D — INPP5D), супресор цитокінового каскаду 1 (suppressor of cytokine signaling 1 — SOCS1) [11, 59].

МікроРНК — let-7d, miR-15b, miR-19b, miR-21, miR-24, miR-29c, miR-122, miR-145, miR-155, miR-199, miR-200c, miR-378a — є найважливішими модуляторами активності розвитку фіброзу в різних тканинах організму, у тому числі в тканині печінки [56, 63]. Розвиток фіброзу печінки супроводжується зниженням експресії miR-29a, miR-29b, miR-15a, miR-195, miR-200a, miR-378a і підвищенням рівня генерації miR-34a, miR-34b, miR-15b, miR-16, miR-199a, miR-200c [28].

Зниження внутрішньотканинного вмісту miR-122 також сприяє розвитку фіброзу печінки за рахунок модуляції активності сигнального шляху NEAT1-miR-122-KLF6 [66]. Wei-Chih Tsai та співавт. [57] виявили, що початок розвитку фіброзу печінки може бути частково пов'язаний з дією протеїну Круппель-подібного фактора 6 (Kruppel like factor 6 — Klf6), мРНК якого є мішенню miR-122. Зниження сили інгібуючої дії miR-122 супроводжується посиленням експресії Klf6, який активує HSC і процес фіброгенезу. Активатор транскрипції Klf6 підсилює експресію гена Tgfb1, що призводить до надлишкової продукції TGF- β 1 — фактора, який, рецептор-залежним чином порушуючи фактор транскрипції Smad3, активує HSC [58, 61]. Після активації HSC набувають проліферативного, прозапального і профіброгенного фенотипу. Активні HSC трансдиференціюються в міофібробластоподіб-

ні клітини, які характеризуються високою експресією α -гладеньком'язового актину (α -SMA) і компонентів екстрацелюлярного матриксу. Зірчасті клітини печінки є основними продуцентами компонентів екстрацелюлярного матриксу й ключовими рушіями фіброзу печінки [18]. У регуляцію активності TGF- β 1-індукованого фіброзу печінки залучені й інші мікроРНК (табл. 2).

З огляду на те, що мікроРНК регулюють клітинний цикл, проліферацію і апоптоз клітин, вони є факторами, які суттєво визначають розвиток пухлин гепатобіліарної системи [14, 20, 22, 31].

Отже, мікроРНК беруть участь у патогенезі практично всіх запальних, метаболічних і неопластичних захворювань гепатобіліарної системи (рис. 1) [29, 50, 62, 65].

Діагностична значимість циркулюючих мікроРНК при захворюваннях гепатобіліарної системи

Зміни мікроРНК-профілю в тканині печінки або сироватці крові мають свою діагностичну цінність, поєднання змін різних мікроРНК можуть стати

сигнатурами, що специфічні для певних захворювань гепатобіліарної системи [16, 19, 35, 38, 39, 41, 51, 52]. У табл. 3 наведені модуляції мікроРНК, які з великим

