



МИКРО-РНК КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ МАРКЕРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПЕЧЕНИ

В. П. Андреев, В. М. Цыркунов

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Состояние клетки (и организма в целом) определяется не только генотипом, но и соотношением работающих и выключенных генов. Эпигенетическая регуляция экспрессии генов играет ключевую роль в контроле многих клеточных процессов. Важные молекулы такой регуляции – микроРНК, которые участвуют в посттранскрипционном выключении около половины генов человека. Аномальная экспрессия микроРНК, приводящая к изменению их концентрации, может способствовать развитию многих патофизиологических процессов, болезней, включая рак. Следовательно, микроРНК могут выступать в качестве биомаркеров для выявления разных видов заболеваний. В мини-обзоре представлены биогенез, субклеточная и экзосомальная локализация микроРНК и механизмы, с помощью которых они регулируют транскрипцию и клеточный гомеостаз.

Ключевые слова: микроРНК, экзосомы, диагностика, биомаркеры

MICRO-RNA AS POTENTIAL NON-INVASIVE MARKERS OF PATHOLOGICAL CONDITIONS OF THE LIVER

V. P. Andreev, V. M. Tsykunov

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The state of the cell (and the organism as a whole) is determined not only by the genotype, but by the ratio of turned on and off genes as well. Epigenetic regulation of gene expression plays a key role in the control of many cellular processes. Being important molecules of such regulation microRNAs are involved in post-transcriptional turning about half of human genes off. Abnormal expression of microRNAs, leading to changes in their concentration, can contribute to the development of many pathophysiological processes, diseases as well as cancer, and therefore microRNAs can be regarded as biomarkers for identifying various types of diseases. This mini-review presents the biogenesis, subcellular and exosomal localization of microRNAs and the mechanisms by which they regulate transcription and cellular homeostasis.

Keywords: microRNA, exosomes, diagnostics, biomarkers

Автор, ответственный за переписку:

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvm111@mail.ru

Corresponding author:

Tsykunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: tvm111@mail.ru

Для цитирования: Андреев, В. П. Микро-РНК как потенциальные неинвазивные маркеры патологических состояний печени / В. П. Андреев, В. М. Цыркунов // Гепатология и гастроэнтерология. 2023. Т. 7, № 2. С. 105-111. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-2-105-111>

For citation: Andreev VP, Tsykunov VM. Micro-RNA as potential non-invasive markers of pathological conditions of the liver. *Hepatology and Gastroenterology*. 2023;7(2):105-111. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-2-105-111>

Введение

Рибонуклеиновая кислота (РНК) – одна из основных макромолекул, присутствующая во всех живых клетках и выполняющая самые разнообразные функции. До 1993 г. у всех эукариот были известны восемь основных типов РНК: матричная РНК (мРНК), предшественница которой – «незрелая» гетерогенная ядерная (гяРНК); транспортная РНК (тРНК); рибосомная (рРНК); малая ядерная РНК (snРНК); малая ядрышковая РНК (snoРНК, мякРНК); распознающая сигнал РНК (sprРНК); митохондриальная РНК (m+ РНК).

Выдающимся успехом молекулярной биологии конца XX столетия стало открытие принципиально нового класса РНК, которые не кодируют белки, а выполняют в основном регуляторную функцию, участвуя в экспрессии генов после их

транскрипции. Это так называемые микро-РНК (miRNA, миРНК) длиной 18-24 нуклеотида, к которым также относятся интерферирующие РНК (si-RNA). Данный процесс может осуществляться за счет ускорения распада, расщепления и репрессии трансляции мРНК.

Установлено, что изменения как экспрессии количества, так и функциональной активности миРНК могут приводить к развитию разных заболеваний, поскольку эти молекулы играют важную регулируемую роль в апоптозе, клеточной пролиферации, дифференцировке, ангиогенезе и, таким образом, в онкогенезе [1].

Первичные карциномы печени (гепатоцеллюлярные – ГЦК, холангиокарциномы – ХК и смешанные варианты) демонстрируют рост заболеваемости с высокой смертностью среди пациентов. Важная причина смертности среди па-

циентов с хроническими гепатитами – фиброз с переходом в цирроз печени, который может привести к ГЦК и декомпенсации печени, включая асцит, печеночную энцефалопатию и кровотечение из варикозных вен [2, 3, 4].

Синтез РНК осуществляется специальными ферментами – РНК-полимеразами. Существует два типа транскриптов РНК: мРНК (mRNA), также называемые РНК, кодирующие белок, и РНК, не кодирующие белок (нкРНК/ncRNA). Некодирующие регуляторные РНК включают три типа молекул – длинные не кодирующие РНК (нкРНК/lncRNA), антисмысловые и малые РНК [5] (рис. 1).

