

Blood-Brain Barrier in Epilepsy. AAPS J. 2017. Vol. 19. P. 973-988. doi: 10.1208/s12248-017-0096-2

19. Hippensteel J., Uchimido R., Tyler P., Burke R., Han X., Zhang F. et al. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation // *Crit. Care*. 23. 1, 259. doi:10.1186/s13054-019-2534-2

20. Holcomb J., Tilley B., Baraniuk S., Fox E., Wade C., Podbielski J. Transfusion Of Plasma, Platelets, And Red Blood Cells In A 1:1:1 vs A 1:1:2 Ratio And Mortality In Patients With Severe Trauma: The PROPPR Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 313 (2015). P. 471-482

21. Johansson PI, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA, et al. Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. *Ann Surg*. 2017; 265(3): 597-603. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001751.

22. Karamysheva A. Mechanisms of angiogenesis // *Biochemistry*. 2008. Vol. 73. P.751-762.

23. Kuessel L., Husslein H., Montanari E., Kundi M., Himmler G., Binder J., et al. Dynamics of soluble syndecan-1 in maternal serum during and after pregnancies complicated by preeclampsia: A nested case control study // *Clin. Chem. Lab. Med.* Vol. 58. P.50–58. doi:10.1515/cclm-2019-0686

24. Li X., Zhu J., Liu K., Hu Y., Huang K., Pan S. Heparin ameliorates cerebral edema and improves outcomes following status epilepticus by protecting endothelial glycocalyx in mice. *Experimental Neurology*. Vol. 330. 2020.

25. McDonald SJ, Sun M, Agoston DV, Shultz SR. The effect of concomitant peripheral injury on traumatic brain injury pathobiology and outcome. *J Neuroinflammation*. 2016; 13(1): 90. DOI: 10.1186/s12974-016-0555-1.

26. Moore E., Moore H., Kornblith L., Neal M., Hoffman M., Mutch N., et al. Trauma-induced coagulopathy // *Nat Rev Dis Primers*. 2021. Vol. 7. P.1-23. doi: 10.1038/s41572-021-00264-3

27. Naumann D., Hazeldine J., Davies D., Bishop J., Midwinter M., Belli A., Endotheliopathy Of Trauma Is An On-Scene Phenomenon, And

Is Associated With Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Prospective Observational // *Study-Shock*. 49. 2018. P. 420-428

28. Naumann D., Hazeldine J., Midwinter M., Hutchings S., Harrison P. Poor microcirculatory flow dynamics are associated with endothelial cell damage and glycocalyx shedding after traumatic hemorrhagic shock // *J Trauma Acute Care Surg*. 2018. Vol. 84. P. 8. DOI: 10.1097/TA.0000000000001695

29. Nelson A., Berkestedt I., Bodelsson M. Circulating glycosaminoglycan species in septic shock // *Acta Anaesth Scand*. 2014. Vol. 58. p. 36–43. DOI: 10.1111/aas.12223

30. Ostrowski S., Windeløv N., Ibsen M., Haase N., Perner A., Johansson P. Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: a prospective study // *J Crit Care*. 2013. Vol. 28. P.1-11. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.09.003

31. Patterson E., Cepinskas G., Fraser D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury // *Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology*. 2022 9. DOI: 10.3389/fmed.2022.898592

32. Perucci L., Corrêa M., Dusse L., Gomes K., Sousa L. Resolution of inflammation pathways in preeclampsia-a narrative review // *Immunol. Res*. 2017. Vol. 65. P.774–789.

33. Piotti A., Novelli D., Meessen JMTA, Ferlicca D., Coppolecchia S., Marino A., et al. Endothelial damage in septic shock patients as evidenced by circulating syndecan-1, sphingosine-1-phosphate and soluble VE-cadherin: a substudy of ALBIOS // *Crit Care*. 2021. 25:113. DOI 10.1186/s13054-021-03545-1

34. Polites S., Moody S., Williams R., Kayton M., Alberto E., Burd R. Timing And Volume Of Crystalloid And Blood Products In Pediatric Trauma: An Eastern Association For The Surgery Of Trauma Multicenter Prospective Observational Study // *Trauma Acute Care Surg*. 2020. Vol. 82. P. 36-42

35. Rapkiewicz A., Mai X., Carsons S., Pittaluga S., Kleiner D., Berger J. et al. Megakaryocytes

and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series // *EclinicalMedicine*. 2020. 24:100434. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100434

36. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K., Sackarnd J., Tepasse P-R, Fobker M, et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study // *Angiogenesis*. 2021. 24:145-57. DOI: 10.1007/s10456-020-09753-7

37. Singer M., Deutschman C., Seymour C., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 315:801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287

38. Tomimatsu T., Mimura K., Matsuzaki S., Endo M., Kumasawa K., Kimura T. (2019). Preeclampsia: Maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. *Int. J. Mol. Sci*. 2022 (17), E4246. doi:10.3390/ijms20174246

39. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis // *Crit. Care*. 2019. Vol. 23. P.16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6

40. Weissgerber T., Garcia-Valencia O., Milic N., Codsi E., Cubro H., Nath M. C., et al. Early onset preeclampsia is associated with glycocalyx degradation and reduced microvascular perfusion // *J. Am. Heart Assoc*. 2019. Vol. 8. e010647. doi:10.1161/JAHA.118.010647

41. Yang T., Guo R., Zhang F. Brain perivascular macrophages: Recent advances and implications in health and diseases // *CNS Neurosci Ther*. 2019. Vol. 25. P. 318-328.

42. Zhang D., Li L., Chen Y., Ma J., Yang Y., Aodeng S., et al. Syndecan-1, an indicator of endothelial glycocalyx degradation, predicts outcome of patients admitted to an ICU with COVID-19 // *Mol Med*. 2021. 27:151. doi: 10.1186/s10020-021-00412-1

43. Zotova NV, Zhuravleva YV, Zubova TE, Gusev EYu. Integral estimation of systemic inflammatory response under sepsis. *Gen Physiol Biophys*. 2020; 39(1): 13-26. DOI: 10.4149/gpb_2019043.

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.21

УДК 616-006:575.1

ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»: **МИНГАЖЕВА Эльвира Тагировна** – к.б.н., с.н.с., elvira.f91@mail.ru, **ФЕДОРОВА Юлия Юрьевна** – к.б.н., с.н.с., fedorova-y@yandex.ru, **НУРГАЛИЕВА Альфия Хаматьяновна** – к.б.н., с.н.с., alfiyakh83@gmail.com, **ВАЛОВА Яна Валерьевна** – м.н.с., Q.juk@yandex.ru, **АНДРЕЕВА Екатерина Анатольевна** – аспирант, eкатеринаibiology@yandex.ru, **САГИТОВА Алина Валерьевна** – магистр, sagitova.lina2014@yandex.ru, **ПРОКОФЬЕВА Дарья Симоновна** – к.б.н., зав. лаб., dager-glaidd@yandex.ru.