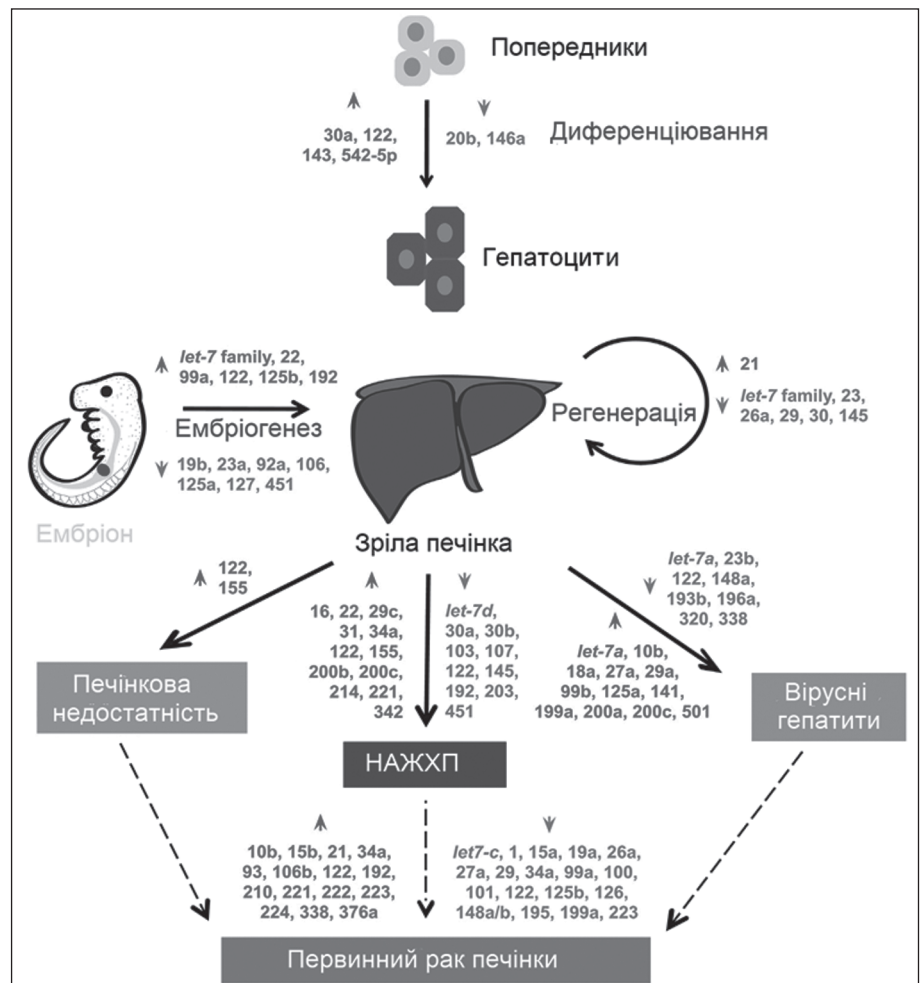


Рисунок 1. Участь мікроРНК у дозріванні печінки й розвитку захворювань гепатобіліарної системи [17]

Таблиця 2. МікроРНК, які беруть участь у розвитку TGF- β 1-індукованого фіброзу печінки [28, 63]

МікроРНК	Таргетний ген	Ефект
miR-16	HGF↓, Smad7↓	Посилення TGF- β 1-індукованого фіброзу
miR-21	Smad7↓, TGF- β рецептор III↓, PDCD4↓	Пригнічення розвитку фіброзу печінки й індукція диференціювання міофібробластів
miR-29	ADAM12↓, ADAM19↓, COL1A1↓, COL1A2↓, COL3A1↓, COL5A1↓, COL 4↓, Smad 3↓, T-bet↓, SP1↓, IGF 1↓, LIF↓, TPM1↓, LAM-C1↓	Інгібування трансдиференціювання міобластів у міофібробласти і синтез COL1 і COL4 у HSC
miR-30	KLF11↓, UCP2↓	Індукція апоптозу HSC
miR-34	Notch1↓, Jagged1↓	Пригнічення активності TGF- β 1-індукованого фіброзу
miR-122	P4HA1↓, TGF- β 1↓	Запобігання індукованого гіпоксією епітеліально-мезенхімального переходу
miR-199	HGF↓	Зниження продукції колагену, активації HSC, інгібування активності фіброзу
miR-200c	FAP-1↓	Посилення TGF- β 1-індукованого фіброзу
miR-378a-3p	Gli3↓	Посилення TGF- β 1-індукованого фіброзу
miR-744	TGF- β 1↓	Пригнічення активності HSC і експресії профібротичних генів: віментину, α -SMA і колагену (Col1 α 1)

Таблиця 3. Діагностично значущі сигнатури для захворювань гепатобіліарної системи [13, 29, 40, 54, 60]