Малые РНК подразделяются на несколько семейств: snRNA, snoRNA, миРНК, малые интерферирующие РНК (siRNA) и РНК, связанные с белками (piviRNA). Некодирующие РНК (нкРНК) выполняют важные функции в разных биологических процессах, в том числе в патогенезе заболеваний. Хотя каждый из этих типов малых РНК характеризуется особым набором характеристик, в данном мини-обзоре будет рассматриваться только миРНК из-за ее фундаментальной роли в формировании регуляторных сетей генов в норме и при многочисленных заболеваниях, включая рак.

Физиологические функции миРНК крайне разнообразны – фактически, они выступают основными небелковыми регуляторами онтогенеза. Следует отметить, что миРНК не отменяют, а дополняют «классическую» схему регуляции генов с участием индукторов, энхансеров, супрессоров, метилирования, компактизации хроматина и т. д. Кроме того, существуют данные, что синтез самих миРНК регулируется интерферонами, интерлейкинами, в том числе фактором некроза опухолей α (ФНО- α), и многими другими цитокинами.

Действительно, некоторые миРНК имеют сильную клеточную специфичность (например,

miR-122 для гепатоцитов или miR-1 и miR-133 для кардиомиоцитов). Везикулярные формы отражают другие процессы.

В разных исследованиях показано, что экзосомы являются средством межклеточной коммуникации, позволяющей миРНК действовать на сигнальные пути клеток, отличных от тех, которые их синтезировали. Профиль миРНК, содержащихся в экзосомах, частично специфичен для клетки, которая его секретировала и модифицируется в соответствии с физиологическим или патологическим состоянием.

Открытие большого множества нкРНК и изучение их функций позволило использовать их в терапевтических целях. Это связано с тем, что они экспрессируются в здоровых и больных тканях человека, играют ключевую функциональную роль в патогенных состояниях и процессах. Их регуляторная роль, специфичность к типу клеток наделяют уникальными преимуществами в качестве терапевтических мишеней. Кроме того, нкРНК представляют собой важные и привлекательные биологические маркеры для выяснения молекулярных механизмов, лежащих в основе возникновения того или иного заболевания.

Цель исследования – сформировать представление о роли миРНК в клетке и экзосомах, возможности их использования в качестве потенциальных неинвазивных биоиндикаторов заболеваний печени.

Результаты и обсуждение

Механизм образования (созревания) миРНК. В отличие от синтеза инфраструктурных РНК (например, тРНК, рРНК), биогенез миРНК носит сложный, многостадийный характер и представляет собой серию последовательных ферментативных расщеплений незрелых молекул. Из литературы известно, что существуют канонический и, реже встречающиеся, неканонические пути созревания (процессинга) миРНК [6].

Отклонения в механизме образования миРНК могут сопровождаться нарушениями в экспрессии генов, контролируемых этими молекулами и сопровождаться разными острыми и хроническими заболеваниями печени, включая вирусный гепатит, стеатогепатит, фиброз печени, цирроз и ГЦК.

Биогенез миРНК в норме точно контролируется в определенном компартменте (отсе-

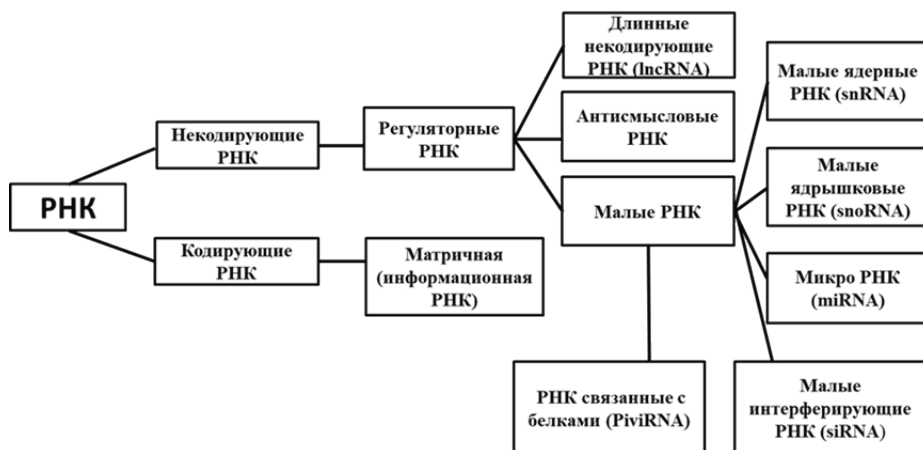


Рисунок 1. – Сокращенная схема классификации некодирующей РНК [5]
Figure 1. – Abbreviated classification scheme for non-coding RNA [5]

ке) клетки и времени, включает: транскрипцию, процессинг с помощью ферментов Droscha и Dicer, транспортировку из ядра, связывание с литическим комплексом RISC и распад. Биогенез начинается с последовательностей ДНК, называемых миРНК генами. Гены, кодирующие миРНК, расположены в разных местах генома: в интронах (неинформативных участках генов), кодирующих белки, или нетранслируемой области (UTR) гена и в межгенных областях. Источником миРНК могут также служить мобильные генетические элементы, продукты процессированных псевдогенов, а также малые ядрышко-вые РНК (мяРНК) и транспортные РНК (тРНК) [7]. Таким образом, геномные области, способные генерировать зрелые функциональные миРНК, могут присутствовать в самых разных местах генома.

