

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 18, № 8, 2023

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС

95264

www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 18, № 8, 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, № 8, 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

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

Мітюряєва-Корнійко І.О., Волосовець О.П.,
Кривопустов С.П., Полухіна М.О., Бурлака Є.А.,
Кривонос Ю.М., Ковальчук І.В.

Оцінка ефективності надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет, у різних областях України протягом останніх 20 років (2002–2021 рр.) мирного часу 5

Буяк П.З.

Ретроспективний аналіз поширеності гострих респіраторних інфекцій у дітей Івано-Франківської області 12

Сорокман Т.В., Сокольник С.В.,
Попелюк Н.О., Макарова О.В.

Вітамін D як предиктор тяжкого перебігу запальних захворювань кишечника в дітей 18

Лікарю, що практикує

Няньковський С.Л., Яцула М.С., Городиловська М.І.
Сучасні підходи до лікування синдрому малюкових кольок 27

Огляд літератури

Качуренко А., Левадна Л., Горобець А.,
Прощенко Ю., Калініченко Я.
Сучасні тенденції грудного вигодовування дітей 33

Теоретична медицина

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.
Медикаментозна регуляція мікроРНК 40

Contents

Original Researches

I.O. Mityuryayeva-Korniiko, O.P. Volosovets,
S.P. Kryvopustov, M.O. Polukhina, Ye.A. Burlaka,
Y.M. Kryvonos, I.V. Kovalchuk

Evaluating the efficiency of medical care for children with diabetes mellitus in different regions of Ukraine over the past 20 years (2002–2021) of peacetime 5

P.Z. Buiak

Retrospective analysis of the prevalence of acute respiratory infections in children of the Ivano-Frankivsk region 12

T.V. Sorokman, S.V. Sokolnyk,
N.O. Popelyuk, O.V. Makarova

Vitamin D as a predictor of severe course of inflammatory bowel diseases in children 18

Practicing Physician

S.L. Nyankovskyi, M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska
Modern approaches to the treatment of infantile colic syndrome 27

Review of Literature

A. Kachurenko, L. Levadna, A. Horobets,
Yu. Proshchenko, Ya. Kalinichenko
Modern baby breastfeeding trends 33

Theoretical Medicine

A.E. Abaturov, V.L. Babych
Drug regulation of microRNA 40



Медикаментозна регуляція мікроРНК

Резюме. У науковому огляді наведено механізми медикаментозної регуляції мікроРНК в організмі людини. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MEDLINE, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library. Зазначено, що для відновлення зниженої функціональної активності мікроРНК застосовують замісну терапію, використовуючи модифіковані синтетичні аналоги ендегенних мікроРНК і лікарські засоби, що підсилюють продукцію власних мікроРНК організму. Автори підкреслюють, що численні дослідження підтвердили ефективність мікроРНК-замісної терапії. Відомо, що серед інгібіторів мікроРНК виділяють кілька груп лікарських засобів: антимікроРНК-олігонуклеотиди, мікроРНК-настки, імітатори мікроРНК, які запобігають зв'язуванню мікроРНК; пептидо-нуклеїнові кислоти, інгібітори малих молекул. Автори показують, що експресія ферментів, які метаболізують лікарські засоби, контролюється регуляцією транскрипції ядерними рецепторами і факторами транскрипції, епігенетичною регуляцією, такою як метилювання ДНК та ацетилювання гістонів, а також посттрансляційною модифікацією. Підкреслено, що урсодезоксихолева кислота модулює експресію деяких мікроРНК. Відомо, що її пробіотичні бактерії мають здатність модулювати рівень експресії генів мікроРНК. Застосування пробіотиків супроводжується зміною експресії численних генів організму, що беруть участь у регуляції запальної відповіді, алергічних реакцій, обміну речовин та інших біологічних процесів. Отже, у сучасній науці інтенсивно вивчається потенціал використання лікарських засобів, що відновлюють вміст мікроРНК або інгібують активність мікроРНК для терапії мікроРНК-залежних станів. Результати наукових досліджень підтвердили терапевтичний ефект урсодезоксихолевої кислоти й пробіотичних препаратів через вплив на активність генерації мікроРНК при захворюваннях гепатобіліарної системи. Отже, упровадження в клінічну практику лікарських засобів, що мають здатність модулювати вміст та експресію конкретних мікроРНК, безумовно, відкриє нові перспективи в лікуванні хворих із захворюваннями гепатобіліарної системи.
Ключові слова: мікроРНК; мімікратори мікроРНК; антимікроРНК-олігонуклеотиди; мікроРНК-настки; інгібуючі імітатори мікроРНК; урсодезоксихолева кислота; пробіотичні препарати; гепатобіліарна система; огляд

Вступ

Основною метою генної терапії, спрямованої на мікроРНК, є відновлення фізіологічного рівня активності певної девіантної мікроРНК. Залежно від напрямку патогенної девіації експресії мікроРНК методологічно використовують два основних підходи: 1) відновлення вмісту за рахунок призначення екзогенних специфічних мікроРНК або за рахунок активації експресії гена мікроРНК; 2) інгібування активності мікроРНК за рахунок секвестрації патогенних мікроРНК або за рахунок індукції сайленсингу гена мікроРНК [45, 72].

Розуміння факторів, що викликають міжіндивідуальні й внутрішньоіндивідуальні відмінності в ефективності метаболізму ліків, необхідне для практики персоналізованої або точної медицини, а також для сприяння ефективній розробці ліків. Експресія ферментів, що метаболізують лікарські засоби, контролюється регуляцією транскрипції ядерними рецепторами й факторами транскрипції, епігенетичною регуляцією, такою як метилювання ДНК та ацетилювання гістонів, а також посттрансляційною модифікацією. Крім таких механізмів регуляції, нещодавні дослідження по-

казали, що мікроРНК (міРНК), ендogenous 22-нуклеотидні некодуєчі РНК, які регулюють експресію генів за допомогою репресії трансляції та деградації мРНК, роблять значний внесок у посттранскрипційну регуляцію ферментів, що метаболізують ліки. Охоплювані галузі: у цьому огляді узагальнено поточні знання щодо miRNAs-залежної регуляції ферментів, що метаболізують лікарські засоби, і факторів транскрипції, а також їх фізіологічного та клінічного значення. Ми також описуємо нещодавні досягнення в дослідженнях miRNA-залежної регуляції, які показують, що наявність псевдогенів, одонуклеотидних поліморфізмів і редагування РНК впливає на націлювання miRNA. Думка експерта: непохитним фактом є те, що miRNAs є критичними факторами, що викликають між- і внутрішньоіндивідуальні відмінності в експресії ферментів, які метаболізують лікарські засоби. Розгляд miRNA-залежної регуляції був би корисним інструментом для оптимізації персоналізованої та точної медицини [57].

Лікарські засоби, що відновлюють вміст мікроРНК

Для відновлення зниженої функціональної активності мікроРНК застосовують замісну терапію, використовуючи модифіковані синтетичні аналоги ендogenous мікроРНК, і лікарські засоби, що підсилюють продукцію власних мікроРНК організму [35].

Аналоги ендogenous мікроРНК

Аналоги ендogenous мікроРНК, або мімікратори мікроРНК (miR-mimic), є невеликими модифікованими РНК-дуплеками, які в клітині процесингуються в одноланцюгові мікроРНК, завантажуються на комплекс RISC і в подальшому індукують трансляцію мРНК-мішеней. У РНК-дуплеке синтетичної miR-mimic направляюча нитка повністю ідентична конкретній природній мікроРНК, а пасажирська нитка модифікована і, як правило, пов'язана з аксесуарною молекулою, такою як холестерин. Наявність структури холестерину сприяє поглинанню молекули miR-mimic клітинами організму [79]. Численні дослідження підтвердили ефективність мікроРНК-замісної терапії [74].

Одним з перших аналогів ендogenous мікроРНК для лікування раку печінки був препарат MRX34, що містить штучну miR-34a [25]. Група дослідників фірми Mirna Therapeutics, Inc., помістивши синтетичні молекули miR-34a у ліпосому, досягла ефективного поглинання препарату клітиною організму [11]. На підставі клінічного дослідження ефективності застосування препарату MRX34 у хворих із гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) M.S. Veg і співавтори [14] показали, що мікроРНК-терапія має виражену протипухлинну активність і характеризується задовільною переносимістю після адекватної премедикації дексаметазоном.

Малі молекули, що підсилюють DICER-опосередковану обробку мікроРНК

Скринінг колекції 2000 схвалених FDA препаратів за допомогою аналізу GFP дозволив G. Shan і співавто-

рам [75] ідентифікувати малу фторхінолонову молекулу, яка має здатність індукувати DICER-опосередковане дозрівання мікроРНК. Дана молекула отримала назву «еноксацин» (enoxacin), механізм дії якого полягає в тому, що його молекула посилює взаємодію між протеїном, який зв'язує чутливий до трансактивації регіон (trans-activation-responsive region RNA binding protein — TRBP), і молекулою РНК, найбільше полегшуючи процес біогенезу мікроРНК. Еноксацин посилює продукцію виключно мікроРНК, які мають протипухлинну активність [55].