Захворювання	Біологічний матеріал	Уміст	
		Підвищення	Зниження
Захворювання печінки			
Гостра печінкова недостатність	Сироватка крові	miR-122 miR-192 miR-194 miR-210 miR-483 miR-4532	miR-455-3p miR-1281
Неалкогольна жирова хвороба печінки	Сироватка крові	miRR-34a, miR-122, miR-146a miR-146b miR-152 miR-192 miR-200a miR-200b miR-200c	
Неалкогольний стеатогепатит	Сироватка крові	miR-19a miR-19b miR-122 miR-125b miR-192 miR-375	
Цироз печінки	Сироватка крові	miR-513-3p miR-571	miR-29
Гепатоцелюлярна карцинома	Сироватка крові	miR-21 miR-122 miR-221 miR-222	miR-22 miR-181 miR-221
Холангіопатії			
Первинний склерозуючий холангіт	Сироватка крові	miR-122 miR-126 miR-26a miR-30b miR-193b miR-885-5p miR-1281	miR-200c
	Жовч	miR-412 miR-640 miR-1537 miR-3189	
	Біоптат печінки	miR-378a-5p	
Первинний біліарний холангіт	Сироватка крові	miR-139-5p	miR-92a miR-572
	Біоптат печінки	miR-139-5p miR-506	
Атрезія жовчних шляхів	Сироватка крові	miR-21 miR-92a miR-150-3p miR-4689	miR-4429
	Біоптат печінки	miR-200a miR-200b	miR-124
Полікістозна хвороба печінки	Біоптат печінки		miR-15a
	Сироватка крові	miR-21 miR-181c miR-200c	miR-122 miR-32
Холангіокарцинома	Біоптат печінки	miR-21 miR-34a miR-221	let-7c miR-99a miR-101 miR-125b

ступенем ймовірності асоційовані з конкретними хворобами печінки й жовчовивідних шляхів.

Вважають, що визначення даних мікроРНК-профілів буде сприяти ранній діагностиці захворювань гепатобілярної системи.

Висновки

Отже, у розвитку захворювань гепатобілярної системи важливу роль відіграють різні мікроРНК. Певний спектр мікроРНК генерується різними типами клітин і відіграє важливу роль у дозріванні й функціонуванні гепатобілярної системи. Деякі гепатоспецифічні мікроРНК рекрутують епігенетичні модифікатори. Патологія гепатобілярної системи супроводжується зміною спектра мікроРНК, які беруть участь у функціонуванні печінки й жовчних ходів і розвитку таких патологічних процесів, як запалення і фіброз. МікроРНК опосередковано беруть участь у синтезі білків, диференціюванні клітин, тканин і відіграють важливу патогенетичну роль у розвитку захворювань гепатобілярної системи. Найважливішою властивістю мікроРНК є їх висока стійкість до дії ферментативних субстанцій, що дозволяє використовувати їх як діагностичні й прогностичні біомаркери.