Процесс образования миРНК начинается в клеточном ядре (рис. 2). Гены миРНК транскрибируются в основном с помощью РНК-полимеразы II (реже РНК-полимеразы III) в виде первичной миРНК (pri-miRNA, primary miRNA) – длинного транскрипта от нескольких сотен до десятков тысяч нуклеотидов. Общий обзор стадий канонического пути, участвующих в биогенезе миРНК, показан на рисунке 3 [8].

Как видно из рисунка 3, в ядре клетки эти молекулы разрезают ферментно-белковый комплекс, состоящий из фермента рибонуклеазы III класса, названной Droscha (Дроша) и РНК-связывающего белка-кофактора DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region gene) с образованием 60-70 двухцепочечных миРНК-предшественников (пре-миРНК). Пре-миРНК транспортируются в цитоплазму посредством белка ядерного комплекса экспорта – экспортин-5 (XPO5). В цитоплазме концевая петля пре-миРНК удаляется эндонуклеазой РНКазы III Dicer (Дайсер) с образованием микро-РНК-дуплекса длиной 19-24 пары нуклеотидов. Одна из цепей микро-РНК удаляется, оставляя вторую в качестве зрелой микро-РНК. Зрелая миРНК связывается

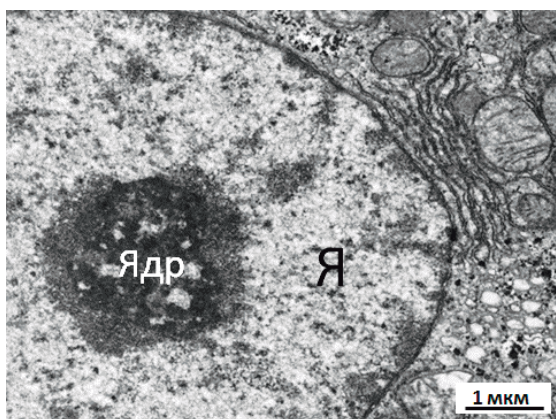


Рисунок 2. – Ультраструктурная организация ядра (Я) гепатоцита. Ядр – ядрышко
Figure 2. – Ultrastructural organization of the hepatocyte nucleus (Я). The nucleus is the nucleolus

с мРНК-мишенью и загружается в РНК-индуцируемый комплекс выключения (молчания) гена (RNA-induced silencing complex, RISC).

RISC, содержащий микро-РНК, иногда обозначают как miRISC – это мультипротеиновый комплекс, куда входят Dicer и белки семейства Argonaute (Ago2), которые непосредственно разрезают транскрипт-мишень, а также РНК-геликаза, белок 1, содержащий домен стафилококковой нуклеазы (SND1) и многие другие белки [9]. Считается, что комплекс miRISC может вызывать снижение экспрессии генов посредством нескольких механизмов: путем ингибирования элонгации трансляции мРНК (продолжения синтеза белка) или за счет деградации белка или отпадания рибосом. В конце концов, мРНК после деаденилирования и распада деградирует [10].

Особый интерес вызывает тот факт, что нарушение регуляции всех этапов биогенеза миРНК может способствовать росту и распространению опухоли. Существуют данные о том, что критический ген-супрессор опухоли p53 (кодирует фактор транскрипции TP53, получивший название «стража» генома) либо утрачен, либо мутировал более чем в половине случаев опухолей у человека, способствует развитию рака, мешая Дроше в микропроцессорном комплексе. Он ингибирует процессинг миРНК, что приводит к накоплению pri-миРНК и параллельному истощению зрелых миРНК. Кроме того, мутантный p53, секвестрируя кофакторы Дроша, РНК-хеликазы DEAD-box p68 (DDX5) или p72/p82 (DDX17), способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (EMT), миграции и выживанию опухолевых клеток [11].

Функции миРНК в ядре, цитоплазме и в составе экзосом. Регуляция генов, опосредованная миРНК, зависит от типа клеток, их функционального состояния – норма/болезнь и локализации во внутриклеточном пространстве (ядре, цитозоле, органеллах). Установлено, что

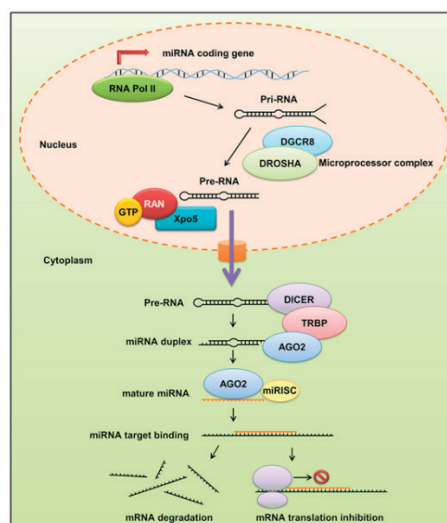


Рисунок 3. – Путь синтеза миРНК [8]
Figure 3. – MiRNA synthesis pathway [8]

миРНК могут перемещаться между разными компартментами клетки, регулировать транскрипцию, трансляцию, репарацию ДНК, альтернативный сплайсинг (разные варианты удаления неинформативных участков в РНК-посреднике, что позволяет производить одному гену множество разных белков). Отдельные наблюдения указывают на то, что некоторые миРНК могут не быть связанными с комплексом RISC и выполнять совершенно другие функции – эпигенетно воздействовать на структуры хроматина, тем самым вызывая изменения процесса транскрипции генов [12, 13].

