

УДК 616-006

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635852>

Микро-РНК-30а-5р как мишень для фармакологической коррекции патологических состояний нервной системы

М.И. Айрапетов^{1,3}, С.О. Ереско^{1,2}, С.А. Шамаева¹, А.А. Лебедев¹, Е.Р. Бычков¹, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В головном мозге основными индукторами нейровоспаления являются провоспалительные цитокины, хемокины, активные формы кислорода и другие медиаторы, продуцируемые микроглияй, астроцитами и эндотелиальными клетками. Хронические нейровоспалительные состояния проявляются инфильтрацией периферических иммунных клеток через гематоэнцефалический барьер и вызывают повреждение тканей центральной нервной системы, способствуя активации глии и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера. По данным ряда исследований, одним из регуляторов этих процессов являются малые некодирующие РНК, или микроРНК, которые могут либо способствовать прогрессированию заболевания, либо, наоборот, отражать попытку нервной системы предотвратить чрезмерное повреждение и восстановить гомеостаз. Изучение роли микроРНК, в частности miR-30a-5p, в этих процессах может пролить свет на патогенетические механизмы, лежащие в основе ряда неврологических заболеваний и привести к открытию новых терапевтических средств. В данном обзоре обсуждается роль miR-30a-5p в регуляции экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов, возможные механизмы ее действия и использование miR-30a-5p в качестве потенциальной терапевтической мишени для фармакологической коррекции нейровоспаления при патологических состояниях нервной системы.

Ключевые слова: микроРНК; miR-30a-5p; нейровоспаление; нервная система; головной мозг.

Как цитировать

Айрапетов М.И., Ереско С.О., Шамаева С.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Микро-РНК-30а-5р как мишень для фармакологической коррекции патологических состояний нервной системы // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 3. С. 237–244. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635852>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635852>

MicroRNA-30a-5p as a target for pharmacological correction of pathological conditions of the nervous system

Marat I. Airapetov^{1,3}, Sergei O. Eresko^{1,2}, Sofiya A. Shamaeva¹, Andrei A. Lebedev¹, Evgenii R. Bychkov¹, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

In the brain, the main inducers of neuroinflammation are proinflammatory cytokines, chemokines, reactive oxygen species and other mediators produced by microglia, astrocytes and endothelial cells. Chronic neuroinflammatory conditions are manifested by the infiltration of peripheral immune cells through the blood-brain barrier and cause tissue damage in the central nervous system, promoting glial activation and increasing the permeability of the blood-brain barrier. According to a number of studies, one of the regulators of these processes is small non-coding RNA, or microRNA, which can either contribute to disease progression or, conversely, reflect an attempt by the nervous system to prevent excessive damage and restore homeostasis. Studying the role of microRNA. miR-30a-5p among others, in these processes can shed light on the pathogenetic mechanisms underlying a number of neurological diseases and lead to the discovery of new therapeutic agents. In this review, we discuss the role of miR-30a-5p in the regulation of pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression, possible mechanisms of its action, and the use of miR-30a-5p as a potential therapeutic target for pharmacological correction of neuroinflammation in pathological conditions of the nervous system.

Keywords: microRNA; miR-30a-5p; neuroinflammation; nervous system; brain.

To cite this article

Airapetov MI, Eresko SO, Shamaeva SA, Lebedev AA, Bychkov ER, Shabanov PD. MicroRNA-30a-5p as a target for pharmacological correction of pathological conditions of the nervous system. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(3):237–244. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635852>

ВВЕДЕНИЕ

Патологические нарушения в нервной ткани, обусловленные вирусными или бактериальными инфекциями, действием нейротоксинов, агрегированных белков, ишемии, аутоиммунными заболеваниями, механическими травмами, нарушают систему регуляции нейровоспалительных процессов, что приводит к преобладанию процессов нейродегенерации [1–6]. В головном мозге основными индукторами нейровоспаления являются провоспалительные цитокины, хемокины, активные формы кислорода и другие медиаторы, продуцируемые микроглией, астроцитами и эндотелиальными клетками [7–12]. Хронические нейровоспалительные состояния проявляются инфильтрацией периферических иммунных клеток через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и вызывают повреждение тканей центральной нервной системы (ЦНС), способствуя активации глии и повышению проницаемости ГЭБ [13]. По данным ряда исследований, одним из регуляторов этих процессов являются микроРНК, которые могут либо способствовать прогрессированию заболевания, либо, наоборот, отражать попытку нервной системы предотвратить чрезмерное повреждение и восстановить гомеостаз. Изучение роли микроРНК в этих процессах может пролить свет на патогенетические механизмы, лежащие в основе ряда неврологических заболеваний, и привести к открытию новых терапевтических средств.

МикроРНК

МикроРНК (miR) представляют собой группу коротких некодирующих молекул РНК длиной примерно от 18 до 22 нуклеотидов, которые посттранскрипционно регулируют экспрессию мРНК посредством РНК-интерференции [14]. Гены, кодирующие микроРНК, транскрибируются РНК-полимеразой II, в результате чего образуется первичный транскрипт микроРНК (pri-miRNA) и образует структуру «стебель – петля» [15]. В некоторых случаях транскрипция микроРНК может осуществляться с помощью РНК-полимеразы III [16]. Созревание микроРНК происходит в 2 этапа: 1-й — Drosha-DCGR8 и 2-й — Dicer-PACT-TRBP [17]. Микропроцессорный комплекс, образованный эндонуклеазой РНКазы III типа Drosha и DCGR8 [18], расщепляет pri-miRNA внутри ядра на небольшую шпильку РНК, известную как pre-miRNA [19]. Затем pre-miRNA экспортируется в цитоплазму, где она дважды расщепляется другой эндонуклеазой РНКазы III — Dicer [20]. Направляющая цепь выбирается исходя из термодинамической стабильности двух концов дуплекса РНК. В качестве направляющей обычно выбирается нить, которая имеет менее термодинамически стабильный 5'-конец, хотя это не всегда так и может быть специфичным для типа клеток [21]. Зрелая микроРНК, связавшись с белками из семейства *Argonaute* (Ago), впоследствии сформирует РНК-индуцируемый комплекс выключения гена [22, 23].