ФАИСХАНОВА Рания Разяповна – к.м.н., врач-онколог ГАУЗ МЗ РБ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа, rancho111@mail.ru; **САКАЕВА Дина Дамировна** – д.м.н., проф. Башкирского ГМУ, ddsakaeva@bashgmu.ru; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камильевна** – д.б.н., проф., акад. АН Республики Башкортостан, член-корр. РАО, директор ИБГ УФИЦ РАН, г. Уфа, elzakh@mail.ru,

Э.Т. Мингажева, Ю.Ю. Федорова, А.Х. Нурғалиева, Я.В. Валова, Е.А. Андреева, А.В. Сагитова, Р.Р. Фаисханова, Д.Д. Сакаева, Э.К. Хуснутдинова, Д.С. Прокофьева

РОЛЬ МИКРОРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

В данном обзоре собраны и обобщены литературные данные, накопленные за последние несколько лет, об участии микроРНК в патогенезе, прогрессировании и метастазировании рака яичников, а также их роли в возникновении множественной лекарственной устойчивости, рассмотрена их возможность использования в качестве прогностических и диагностических биомаркеров.

Ключевые слова: рак яичников, микроРНК, онкогенетика, лекарственная устойчивость и чувствительность, метилирование.

This review collects and summarizes the literature data accumulated over the past few years on microRNA involvement in pathogenesis, progression and metastasis of ovarian cancer, as well as their role in the emergence of multidrug resistance, and considers their possibility of use as prognostic and diagnostic biomarkers.

Keywords: ovarian cancer, microRNA, oncogenetics, drug resistance and sensitivity, methylation.

Введение. Рак яичников (РЯ) является наиболее агрессивной опухолью среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы и занимает лидирующее место по смертности среди онкогинекологических заболеваний. Согласно последним мировым статистическим данным, количество новых случаев заболевания в 2020 г. превысило более 300 тыс. и более 207 тыс. женщин умерли от данной патологии [20]. Высокий уровень летальности от рака яичников в первую очередь объясняется его неспецифическими симптомами, которые обычно появляются при прогрессировании заболевания, а также отсутствием эффективных методов скрининга для его выявления на ранних стадиях.

В настоящее время клиническое лечение РЯ основано на циторедуктивной операции по уменьшению объема опухоли и последующей комбинированной химиотерапии с использованием цисплатина и паклитаксела. Однако, несмотря на первоначальный хороший ответ на терапию, у большинства пациентов заболевание прогрессирует до рецидива и в конечном итоге развивается патология, резистентная к химиотерапии. Кроме того, рак яичников отличается высоким метастатическим и инвазивным потенциалом, причем метастазирование повышает множественную лекарственную устойчивость и резко снижает выживаемость пациентов [22].

Одним из наиболее выдающихся открытий в биологии последнего десятилетия следует считать обнаружение системного уровня регуляции активности генов с помощью малых некодирующих молекул — микроРНК [1].

В данном обзоре собраны и обобщены литературные данные, накопленные за последние несколько лет, об участии микроРНК в патогенезе, прогрессировании и метастазировании рака яичников, а также их роли в возникновении множественной лекарственной устойчивости, рассмотрена их возможность использования в качестве прогностических и диагностических биомаркеров.

МикроРНК – образование, сигнальные пути и гены-мишени. МикроРНК (миРНК) представляют собой тип малых некодирующих РНК длиной около 19–25 нуклеотидов, которые участвуют в регуляции экспрессии генов, как правило, путем ингибирования трансляции и ослабления стабильности матричных РНК (мРНК). Первые работы, описывающие микроРНК,

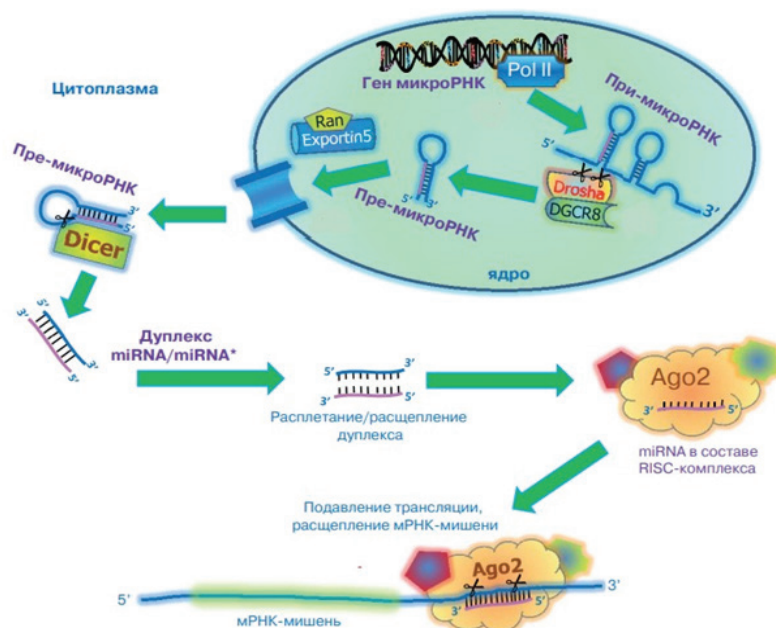
были опубликованы в 1993 г. группой исследователей под руководством V. Ambros и G. Ruvkun, изучавших механизмы регуляции развития нематоды *Caenorhabditis elegans* [28]. На сегодняшний день выявлено порядка 1917 предшественников и 2654 зрелых микроРНК человека, их описание приводится в базе данных микроРНК (miRbase.org). Гены микроРНК эволюционно консервативны и распределены по всему геному человека. Небольшая часть микроРНК (около 10%) расположена в интронах кодирующих генов. Около половины всех микроРНК обнаружены внутри или в соседстве с сайтами ломкости хромосом, в участках потери гетерозиготности или в областях амплификации генома в опухолях. Данный тип некодирующих РНК регулируют экспрессию более 60% генов человека на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях [51].

Транскрипция генов микроРНК осуществляется РНК-полимеразой II с образованием первичного транскрипта – при-микроРНК длиной около 1000 нуклеотидов. Первичные транскрипты образуют несколько двунитевых участков – шпилек, которые затем нарезаются на отдельные молекулы длиной от 60 до 75 нуклеотидов (пре-микроРНК) с помощью ядерного комплекса, формируемого РНКазой III Drosha и белком Pasha (от partner of Drosha, DGCR8), узнающим двунитевую РНК. Молекулы пре-микроРНК транспортируются комплексом экспортина 5/Ran GTPаза в цитоплазму, где происходит дальнейшее

созревание микроРНК. В цитоплазме пре-микроРНК нарезается РНКазой III Dicer на дуплексную РНК длиной 18–25 нуклеотидов (зрелая микроРНК). Зрелая микроРНК связывается с белком Ago2 из семейства Argonaute, образуя так называемый комплекс RISC (miRNA-induced silencing complex), который обеспечивает основную функцию микроРНК – подавление экспрессии генов. Выбор гена-мишени определяется комплементарностью ключевой последовательности (seed sequence) микроРНК и последовательности мРНК (сайты связывания с микроРНК), которые чаще всего находятся в 3'-нетранслируемой области (рисунок) [1,38].