Комплексы miRISC и мРНК-мишень находят локализованными в ядре и ядрышке, а также в субклеточных органеллах, включая гранулярный эндоплазматический ретикулум, митохондрии, транс-систему Гольджи, лизосомы и процессинговые (P)-тела, стрессовые гранулы, ранние эндосомы, мультивезикулярные тельца (MVB, MBT, рис. 4) [14].

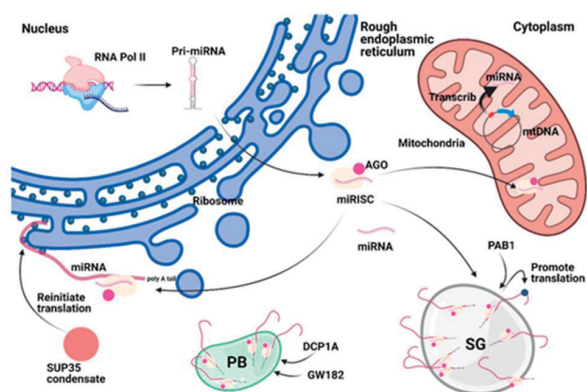


Рисунок 4. – Субклеточная локализация цитоплазматических микроРНК в ядре (Nucleus) и цитоплазме. SG – стрессовые гранулы; PB – процессинговые тела [15]
Figure 4. – Subcellular localization of cytoplasmic microRNAs in the nucleus (Nucleus) and cytoplasm. SG – stress granules; PB – processing bodies [15]

Таким образом, существует огромное разнообразие функций миРНК, указывающих на их важную роль как в цитоплазме, так и в ядре, где они регулируют экспрессию генов с помощью разных механизмов [14].

Особый интерес представляют результаты исследования миРНК митохондрий (m+РНК), демонстрирующие участие этих молекул в патогенезе заболеваний печени путем воздействия на геном органеллы и модуляции митохондриальных белков [16].

Показано, что m+РНК регулируют митохондриальную цепь транспорта электронов, воздействуя на митохондриальный метаболизм, генерацию АФК (активных форм кислорода), продукцию АТФ, внося весомый вклад в регенерацию тканей (рис. 5, 6) [17].

Большинство m+РНК происходят из ядра, тогда как весьма ограниченное их количество кодируется мтДНК.

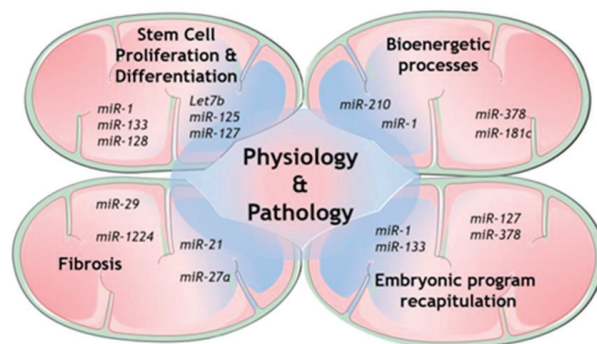


Рисунок 5. – Модуляция физиологических и/или патологических механизмов с помощью м+РНК [17]
Figure 5. – Modulation of physiological and/or pathological mechanisms using m+RNA [17]

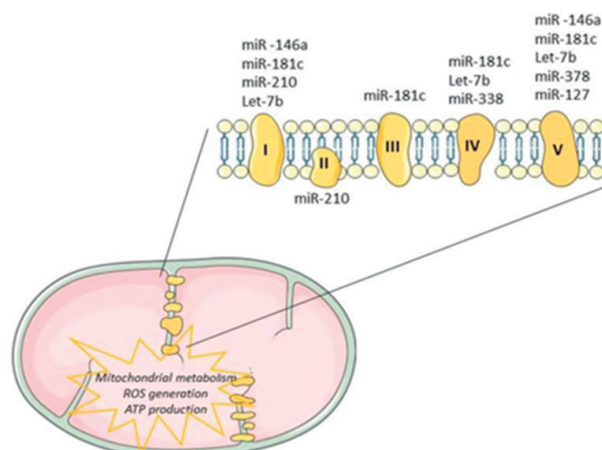


Рисунок 6. – М+РНК регулируют митохондриальную цепь транспорта электронов, воздействуя на несколько белков [17]
Figure 6. – M+RNAs regulate the mitochondrial electron transport chain by affecting several proteins [17]

Митохондрии представляют собой многофункциональные, высокодинамичные органеллы, которые постоянно изменяют функцию, морфологию и количество в соответствии с метаболической потребностью и условиями окружающей среды. Фактически, они играют незаменимую роль во всех внутриклеточных процессах, требующих затраты энергии. Однако их функция не исчерпывается клеточным производством АТФ. Установлено, что мембраны эндоплазматической сети, ассоциированные с митохондриями (МAM), представляют собой места контакта, где домены эндоплазматического ретикулума тесно взаимодействуют с митохондриями, облегчая связь между этими двумя органеллами (рис. 7) [18]. Недавно было показано, что данные сайты содержат значительное количество миРНК, которые могут перераспределяться в ответ на клеточный стресс и метаболические потребности [19].