Також встановлено, що рубон (rubone) має здатність специфічно активувати генерацію miR34a у клітинах ГЦК і різко інгібує зростання пухлини. Z. Xiao та співавтори [86] вважають рубон провідним кандидатом для подальшого дослідження як нового класу терапевтичного методу лікування ГЦК.

З продуктів фотореакції нафталін-1,4-діону з ацетиленом було ідентифіковано універсальний активатор мікроРНК. Даний малий молекулярний активатор має виражений активуючий вплив на експресію зрілих miR-1, miR-122 [75].

Лікарські засоби, що інгібують активність мікроРНК

Гіперекспресія мікроРНК супроводжує більшість інфекційних і запальних захворювань, у зв'язку з чим методи інгібування функціональної активності мікроРНК посідають особливе місце в генній терапії [76]. Серед інгібіторів мікроРНК виділяють кілька груп лікарських засобів: антимікроРНК-олігонуклеотиди, мікроРНК-пастки, імітатори мікроРНК, які запобігають зв'язуванню мікроРНК; пептидо-нуклеїнові кислоти, інгібітори малих молекул [35].

АнтимікроРНК-олігонуклеотиди

АнтимікроРНК-олігонуклеотиди (anti-miRNA oligonucleotide — АМО) — це антисмислові олігонуклеотиди, які є одноланцюжковими РНК з нуклеотидною послідовністю абсолютно комплементарної послідовності таргетної РНК. АнтимікроРНК-олігонуклеотиди, або антисмислові антагомери, викликають специфічний нокаун мікроРНК. Взаємодія АМО з мікроРНК призводить до запобігання зв'язуванню мікроРНК з таргетною мРНК і/або рекрутування рибонуклеази з подальшим розщепленням молекули мікроРНК [48]. Однак для того, щоб АМО справили ефективну дію, вони повинні бути доставлені до цільової клітини. Оскільки молекули АМО швидко деградує під дією сироваткових рибонуклеаз, використовуються модифіковані АМО, молекулам яких притаманний високий рівень стабільності [76]. Залежно від характеру хімічних модифікацій молекул розрізняють такі класи АСО: 1) antagomiR — таргетні одноланцюгові антимікроРНК, кон'юговані з холестерином; 2) LNA-antimiR — таргетні одноланцюгові антимікроРНК із замкнутими нуклеотидами або LNA (locked nucleic acid)-мономерами; 3) крихітні LNA-антимікроРНК (рис. 1).

Перше покоління модифікованих АМО — antagomiR — являє собою полімери 2'-О-метил-

модифікованих нуклеотидів РНК, з'єднаних фосфоротіоатними зв'язками, які мають 3'-холестериновий хвіст, що полегшує процес поглинання клітиною [46]. Друге покоління модифікованих АМО — antimiR — це аналоги 2'-О-метоксиетилу із замкнутими нуклеотидами. Замикаючі модифіканти нуклеїнової кислоти (LNA), які є біциклічною нуклеїновою кислотою, характеризуються більш високим афінитетом до таргетних мікроРНК. Третє покоління — крихітні LNA,

послідовність яких відповідає 8 нуклеотидам seed-ділянки мікроРНК [76].

15-нуклеотидний miR-122 DNA/LNA-PS АМО міравірсен (Miravirsen, SPC3649), розроблений фірмою Santaris Pharma, планується використовувати при лікуванні гепатиту С [59]. Механізм дії міравірсену поданий на рис. 2.

Випробування першої фази (NCT00688012, NCT00979927) показали, що міравірсен чинить свою

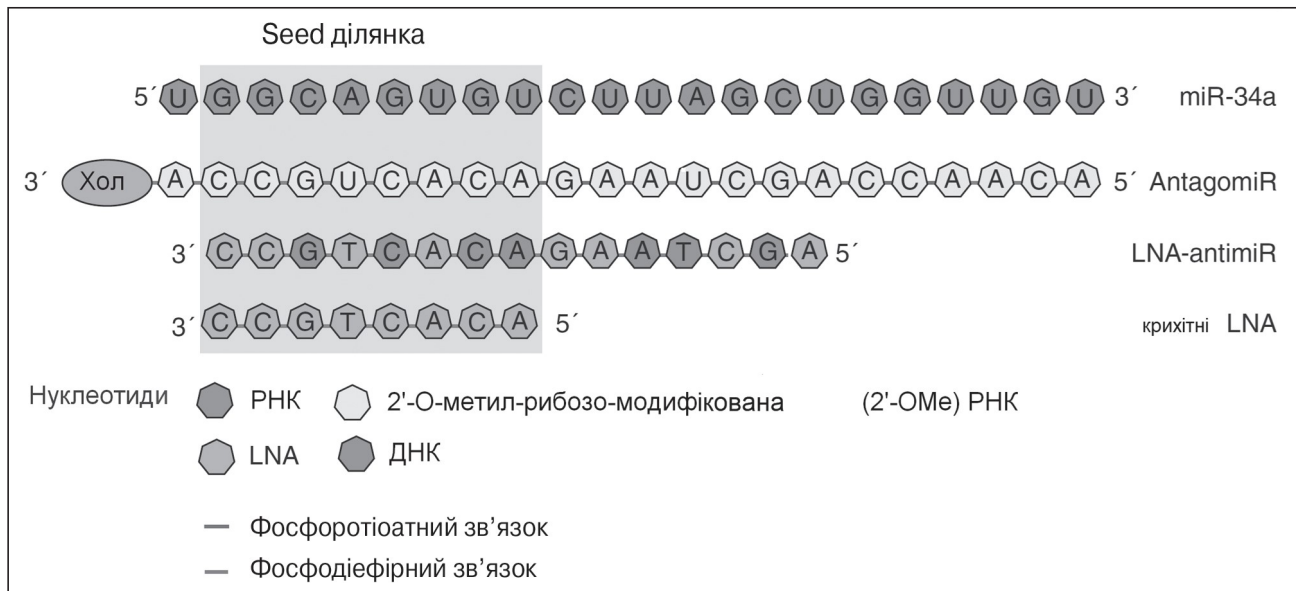


Рисунок 1. Класи АСО [15]

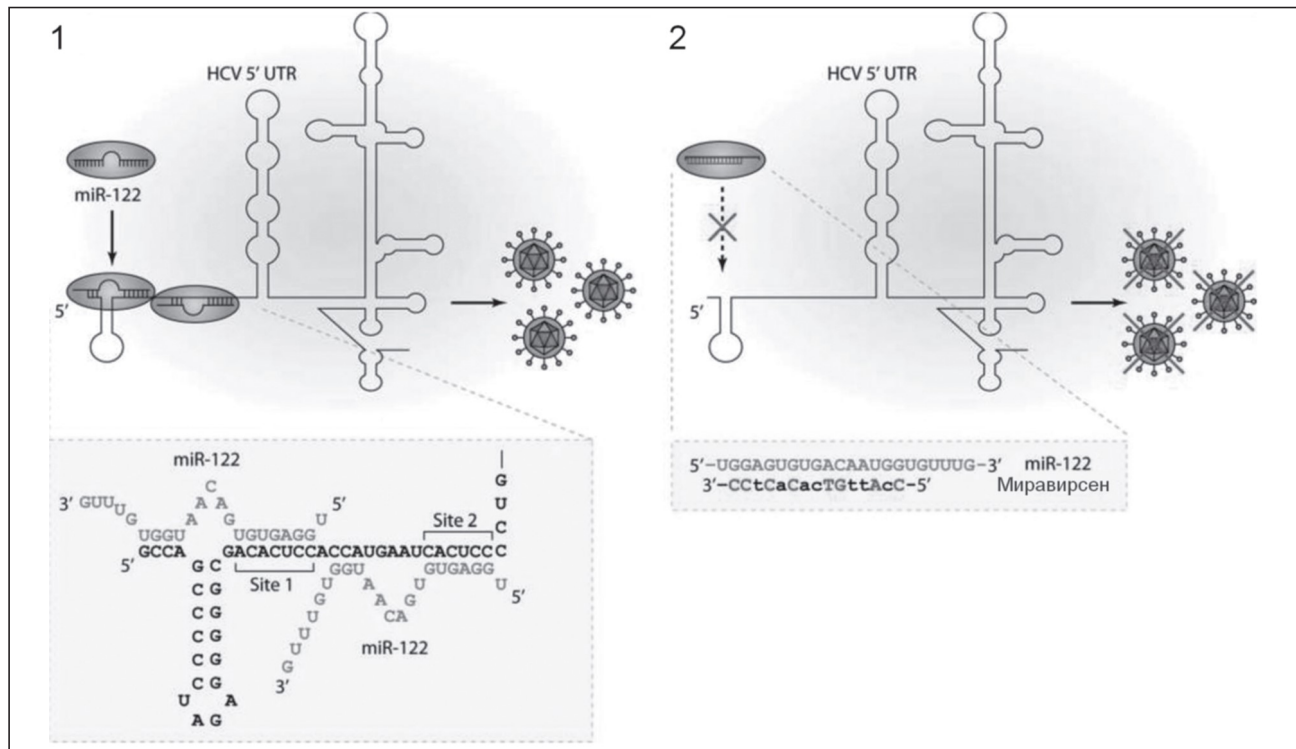


Рисунок 2. Механізм дії препарату міравірсен [78]: 1) miR-122, що експресується гепатоцитами, є важливим фактором макроорганізму для вірусу HCV, оскільки спрямовує протеїн AGO2 у ділянку 5'-UTR вірусного геному. Зв'язування комплексу Ago2-miR-122 з ділянкою 5'-UTR захищає РНК HCV від дії рибонуклеази; 2) міравірсен — це антисмисловий олігонуклеотид — antimiR, який пов'язує та інгібує мікроРНК miR-122, тим самим протидіючи інфікуванню організму вірусом HCV

дію дозозалежним способом, але не виявляє дозозалежної токсичності [49]. Випробування другої фази (NCT01200420) продемонструвало добрий профіль безпеки, ефективності й переносимості міравірсену [42]. Вважають, що міравірсен стане препаратом вибору у хворих на хронічний гепатит С, викликаний вірусом HCV 1-го генотипу, у яких терапія пегільованими інтерферонами в поєднанні з рибавірином не дала очікуваного ефекту.