Установлено, что микроРНК активно участвуют в регуляции самых разных биологических процессов, включая пролиферацию и дифференцировку клеток, апоптоз, ангиогенез, воспаление и др. Эффекты микроРНК охватывают такие ключевые для опухолевого роста процессы, как миграция, инвазия и метастазирование, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) [3].

Первые данные о вовлеченности микроРНК в развитие злокачественных новообразований были получены в 2002 г. G.A.Calin с соавт. [11]. За последующие 13 лет различными научными группами выполнено множество исследований, посвященных роли микроРНК в канцерогенезе. Показана ассоциация специфических профилей экспрессии микроРНК с TNM стадией заболевания, гистологическим типом



Биогенез микроРНК [1]

опухоли, молекулярно-генетическими событиями в клетках опухоли, ответом на терапию [2, 37, 57, 58].

Первое исследование изменения уровня экспрессии микроРНК при РЯ было выполнено в 2007 г. в лаборатории С.М. Сросе на 69 образцах тканей больных РЯ и 15 образцах нормальной ткани. Было установлено значимое повышение уровня экспрессии miR-200a, miR-141, miR-200c и miR-200b и снижение уровней miR-199a, miR-140, miR-145 и miR-125b1. Кроме того, авторам работы удалось не только дифференцировать образцы РЯ от нормальных тканей яичников, но и выделить некоторые гистологические его подтипы. Так, например, miR-21, miR-203 и miR-205 были сверхэкспрессированы только в образцах опухолей эндометриоидного гистотипа РЯ [23, 40]. В ряде других работ также было показано, что разные гистотипы РЯ демонстрируют дифференциальную экспрессию специфических микроРНК. Так, miR-509-3-5p, miR-509-5p, 509-3p и miR-510 были значительно сверхэкспрессированы в образцах светлоклеточной карциномы яичников по сравнению с серозным РЯ высокой степени злокачественности, в то время как повышенная экспрессия miR-200c-3p была связана с плохим прогнозом выживаемости у пациентов с серозным РЯ высокой степени злокачественности [45, 46]. В работе Agostini с соавт. было выявлено, что экспрессия miR-192, miR-194 и miR-215 была значительно повышена при карциномах яичников муцинозного подтипа, но подавлялась при других гистотипах и опухолях стромы полового тяжа [6].

В зависимости от того, экспрессию какого гена подавляют микроРНК, они могут функционировать как опухолевые супрессоры или онкогены. Экспрессия онкогенных микроРНК, как правило, усиливается в большинстве типов опухолей, способствуя злокачественной трансформации и прогрессии рака. Например, в работе Wang Z. с соавт. с использованием подхода комплексного метаанализа было продемонстрировано, что miR-27a может способствовать прогрессированию рака яичников посредством регуляции одного из факторов транскрипции – белка FOXO1 [49]. В эксперименте на клеточных линиях рака яичников человека HO8910 и OVCAR-3 Hu Y. с соавт. показали, что miR-934 способствовала пролиферации опухолевых клеток посредством ингибирования супрессора метастазирования BRMS1L [21].

МикроРНК-супрессоры опухолей могут подавлять развитие рака путем

ингибирования онкогенов. Основными эффектами супрессорных микроРНК являются ингибирование пролиферации, миграции и инвазии, стимуляция апоптоза, подавление или реверсия ЭМП, а также преодоление или снижение множественной лекарственной устойчивости, в частности резистентности к таксанам и препаратам платины [3]. Схожие с кодирующими белок генами-супрессорами опухолей, такие микроРНК часто делетируются, мутируют либо метилируются в различных опухолях человека.

Так, Li с соавт. было показано, что экспрессия miR-542-3p была значительно снижена в тканях и клеточных линиях эпителиального рака яичников. Дальнейшие функциональные анализы показали, что повышенная экспрессия miR-542-3p подавляла пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток *in vitro*, тогда как нокдаун miR-542-3p способствовал пролиферации и инвазии опухолевых клеток. Анализ *in vivo* также показал, что гиперэкспрессия miR-542-3p значительно ослабляет рост опухоли [29]. В похожем исследовании Jia с соавт. сообщили, что повышение уровня miR-34 индуцирует аутофагию и апоптоз опухолевых клеток, регулирует пролиферацию опухоли и ингибирует клеточную инвазию путем подавления экспрессии белка Notch1 [24].

К другим представителям супрессорных микроРНК относится семейство let-7. МикроРНК данного семейства ингибируют рост и инвазию опухолевых клеток путем подавления экспрессии кодируемых протоонкогенами белков KRAS, HRAS, c-MYC и HMGA-2, а также регуляторов клеточного цикла, таких как CDC25, CDK6 и циклинов A, D1, D2 и D3. Было выявлено снижение экспрессии let-7e, let-7f, let-7d, let-7c, let-7i, let-7a, let-7b в опухолях и let-7f, let-7d в клеточных линиях рака яичников [54].

В зависимости от клеточного и тканевого окружения некоторые микроРНК могут подавлять или способствовать злокачественной трансформации клеток [7]. Наиболее ярким примером служат микроРНК семейства miR-200. МикроРНК данного семейства отвечают за регулирование процесса ЭМП путем подавления экспрессии ингибиторов транскрипции E-кадгерина ZEB1 и ZEB2 [8]. В свою очередь, ZEB может снижать транскрипцию семейства miR-200. Предположительно на ранних стадиях развития рака яичников происходит мезенхимально-эпителиальный переход, увеличивающий экспрессию

микроРНК этого семейства, а при распространении метастазов происходит ЭМП, уменьшающий ее [2, 19]. Также сообщалось, что семейство miR-200 ингибирует образование кровеносных сосудов, прямо или косвенно воздействуя на интерлейкин-8, секретируемый эпителиальными клетками опухоли, и хемокин CXCL-1. Трансфекция микроРНК семейства miR-200 в эпителий показал значительное снижение метастазирования опухолевых клеток и ангиогенеза, а также нормализацию сосудов [7].

В недавней работе Choi с соавт. при исследовании образцов плазмы и сыроворотки от 118 больных эпителиальным раком яичников (ЭРЯ) и 96 здоровых женщин из контрольной группы было выявлено повышение уровня miR-200a, miR-200b и miR-200c у пациенток по сравнению с контрольной группой. Исследователи также обнаружили различия в уровнях экспрессии miR-200, связанные с подтипами, при этом серозные и муцинозные опухоли демонстрировали повышенные уровни miR-200b и miR-200c, а в светлоклеточных и эндометриоидных опухолях была повышена экспрессия miR-429 [17].

Уровень экспрессии микроРНК семейства miR-200 может быть прогностическим фактором выживания. В частности, повышенная экспрессия miR-200a и miR-200b в сыроворотке и ткани коррелирует с более низкой общей и безрецидивной выживаемостью [10, 55].