Существует три основных типа миРНК митохондрий. Одни из них кодируются в ядерном геноме, созревают в цитозоле и нацелены на мРНК

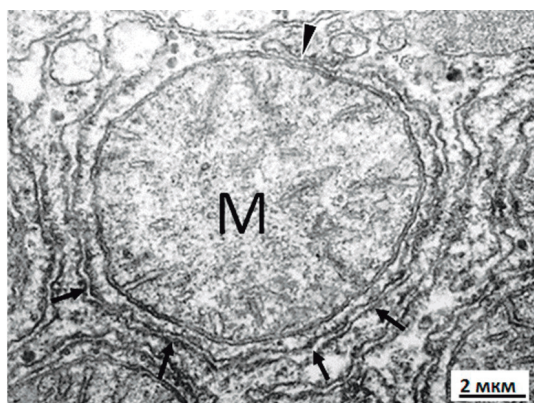


Рисунок 7. – Митохондрия (М) в цитоплазме гепатоцита, окруженная цистерной эндоплазматической сети (стрелки); тесный контакт мембраны эндоплазматической сети с мембраной митохондрии обозначен наконечником стрелки
Figure 7. – Mitochondria (M) in the cytoplasm of a hepatocyte, surrounded by a tank of the endoplasmic reticulum (arrows); the close contact of the endoplasmic reticulum membrane with the mitochondrial membrane is indicated by an arrowhead

тех клеточных генов, которые модулируют митохондриальные функции. Второй тип транслицируется из цитозоля в митохондрии и модулирует функции генов митохондриального генома. Третий тип транскрибируется на генах митохондриального генома и регулирует собственные гены органеллы (рис. 8) [20, 21].

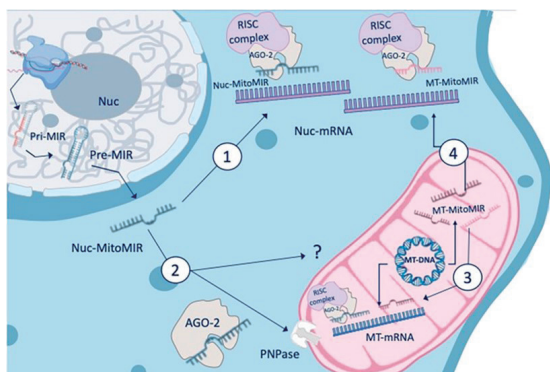


Рисунок 8. – MitomiR и регуляция генов. Три основных типа миРНК, обогащенных митохондриальными фракциями (MitomiR) [20]
Figure 8. – MitomiR and gene regulation. Three main types of miRNAs enriched in mitochondrial fractions (MitomiR) [20]

Известно, что миРНК изменяют как структуру, так и функцию митохондрий, особенно биогенез, биоэнергетику и динамику [22].

В эксперименте было показано, что в развитии митохондриальной дисфункции участвуют миРНК: miP-705, miP-494, miP-202-5п, miP-451-7b, miP-26a, miP-122, miP805, miP-690, miP-155 и miP-134 и другие [23].

Экзосомы печени в норме и при патологии. В многочисленных исследованиях показано, что миРНК функционируют не только внутри клеток, но также способны в виде экзосом секретироваться во все основные жидкости организма: кровь, мочу, желчь, слюну, сперму, спинномозговую жидкость, фекалии (экзосомы бактерий), а также в асцит, связанный с циррозом печени, и другие.

Экзосомы представляют собой внеклеточные везикулы (ВВ), происходящие из эндосом, диаметром 30-150 нм. Они играют большую роль в межклеточных или орган-органных коммуникациях, поскольку содержат разнообразные биологически активные молекулы, включая липиды, белки и нуклеиновые кислоты, такие как мРНК, миРНК, длинные нкРНК, а также множество других биомолекул и, следовательно, способны изменять состав и функции клеток-реципиентов [24].

Функция экзосомы зависит от типа клетки, из которой она происходит. В целом экзосомы могут участвовать в таких процессах, как иммунный ответ, миграция клеток, дифференцировка клеток и инвазия опухоли. При разных заболеваниях печени увеличивается количество экзосом, происходящих из клеток печени, изменяется профиль экзосомальных миРНК [25].

Экзосомы высвобождаются нормальными, поврежденными и трансформированными клетками *in vitro* и *in vivo* как в норме, так и в условиях стресса [26, 27].