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

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Роль мікро-РНК при захворюваннях білярної системи. *Здоров'я дитини*. 2017. 7(12). 155-161. DOI: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191
2. Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Світ мікроРНК гепатобілярної системи. *Здоров'я дитини*. 2021. 1(16). 122-131. DOI: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226462
3. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Михеева П.С., Сучкова Е.В. Механізми порушень моторно-евакуаторної функції желчного пухирця і їх значення в розвитку холелітиаза. *Архивъ внутренней медицины*. 2018. 1. 53-58.
4. Волосовець О.П., Зубаренко О.В., Кривоустов С.П. та ін. *Педіатрія (гастроентерологія та патологія раннього віку): навч. посібник*. Одеса: Друк Південь, 2017. 264 с.
5. Пархоменко Л.К., Страшок Л.А., Ісакова М.Ю., Єценко А.В., Хоменко М.А., Павлова О.С., Кварацхелія Т.М. Удосконалення діагностики й лікування гепатобілярної патології в підлітків з ожирінням. *Здоров'я дитини*. 2018. 14 (Додаток 1. Дитяча гастроентерологія та нутриціологія). doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.13.0.2018.131180>.
6. Шадрін О.Г., Чернега Н.Ф. Мікробіота та захворювання гепатобілярної системи: нові можливості в лікуванні дітей раннього віку. *Здоров'я дитини*. 2015. 65(5). 23-29.
7. Akbulut U.E. Plasma MicroRNA (miRNA) as Novel Markers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Biomarkers in Nutrition*. 2022. 517-534. doi: 10.1007/978-3-031-07389-2_30.
8. Bala S., Szabo G. MicroRNA Signature in Alcoholic Liver Disease. *Int. J. Hepatol*. 2012. 2012. 498232. doi: 10.1155/2012/498232.
9. Bandiera S., Pfeiffer S., Baumert T.F., Zeisel M.B. miR-122 — a key factor and therapeutic target in liver disease. *J. Hepatol*. 2015 Feb. 62(2). 448-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.004.
10. Barbato A., Piscopo F., Salati M., Reggiani-Bonetti L., Franco B., Carotenuto P. Micro-RNA in Cholangiocarcinoma: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Journal of Molecular Pathology*. 2022. 3(2). 88-103. <https://doi.org/10.3390/jmp3020009>.
11. Blaya D., Aguilar-Bravo B., Hao F. Expression of microRNA-155 in inflammatory cells modulates liver injury. *Hepatology*. 2018 Feb 8. doi: 10.1002/hep.29833.
12. Bouwens L., De Bleser P., Vanderkerken K. et al. Liver cell heterogeneity: functions of non-parenchymal cells. *Enzyme*. 1992. 46(1-3). 155-68. PMID: 1289080.
13. Calvopina D.A., Coleman M.A., Lewindon P.J., Ramm G.A. Function and Regulation of MicroRNAs and Their Potential as Biomarkers in Paediatric Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2016 Oct 27. 17(11). pii: E1795. doi: 10.3390/ijms17111795.
14. Chen C., Jiang J., Fang M. et al. MicroRNA-129-2-3p directly targets *Wip1* to suppress the proliferation and invasion of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Cancer*. 2020. 11(11). 3216-24. doi: 10.7150/jca.41492.
15. Chen Y., Verfaillie C.M. MicroRNAs: the fine modulators of liver development and function. *Liver Int*. 2014 Aug. 34(7). 976-90. doi: 10.1111/liv.12496.
16. Demarez C., Hubert C., Sempoux C., Lemaigre F.P. Expression of Molecular Differentiation Markers Does Not Correlate with Histological Differentiation Grade in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *PLoS ONE*. 2016. 11(6). e0157140. doi: 10.1371/journal.pone.0157140.
17. Finch M.L., Marquardt J.U., Yeoh G.C., Callus B.A. 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.
18. Friedman S.L. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2010 Aug. 7(8). 425-36. doi: 10.1038/nrgastro.2010.97.
19. 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 Mar. 5(3). 28. doi: 10.3390/jcm5030028.
20. Guo X., Lv X., Ma Y., Chen L., Chen Y. Circulating miR-21 serves as a serum biomarker for hepatocellular carcinoma and correlated with distant metastasis. *Oncotarget*. 2017. 8. 44050-8. doi: 10.18632/oncotarget.17211.
21. Hall C., Sato K., Wu N. et al. Regulators of Cholangiocyte Proliferation. *Gene Expr*. 2017 Feb 10. 17(2). 155-171. doi: 10.3727/105221616X692568.
22. Hayes C.N., 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.
23. Hegazy M.A., Abd ALgwad I., Abuel Fadl S., Sayed Hassan M., Ahmed Rashed L., Hussein M.A. Serum Micro-RNA-122 Level as a Simple Noninvasive Marker of MAFLD Severity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 May 19. 14. 2247-2254. doi: 10.2147/DMSO.S291595. PMID: 34040409; PMCID: PMC8142686.
24. Hsu S.H., Wang B., Kota J. et al. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. *J. Clin. Invest*. 2012 Aug. 122(8). 2871-83. doi: 10.1172/JCI63539.
25. Hu J., Xu Y., Hao J. et al. MiR-122 in hepatic function and liver diseases. *Protein Cell*. 2012 May. 3(5). 364-71. doi: 10.1007/s12328-012-2036-3.
26. Huang Y.H., Yang Y.L., Wang F.S. The Role of miR-29a in the Regulation, Function, and Signaling of Liver Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2018 Jun 27. 19(7). pii: E1889. doi: 10.3390/ijms19071889.