МікроРНК-пастки

Згідно із сучасними уявленнями існує кілька класів некодуючих РНК (НКРНК), що несуть сайти зв'язування з мікроРНК, за рахунок яких вони й перешкоджають зв'язуванню мікроРНК із цільовою мРНК. Молекули НКРНК даних класів несуть численні MRE і можуть взаємодіяти одночасно з різними мікроРНК. Дані молекули за здатність секвеструвати мікроРНК отримали назву «мікроРНК-пастки» або «мікроРНК-губки» (miRNA sponges) [12].

Розрізняють природні й синтетичні мікроРНК-пастки. Природні (ендогенні) мікроРНК-пастки, також звані конкуруючими ендогенними РНК (competing endogenous RNA — ceRNA/кеРНК), наявні в людині як ендогенно транскрибовані псевдогени, довгі НКРНК і циркРНК. Транскрипти кеРНК конкурують за сайти зв'язування мікроРНК і регулюють експресію один одного в мережах взаємодій кеРНК (ceRNA networks — ceRNET). Виділяють два типи відношень між різними кеРНК і ceRNET, що визначають їх вплив на активність мікроРНК. Перший тип — прямі, конкурентні відношення, у яких дві чи більше кеРНК несуть MRE для однієї чи кількох загальних мікроРНК, другий — опосередковані відношення, у яких кеРНК не мають

спільних таргетних мікроРНК, але пов'язані між собою спільною кеРНК. Наприклад, якщо існує прямий зв'язок між кеРНК1 і кеРНК2, то зміна рівня експресії кеРНК1 впливає на рівень експресії кеРНК2, а якщо існує опосередкований зв'язок між кеРНК1 і кеРНК2 через кеРНК3, то зміна рівня експресії кеРНК1 має мінімальний вплив на рівень експресії [73]. Інформація про кеРНК подана в базі даних TargetScan (<http://www.targetscan.org/>) [70].

Синтетичні мікроРНК-пастки — це РНК-продукти генно-інженерних технологій, що мають здатність інгібувати активність мікроРНК. Вони являють собою плазмідні або вірусні вектори, які містять від 4 до 10 мікроРНК-зв'язувальних сайтів, розділених невеликими нуклеотидними спейсерами (рис. 3). Кількість сайтів зв'язування мікроРНК і довжина спейсерної ділянки є критичними факторами, що визначають функціональну активність мікроРНК-пасток [12].

Кожна синтетична пастка мікроРНК пригнічує кілька різних мікроРНК. Відмінною властивістю мікроРНК-пасток є пролонгованість їхньої дії [76]. Для підвищення ефективності дії мікроРНК-пасток були проведені різні модифікації їх молекул [44] і розроблено спеціальний генератор і тестер мікроРНК-пасток (miRNAsong, <http://www.med.muni.cz/histology/miRNAsong/>), який дозволяє випробовувати конструкції мікроРНК-пасток у 219 видів, що охоплюють 35828 мікроРНК послідовностей [13]. Зокрема, було згенеровано мікроРНК-пастки зі збільшеною кількістю сайтів зв'язування [29]; із зміненою структурою сайтів зв'язування, що характеризуються наявністю нуклеотидних «опуклостей» [30]; з розміщенням двох сайтів мікроРНК-зв'язування в одноланцюжковій ділянці петлі стебла молекули (Tough Decoys) [40]; з

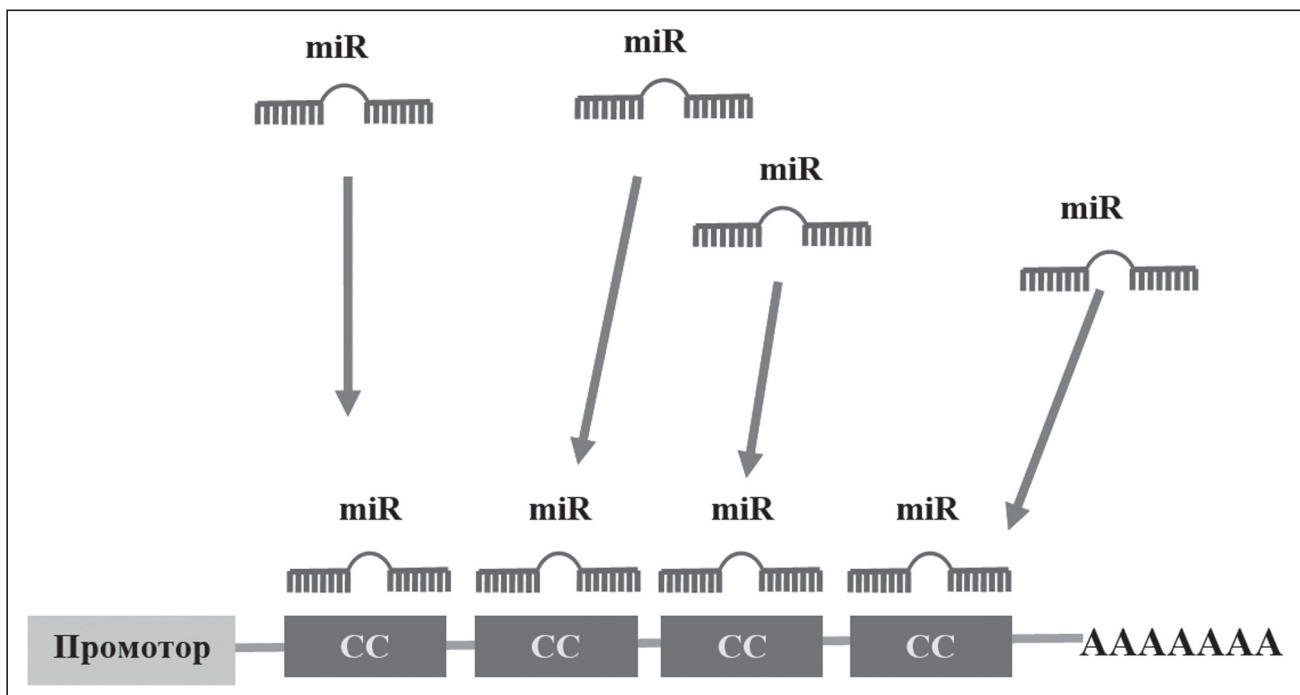


Рисунок 3. Механізм дії мікроРНК-пасток [15]

Примітка: СС — сайти зв'язування мікроРНК.

оптимізованим спейсером, що запобігає утворенню вторинної структури молекули [44]; зі вставкою анти-смыслові послідовності (20–40 нуклеотидів) таргетної мікроРНК [71].

G. Xu та співавтори [87] продемонстрували ефективність інгібування експресії miR-21 аденовірусним вектором — мікроРНК-пасткою, що містить тандем з восьми сайтів зв'язування miR-21, у клітинах HepG2 ГЦК.

Однак і до цього часу не створено лікарських засобів на основі мікроРНК-пасток, призначених для лікування захворювань гепатобіліарної системи.

Інгібуючі імітатори мікроРНК

Інгібуючі імітатори мікроРНК, або транскрипти, що маскують мікроРНК-зв'язуючий сайт мРНК-мішені (miR masking), являють собою модифіковані одноланцюгові РНК, комплементарні нуклеотидній послідовності мРНК. Інгібуючі імітатори мікроРНК синтезуються як одноланцюгові 2'-О-метилмодифіковані олігорибонуклеотиди, які мають досконалу комплементарність до мікроРНК-зв'язуючого сайту 3'-UTR білок-кодуєчої мРНК-мішені. На відміну від АМО, які безпосередньо зв'язуються з цільовою мікроРНК, імітатори мікроРНК зв'язуються з мРНК-мішенню. Маскування мікроРНК-зв'язувального сайту мРНК-мішені просторово роз'єднує мікроРНК і мРНК-мішені [56, 82]. Зокрема, W.-Y. Choi, A.J. Giraldez, A.F. Schier [24] продемонстрували, що miR-masking пригнічує активність miR-430, яка пригнічує експресію TGF- β , головного фактора розвитку фіброзу, у тому числі тканини печінки.