Биогенез экзосом начинается с инвагинации клеточной мембраны, образования ранней эндосомы и формирования поздней эндосомы – МВТ (MVB), которое содержит внутренние пузырьки (экзосомы), заполненные набором молекул, включая ферменты, цитокины, нуклеиновые кислоты и разные биологически активные соединения (рис. 9) [28].

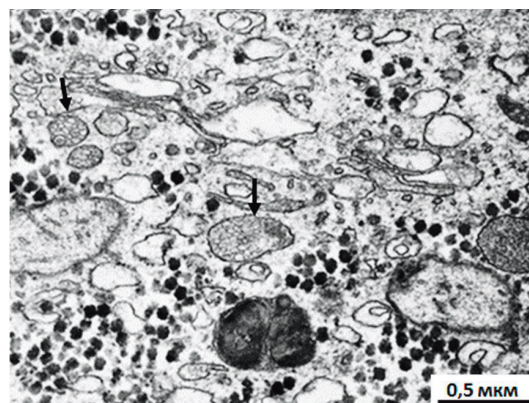


Рисунок 9. – Мультивезикулярные тельца (стрелки) в цитоплазме гепатоцита
Figure 9. – Multivesicular bodies (arrows) in the cytoplasm of the hepatocyte

В ответ на стимулы МВТ сливаются с плазматической мембраной, везикулы высвобождаются во внеклеточное пространство, где они могут взаимодействовать с соседними клетками и непосредственно индуцировать сигнальный путь или влиять на функции и клеточный фенотип посредством переноса новых рецепторов или даже генетического материала и миРНК. Экзосомы интернализируются посредством множественных механизмов эндоцитоза, включая пиноцитоз, фагоцитоз, клатрин-зависимый эндоцитоз и другие (рис. 10).

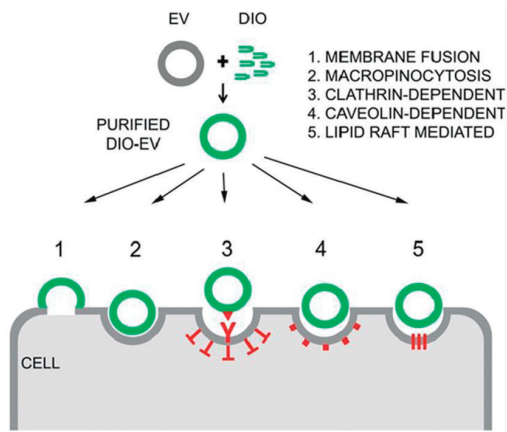


Рисунок 10. – Пути взаимодействия внеклеточных везикул (ВВ): прямое слияние везикул с плазматической мембраной, микропиноцитоз, рецептор-опосредованная клатрин-зависимая интернализация, кавеолин-зависимый путь и эндоцитоз липидного рафта [29]

Figure 10. – Interaction pathways of extracellular vesicles (EVs): direct fusion of vesicles with the plasma membrane, micropinocytosis, receptor-mediated clathrin-dependent internalization, caveolin-dependent pathway and lipid raft endocytosis [29]

Печень представляет собой сложный орган, состоящий из ряда разных типов клеток, включая паренхиматозные (гепатоциты) и непаренхиматозные, такие как звездчатые клетки печени (HSC), синусоидальные эндотелиальные клетки печени (LSEC), клетки Купфера и холангиоциты, которые могут служить клетками-мишенями экзосом [30, 31, 32].

Возросший (экспоненциальный) интерес к экзосомам клеток печени, возникший в последние годы, обусловлен тем, что изменения количества и состава этих везикул отражают физиологическое и патологическое состояние печени; их качество и количество различаются в зависимости от состояния органа. Несколько экзосомальных миРНК показали отличные диагностические значения, что указывает на их потенциал в качестве диагностических биомаркеров при заболеваниях печени. При возникновении и развитии заболеваний печени экзосомы можно использовать в качестве новых молекулярных биомаркеров в диагностике, для мониторинга терапевтического эффекта заболеваний и в терапевтических целях [33].

Представляют интерес данные о том, что экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток (МСК, MSC-ex), могут снижать активность острых и хронических повреждений печени, обладая преимуществами высокой био-

совместимости и низкой иммуногенности [28].

Таким образом, клетки взаимодействуют не только посредством прямого контакта и растворимых факторов, но и с помощью мембранных везикул нанометрового размера, а именно внеклеточных везикул (ВВ), оказывая широкий спектр эффектов на клетки-мишени. Количество и содержание секретируемых ВВ может изменяться в ответ на разные стимулы и при разных болезненных состояниях, включая алкогольные, метаболические, вирусные и онкологические (ГЦК) поражения печени [34].