27. Human miRNA Disease Database. <http://cmbi.bjmu.edu.cn/hmdd>.
28. Jiang X.P., Ai W.B., Wan L.Y. et al. The roles of microRNA families in hepatic fibrosis. *Cell. Biosci.* 2017 Jul 4. 7. 34. doi: 10.1186/s13578-017-0161-7.
29. Kennedy I., Francis H., Meng F. et al. Diagnostic and therapeutic potentials of microRNAs in cholangiopathies. *Liver Res.* 2017 Jun. 1(1). 34-41. doi: 10.1016/j.livres.2017.03.003.
30. Kerr T.A., Korenblat K.M., Davidson N.M. MicroRNAs and liver disease. *Transl. Res.* 2011. 157. 241-52. doi: 10.1016/j.trsl.2011.01.008.
31. Kitano M., Bloomston P.M. Hepatic stellate cells and microRNAs in pathogenesis of liver fibrosis. *J. Clin. Med.* 2016. 5. E38. doi: 10.3390/jcm5030038.
32. Krützfeldt J., Rajewsky N., Braich R. et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature.* 2005 Dec 1. 438(7068). 685-9. doi: 10.1038/nature04303.
33. Kul K., Serin E., Yakar T. et al. Autonomic neuropathy and gallbladder motility in patients with liver cirrhosis. *Turk. J. Gastroenterol.* 2015 May. 26(3). 254-8. doi: 10.5152/tjg.2015.4469.
34. Lekka E., Hall J. Non-coding RNAs in Disease. *FEBS Lett.* 2018 Jul 4. doi: 10.1002/1873-3468.13182.
35. Letelier P., Riquelme I., Hernández A.H., Guzmán N., Farias J.G., Roa J.C. Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Biliary Tract Cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 May. 17(5). 791. doi: 10.3390/ijms17050791.
36. Li J., Gong J., Li P. et al. Knockdown of microRNA-155 in Kupffer cells results in immunosuppressive effects and prolongs survival of mouse liver allografts. *Transplantation.* 2014 Mar 27. 97(6). 626-35. doi: 10.1097/TP.000000000000061.
37. Li M., Tang Y., Wu L. et al. The hepatocyte-specific HNF4 α /miR-122 pathway contributes to iron overload-mediated hepatic inflammation. *Blood.* 2017 Aug 24. 130(8). 1041-1051. doi: 10.1182/blood-2016-12-755967.
38. Li S.C., Wang F.S., Yang Y.L., Tiao M.M., Chuang J.H., Huang Y.H. 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.
39. Liu J., Xiao Y., Wu X.K., Jiang L.C., Yang S.R., Ding Z.M. et al. A circulating microRNA signature as noninvasive diagnostic and prognostic biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Genomics.* 2018. 19. 188. doi: 10.1186/s12864-018-4575-3
40. Loosen S.H., Schueller F., Trautwein C. et al. Role of circulating microRNAs in liver diseases. *World J. Hepatol.* 2017 Apr 28. 9(12). 586-594. doi: 10.4254/wjh.v9.i12.586.
41. López-Riera M., Conde I., Castell J.V., Jover R. A Novel MicroRNA Signature for Cholestatic Drugs in Human Hepatocytes and Its Translation into Novel Circulating Biomarkers for Drug-Induced Liver Injury Patients. *Toxicological Sciences.* 2020. 2(173). 229-43. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz138>.
42. Lu H., Lei X., Liu J. et al. Regulation of hepatic microRNA expression by hepatocyte nuclear factor 4 alpha. *World J. Hepatol.* 2017 Feb 8. 9(4). 191-208. doi: 10.4254/wjh.v9.i4.191.
43. Malarkey D.E., Johnson K., Ryan L. et al. New insights into functional aspects of liver morphology. *Toxicol. Pathol.* 2005. 33(1). 27-34. doi: 10.1080/01926230590881826.
44. Meng Z., Fu X., Chen X. et al. miR-194 is a marker of hepatic epithelial cells and suppresses metastasis of liver cancer cells in mice. *Hepatology.* 2010 Dec. 52(6). 2148-57. doi: 10.1002/hep.23915.
45. Momen-Heravi F., Bala S. miRNA regulation of innate immunity. *J. Leukoc. Biol.* 2018 Apr 14. doi: 10.1002/JLB.3MIR1117-459R.