Пептидо-нуклеїнові кислоти

Пептидо-нуклеїнові кислоти (ПНК), відкриті в 1991 році, є аналогами нуклеїнових кислот з електро-нейтральним псевдопептидним кістяком [19, 37, 64]. Мономірні ланки ПНК складаються з N-(2-аміноетил) гліцинового остова й гетероциклічної (пуринової або пірамідинової) основи, які пов'язані ацетильним лінкером. Отже, ПНК — це гібрид олігонуклеотиду й пептиду [10]. ПНК, особливо у вигляді кон'югатів з клітинно-пенетруючим пептидом, мають високу ефективність зв'язування з РНК. Молекула ПНК, зв'язуючись з мікроРНК-мішенню, запобігає її взаємодії з комплексом RISC [52].

M.M. Fabani та M.J. Gait [31] синтезували кілька ПНК, що мають здатність зв'язуватися з miR-122 у клітинах ГЦК людини і первинних гепатоцитах щурів. Дані олігонуклеотидні аналоги пригнічували активність miR-122 більш ефективно, ніж стандартні 2'-О-метил-олігонуклеотиди. Автори, підкреслюючи терапевтичний потенціал антимікроРНК дії ПНК, показали, що інгібування miR-122 може бути досягнуто шляхом кон'югації антисмыслові ПНК з пептидом R6-пенетратинном, що проникає в клітину.

Однак досягнення ефективної внутрішньоклітинної концентрації немодифікованих ПНК є досить складним завданням, яке до цього часу не вирішене [64].

Малі молекулярні інгібітори специфічних мікроРНК

Малі молекулярні інгібітори специфічних мікроРНК (small molecule inhibitors to target specific miRNA — SMIR) мають переважний вплив на транскрипцію попередників мікроРНК і процес матурації мікроРНК. Інгібітори групи SMIR впливають щонайменше на три різних етапи біогенезу мікроРНК: 1) транскрипцію; 2) матурацію (DICER-асоційовані події) і 3) ефекторну взаємодію miRISC з мРНК-мішенню [55, 85].

Інгібітори miR-21

Першим ідентифікованим специфічним SMIR був діазобензол (diazobenzene), який має здатність інгібувати матурацію попередників онкоасоційованої miR-21 [38]. Надмірна генерація miR-21 спостерігається при ГЦК, раку молочної залози, підшлункової залози, яєчників, гліобластомі, колоректальному раку та багатьох інших злоякісних первинних пухлинах [22]. У клітинах HeLa під дією діазобензолу знижується експресія miR-21 та pri-miR-21 на 78 і 87 % відповідно [38]. Y. Nago та співавтори [58] відкрили новий SMIR — ариламід (aryl amide), що має здатність селективно інгібувати miR-21. Необхідно відзначити, що аміноглікозидні антибіотики, такі як канаміцин і стрептоміцин, є специфічними інгібіторами мікроРНК-21 [17, 26].

Інгібітори miR-122

D.D. Young і співавтори [89] ідентифікували кілька SMIR, що не отримали назву, селективно інгібуючих miR-122, які, на думку авторів, мають добрий терапевтичний потенціал при лікуванні вірусного гепатиту С і ГЦК.

Урсодезоксихолева кислота

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) є третинною жовчною кислотою, яка утворюється в гепатоцитах і клітинах кишечника. Урсодезоксихолева кислота характеризується широким діапазоном механізму дії. УДХК надає гепатопротекторну [16, 61], протихолестатичну, літолітичну [9], протизапальну, цитопротекторну й антифібротичну [65], антиапоптогенну, антиоксидантну дію [9, 16].

Нещодавно було встановлено, що УДХК модулює експресію деяких мікроРНК [20, 21, 43, 66, 69]. Так, R.E. Castro та співавтори [20, 21] показали, що УДХК впливає на активність генерації miR-21, miR-34a. МікроРНК miR-21 виступає як інгібітор фактора транскрипції AP-1 і рецепторів PPAR α , що визначають рівень активності запалення при неалкогольній жировій хворобі печінки [66]. МікроРНК miR-21, модулюючи експресію гена PDCD4, сприяє проліферації та регенерації гепатоцитів [88]. УДХК через індукцію експресії miR-21 посилює активність проліферації та рівень життєздатності гепатоцитів після часткової гепатектомії [20, 66]. R.E. Castro та співавтори [21] встановили, що УДХК-опосередковане підвищення експресії miR-34a зменшує експресію SIRT1, що, у свою чергу, сприяє ацетилюванню фактора транскрипції p53 і по-

силенню апоптозу клітин печінки. Урсодезоксихолева кислота спричиняє зниження експресії miR-34a, що обумовлює пригнічення апоптозу гепатоцитів при неалкогольній жировій хворобі печінки [21].

Групою вчених під керівництвом Т. Sakamoto [69] було опубліковано дані дослідження, що свідчать про вплив УДХК на експресію мікроРНК при первинному біліарному цирозі печінки. Автори показали, що терапія УДХК супроводжується індукцією генерації 35 мікроРНК і пригніченням генерації 23 мікроРНК.

За результатами власного дослідження, у дітей з функціональними розладами жовчного міхура і сфінктера Одді урсодезоксихолева кислота чинить позитивний вплив на скорочувальну функцію жовчного міхура і сприяє підвищенню рівня експресії мікроРНК-378f у сироватці крові [1, 2, 6, 7]. Нами було запропоновано гіпотезу: під дією УДХК відбувається диференціація фібробластів у гладком'язові клітини стінки жовчного міхура за рахунок підвищення рівня експресії мікроРНК-378. Результати експериментального дослідження мишей підтвердили запропоновану гіпотезу. Виявлено, що після дії УДХК відзначаються гістологічні ознаки гіперплазії лейоміоцитів і зростання ядерної активності фібробластів м'язової оболонки стінки жовчного міхура мишей. Ультраструктурні зміни гладких міоцитів м'язової стінки жовчного міхура експериментальних мишей вказуються на зміни їх скоротливої діяльності на внутрішньоклітинному рівні [3–5].

Пробіотичні бактерії

Бактерії мікробіому кишечника беруть активну участь у регуляції експресії генів макроорганізму, у тому числі генерації мікроРНК [33, 83]. Не дивно, що й пробіотичні бактерії мають здатність модулювати рівень експресії генів мікроРНК. Застосування пробіотиків супроводжується зміною експресії численних генів організму, що беруть участь у регуляції запальної відповіді, алергічних реакцій, обміну речовин та інших біологічних процесів [34, 39, 41].

Основним імуномодуючим ефектом пробіотичних препаратів є інгібування запальної реакції за рахунок пригнічення експресії прозапальних генів, що беруть участь у рекогніції патоген-асоційованих мо-

лекулярних структур, трансдукції запального сигналу, розвитку патофізіологічних ефектів [50, 63].

Показано, що бактерії *Lactobacillus rhamnosus* Gorbach — Goldin (LGG) пригнічують активність експресії TLR4 і p38 MAPK за рахунок впливу на генерацію імунотропних мікроРНК: miR-146a, miR-155 [36]. Пробіотичні бактерії *Escherichia coli* Nissle 1917 сприяють протизапальній продукції miR-146a, що є компонентом петлі зворотного зв'язку TLR-опосередкованого запалення. Відомо, що експресія miR-146a індукується збудженням LPS рецептора TLR4, синтетичним агоністом тріацильованим ліпопептидом Pam3CSK4 рецептора TLR2, флагеліном рецептора TLR5. Порушення TLR активує адаптерні молекули TRAF6 та IRAK1, які збуджують фактор транскрипції NF-κB. Активація фактора NF-κB індукує експресію прозапальних генів і генерацію miR-146a, яка, у свою чергу, пригнічує експресію мРНК IRAK1 і TRAF6 [68].

Н. Zhao та співавтори [91] встановили, що призначення пробіотичних бактерій LGG мишам з експериментальним алкогольним ураженням печінки супроводжується пригніченням генерації ключового мікроРНК-компонента патогенезу даного захворювання — miR122a. Цікаво відзначити, що зниження генерації miR122a сприяло збільшенню експресії гена оклюдину в слизовій оболонці кишечника і, як наслідок, нормалізації парацелюлярної проникності.

Застосування пробіотичних бактерій має виражений вплив на генерацію мікроРНК, які регулюють продукцію цитокінів. Згідно з результатами дослідження впливу бактерій *Lactobacillus plantarum* Z01 на експресію мікроРНК курчат-бройлерів (Arbor Acres), виконаного групою вчених під керівництвом Х. Zhao [23], пробіотики викликають широкий спектр мікроРНК-асоційованих ефектів, які переважно відповідають експресії генів прозапальних цитокінів (рис. 4).

Також встановлено, що призначення мишам з експериментальним декстран-індукованим колітом бактерій *Escherichia coli* Nissle 1917 модулює активність експресії мікроРНК, що визначають продукцію деяких цитокінів. Зокрема, спостерігається інгібування продукції miR-150, miR-155, miR-223, що індукують прозапальну цитокінову відповідь [67].