Для микроРНК кластера miR-214-199-a2 описана как гиперэкспрессия при раке яичников, так и уменьшение уровня синтеза по сравнению с нормой. Так, в исследовании Liu с соавт. было показано, что клетки SKOV3, трансфицированные миметиком miR-214, показали значительно повышенную жизнеспособность и пролиферацию, а также заметное снижение скорости апоптоза. Помимо этого, была снижена экспрессия белка PTEN и значительно повышена экспрессия протеинов PIP3, p-Akt и p-GSK-3β. Авторами исследования был сделан вывод о том, что miR-214 может активировать сигнальный путь PI3K/Akt путем подавления PTEN, что может способствовать пролиферации и ингибировать апоптоз клеток РЯ [34]. В другом исследовании сообщается, что сверхэкспрессия miR-214 подавляет пролиферацию клеток и индуцирует апоптоз за счет отрицательного контроля гена семафорина-4D в опухолевых клетках [35]. При этом miR-214 принадлежит

к микроРНК, которые обнаруживают в экзосомах и циркулируют в крови, и поэтому она может быть использована для неинвазивной диагностики.

Таким образом, к настоящему времени накоплена обширная информация о влиянии микроРНК на прогрессию рака яичников. Известно, что профили экспрессии микроРНК специфичны как для различных типов гистологически нормальных, так и опухолевых тканей. Однако результаты исследований, существующих на сегодняшний день, достаточно противоречивы, что, несомненно, требует более детального изучения экспрессии микроРНК для каждого конкретного типа опухоли, что в конечном итоге будет способствовать пониманию патогенеза злокачественных новообразований, а также разработке наборов молекулярных маркеров для прогнозирования и диагностики онкологических заболеваний на основе анализа микроРНК.

Лекарственная устойчивость и чувствительность при лечении злокачественных новообразований: нарушение в работе генов микроРНК.

Химиорезистентность остается основным препятствием для эффективного лечения пациентов с раком яичников, и в последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что микроРНК вовлечены в развитие лекарственной устойчивости [18, 25, 50]. Исследования роли микроРНК в формировании химиорезистентности РЯ основаны на сравнении уровней микроРНК в клетках нечувствительных и чувствительных опухолей или клеточных линий, выявлении дифференциально экспрессирующихся микроРНК и их мишеней. Ввиду широкой гетерогенности молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток внутри одного гистологического типа и двойственной роли отдельных микроРНК в канцерогенезе исследователи получают большое количество потенциально значимых микроРНК и в том числе противоречивые результаты.

В развитии множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) важную роль играют члены семейства ABC-транспортеров. Yang с соавт. было показано, что подавление miR-130a может ингибировать экспрессию мРНК гена *MDR1* и преодолевать устойчивость терапии в клеточной линии рака яичников не чувствительной к цисплатину SKOV3/CIS [53]. Схожие результаты были получены в работе Li с соавт., которые выяснили, что миметики miR-130a и miR-374a снижают чувствительность клеток линии A2780

к цисплатину, и наоборот; их ингибиторы могут ресенсибилизировать клетки цисплатинрезистентной линии A2780/DDP. Кроме того, авторами исследования было отмечено, что гиперэкспрессия miR-130a может повышать уровни мРНК гена *MDR1* в клетках A2780 и A2780/DDP, тогда как нокаун miR-130a может ингибировать экспрессию гена *MDR1* и активировать белок PTEN [30].

В другом исследовании было показано, что miR-199a значительно повышает химиочувствительность стволовых клеток рака яичников CD44+/CD117+ на цисплатин, паклитаксел и адриамицин, а также снижает экспрессию мРНК гена множественной лекарственной устойчивости ABCG2 по сравнению с клетками, трансфицированными или нетрансфицированными мутантами miR-199a [16]. В исследовании, проведенном Zong с соавт., трансфекция miR-130b в клеточную линию РЯ A2780 и в клетки, устойчивые к паклитакселу A2780/Taxol, приводила к подавлению протеина MDR1 и повышала чувствительность к паклитакселу и цисплатину в обеих клетках [59]. Такие же результаты были получены для miR-490-3P, miR-133b, miR-873 и miR-186 в тех же клеточных линиях рака яичников [12, 13, 51, 41, 42].

В дополнение к переносчикам лекарств ряд генов, вовлеченных в регуляцию апоптоза, могут быть потенциальными мишенями для микроРНК в регуляции химиочувствительности при раке человека. Например, было обнаружено, что микроРНК miR-130a, miR-137 и miR-142-5p способны регулировать чувствительность клеток РЯ к цисплатину, влияя на экспрессию XIAP (X-сцепленный ингибитор апоптоза) [14, 31, 32, 56]. В исследовании Kong с соавт. было установлено, что miR-125b способствует устойчивости к цисплатину за счет подавления экспрессии Bcl-2 в резистентной клеточной линии C13* [26]. Снижение уровня miR-125b в сыворотке также достоверно ассоциировалось с повышением химиорезистентности у пациентов в работе, проведенной Chen с соавт. [15]. Кроме того, в исследовании Paraguay с соавт. было показано, что miR-125b, инкапсулированная в наночастицы на основе гиалуроновой кислоты (HA-PEI-miR-125b), в сочетании с паклитакселом для внутрибрюшинного введения может повысить противоопухолевую эффективность паклитаксела у пациентов с РЯ [39].

Наиболее часто изучаемыми микроРНК, которые ассоциированы с

чувствительностью к химиотерапии, представляют собой семейства let-7 и miR-200. Lu с соавт. наблюдали, что экспрессия let-7a была значительно ниже у пациентов с раком яичников, которые были чувствительны к платину и паклитакселу, по сравнению с теми, кто был устойчив к этим препаратам. Кроме того, гиперэкспрессия этой микроРНК может усиливать действие препаратов платина в монорежиме, но может негативно влиять на прогноз при комбинированном лечении (например, карбоплатин + паклитаксел первой линии) [37]. В работе Wang с соавт. была разработана новая таргетная наносистема, модифицированная гиалуроновой кислотой, с использованием золотых наностержней, покрытых функционализированными наночастицами мезопористого кремнезема для комбинированной доставки паклитаксела и микроРНК *let-7a* для преодоления МЛУ при раке яичников. Авторами исследования было показано, что данная наносистема может стабильно сочетаться и транспортировать паклитаксел и микроРНК, а также специфически связываться с рецептором CD44, который высоко экспрессируется в клетках SKOV3 и устойчивых к химиопрепарату клетках SKOV3_{TR}, обеспечивая эффективное поглощение клетками и повышение проницаемости опухолевого участка на 150%. Анализ клеток SKOV3_{TR} и модели ксенотрансплантата SKOV3_{TR} на мышах BALB/c-nude показал значительное снижение уровня Р-гликопротеина в гетерогенных участках опухоли, высвобождение паклитаксела и последующую индукцию апоптоза [48]. Снижение экспрессии в опухолевых тканях по сравнению с нормой также было отмечено и для let-7g, что может быть связано с приобретенной химиорезистентностью у пациентов с поздней стадией. Таким образом, let-7g действует как супрессор опухоли и может использоваться для ингибирования прогрессирования ЭРЯ и устойчивости к химиотерапии на основе цисплатина. Аналогичные результаты были получены и в отношении let-7i. В частности, низкие уровни экспрессии let-7i в тканях и *in vitro* вызывают низкую чувствительность к цисплатину [54].