46. Murakami Y., Toyoda H., Tanaka M. et al. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of the miR-199 and 200 families. *PLoS One.* 2011 Jan 24. 6(1). e16081. doi: 10.1371/journal.pone.0016081.
47. Nejad C., Pillman K.A., Siddle K.J. et al. miR-222 isoforms are differentially regulated by type-I interferon. *RNA.* 2018 Mar. 24(3). 332-341. doi: 10.1261/rna.064550.117.
48. Neudecker V., Yuan X., Bowser J.L., Eltzschig H.K. MicroRNAs in mucosal inflammation. *J. Mol. Med. (Berl).* 2017 Sep. 95(9). 935-949. doi: 10.1007/s00109-017-1568-7.
49. Oda S., Takeuchi M., Akai S. et al. miRNA in Rat Liver Sinusoidal Endothelial Cells and Hepatocytes and Application to Circulating Biomarkers that Discern Pathogenesis of Liver Injuries. *Am. J. Pathol.* 2018 Apr. 188(4). 916-928. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.12.007.
50. 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.
51. Rangel G., Wanram S., Umemura T. Circulating Exosomal microRNAs as Prognostic Biomarkers in Cholangiocarcinoma: A Systematic Review. *Nanomedicine and Nanoscience Technology: Open Access.* 2021. 1(1). 1-4.
52. Sakamoto T., Morishita A., Nomura T., Tani J., Miyoshi H. 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.
53. Statistics about the current Human GENCODE Release (version 27) (January 2017 freeze, GRCh38) — Ensembl 90. <https://www.genCODEgenes.org/stats/current.html>.
54. Szabo G., Bala S. MicroRNAs in liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013 Sep. 10(9). 542-52. doi: 10.1038/nrgastro.2013.87.
55. Tang Y., Jia W., Niu X. et al. CCL2 is Upregulated by Decreased miR-122 Expression in Iron-Overload-Induced Hepatic Inflammation. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017. 44(3). 870-883. doi: 10.1159/000485355.
56. Thakral S., Ghoshal K. miR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as miRNA mimic and antimir. *Curr. Gene Ther.* 2015. 15(2). 142-50. doi: 10.2174/1566523214666141224095610. PMID: 25537773.
57. Tsai W.C., Hsu S.D., Hsu C.S. et al. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J. Clin. Invest.* 2012 Aug. 122(8). 2884-97. doi: 10.1172/JCI63455.
58. Tu X., Zhang H., Zhang J. et al. MicroRNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGF β signalling pathway. *J. Pathol.* 2014 Sep. 234(1). 46-59. doi: 10.1002/path.4373.
59. Wang W., Bian H., Li F. et al. HBeAg induces the expression of macrophage miR-155 to accelerate liver injury via promoting production of inflammatory cytokines. *Cell. Mol. Life Sci.* 2018 Jul. 75(14). 2627-2641. doi: 10.1007/s00018-018-2753-8.
60. Wang X.W., Heegaard N.H., Orum H. MicroRNAs in liver disease. *Gastroenterology.* 2012 Jun. 142(7). 1431-43. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.007.
61. Watanabe K., Ohnishi S., Manabe I. et al. KLF6 in nonalcoholic fatty liver disease: role of fibrogenesis and carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2008 Jul. 135(1). 309-12. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.014.
62. Yamaura Yu., Naoyuki T., Shingo T., Shinsaku T. et al. Serum microRNA profiles in patients with chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, nonalcoholic steatohepatitis, or drug-induced liver injury. *Clinical Biochemistry.* 2017. 18(50). 1034-39. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.08.010.
63. Yang C., Zheng S.D., Wu H.J., Chen S.J. Regulatory Mechanisms of the Molecular Pathways in Fibrosis Induced by MicroRNAs.