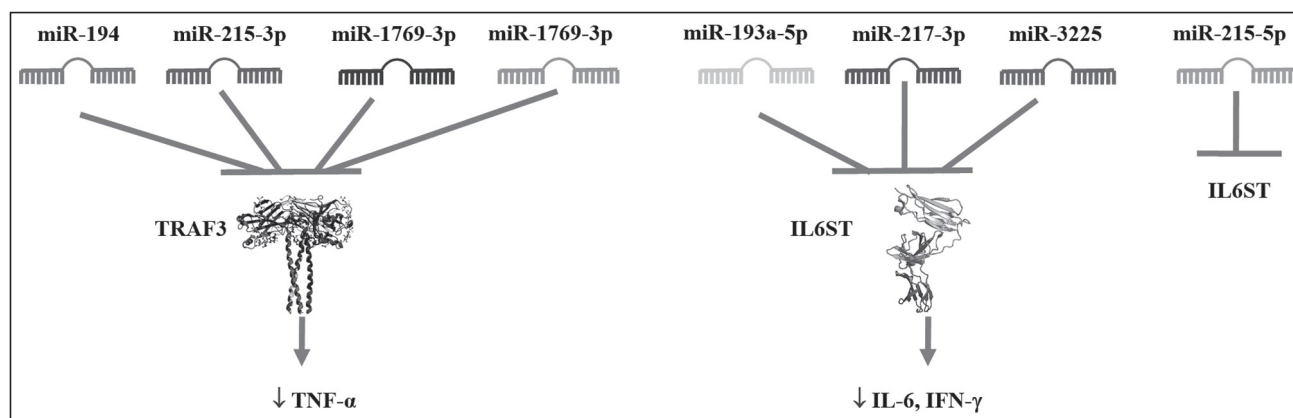


Рисунок 4. Вплив пробіотичних бактерій *Lactobacillus plantarum* Z01 на генерацію мікроРНК [23, модифікація]

Ключовою метою пробіотиків, асоційованою з їхньою протизапальною дією, вважають механізми експресії IL-10, і, ймовірно, пробіотик-асоційована активація експресії IL-10 реалізується за рахунок зміни генерації мікроРНК. А. Demont та співавтори [28] продемонстрували зміни структури мікроРНК-транскриптому людських мононуклеарних клітин периферичної крові після стимуляції різними живими й термічно обробленими пробіотиками (табл. 1). Авторами встановлено, що пробіотик-асоційовані флуктуації структури транскриптому пов'язані з підвищенням продукції IL-10 мононуклеарними клітинами. Зокрема, термічно оброблені бактерії *Lactobacillus paracasei* Nestlé Culture Collection (NCC) 2461 індукують секрецію IL-10, викликаючи підвищення концентрації в супернатанті до 4556 ± 1926 пг/мл зі значень, рівних 6,8.

МікроРНК, індуковані пробіотиками, впливають і на синтез імуноглобулінів. Так, призначення пробіотичних бактерій *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 експериментальним поросяткам супроводжується посиленням генерації miR-423-5p і пов'язаним з ним зниженням імуноглобулінів за рахунок зниження експресії гена легкого імуноглобулінового ланцюга лямбда 1.

Прийом пробіотиків годувальницею істотно впливає на структуру мікроРНК-транскриптому грудного молока. Встановлено, що прийом поєднання LGG, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* Bb-12 і *Lactobacillus acidophilus* La-5 викликає зміну структури представництва мікроРНК у грудному молоці, зокрема, відносно зниження вмісту miR-574-3p, let-7d-3p, miR-340-5p і miR-218-5p [77]. Проведений метааналіз ефективності прийому пробіотичних засобів під час вагітності показав, що пробіотичні засоби вірогідно знижують ризик розвитку алергічних захворювань у дітей у постнатальний період [60, 62]. Можливо, що пробіотик-індукована зміна мікроРНК-транскриптому грудного молока є тим самим механізмом, завдяки якому запобігає розвитку алергічної патології в дитини. Зокрема, продемонстровано, що з розвитком atopічного дерматиту асоційовано високий рівень експресії miR-22-3p, miR-146b-5p, miR-21-5p, miR-375, let-7F-5p і низький рівень експресії miR-21-3p і miR-146b-5p [51].

Ефективність застосування пробіотичних препаратів продемонстрована при лікуванні багатьох захворювань гепатобіліарної системи (табл. 2) [18, 81].

Таблиця 1. Експресія мікроРНК у пробіотикостимульованих людських мононуклеарних клітинах [28]

Живі пробіотичні бактерії				Термічно оброблені пробіотичні бактерії			
Підвищення рівня експресії		Зниження рівня експресії		Підвищення рівня експресії		Зниження рівня експресії	
МікроРНК	Ступінь змін	МікроРНК	Ступінь змін	МікроРНК	Ступінь змін	МікроРНК	Ступінь змін
1	2	3	4	5	6	7	8
miR-144-3p	53,047	miR-197-3p	-2,007	miR-30a-3p	150,942	miR-18a-5p	-2,275
miR-9-5p	50,723	miR-18a-5p	-2,057	miR-491-5p	118,263	miR-130a-3p	-2,868
miR-148a-3p	49,290	miR-30c-5p	-2,059	miR-9-5p	50,723	miR-539-5p	-3,145
miR-100-5p	34,995	miR-328-3p	-2,070	miR-27b-3p	45,557	miR-29b-3p	-4,294
miR-100-5p	34,944	miR-193a-3p	-2,109	miR-139-5p	40,176	miR-501-5p	-4,442
miR-523-3p	26,359	miR-1275	-2,370	miR-101-3p	39,009	miR-148a-3p	-4,580
miR-642a-5p	22,424	miR-148a-3p	-2,402	miR-526b-5p	37,788	miR-342-5p	-4,725
miR-652-3p	19,960	miR-31-5p	-2,508	miR-100-5p	34,995	miR-1227-3p	-5,500
miR-18a-5p	16,956	miR-95-3p	-2,586	miR-362-5p	33,864	miR-221-3p	-6,308
miR-125a-3p	14,922	miR-200b-3p	-2,712	miR-103-3p	33,566	miR-483-5p	-6,411
miR-1231-3p	14,447	miR-432	-2,752	miR-339-5p	30,687	miR-432	-6,427
miR-22-3p	12,654	miR-34a-5p	-2,993	miR-31-5p	29,653	miR-26a-5p	-6,929
miR-221-3p	10,560	miR-638	-3,004	miR-532-5p	27,195	miR-92a-3p	-6,992
miR-330-3p	10,288	miR-509-5p	-3,650	miR-523-3p	26,359	miR-518a-3p	-7,362
miR-155-5p	9,971	miR-545-3p	-3,671	miR-642a-5p	22,424	miR-27a-3p	-9,878
miR-411-5p	9,444	miR-26a-5p	-3,984	miR-652-3p	19,960	miR-505-3p	-10,100
miR-486-3p	9,171	miR-27a-3p	-6,601	miR-210-3p	19,887	miR-30c-5p	-12,811
miR-133a-3p	8,313	miR-577	-7,205	miR-423-5p	19,633	miR-3118	-18,215
miR-7028-3p	8,257	miR-1249-3p	-8,346	miR-501-3p	17,681	miR-502-5p	-18,842
let-7a-5p	7,741	miR-505-3p	-8,353	miR-148a-3p	16,478	miR-627-5p	-20,700
miR-361-5p	5,993	miR-503-3p	-8,359	miR-671-3p	15,813	miR-598-3p	-28,711

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
miR-16-5p	5,895	miR-3118	-8,765	miR-132-3p	14,970	miR-130a-3p	-31,629
miR-21-5p	5,099	miR-1244	-11,042	miR-125a-3p	14,922	miR-30a-3p	-51,340
miR-526b-5p	4,475	miR-571	-11,467	miR-190a-5p	14,724		
miR-1-3p	3,997	miR-127-3p	-12,837	miR-411-5p	14,456		
miR-200b-3p	3,964	miR-539-5p	-12,892	miR-1231-3p	14,447		
miR-92a-3p	3,947	miR-769-5p	-14,478	miR-344d-3p	14,371		
miR-27b-3p	3,447	miR-29b-3p	-15,122	miR-495-3p	12,970		
miR-130a-3p	3,419	miR-34a-5p	-19,458	miR-223-3p	12,394		
miR-636	3,394	miR-598-3p	-22,429	miR-16-5p	10,291		
miR-362-5p	3,220	miR-103-3p	-25,956	miR-1275	10,049		
miR-187-3p	3,042	miR-34a-5p	-26,273	miR-100-5p	9,942		
miR-148a-3p	2,926	miR-125b-5p	-28,571	miR-574-3p	9,034		
let-7a-5p	2,896	miR-16-5p	-30,393	miR-185-5p	8,954		
miR-199a-3p	2,847	miR-130a-3p	-31,668	miR-17-5p	8,909		
miR-1290	2,740	miR-433-3p	-32,432	miR-100-5p	8,782		
miR-29b-3p	2,671	miR-485-3p	-33,203	miR-7028-3p	8,725		
miR-16-5p	2,534	miR-30a-3p	-53,414	miR-339-3p	8,424		
miR-708-5p	2,526	miR-450a-5p	-57,982	miR-29b-3p	7,484		
miR-130a-3p	2,503	miR-708-5p	-60,486	let-7a-5p	7,458		
miR-1305	2,491	miR-100-5p	-70,142	miR-125b-5p	7,105		
miR-221-3p	2,455	miR-324-5p	-75,581	miR-486-3p	6,934		
miR-132-3p	2,430	miR-138-5p	-95,606	miR-425-5p	6,715		
miR-96-5p	2,364			miR-660-5p	6,712		
miR-664-3p	2,359			miR-132-3p	6,704		
miR-210-3p	2,313			miR-192-5p	6,622		
miR-146a-5p	2,198			let-7a-5p	6,616		
miR-92a-3p	2,194			miR-708-5p	6,434		
miR-190a-5p	2,083			miR-296-5p	6,260		
miR-519a-3p	2,060			let-7a-5p	6,070		
miR-132-3p	2,060			miR-142-5p	6,034		