Исследования семейства miR-200 в связи с лекарственной устойчивостью при РЯ противоречивы. Эксперименты *in vitro* показали, что экспрессия miR-200c падает в 4–5 раз по сравнению с нормальным уровнем в тканях с наблюдаемой устойчивостью к паклитакселу. В то же время

miR-200с снижает чувствительность клеток к карбоплатину за счет повышения чувствительности к таксанам [22]. В ряде исследований было продемонстрировано, что активация miR-200с, miR-200а и miR-141 повышает чувствительность клеточных линий РЯ к карбоплатину и паклитакселу [40, 43]. В работе, проведенной Liu с соавт., было выявлено, что повышение уровня экспрессии miR-200b и miR-200с способствовало гибели клеток эпителиального РЯ в присутствии цисплатина. Кроме того, было обнаружено, что данные микроРНК могут повышать чувствительность опухолевых клеток к цисплатину за счет подавления ДНК-метилтрансфераз (DNMT) [33].

В таблице приведены результаты изучения разными группами исследователей экспрессии микроРНК на клеточных линиях и в образцах опухолей яичников, показавшие ассоциацию с формированием химиорезистентности.

Метилирование генов микроРНК при раке яичников и развитие устойчивости к лечению. Важным механизмом инактивации генов микроРНК при злокачественных новообразованиях является метилирование промоторных CpG-островков. Выявлено, что среди генов микроРНК гиперметилирование регуляторных CpG-островков встречается в несколько раз чаще, чем среди генов,

кодирующих белки, что делает их перспективными биомаркерами. Аберрантное метилирование промоторных районов генов как супрессорных, так и онкогенных микроРНК вовлечено во все основные процессы, связанные с канцерогенезом: бесконтрольная пролиферация, обход программы апоптоза, неоангиогенез, способность к инвазии и метастазированию и др. [5]. Так, подавление апоптоза в опухолях связано с гиперметилированием и инактивацией ряда генов микроРНК, например, miR-34b/c, miR-137 и miR-129-2. Метилирование локусов miR-34b/c и miR-34a наблюдали в опухолях различных локализаций, в том числе и при раке яичников [47,60].

МикроРНК, вовлеченные в формирование химиорезистентности рака яичников

миРНК	Химиопрепарат	Функция	Мишень/Сигнальный путь	Ссылка
miR-130a	Цисплатин	Ингибирование пролиферации	MDR1/P-gp, PI3K/Akt/PTEN/mTOR XIAP	[30, 53, 56]
miR-374	Цисплатин	Ингибирование пролиферации	Akt, VEGF, PTEN, Wnt	[30]
miR-130b	Цисплатин, паклитаксел	Ингибирование пролиферации, повышение чувствительности к химиопрепарату	MDR1/P-gp, GST-π	[60]
miR-199a	Цисплатин, паклитаксел, адриамицин	Ингибирование пролиферации, повышает чувствительность раковых клеток к химиопрепарату	ABCG2	[16]
miR-490-3P	Цисплатин, паклитаксел	Ингибирование пролиферации	ABCC2	[12,42]
miR-133b	Цисплатин, паклитаксел	Ингибирование пролиферации	GST-π, MDR1	[13]
miR-873	Цисплатин, паклитаксел	Ингибирование пролиферации	MDR1	[51]
miR-186	Цисплатин, паклитаксел	Ингибирование пролиферации	MDR1, GST-π, ABCB1	[41]
miR-137	Цисплатин	Арест клеточного цикла в G1/S, ингибирование пролиферации, ремоделирование хроматина, повышение чувствительности клеток рака яичников к апоптозу, индуцированному цисплатином	XIAP, MCL1	[14,31]
miR-142-5p	Цисплатин	Ингибирование лекарственной устойчивости	XIAP, BIRC3, BCL2, BCL2L2, MCL1	[31]
miR-125b	Цисплатин, паклитаксел	Арест клеточного цикла в G2/M, подавление пролиферации и метастазирования, увеличение резистентности к терапии	BCL2, VEGF, VEGFR, IGFR1	[15,26,39]
семейство miR-let-7	Паклитаксел, цисплатин	Повышение, ингибирование пролиферации и стимуляция апоптоза чувствительности к химиопрепарату	Сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, TGF-β2, Ras, циклин D, цитохром C, EZH2	[8, 27, 34, 37,52, 54]
семейство miR-200	Цисплатин, карбоплатин, паклитаксел	Гиперэкспрессия микроРНК семейства miR-200 подавляет туморогенность стволовых клеток РЯ, ингибируя ЭМП; подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз в опухолевых клетках; снижает миграционную и инвазивную активность; подавляет резистентность к химиопрепаратам	ZEB1, ZEB2, VIM, CREB1	[10, 33, 44]
miR-34a	Цисплатин	Подавление пролиферации, подвижности, ЭМП, инвазии, метастазирования	HDAC1, MET, AXL, IL6R, YY1	[47]
miR-34a-5p	Цисплатин	Ингибирование пролиферации и G1-фазы клеточного цикла	PD-L1	[60]

Для генов семейства miR-200 также показана инактивация в опухолевых клетках, ассоциированная с гиперметилированием. Метилирование и снижение экспрессии этих генов является маркером плохого прогноза рака яичников [46].

В исследовании Vera с соавт. при изучении влияния метилирования miR-7 на устойчивость к платину были сделаны следующие выводы. Пациенты с чувствительной к платину опухолью и содержащие неметилированную miR-7 имели лучшие показатели выживаемости без прогрессирования, чем пациенты с метилированным маркером. Кроме того, пациенты, несущие неметилированный маркер, имели менее агрессивные опухоли, а общая выживаемость после лечения платином была в три раза выше, чем у пациентов с метилированной ДНК. Кроме того, процент метилирования увеличивался в опухолях III/IV степени и при анализе высокосерозного РЯ и платинорезистентных опухолей. Таким образом, метилирование miR-7 может играть роль клинического инструмента, предсказывающего агрессивное поведение этого злокачественного новообразования и более плохой ответ на лечение на основе платина [44].

В недавней работе Pernar Kovač с соавт. путем профилирования микроРНК и кДНК и последующего интегративного анализа была выявлена эпигенетически регулируемая и прогностическая miR-103a, играющая роль в миграции и инвазии карбоплатин-резистентных клеток рака яичников, которые приобрели мезенхимоподобный фенотип [27].