Выводы

Открытие первой миРНК в 1993 г. группами Амброса и Рувкуна произвело революцию в области молекулярной биологии. Все более очевидно, что миРНК играют новую и важную роль в регуляции экспрессии генов. МиРНК и экзосомы активно участвуют в регуляции физиологических процессов печени, играют важную роль в разных клеточных процессах, включая развитие, воспаление, иммунитет, регуляцию клеточного цикла, вирусные или бактериальные заболевания, дифференцировку стволовых клеток и онкогенез. Приблизительно 52,5% генов человека, кодирующих миРНК, связаны с раком, что и вызывает интерес у врачей-онкологов. Идентификация миРНК как онко-миРНК или онкосупрессорных миРНК, играющих решающую роль в онкогенезе, породила надежды на лечение опухолей. Потенциально они могут быть кандидатами для целенаправленной терапии в качестве молекул, выключающих онкогены. Современные исследования показывают, что профили экспрессии миРНК в опухолях могут представлять собой полезные биомаркеры для диагностики, прогноза, стратификации пациентов, определения групп риска и мониторинга ответа на терапию. Самое большое преимущество использования миРНК в том, что они высвобождаются из опухолевой ткани в плазму крови, где их можно легко собрать и проанализировать, особенно если они встроены в экзосомы. Не менее актуальна растущая роль миРНК при других заболеваниях печени, в том числе при вирусных инфекциях. Подводя итог, можно сказать, что на сегодняшний день миРНК представляют собой наиболее перспективный класс молекулярных биомаркеров, кроме того, они могут служить для генной терапии многих заболеваний.

References

- Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, Loomba R. Global epidemiology of cirrhosis – aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(6):388-398. doi.org/10.1038/s41575-023-00759-2.
- Newman LA, Muller K, Rowland A. Circulating cell-specific extracellular vesicles as biomarkers for the diagnosis and monitoring of chronic liver diseases. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022;79(5):232. doi: 10.1007/s00018-022-04256-8.
- Gosalia D, Ratziu V, Stanicic F, Vukicevic D, Zah V, Gunn N, Halegoua-DeMarzio D, Tran T. Accuracy of Noninvasive Diagnostic Tests for the Detection of Significant and Advanced Fibrosis Stages in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Literature Review of the US Studies. *Diagnostics.* 2022;12(11):2608. doi: 10.3390/diagnostics12112608.
- Mohr R, Özdirik B, Lambrecht J, Demir M, Eschrich J, Geisler L, Hellberg T, Loosen SH, Luedde T, Tacke F, Hammerich