Висновки

Отже, аналіз даних про зміну концентрації мікроРНК у процесі розвитку захворювань гепатобіліарної системи і визначення функціональної ролі мікроРНК у регуляції клітинних процесів спільно дозволяють передбачити конкретні мікроРНК, порушення експресії яких може бути одним з факторів розвитку патологічних процесів. У сучасній науці інтенсивно вивчається потенціал використання лікарських засобів, що відновлюють вміст мікроРНК або інгібують активність мікроРНК для терапії мікроРНК-залежних станів.

Результати наукових досліджень підтвердили терапевтичний ефект урсодезоксихолевої кислоти й пробіотичних препаратів через вплив на активність генерації мікроРНК при захворюваннях гепатобіліарної системи. Дослідження медикаментозного управління

активністю продукції деяких мікроРНК за допомогою урсодезоксихолевої кислоти являє собою новітній напрям терапії захворювань гепатобіліарного тракту. Цілком імовірно, що ефективність пробіотичної терапії при лікуванні запальних та онкологічних захворювань гепатобіліарної системи значною мірою обумовлена пробіотик-асоційованими модуляціями генерації мікроРНК.

Отже, запровадження в клінічну практику лікарських засобів, що мають здатність модулювати вміст та експресію конкретних мікроРНК, безумовно, відкриє нові перспективи в лікуванні хворих із захворюваннями гепатобіліарної системи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та особистої фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Таблиця 2. Захворювання гепатобіліарної системи та рекомендована пробіотична терапія

Захворювання	Пробіотичні бактерії	Джерело
Неалкогольна жирова хвороба печінки	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> і <i>Streptococcus thermophilus</i>	[8]
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC B3208, <i>Bifidobacterium lactis</i> DSMZ 32269, <i>Bifidobacterium bifidum</i> ATCC SD6576, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> DSMZ 21690	[32]
	VSL#3 (<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>)	[53]
	Лепікол (<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus deslbrueckii</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> і <i>Bifidobacterium bifidum</i>)	[84]
	Симбіотик	[54]
Гепатоцелюлярна карцинома	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LC705 і <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>Shermani</i>	[27]
	VSL#3	[90]
Первинний склерозуючий холангіт	Неефективні	[80]
Первинний біліарний холангіт	?	
Атрезія жовчних шляхів	<i>Lactobacillus casei rhamnosus</i>	[47]
Полікістозна хвороба печінки	Немає багатоцентрових досліджень	
Холангіокарцинома	Немає багатоцентрових досліджень	

Список літератури

- Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти при лікуванні функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Oddi в дітей. *Світ медицини та біології*. 2019. 1(67). 7-11. doi: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-7.
- Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Медикаментозна модуляція активності генерації мікроРНК при функціональних розладах жовчного міхура та сфінктера Oddi в дітей. *Здоров'я дитини*. 2019. 2(14). 53-59. doi: 10.22141/2224-0551.14.2.2019.165544.
- Абатуров О.Є., Бабич В.Л., Бондаренко Н.С., Бондаренко О.О., Левих А.Е., Твердохліб І.В. Морфологічний аналіз впливу урсодезоксихолевої кислоти на м'язову оболонку стінки жовчного міхура мишей. *Морфологія*. 2020. 2(14). 7-16. doi: 10.26641/1997-9665.2020.2.7-16.
- Абатуров О.Є., Бабич В.Л., Твердохліб І.В. Ультроструктурна характеристика інтерстиційних клітин Кахаля м'язової оболонки стінки жовчного міхура при експериментальному дослідженні мишей під впливом урсодезоксихолевої кислоти. *Морфологія*. 2020. 3(14). 9-14. doi: 10.26641/1997-9665.2020.3.9-14.
- Абатуров О.Є., Твердохліб І.В., Бабич В.Л., Русакова О.О. Вплив холеретичної терапії на активність експресії мікроРНК-378f та м'язову оболонку стінки жовчного міхура. *Сучасна педіатрія*. 2022. 5(125). 26-34. doi: 10.15574/SP.2022.125.26.
- Abaturov A.E., Babych V.L. Influence of choleretic therapy on the microRNA-4714-3p expression level in children with functional disorders of the gallbladder and Oddi's sphincter. *Medical perspectives*. 2019. 24(4). 43-50. doi: 10.26641/2307-0404.2019.4.189196.
- Abaturov A.E., Vysochyна I.L., Babych V.L., Dosenko V.E. Regulation of microRNA expression level by choleretic therapy in functional disorders of the gallbladder and Oddi's sphincter in children. *Wiadomo ci Lekarskie*. 2020. 73(1). 41-45. doi: 10.36740/WLek202001107.
- Aller R., De Luis D.A., Izaola O. et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2011 Sep. 15(9). 1090-5. PMID: 22013734.
- Alpini G., Baiocchi L., Glaser S. et al. Ursodeoxycholate and tauroursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats through activation of PKC alpha. *Hepatology*. 2002 May. 35(5). 1041-52. doi: 10.1053/jhep.2002.32712.
- Antsyrovich S.I. *Peptide Nucleic Acids: Structure, Properties, Applications, Strategies and Practice of Chemical Synthesis*. *Advances in Chemistry*. 2002. 71(1). 81-96.
- Bader A.G. miR-34 — a microRNA replacement therapy is headed to the clinic. *Front. Genet*. 2012 Jul 2. 3. 120. doi: 10.3389/fgene.2012.00120.
- Bak R.O., Mikkelsen J.G. miRNA sponges: soaking up miRNAs for regulation of gene expression. *Wiley Interdiscip Rev. RNA*. 2014 May-Jun. 5(3). 317-33. doi: 10.1002/wrna.1213.
- Barta T., Peskova L., Hampl A. miRNA song: a web-based tool for generation and testing of miRNA sponge constructs in silico. *Sci. Rep*. 2016 Nov 18. 6. 36625. doi: 10.1038/srep36625.
- Beg M.S., Brenner A.J., Sachdev J. et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest. New Drugs*. 2017 Apr. 35(2). 180-188. doi: 10.1007/s10637-016-0407-y.
- Bernardo B.C., Ooi J.Y., Lin R.C., McMullen J. miRNA therapeutics: a new class of drugs with potential therapeutic applications in the heart. *Future Med. Chem*. 2015. 7(13). 1771-92. doi: 10.4155/fmc.15.107.
- Bodea N., Grebeb A., Kerkisiek A. et al. Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2016 Sep 9. 478(1). 356-362. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.047.