Российские ученые обнаружили, что miR-9-1, miR-9-3, miR-107, miR-1258, и miR-130b были метилированы в большинстве образцов опухоли по сравнению с парными образцами нормальной ткани. При этом метилирование miR-9-1, miR-9-3 и miR-130b коррелировало с прогрессией заболевания [9]. В другой работе данного коллектива оценивалась клиническая значимость метилирования 13 генов микроРНК (miR -124a-2, miR -124a-3, miR -125-B1, miR -127, miR -129-2, miR -132, miR-137, miR -203a, miR -34b/c, miR -375, miR-9-1, miR-9-3, miR-339) у 26 больных раком яичников. Для всех 13 генов было выявлено нарастание уровня метилирования при переходе от неизменной ткани к первичным опухолям и далее от первичных опухолей к перитонеальным метастазам, причем у генов miR -203a, miR-375 и miR-339 уровень метилирования в

метастазах возрастал наиболее существенно (в 2 и более раза). Анализ метилирования генов микроРНК в клинических образцах рака яичников показал связь наблюдаемых молекулярных изменений как с начальными стадиями опухолеобразования, так и с прогрессией и диссеминацией рака яичников, с наличием метастазов в большом сальнике и с появлением асцита [36].

Заключение. Рак яичников остается одной из наиболее частых причин смертности женщин от гинекологического рака во всем мире. Из-за коварного начала у большинства пациентов на ранних стадиях заболевания отсутствуют специфические проявления или симптомы. Отсутствие чувствительной и эффективной методики клинического скрининга приводит к тому, что большинство случаев диагностируется на поздних стадиях. Стандартное лечение включает химиотерапию на основе платина, и у большинства опухолей развивается устойчивость к терапевтическим препаратам [52].

МикроРНК представляют собой группу небольших некодирующих молекул РНК из 19–25 нуклеотидов, которые за последнее десятилетие продемонстрировали важные регуляторные функции при раке. Поскольку они участвуют в различных биологических процессах, а также в посттранскрипционной регуляции генов, было показано, что нарушение их регуляции посредством генетических или эпигенетических модификаций может способствовать развитию онкологических заболеваний и они могут участвовать в развитии химиорезистентности. Имеющиеся данные позволяют предположить, что их можно рассматривать либо как онкогены, либо как гены-супрессоры опухолей в зависимости от их конкретной роли и уровня экспрессии [4].

Многочисленные микроРНК были исследованы из-за их потенциального участия в химиорезистентности рака яичников, включая miRNA-21, miRNA-29, miRNA-30-5p, miRNA-34a, miRNA-98-5p, miRNA-125b, miRNA-130a, miRNA-130b, miRNA-133b, miRNA-136, miRNA-137, miRNA-142-5p, miR-146a-5p, miRNA-186, miRNA-199a, miRNA-374a, miRNA-383-5p, miRNA-490-3p, miRNA-503-5p, miRNA-708, miRNA-873, miRNA-1246, семейства miRNA-200 и miRNA-7 и многие др.

Новым подходом к определению роли микроРНК является анализ ее эпигенетической регуляции, например, статуса метилирования промоторных CpG-островков. Профили гиперме-

тилирования генов микроРНК предложены как потенциальные маркеры для диагностики и прогноза рака различной локализации [47]. В то же время анализ гиперметилирования генов микроРНК при раке яичников ограничен единичными работами и требует дальнейшего исследования [9, 36].

Тем не менее, можно заключить, что выясненные на сегодняшний день данные о роли микроРНК в патогенезе рака яичников могут быть полезны при оценке прогноза метастазирования и лекарственной устойчивости опухоли, а также для выбора новых мишеней целенаправленной терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (соглашение № 23-24-00452 от 13.01.23 г.).

Литература

1. Аушев В.Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015. Т. 8, №. 1. С. 1-12. Aushev V.N. MicroRNA: small molecules with great significance // Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice. 2015. Vol. 8. No. 1. P. 1-12.
2. Брага Э.А., Фридман М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярные механизмы в метастазировании рака яичников: ключевые гены и регуляторные микроРНК // Биохимия. 2017. Т. 82, №. 5. С. 717-731. Braga E.A., Fridman M.V., Kushlinsky N.E. Molecular mechanisms in ovarian cancer metastasis: key genes and regulatory microRNAs // Biochemistry. 2017. Т. 82. No. 5. P. 717-731.
3. Клинические перспективы исследования микроРНК при раке яичников / Герштейн Е. С. [и др.] // Онкогинекология. 2016. №. 3. С. 4-16. Clinical prospects for the study of microRNAs in ovarian cancer / Gershtein E. S. et al. // Oncogynecology. 2016. No. 3. P. 4-16.
4. Клиническая значимость метилирования группы генов микро-рнк у больных раком яичников / Н.Е. Кушлинский [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2020; Т. 65, №. 5. С. 321-327. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-5-321-327>
5. Метилирование генов микроРНК и онкогенез (обзор) / В.И. Логинов [и др.] // Биохимия. 2015. Т. 80, №. 2. С. 184-203. Methylation of microRNA genes and oncogenesis (review)/Loginov V.I. et al. //Biochemistry. 2015. Т. 80. No. 2. P. 184-203.
6. The microRNA miR-192/215 family is up-regulated in mucinous ovarian carcinomas/ Agostini A. et al. //Scientific reports. 2018. Т. 8. №. 1. P. 11069.
7. Regulation of miR-200 family microRNAs and ZEB transcription factors in ovarian cancer: evidence supporting a mesothelial-to-epithelial transition / Bendoraite A. et al. //Gynecologic oncology. 2010. Т. 116. №. 1. P. 117-125. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.08.009

