

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОРНК В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Повжик В.А., Завадский Н.А. Леднева И.О.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. На сегодняшний день микроРНК признаны необходимым инструментом контроля генной активности клеток. Поскольку микроРНК могут влиять на целевые гены, они представляют интерес не только как значимые биомаркеры, но и как потенциальные инструменты для лечения онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Цель. Изучить биологические функции микроРНК, их механизмы действия и роль в патогенезе различных заболеваний человека, а также оценить возможности применения микроРНК в диагностике и терапии.

Материалы и методы. Анализ современных литературных источников, включающих научные статьи, обзоры и данные специализированных баз, посвящённых структуре, биосинтезу и функциональной активности микроРНК.

Результаты и обсуждение. МикроРНК - короткие некодирующие молекулы, прошедшие путь от случайного открытия на модели *C.elegans* в 1990-х до признания их одним из основных классов регуляторов клеточной активности. Сегодня установлено, что они осуществляют прецизионный контроль экспрессии генов, причем не только путем супрессии, но и через активацию транскрипционных процессов. Способность этих молекул модулировать клеточные программы на посттранскрипционном уровне делает их перспективным объектом для терапевтического воздействия, позволяя рассматривать микроРНК как фундамент для разработки нового поколения таргетных препаратов [2].

В кардиологии, особенно при хронической сердечной недостаточности, микроРНК зарекомендовали себя как высокочувствительные и специфичные биомаркеры, способные не только отражать наличие заболевания, но и характеризовать его тяжесть и прогноз. Установлено, что уровень miR-423-5p коррелирует с концентрацией натрийуретического пептида. Эти показатели отражают степень ремоделирования левого желудочка и прогрессирование сердечной недостаточности, что делает miR-423-5p перспективным инструментом для ранней диагностики и мониторинга заболевания [5]. Дополнительную ценность для прогноза состояния пациента имеет miR-182, превосходящая по информативности традиционные маркеры воспаления и сердечной недостаточности. С патофизиологической точки зрения микроРНК непосредственно участвуют в ремоделировании миокарда. Снижение экспрессии miR-1 и miR-133 ассоциировано с развитием гипертрофии, тогда как активация miR-208a и miR-132 способствует прогрессированию патологических

изменений. Фиброз миокарда опосредуется, в частности, через miR-21 и miR-214, активирующие фибробласты и синтез коллагена, а усиление апоптоза кардиомиоцитов связано с повышением уровня miR-34a и miR-182. Эти данные создают патогенетическую основу для разработки таргетной терапии [3].

Терапевтическое применение микроРНК в кардиологии в настоящее время активно развивается. Основные стратегии включают использование миметиков для восстановления функции защитных микроРНК и антагомиров для ингибирования патологически активированных молекул. Наиболее значимым достижением является клиническое исследование ингибитора miR-132 (CDR132L), продемонстрировавшего безопасность и улучшение функционального состояния миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Таким образом, микроРНК переходят из категории экспериментальных маркеров в разряд потенциальных терапевтических агентов.

В трансплантологии особую актуальность приобретает проблема ранней диагностики отторжения трансплантата. В настоящее время «золотым стандартом» остается эндомиокардиальная биопсия, однако её инвазивность ограничивает частоту применения. Циркулирующие микроРНК в этом контексте - хорошая малоинвазивная альтернатива. Показано, что снижение уровней miR-101 и miR-27 ассоциировано с развитием острого отторжения, причем комбинированное снижение этих показателей значительно увеличивает риск неблагоприятного исхода. Важно подчеркнуть, что данные молекулы не только выполняют диагностическую функцию, но и отражают активность фибротических процессов, что позволяет использовать их для оценки эффективности иммуносупрессивной терапии и динамического наблюдения пациентов.

Существенное значение микроРНК имеют и в фармакологии, где они выступают регуляторами системы ADME, влияя на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Регуляция изоферментов цитохрома P-450, включая CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C19, определяет индивидуальные различия в метаболизме препаратов. Например, miR-142 снижает экспрессию CYP3A4/5, что может приводить к изменению эффективности клопидогрела, тогда как miR-29a-3p регулирует активность CYP2C19. Это имеет принципиальное значение для персонализации терапии, особенно в кардиологии при назначении антиагрегантов [1].

Отдельного внимания заслуживает роль микроРНК в прогнозировании ответа на антиагрегантную терапию. Повышение miR-26a ассоциировано с резистентностью к клопидогрелу, тогда как miR-223 и miR-96 влияют на степень ингибирования тромбоцитарных рецепторов. Использование панелей микроРНК позволяет объективизировать эффективность лечения и оптимизировать выбор препаратов, включая тикагрелор и прасугрел [1].

В онкологии, в частности при гепатоцеллюлярной карциноме, микроРНК открывают новые возможности для ранней диагностики, которая остается одной из ключевых проблем. Традиционные методы, такие как определение альфа-фетопротеина, обладают недостаточной чувствительностью, тогда как циркулирующие микроРНК демонстрируют высокую стабильность

и диагностическую точность. Снижение уровня miR-122 и повышение экспрессии miR-21, miR-221, miR-222 и miR-224 отражают злокачественную трансформацию и могут использоваться как диагностические маркеры. Применение мультикомпонентных панелей, включающих несколько микроРНК, позволяет достичь высокой чувствительности и специфичности, что особенно важно для выявления заболевания на ранних стадиях [4].

С терапевтической точки зрения в онкологии также рассматриваются две основные стратегии: восстановление функции опухоль-супрессорных микроРНК и ингибирование онкогенных молекул. Несмотря на то, что данные подходы находятся на стадии разработки, уже показано, что модификация экспрессии микроРНК может повышать чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии и таргетным препаратам.

Выводы. Таким образом, микроРНК представляют собой универсальный инструмент современной медицины, объединяющий диагностику, прогнозирование и терапию. Их использование позволяет перейти от стандартных схем лечения к персонализированной медицине, учитывающей индивидуальный молекулярный профиль пациента. Несмотря на существующие ограничения, дальнейшее развитие данной области открывает широкие перспективы для повышения эффективности лечения и улучшения состояния пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Великий, Д. А. Диагностическая ценность микроРНК-101 и микроРНК-27 при остром отторжении трансплантата сердца / Д. А. Великий [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 33–44.
2. Circulating microRNAs as promising diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis / E. Alemayehu, A. Fasil, H. Ebrahim [et al.] // Frontiers in Molecular Biosciences. – 2024. – Vol. 11. – Art. 1393093.
3. Cakmak, H. A. The prognostic value of circulating microRNAs in heart failure: preliminary results from a genome-wide expression study / H. A. Cakmak // Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown). – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 431–437.
4. Dluzen, D. F. MicroRNA regulation of the major drug-metabolizing enzymes and related transcription factors / D. F. Dluzen, P. Lazarus // Drug Metabolism Reviews. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 320–334.
5. Iatrogenic non-coronary leaflet perforation as a complication after robotic mitral valve repair / A. Kalangos, Y. Zorman, E. C. Güler, N. Shatelen // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2024. – Vol. 19, № 1. – P. 329. – doi: 10.1186/s13019-024-02753-4.
6. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods / K. Saliminejad, S. Soleymani Fard, S. H. Ghaffari, H. R. Khorram Khorshid // Journal of Cellular Physiology. – 2019. – Vol. 234, № 5. – P. 5451–5465.