17. Bose D., Jayaraj G., Suryawanshi H. et al. The tuberculosis drug streptomycin as a potential cancer therapeutic: inhibition of miR-21 function by directly targeting its precursor. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2012 Jan 23. 51(4). 1019-23. doi: 10.1002/anie.201106455.
18. Brandi G., De Lorenzo S., Candela M. et al. Microbiota, NASH, HCC and the potential role of probiotics. *Carcinogenesis*. 2017 Mar 1. 38(3). 231-240. doi: 10.1093/carcin/bgx007.
19. Brognara E., Fabbri E., Bianchi N. et al. Molecular methods for validation of the biological activity of peptide nucleic acids targeting microRNAs. *Methods Mol. Biol.* 2014. 1095. 165-76. doi: 10.1007/978-1-62703-703-7_14.
20. Castro R.E., Ferreira D.M.S., Zhang X., Borralho P.M. et al. Identification of microRNAs during rat liver regeneration after partial hepatectomy and modulation by ursodeoxycholic acid. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010 Oct. 299(4). G887-97. doi: 10.1152/ajpgi.00216.2010.
21. Castro R.E., Ferreira D.M.S., Afonso M.B., Borralho P.M. et al. miR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2013 Jan. 58(1). 119-25. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.008.
22. Chao J., Guo Y., Li P., Chao L. Role of Kallistatin Treatment in Aging and Cancer by Modulating miR-34a and miR-21 Expression. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. 2017. 5025610. doi: 10.1155/2017/5025610.
23. Chen Q., Tong C., Ma S. et al. Involvement of MicroRNAs in Probiotics-Induced Reduction of the Cecal Inflammation by *Salmonella Typhimurium*. *Front. Immunol.* 2017 Jun 13. 8. 704. doi: 10.3389/fimmu.2017.00704.
24. Choi W.Y., Giraldez A.J., Schier A.F. Target protectors reveal dampening and balancing of Nodal agonist and antagonist by miR-430. *Science*. 2007 Oct 12. 318(5848). 271-4. doi: 10.1126/science.1147535.
25. Daige C.L., Wiggins J.F., Priddy L. et al. Systemic delivery of a miR34a mimic as a potential therapeutic for liver cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2014 Oct. 13(10). 2352-60. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0209.
26. Davies B.P., Arenz C. A homogenous assay for micro RNA maturation. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2006 Aug 18. 45(33). 5550-2. doi: 10.1002/anie.200601332.
27. de Moreno de LeBlanc A., Matar C., Perdigon G. The application of probiotics in cancer. *Br. J. Nutr.* 2007 Oct. 98 Suppl. 1. S105-10. Doi: 10.1017/S0007114507839602.
28. Demont A., Hacini-Rachinel F., Doucet-Ladevèze R. et al. Live and heat-treated probiotics differently modulate IL10 mRNA stabilization and microRNA expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016 Apr. 137(4). 1264-1267.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.033.
29. Ebert M.S., Neilson J.R., Sharp P.A. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells. *Nat. Methods*. 2007 Sep. 4(9). 721-6. doi: 10.1038/nmeth1079.
30. Ebert M.S., Sharp P.A. Emerging roles for natural microRNA sponges. *Curr. Biol.* 2010 Oct 12. 20(19). R858-61. doi: 10.1016/j.cub.2010.08.052.
31. Fabani M.M., Gait M.J. miR-122 targeting with LNA/2'-O-methyl oligonucleotide mixmers, peptide nucleic acids (PNA), and PNA-peptide conjugates. *RNA*. 2008 Feb. 14(2). 336-46. doi: 10.1261/ma.844108.
32. Famouri F., Shariat Z., Hashemipour M. et al. Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017 Mar. 64(3). 413-417. doi: 10.1097/MPG.0000000000001422.
33. Feng Q., Chen W.D., Wang Y.D. Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. *Front Microbiol.* 2018 Feb 21. 9. 151. doi: 10.3389/fmicb.2018.00151.
34. Fong F.L., Shah N.P., Kirjavainen P., El-Nezami H. Mechanism of Action of Probiotic Bacteria on Intestinal and Systemic Immunities and Antigen-Presenting Cells. *Int. Rev. Immunol.* 2016 May 3. 35(3). 179-88. doi: 10.3109/08830185.2015.1096937.
35. Gambari R., Brognara E., Spandidos D.A., Fabbri E. Targeting oncomiRNAs and mimicking tumor suppressor miRNAs: New trends in the development of miRNA therapeutic strategies in oncology. *Int. J. Oncol.* 2016 Jul. 49(1). 5-32. doi: 10.3892/ijo.2016.3503.
36. Giali L., Aumueler E., Elmadfa I., Haslberger A.G. Regulation of TLR4, p38 MAPkinase, IκB and miRNAs by inactivated strains of lactobacilli in human dendritic cells. *Benef. Microbes*. 2012 Jun 1. 3(2). 91-8. doi: 10.3920/BM2011.0052.
37. Grijalvo S., Alagia A., Jorge A.F., Eritja R. Covalent Strategies for Targeting Messenger and Non-Coding RNAs: An Updated Review on siRNA, miRNA and anti-miR Conjugates. *Genes (Basel)*. 2018 Feb 6. 9(2). pii: E74. doi: 10.3390/genes9020074.
38. Gumireddy K., Young D.D., Xiong X. et al. Small-molecule inhibitors of microrna miR-21 function. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2008. 47(39). 7482-4. doi: 10.1002/anie.200801555.
39. Hammes T.O., Leke R., Escobar T.D.C. et al. *Lactobacillus rhamnosus*GG reduces hepatic fibrosis in a model of chronic liver disease in rats. *Nutr. Hosp.* 2017 Jun 5. 34(3). 702-709. doi: 10.20960/nh.626.
40. Haraguchi T., Ozaki Y., Iba H. Vectors expressing efficient RNA decoys achieve the long-term suppression of specific microRNA activity in mammalian cells. *Nucleic Acids Res.* 2009 Apr. 37(6). e43. doi: 10.1093/nar/gkp040.
41. Huang R., Ning H., Shen M. et al. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017 Sep 6. 7. 392. doi: 10.3389/fcimb.2017.00392.
42. Janssen H.L., Reesink H.W., Lawitz E.J. et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N. Engl. J. Med.* 2013 May 2. 368(18). 1685-94. doi: 10.1056/NEJMoa1209026.
43. Katsushima F., Takahashi A., Sakamoto N., Kanno Y., Abe K., Ohira H. Expression of micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cells from primary biliary cirrhosis patients. *Hepatology Research*. 2014. 44(10). E189-E197. DOI: 10.1111/hepr.12198.
44. Kluiver J., Slezak-Prochazka I., Smigielska-Czepiel K. et al. Generation of miRNA sponge constructs. *Methods*. 2012 Oct. 58(2). 113-7. doi: 10.1016/j.ymeth.2012.07.019.
45. Krishnan P., Damaraju S. The Challenges and Opportunities in the Clinical Application of Noncoding RNAs: The Road Map for miRNAs and piRNAs in Cancer Diagnostics and Prognostics. *Int. J. Genomics*. 2018 Apr 30. 2018. 5848046. doi: 10.1155/2018/5848046.
46. Lennox K.A., Behlke M.A. A direct comparison of anti-micro-RNA oligonucleotide potency. *Pharm. Res.* 2010 Sep. 27(9). 1788-99. doi: 10.1007/s11095-010-0156-0.
47. Lien T.H., Bu L.N., Wu J.F. et al. Use of *Lactobacillus casei rhamnosus* to Prevent Cholangitis in Biliary Atresia After Kasai Operation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015 May. 60(5). 654-8. doi: 10.1097/MPG.0000000000000676.
48. Lima J.F., Cerqueira L., Figueiredo C. et al. Anti-miRNA oligonucleotides: A comprehensive guide for design. *RNA Biol.* 2018 Mar 4. 15(3). 338-352. doi: 10.1080/15476286.2018.1445959.
49. Lindow M., Kauppinen S. Discovering the first microRNA-targeted drug. *J. Cell. Biol.* 2012 Oct 29. 199(3). 407-12. doi: 10.1083/jcb.201208082.