8. MicroRNA let-7g acts as tumor suppressor and predictive biomarker for chemoresistance in human epithelial ovarian cancer/ Biamonte F. et al. //Scientific reports. 2019. T. 9. №. 1. P. 5668. DOI <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42221-x>
9. Five hypermethylated microRNA genes as potential markers of ovarian cancer/ Braga E. A. et al. //Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2018. T. 164. P. 351-355.
10. The miR-200 family differentially regulates sensitivity to paclitaxel and carboplatin in human ovarian carcinoma OVCAR-3 and MES-OV cells/ Brozovic A. et al. //Molecular oncology. 2015. T. 9. №. 8. P. 1678-1693. doi: 10.1016/j.molonc.2015.04.015
11. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia/ Calin G.A. et al. // Proc Natl Acad Sci USA. 2002. T. 99. – P. 15524-15529.
12. microRNA 490-3P enhances the drug-resistance of human ovarian cancer cells/ Chen S. et al. //Journal of ovarian research. 2014. T. 7. №. 1. P. 1-6.
13. MicroRNA-133b targets glutathione S-transferase π expression to increase ovarian cancer cell sensitivity to chemotherapy drugs/ Chen S. et al. //Drug design, development and therapy. 2015. P. 5225-5235. doi: 10.2147/DDDT.S87526
14. microRNA-137 downregulates MCL1 in ovarian cancer cells and mediates cisplatin-induced apoptosis/ Chen W. et al. //Pharmacogenomics. 2020. T. 21. №. 3. P. 195-207. doi: 10.2217/pgs-2019-0122.
15. Serum miR-125b levels associated with epithelial ovarian cancer (EOC) development and treatment responses/ Chen Z. et al. //Bio-engineered. 2020. T. 11. №. 1. P. 311-317. doi: 10.1080/21655979.2020.1736755
16. MicroRNA-199a targets CD44 to suppress the tumorigenicity and multidrug resistance of ovarian cancer-initiating cells/ Cheng W. et al. // The FEBS journal. 2012. T. 279. №. 11. P. 2047-2059.
17. Characterization of miR-200 family members as blood biomarkers for human and laying hen ovarian cancer/ Choi P.W. et al. //Scientific reports. 2020. T. 10. №. 1. P. 20071. doi: 10.1038/s41598-020-77068-0
18. A comprehensive review of cancer MicroRNA therapeutic delivery strategies/ Forterre A. et al. //Cancers. 2020. T. 12. №. 7. P. 1852. doi: 10.3390/cancers12071852
19. Ghafouri-Fard S., Shoorai H., Taheri M. miRNA profile in ovarian cancer //Experimental and molecular pathology. 2020. T. 113. P. 104381. DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104381
20. Global Cancer Observatory [Electronic resource] URL: <https://gco.iarc.fr/> (дата обращения: 08.10.2023)
21. Oncogene miR-934 promotes ovarian cancer cell proliferation and inhibits cell apoptosis through targeting BRMS1L/ Hu Y. et al. // European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2019. T. 23. №. 13.
22. MicroRNA-200c and microRNA-31 regulate proliferation, colony formation, migration and invasion in serous ovarian cancer/ Ibrahim F.F. et al. //Journal of ovarian research. 2015. T. 8. №. 1. P. 1-14. doi: 10.1186/s13048-015-0186-7
23. Iorio M. V., Croce C. M. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact //Journal of clinical oncology. 2009. T. 27. №. 34. P. 5848. doi: 10.1200/JCO.2009.24.0317
24. MicroRNA-34 suppresses proliferation of human ovarian cancer cells by triggering autophagy and apoptosis and inhibits cell invasion by targeting Notch 1/ Jia Y. et al. //Biochimie. 2019. T. 160. P. 193-199.
25. The significance of MicroRNAs expression in regulation of extracellular matrix and other drug resistant genes in drug resistant ovarian cancer cell lines/ Kazmierczak D. et al. //International Journal of Molecular Sciences. 2020. T. 21. №. 7. P. 2619.
26. miR-125b confers resistance of ovarian cancer cells to cisplatin by targeting pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1/ Kong F. et al. //Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]. 2011. T. 31. P. 543-549.
27. MiRNA-mRNA integrative analysis reveals epigenetically regulated and prognostic miR-103a with a role in migration and invasion of carboplatin-resistant ovarian cancer cells that acquired mesenchymal-like phenotype/ Kovač M. P. et al. //Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023. T. 166. P. 115349. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115349
28. Lee R. C., Feinbaum R. L., Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 //cell. 1993. T. 75. №. 5. P. 843-854.
29. Li J., Shao W., Feng H. MiR-542-3p, a microRNA targeting CDK14, suppresses cell proliferation, invasiveness, and tumorigenesis of epithelial ovarian cancer //Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019. T. 110. P. 850-856.
30. MiR-130a and MiR-374a function as novel regulators of cisplatin resistance in human ovarian cancer A2780 cells/ Li N. et al. //PloS one. 2015. T. 10. №. 6. P. e0128886.
31. microRNA-137 promotes apoptosis in ovarian cancer cells via the regulation of XIAP/ Li X. et al. //British journal of cancer. 2017. T. 116. №. 1. P. 66-76. doi: 10.1038/bjc.2016.379
32. miR-142-5p enhances cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells by targeting multiple anti-apoptotic genes/ Li X. et al. //Biochemical pharmacology. 2019. T. 161. P. 98-112.
33. miR-200b and miR-200c co-contribute to the cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells by targeting DNA methyltransferases/ Liu J. et al. //Oncology Letters. 2019. T. 17. №. 2. P. 1453-1460. doi: 10.3892/ol.2018.9745.
34. miR-214 targets the PTEN-mediated PI3K/Akt signaling pathway and regulates cell proliferation and apoptosis in ovarian cancer/ Liu J., Chen W., Zhang H., Liu T., Zhao L. //Oncology letters. 2017. T. 14. P. 5711-5718. doi: 10.3892/ol.2017.6953
35. MiR-214 suppressed ovarian cancer and negatively regulated semaphorin 4D/ Liu Y. et al. //Tumor Biology. 2016. T. 37. P. 8239-8248. doi: 10.1007/s13277-015-4708-0
36. Aberrant methylation of 20 miRNA genes specifically involved in various steps of ovarian carcinoma spread: from primary tumors to peritoneal macroscopic metastases/ Loginov V.I. et al. //International Journal of Molecular Sciences. 2022. T. 23. №. 3. P. 1300. DOI: 10.3390/ijms23031300
37. MicroRNA let-7a: a potential marker for selection of paclitaxel in ovarian cancer management/ Lu L. et al. //Gynecologic oncology. 2011. T. 122. №. 2. P. 366-371. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.033
38. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation/ O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. // Frontiers in Endocrinology. 2018. T. 9. P. 402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402
39. Improved anti-tumor efficacy of paclitaxel in combination with MicroRNA-125b-based tumor-associated macrophage repolarization in epithelial ovarian cancer/ Parayath N. N. et al. //Cancer letters. 2019. T. 461. P. 1-9. doi: 10.1016/j.canlet.2019.07.002
40. MiR-200c and HuR in ovarian cancer/ Prislei S. et al. //BMC cancer. 2013. T. 13. C. 1-14.
41. MicroRNA-186 induces sensitivity of ovarian cancer cells to paclitaxel and cisplatin by targeting ABCB1/ Sun K. X. et al. //Journal of ovarian research. 2015. T. 8. P. 1-7.
42. MiR-490-3p sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin by directly targeting ABCC2/ Tian J. et al. //American journal of translational research. 2017. T. 9. №. 3. P. 1127.
43. miR-141 regulates KEAP1 and modulates cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells/ Van Jaarsveld M. T. M. et al. //Oncogene. 2013. T. 32. №. 36. P. 4284-4293. doi: 10.1038/onc.2012.433
44. DNA methylation of miR-7 is a mechanism involved in platinum response through MAFK overexpression in cancer cells/ Vera O. et al. // Theranostics. 2017. T. 7. №. 17. P. 4118. doi: 10.7150/thno.20112.
45. Global miRNA expression analysis of serous and clear cell ovarian carcinomas identifies differentially expressed miRNAs including miR-200c-3p as a prognostic marker/ Vilming Elgaaen B. et al. //BMC cancer. 2014. T. 14. №. 1. P. 1-13.
46. Vinogradov S., Wei X. Cancer stem cells and drug resistance: the potential of nanomedicine //Nanomedicine. 2012. T. 7. №. 4. P. 597-615.
47. Frequent concomitant inactivation of miR-34a and miR-34b/c by CpG methylation in colorectal, pancreatic, mammary, ovarian, urothelial, and renal cell carcinomas and soft tissue sarcomas/ Vogt M. et al. //Virchows Archiv. 2011. T. 458. P. 313-322.
48. A novel targeted co-delivery nanosystem for enhanced ovarian cancer treatment via multidrug resistance reversion and mTOR-mediated signaling pathway/ Wang X. et al. //Journal of Nanobiotechnology. 2021. T. 19. №. 1. P. 1-18. doi: 10.1186/s12951-021-01139-1
49. Integrated microarray meta-analysis identifies miRNA-27a as an oncogene in ovarian cancer by inhibiting FOXO1/ Wang Z. et al. //Life sciences. 2018. T. 210. P. 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.ifs.2018.08.043>
50. Extracellular vesicles in ovarian cancer chemoresistance, metastasis, and immune evasion/ Wanja T. et al. //Cell Death and Disease. 2022. T. 13. №. 1. DOI: 10.1038/s41419-022-04510-8
51. MicroRNA-873 mediates multidrug resistance in ovarian cancer cells by targeting ABCB1/ Wu D. et al. //Tumor Biology. 2016. T. 37. P. 10499-10506.
52. Ovarian cancer: epigenetics, drug resistance, and progression/ Xie W. et al. //Cancer cell international. 2021. T. 21. P. 1-16. doi: 10.1186/s12935-021-02136-y
53. Altered microRNA expression in cisplatin-resistant ovarian cancer cells and upregulation of miR-130a associated with MDR1/P-glycoprotein-mediated drug resistance/ Yang L. et al. // Oncology reports. 2012. T. 28. №. 2. P. 592-600. doi: 10.3892/or.2012.1823
54. MicroRNA microarray identifies Let-7i as a novel biomarker and therapeutic target in human epithelial ovarian cancer/ Yang N. et al. //Cancer research. 2008. T. 68. №. 24. P. 10307-10314. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1954
55. High expression of microRNA-200a/b indicates potential diagnostic and prognostic biomarkers in epithelial ovarian cancer/ Zhang B. et al. //Disease Markers. 2022. T. 2022. doi: 10.1155/2022/2751696
56. Downregulation of miR-130a contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells by targeting X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) directly/ Zhang X. et al. //Acta Biochim Biophys Sin. 2013. T. 45. №. 12. P. 995-1001.