- L, Roderburg C. From Liver Cirrhosis to Cancer: The Role of Micro-RNAs in Hepatocarcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(3):1492. doi: 10.3390/ijms22031492.
5. Makarova JuA. Skolko u nas genov. *Himija i zhizn.* 2019;4:18-22. (Russian).
 6. Nguyen TPN, Kumar M, Fedele E, Bonanno G, Bonifacio T. MicroRNA Alteration, Application as Biomarkers, and Therapeutic Approaches in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4718. doi: 10.3390/ijms23094718.
 7. Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: Classification, Biology and Functioning. *Adv Exp Med Biol.* 2016;937:3-17. doi: 10.1007/978-3-319-42059-2_1.
 8. Yang SC, Alalawi A, Lin ZC, Lin YC, Aljuffali IA, Fang JY. Anti-Inflammatory microRNAs for Treating Inflammatory Skin Diseases. *Biomolecules.* 2022;12(8):1072. doi: 10.3390/biom12081072.
 9. Annese T, Tamma R, De Giorgis M, Ribatti D. MicroRNAs Biogenesis, Functions and Role in Tumor Angiogenesis. *Front. Oncol.* 2020;10:581007. doi: 10.3389/fonc.2020.581007.
 10. Liu J, Zhou F, Guan Y, Meng F, Zhao Z, Su Q, Bao W, Wang X, Zhao J, Huo Z, Zhang L, Zhou S, Chen Y, Wang X. The Biogenesis of miRNAs and Their Role in the Development of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cells.* 2022;11(3):572. doi: 10.3390/cells11030572.
 11. Gurtner A, Falcone E, Garibaldi F, Piaggio G. Dysregulation of microRNA biogenesis in cancer: the impact of mutant p53 on Drosha complex activity. *J Exp Clin Oncol Res.* 2016;35:45. doi: 10.1186/s13046-016-0319-x.
 12. Makarova YuA, Shkurnikov MYu, Wicklein D, Lange T, Samatov TR, Turchinovich AA, Tonevitsky AG. Intracellular and extracellular microRNA: an update on localization and biological role. *Prog. Histochem. Cytochem.* 2016;51(3-4):33-49. doi: 10.1016/j.proghi.2016.06.001. edn: XCOFJL.
 13. Semina EV, Rysenkova KD, Troyanovskiy KE, Shmakova AA, Rubina KA. MikroRNK v rake: ot regulacii jekspres-sii genov do pereprogramirovanija metastaticheskoy ni-shi [MicroRNA in oncology: from mechanisms of gene expression regulation to reprogramming of the metastatic niche]. *Biohimija* [Biochemistry]. 2021;86(5):672-688. doi: 10.31857/S0320972521050055. edn: WAAJQT. (Russian).
 14. Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. Catalanotto, C. MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(10):1712. doi: 10.3390/ijms17101712.
 15. Jie M, Feng T, Huang W, Zhang M, Feng Y, Jiang H, Wen Z. Subcellular Localization of miRNAs and Implications in Cellular Homeostasis. *Genes (Basel).* 2021;12(6):856. doi: 10.3390/genes12060856.
 16. Szabo G, Bala S. MicroRNAs in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(9):542-52. doi: 10.1038/nrgastro.2013.87.
 17. Rodrigues SC, Cardoso RMS, Duarte FV. Mitochondrial microRNAs: A Putative Role in Tissue Regeneration. *Biology.* 2020;9(12):486. doi: 10.3390/biology9120486.
 18. Gao P, Yan Z, Zhu Z. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in cardiovascular diseases. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020;8:604240. doi: 10.3389/fcell.2020.604240.
 19. Wang WX, Prajapati P, Nelson PT, Springer JE. The mitochondria-associated ER membranes are novel sub-cellular locations enriched for inflammatory-responsive MicroRNAs. *Mol. Neurobiol.* 2020;57(7):2996-3013. doi: 10.1007/s12035-020-01937-y.
 20. Duroux-Richard I, Apparailly F, Khoury M. Mitochondrial MicroRNAs Contribute to Macrophage Immune Functions Including Differentiation, Polarization, and Activation. *Front. Physiol.* 2021;12:738140. doi: 10.3389/fphys.2021.738140.
 21. Duarte FV, Palmeira CM, Rolo AP. The Emerging Role of MitomiRs in the Pathophysiology of Human Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2015;888:123-54. doi: 10.1007/978-3-319-22671-2_8.
 22. Kuthethur R, Shukla V, Mallya S, Adiga D, Kabekkodu SP, Ramachandra L, Saxena PUP, Satyamoorthy K, Chakrabarty S. Expression analysis and function of mitochondrial genome-encoded microRNAs. *J Cell Sci.* 2022;135(8):jcs258937. doi: 10.1242/jcs.258937.
 23. Bian X, Li LM, Tang R, Hou DX, Chen X, Zhang CY, Zen K. Identification of mouse liver mitochondria-associated miRNAs and their potential biological functions. *Cell Res.* 2010;20(9):1076-1078. doi: 10.1038/cr.2010.119.
 24. Jiao Y, Xu P, Shi H, Chen D, Shi H. Advances on liver cell-derived exosomes in liver diseases. *J Cell Mol Med.* 2021;25(1):15-26. doi: 10.1111/jcmm.16123.
 25. Hwang S, Yang YM. Exosomal microRNAs as diagnostic and therapeutic biomarkers in non-malignant liver diseases. *Arch Pharm Res.* 2021;44(6):574-587. doi: 10.1007/s12272-021-01338-2.
 26. Hirsova P, Ibrahim SH, Verma VK, Morton LA, Shah VH, LaRusso NF, Gores GJ, Malhi H. Extracellular vesicles in liver pathobiology: Small particles with big impact. *Hepatology.* 2016;64(6):2219-33. doi: 10.1002/hep.28814.
 27. Ye Q, Zhou Y, Zhao C, Xu L, Ping J. Salidroside inhibits CCl4-induced liver fibrosis in mice by reducing activation and migration of HSC induced by liver sinusoidal endothelial cell-derived exosomal SphK1. *Front Pharmacol.* 2021;12:677810. doi: 10.3389/fphar.2021.677810.
 28. Shen M, Shen Y, Fan X, Men R, Ye T, Yang L. Roles of Macrophages and Exosomes in Liver Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:583691. doi: 10.3389/fmed.2020.583691.
 29. Banizs AB, Huang T, Nakamoto RK, Shi W, He J. Endocytosis pathways of endothelial cell derived exosomes. *Mol Pharm.* 2018;15(12):5585-5590. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00765.
 30. Wang C, Liu J, Yan Y, Tan Y. Role of Exosomes in Chronic Liver Disease Development and Their Potential Clinical Applications. *J Immunol Res.* 2022;6:1695802. doi: 10.1155/2022/1695802.
 31. Jiao Y, Xu P, Shi H, Chen D, Shi H. Advances on liver cell-derived exosomes in liver diseases. *J Cell Mol Med.* 2021;25(1):15-26. doi: 10.1111/jcmm.16123.
 32. Hessvik NP, Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(2):193-208. doi: 10.1007/s00018-017-2595-9.
 33. Tamasi V, Németh K, Csala M. Role of Extracellular Vesicles in Liver Diseases. *Csala Life (Basel).* 2023;13(5):1117. doi: 10.3390/life13051117.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Андреев Виктор Павлович, канд. биол. наук, проф.; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: vpandreev@mail.ru

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, проф.; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about the authors:

Andreev Viktor, PhD (Biology), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: vpandreev@mail.ru

Tsyrcunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Поступила: 18.10.2023

Принята к печати: 25.10.2023

Received: 18.10.2023

Accepted: 25.10.2023