50. Llewellyn A., Foey A. Probiotic Modulation of Innate Cell Pathogen Sensing and Signaling Events. *Nutrients*. 2017 Oct 23. 9(10). pii: E1156. doi: 10.3390/nu9101156.
51. Lu T.X., Rothenberg M.E. Diagnostic, functional, and therapeutic roles of microRNA in allergic diseases. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2013 Jul. 132(1). 3–13. quiz 14. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.039.
52. Marchelli R., Corradini R., Manicardi A. et al. Gene Modulation by Peptide Nucleic Acids (PNAs) Targeting microRNAs (miRs). In: You Y., editor. *Targets in Gene Therapy*. Rijeka: InTech; 2011. p. Ch. 02.
53. Micheli A., Capuani G., Marini F. et al. Urinary (1)H-NMR-based metabolic profiling of children with NAFLD undergoing VSL#3 treatment. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2015 Jul. 39(7). 1118–25. doi: 10.1038/ijo.2015.40.
54. Mofidi F., Poustchi H., Yari Z. et al. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Br. J. Nutr.* 2017 Mar. 117(5). 662–668. doi: 10.1017/S0007114517000204.
55. Monroig Pdel C., Chen L., Zhang S., Calin G.A. Small molecule compounds targeting miRNAs for cancer therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015 Jan. 81. 104–16. doi: 10.1016/j.addr.2014.09.002.
56. Murakami K., Miyagishi M. Tiny masking locked nucleic acids effectively bind to mRNA and inhibit binding of microRNAs in relation to thermodynamic stability. *Biomed. Rep.* 2014 Jul. 2(4). 509–512.
57. Nakano M., Nakajima M. Current knowledge of microRNA-mediated regulation of drug metabolism in humans. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018 May. 14(5). 493–504. doi: 10.1080/17425255.2018.1472237.
58. Naro Y., Thomas M., Stephens M.D. et al. Aryl amide small-molecule inhibitors of microRNA miR-21 function. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015 Nov 1. 25(21). 4793–4796. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.07.016.
59. Ottosen S., Parsley T.B., Yang L. et al. In vitro antiviral activity and preclinical and clinical resistance profile of miravirsen, a novel anti-hepatitis C virus therapeutic targeting the human factor miR-122. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015 Jan. 59(1). 599–608. doi: 10.1128/AAC.04220-14.
60. Panduru M., Panduru N.M., Sălăvăstru C.M., Tiplica G.S. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015 Feb. 29(2). 232–42. doi: 10.1111/jdv.12496.
61. Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M., Martinez J.A. et al. Abstract A18: Gut microbiota changes in response to treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA). *Cancer research*. 2017. CRC16-A18. doi: 10.1158/1538-7445.
62. Pelucchi C., Chatenoud L., Turati F. et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2012 May. 23(3). 402–14. doi: 10.1097/EDE.0b013e31824d5da2.
63. Plaza-Díaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Immune-Mediated Mechanisms of Action of Probiotics and Synbiotics in Treating Pediatric Intestinal Diseases. *Nutrients*. 2018 Jan 5. 10(1). pii: E42. doi: 10.3390/nu10010042.
64. Quijano E., Bahal R., Ricciardi A. et al. Therapeutic Peptide Nucleic Acids: Principles, Limitations, and Opportunities. *Yale J. Biol. Med.* 2017 Dec 19. 90(4). 583–598.
65. Rockey D.C. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013 Mar. 11(3). 224–31.e1–5. doi: 10.1016/j.cgh.2013.01.005.
66. Rodrigues P.M., Afonso M.B., Simão A.L. miR-21 ablation and obeticholic acid ameliorate nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Cell. Death Dis.* 2017. 8(4). e2748. doi: 10.1038/cddis.2017.172.
67. Rodríguez-Nogales A., Algieri F., Garrido-Mesa J. et al. The Administration of Escherichia coli Nissle 1917 Ameliorates Development of DSS-Induced Colitis in Mice. *Front. Pharmacol.* 2018 May 11. 9. 468. doi: 10.3389/fphar.2018.00468.
68. Sabharwal H., Cichon C., Ölschläger T.A. et al. Interleukin-8, CXCL1, and MicroRNA miR-146a Responses to Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 and Enteropathogenic E. coli in Human Intestinal Epithelial T84 and Monocytic THP-1 Cells after Apical or Basolateral Infection. *Infect. Immun.* 2016 Aug 19. 84(9). 2482–92. doi: 10.1128/IAI.00402-16.
69. 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.
70. Sarver A.L., Subramanian S. Competing endogenous RNA database. *Bioinformatics*. 2012. 8(15). 731–3. doi: 10.6026/97320630008731.
71. Sayed D., Rane S., Lypowy J. et al. MicroRNA-21 targets Sprouty2 and promotes cellular outgrowths. *Mol. Biol. Cell.* 2008 Aug. 19(8). 3272–82. doi: 10.1091/mbc.E08-02-0159.
72. Schmidt M.F. Drug target miRNAs: chances and challenges. *Trends Biotechnol.* 2014 Nov. 32(11). 578–585. doi: 10.1016/j.tibtech.2014.09.002.
73. Sen R., Ghosal S., Das S. et al. Competing endogenous RNA: the key to posttranscriptional regulation. *ScientificWorldJournal*. 2014 Feb 2. 2014. 896206. doi: 10.1155/2014/896206.
74. Shah M.Y., Ferrajoli A., Sood A.K. et al. microRNA Therapeutics in Cancer — An Emerging Concept. *EBioMedicine*. 2016 Oct. 12. 34–42. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.09.017.
75. Shan G., Li Y., Zhang J., Li W. et al. A small molecule enhances RNA interference and promotes microRNA processing. *Nat. Biotechnol.* 2008 Aug. 26(8). 933–40. doi: 10.1038/nbt.1481.
76. Simonson B., Das S. MicroRNA Therapeutics: the Next Magic Bullet? *Mini Rev. Med. Chem.* 2015. 15(6). 467–74. doi: 10.2174/1389557515666150324123208.
77. Simpson M.R., Brede G., Johansen J. et al. Human Breast Milk miRNA, Maternal Probiotic Supplementation and Atopic Dermatitis in Offspring. *PLoS One*. 2015 Dec 14. 10(12). e0143496. doi: 10.1371/journal.pone.0143496.
78. Titz-de-Almeida R., David C., Titz-de-Almeida S.S. The Race of 10 Synthetic RNAi-Based Drugs to the Pharmaceutical Market. *Pharm. Res.* 2017 Jul. 34(7). 1339–1363. doi: 10.1007/s11095-017-2134-2.
79. van Rooij E., Purcell A.L., Levin A.A. Developing microRNA therapeutics. *Circ. Res.* 2012 Feb 3. 110(3). 496–507. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247916.
80. Vlegaar F.P., Monkelbaan J.F., van Erpecum K.J. Probiotics in primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled crossover pilot study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008 Jul. 20(7). 688–92. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f5197e.
81. Wan M.L.Y., El-Nezami H. Targeting gut microbiota in hepatocellular carcinoma: probiotics as a novel therapy. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2018 Feb. 7(1). 11–20. doi: 10.21037/hbsn.2017.12.07.
82. Wang Z. The principles of miRNA-masking antisense oligonucleotides technology. *Methods Mol. Biol.* 2011. 676. 43–9. doi: 10.1007/978-1-60761-863-8_3.
83. Williams M.R., Stedtfeld R.D., Tiedje J.M., Hashsham S.A. MicroRNAs-Based Inter-Domain Communication between the Host and Members of the Gut Microbiome. *Front. Microbiol.* 2017 Sep 27. 8. 1896. doi: 10.3389/fmicb.2017.01896.
84. Wong V.W., Won G.L., Chim A.M. et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann. Hepatol.* 2013 Mar–Apr. 12(2). 256–62. PMID: 23396737.

85. Xia T., Li J., Cheng H. et al. Small-Molecule Regulators of MicroRNAs in Biomedicine. *Drug Dev. Res.* 2015 Nov. 76(7). 375-81. doi: 10.1002/ddr.21271.

86. Xiao Z., Li C.H., Chan S.L. et al. A small-molecule modulator of the tumor-suppressor miR34a inhibits the growth of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2014 Nov 1. 74(21). 6236-47. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0855.

87. Xu G., Zhang Y., Wei J. et al. MicroRNA-21 promotes hepatocellular carcinoma HepG2 cell proliferation through repression of mitogen-activated protein kinase-kinase 3. *BMC Cancer.* 2013 Oct 10. 13. 469. doi: 10.1186/1471-2407-13-469.

88. Yang H.S., Jansen A.P., Nair R., Shibahara K., Verma A.K., Cmarik J.L., Colburn N.H. A novel transformation suppressor, *Pdcd4*, inhibits *AP-1* transactivation but not *NF-kappaB* or *ODC* transactivation. *Oncogene.* 2001. 20. 669-676. doi: 10.1038/sj.onc.1204137.

89. Young D.D., Connelly C.M., Grohmann C., Deiters A. Small molecule modifiers of microRNA miR-122 function for the treatment of hepatitis C virus infection and hepatocellular carcinoma. *J. Am. Chem. Soc.* 2010 Jun 16. 132(23). 7976-81. doi: 10.1021/ja910275u.

90. Zhang H.L., Yu L.X., Yang W. et al. Profound impact of gut homeostasis on chemically-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats. *J. Hepatol.* 2012 Oct. 57(4). 803-12. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.011.

91. Zhao H., Zhao C., Dong Y. et al. Inhibition of miR122a by *Lactobacillus rhamnosus* GG culture supernatant increases intestinal occludin expression and protects mice from alcoholic liver disease. *Toxicol. Lett.* 2015 May 5. 234(3). 194-200. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.03.002.

Отримано/Received 18.10.2023

Рецензовано/Revised 27.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.12.2023

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; Scopus: 57204482679; <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; e-mail: medredactor@i.ua; <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.

A.E. Abaturov, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Drug regulation of microRNA

Abstract. The scientific review provides the mechanisms of drug regulation of microRNA in the human body. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MEDLINE, PubMed, Google Scholar, Embase, Global Health, The Cochrane Library databases. To restore the reduced functional activity of microRNAs, replacement therapy is used, with modified synthetic analogs of endogenous microRNAs, and drugs that enhance the production of the body's own microRNAs. The authors state that numerous studies have confirmed the effectiveness of miRNA replacement therapy. It is known that there are several groups of drugs among miRNA inhibitors: anti-miRNA oligonucleotides, miRNA traps, miRNA mimics that prevent miRNA binding; peptide nucleic acids, small-molecule inhibitors. The authors suggest that the expression of drug-metabolizing enzymes is controlled by nuclear receptors and transcription factors, epigenetic regulation such as DNA methylation and histone acetylation, and post-translational modification. It is emphasized that ursodeoxycholic acid modulates

the expression of some miRNAs. It is known that probiotic bacteria can modulate the expression level of miRNA genes. The use of probiotics is accompanied by a change in the expression of numerous genes of the body involved in the regulation of the inflammatory response, allergic reactions, metabolism and other biological processes. Thus, modern science is intensively studying the potential of using drugs that restore miRNA content or inhibit miRNA activity for the therapy of miRNA-dependent conditions. The results of scientific research confirmed the therapeutic effect of ursodeoxycholic acid and probiotic preparations due to the effect on the activity of miRNA generation in hepatobiliary diseases. Therefore, the introduction into clinical practice of drugs that can modulate the content and expression of specific miRNAs will certainly open new perspectives in the treatment of patients with hepatobiliary diseases.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; miR mimics; anti-miRNA oligonucleotides; miRNA sponges; miR masking; ursodeoxycholic acid; probiotic preparations; hepatobiliary system; review