57. Zhao C., Sun X., Li L. Biogenesis and function of extracellular miRNAs // ExRNA. 2019. T. 1. №. 1. P. 1-9.

58. Zhao Y., Butler E. B., Tan M. Targeting cellular metabolism to improve cancer

therapeutics // Cell death & disease. 2013. T. 4. №. 3. P. e532-e532. doi: 10.1038/cd-dis.2013.60

59. Zong C., Wang J., Shi T. M. MicroRNA 130b enhances drug resistance in human ovari-

an cancer cells // Tumor Biology. 2014. T. 35. P. 12151-12156.

60. MiR-34a-5p PD-L1 axis regulates cisplatin chemoresistance of ovarian cancer cells/ Zuo Y. et al. // Neoplasma. 2020. T. 67. №. 1. P. 93-101.

А.В. Ефремова

ГУМОРАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРМОГЕНЕЗА БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.22

УДК 611.018.26: 612.592.1

Данный обзор посвящен изучению гуморальных факторов, непосредственно влияющих на процессы несократительного термогенеза и активность бурой жировой ткани. Обзор проведен на базе исследований, проведенных в различных исследовательских лабораториях.

Ключевые слова: термогенез, бурая жировая ткань, адаптация, холод, инсулин, глюкагон.

The review is devoted to the study of humoral factors that directly affect the processes of non-contractile thermogenesis and the activity of brown adipose tissue. The review is based on the research conducted in various research laboratories.

Keywords: thermogenesis, brown adipose tissue, adaptation, cold, insulin, glucagon.

Воздействие холода стимулирует теплопродукцию посредством мышечной дрожи, вызванной сокращением скелетных мышц, а также влиянием несократительного термогенеза. Впервые понятие несократительного термогенеза было предложено в исследованиях Г. Войта (1878) [1], но точное описание процесса несократительного термогенеза в организме человека было точно описано В. Кэнноном и др. в 1927 г. [5], который утверждал, что значительную роль в несократительном термогенезе играет продолговатый мозг надпочечников. В настоящее время рядом исследований установлено, что метаболическая акклиматизация к холоду характеризуется усилением несократительного термогенеза в организме человека как более эффективный способ получения тепла, чем мышечные сокращения, а основным источником несократительного термогенеза является уникальная бурая жировая ткань (БЖТ), которая исключительно дифференцирована для термогенеза и является единственной известной тканью, основной функцией которой является продукция тепла. Изучению биохимических и физиологических механизмов функционирования несократительного термогенеза и роли в нем БЖТ посвящено достаточно ра-

бот [3,15,40,47]. Холодовая акклиматизация усиливает не только метаболическую активность БЖТ, но и заметно пролиферирует эту ткань. Степень гиперплазии в БЖТ больше, чем в любых других тканях или органах при различных физиологических стимулах. Предполагается, что такие особенности БЖТ находятся под контролем многочисленных нейроэндокринных факторов. Тем не менее, механизмы, задействованные в этом процессе, до конца не выяснены. **Цель** данного обзора: изучить гуморальные факторы, непосредственно влияющие на БЖТ, преимущественно на базе исследований, проведенных в различных исследовательских лабораториях.

Гуморальная регуляция функций бурой жировой ткани. Норадреналин является основным регулятором функции БЖТ во время акклиматизации к холоду. Известно, что некоторые гормоны, такие как адреналин, глюкокортикоиды и тиреоидные гормоны, участвуют в регуляции этой ткани, усиливая ее термогенез непосредственно [40, 41]. Гормон поджелудочной железы глюкагон играет роль энергообеспечивающего гормона, удовлетворяя повышенную потребность в энергии и топливе при физической активности, голодании [17], болевом синдроме, влиянии шума и лихорадки [2], что вызывает интерес к изучению роли глюкагона в функционировании БЖТ во время холодовой акклиматизации.

Воздействие холода повышает уро-

вень глюкагона в плазме крови крыс на ранней стадии в течение 2 недель при температуре 5°C [21, 22], когда у животных развивается почти максимальная фаза несократительного термогенеза [15]. Также наблюдается значительная положительная корреляция между концентрацией глюкагона и уровнем свободных жирных кислот в плазме крови. Было показано, что основным субстратом для несократительного термогенеза являются жирные кислоты [28]. Также было выявлено, что уровень глюкагона в плазме крови у мужчин имеет значительные сезонные колебания. Так, уровень глюкагона значительно выше зимой, чем летом, и существует положительная корреляция между уровнем глюкагона и концентрацией свободных жирных кислот в плазме крови в целом в течение года [18]. Эти данные свидетельствуют о том, что глюкагон может играть определенную роль в развитии холодовой акклиматизации благодаря своему липолитическому эффекту. Однако уровень глюкагона в плазме крови не отличается от контрольного значения после длительной холодовой акклиматизации в течение 4 недель, в то время как отмечено, что индуцированное глюкагоном увеличение потребления кислорода всем телом, а также внутрибрюшинной температуры и температуры БЖТ больше у акклиматизированных к холоду крыс, чем у акклиматизированных к теплу [20], а увеличение потребления кислорода