Chin. Med. J. (Engl). 2016 Oct 5. 129(19). 2365-72. doi: 10.4103/0366-6999.190677.

64. Yeligar S., Tsukamoto H., Kalra V.K. Ethanol-induced expression of ET-1 and ET-BR in liver sinusoidal endothelial cells and human endothelial cells involves hypoxia-inducible factor-1 α and microRNA-199 J. *Immunol*. 2009 Oct 15. 183(8). 5232-43. doi: 10.4049/jimmunol.0901084.

65. Yin X., Chai Z., Sun X., Chen J., Wu X., Yang L., Zhou X., Liu F. Overexpression of microRNA-96 is associated with poor prognosis and promotes proliferation, migration and invasion in cholangiocarcinoma cells via MTSS1. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020. 4(19). 2757-65. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8502>.

66. Yu F., Jiang Z., Chen B. et al. NEAT1 accelerates the progression of liver fibrosis via regulation of microRNA-122 and Kruppel-like factor 6. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2017 Nov. 95(11). 1191-1202. doi: 10.1007/s00109-017-1586-5.

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

Отримано/Received 03.02.2023

Рецензовано/Revised 11.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2023 ■

Information about authors

Oleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Veronika Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>

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

O.E. Abaturov, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The role of miRNAs in the development of hepatobiliary diseases

Abstract. The role of miRNA in the development of hepatobiliary diseases is considered in the scientific review. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library databases. The authors provided information on the generation of a certain spectrum of miRNA by different types of cells of the hepatobiliary system. The authors state that miR-122-5p, miR-101, miR-192, miR-193, miR-194, miR-802 are hepatocyte-associated microRNAs. It is known that numerous microRNAs are involved in the regulation of the inflammatory process: miR-21, miR-29a, miR-96, miR-122, miR-125b, miR-132, miR-155, miR-146a, miR-150, miR-155, miR-181 and let-7. Among the many microRNAs involved in the regulation of inflammation in the liver, miR-122 and miR-155 are the most studied. It is stated that microRNAs such as let-7d, miR-15b, miR-19b, miR-21, miR-24, miR-29c, miR-122, miR-145, miR-155, miR-199, miR-200c, miR-378a are the most important modulators for the activity of fibrosis development in various tissues of the body, including liver tissue. MicroRNAs involved in the develop-

ment of TGF- β 1-induced liver fibrosis are presented. Scientists believe that since microRNAs regulate the cell cycle, proliferation and apoptosis of cells, they are factors that significantly affect the development of hepatobiliary tumors. It is emphasized that changes in miRNA profile in liver tissue or blood serum have their diagnostic value. Modulations of microRNAs are shown, which are associated with specific diseases of the liver and biliary tract with a high degree of probability. Thus, various miRNAs play an important role in the development of hepatobiliary diseases. A certain spectrum of miRNAs is generated by different cell types and plays an important role in the maturation and functioning of the hepatobiliary system. MicroRNAs indirectly participate in the synthesis of proteins, differentiation of cells, tissues and play an important pathogenetic role in the development of hepatobiliary diseases. The most important feature of microRNAs is their high resistance to the action of enzymatic substances, which allows them to be used as diagnostic or prognostic biomarkers.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; hepatobiliary system; inflammation; fibrosis; diagnostic markers; review