Молекулы-мишени мРНК распознаются по комплементарности затравочной последовательности микроРНК, соответствующей положениям 2–8 5'-конца направляющей цепи [24]. Идеальная комплементарность между микроРНК и целевой последовательностью обычно приводит к расщеплению мишени между нуклеотидами 10 и 11 с помощью PIWI-домена Ago [25]. Когда направляющие цепи связываются с идеальной комплементарностью мРНК-мишени, RISC эндонуклеотически расщепляет мРНК-мишень [26]. Однако miRNAs млекопитающих обычно связывают свои мишени посредством неполной комплементарности, что приводит к репрессии трансляции либо посредством вмешательства в аппарат трансляции, либо путем нацеливания мРНК на деаденилирование и распад [27].

В геноме человека аннотированы около 2500 микроРНК, регулирующих экспрессию более половины всех генов, кодирующих белки [28, 29]. Каждая микроРНК может воздействовать на множество, даже сотни, различных молекул мРНК, при этом несколько микроРНК могут быть нацелены на одну и ту же мРНК [30]. Уровень содержания самих микроРНК контролируется на нескольких этапах, включая транскрипцию и каждый из этапов их биогенеза [15]. Они также способны высвобождаться из клеток в небольших мембраносвязанных внеклеточных везикулах, которые могут интернализироваться другими клетками, тем самым позволяя микроРНК участвовать в межклеточной коммуникации [31]. Таким образом, микроРНК представляют собой важную регуляторную систему с разнообразными функциями, и неудивительно, что микроРНК, как было обнаружено, играют роль в развитии множества заболеваний [32].

Молекула miR-30a-5p принадлежит к семейству из 6 членов miR-30. miR-30a-5p действует как супрессор опухолей, регулируя различные биологические процессы, включая пролиферацию [33], инвазию [34], метастазирование [35] и апоптоз [36]. Как следствие, становится возможным рассматривать miR-30a в качестве биомаркера [37], потенциальной терапевтической мишени [38] или даже в качестве препарата в лечении онкологических заболеваний [39]. Однако в данном обзоре мы уделим большее внимание исследованиям, посвященным вовлеченности miR-30a-5p в развитие молекулярных патогенетических событий в нервной ткани.

Микроглия и miR-30a-5p

Микроглия — резидентный макрофаг нервной ткани, который развивается на ранних стадиях эмбриогенеза из миелоидных клеток-предшественников и является одной из основных резидентных клеток ЦНС, опосредующих нейровоспаление [40]. Традиционно считается, что при нормальных условиях в ЦНС микроглия существует в «покоящемся» состоянии, в котором она непрерывно сканирует окружающую микросреду и помогает поддерживать гомеостаз мозга [41]. Микроглия экспрессирует

множество рецепторов, которые могут реагировать на различные молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMP), молекулярные паттерны, связанные с опасностью (DAMP), и другие молекулярные сигнатуры, запускающие передачу сигналов, которая приводит к изменению функционирования микроглии, приобретению ею новых фенотипических состояний [42]. Баланс между различными фенотипическими состояниями микроглии может способствовать воспалению или восстановлению окружающих тканей и влиять на прогрессирование состояния нейровоспаления [43]. В исследовании H.R. Choi и соавт. [44] miR-30a-5p ингибировала экспрессию белка NLRP3, снижала экспрессию транскрипционного фактора нейрогенной дифференцировки (NeuroD1) в культуре клеток микроглии и первичных астроцитов мышей. Так, в липополисахарид-индуцированной микроглии miR-30a-5p подавляла провоспалительные цитокины, активные формы кислорода, фосфорилирование п-концевой киназы c-Jun, экспрессию циклооксигеназы и iNOS. В микроглии, при моделировании травмы спинного мозга у мышей, miR-30a-5p также регулировало проявление воспалительных реакций, при этом уровень экспрессии miR-30a-5p был заметно снижен, а экспрессия NeuroD1 была повышена. Авторы предполагают, что эффект опосредован измененной регуляцией в передаче сигналов MAPK/ERK. При введении miR-30a-5p значительно подавлялись воспалительные реакции: происходило снижение секреции провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-10 и увеличение экспрессии SEPN1, TXNL1 и GPX1 [45]. В работе W. Hu и соавт. [46], посвященной исследованию черепно-мозговой травмы (ЧМТ), были использованы следующие модели: модель *in vivo* крысиной ЧМТ и модель микроглии *in vitro*, которая была создана с использованием контролируемого повреждения коры головного мозга и стимуляции липополисахаридом. Уровень miR-30a-5p заметно снижался во всех случаях. Увеличение модифицированной неврологической оценки тяжести, когнитивная дисфункция и отек головного мозга у крыс с ЧМТ уменьшались при дальнейшем снижении уровня miR-30a-5p. Кроме того, снижение уровня miR-30a-5p ослабляло действие липополисахарида на клетки микроглии, а именно повышало жизнеспособность микроглиальных клеток и уменьшало апоптоз.

Глиомы и miR-30a-5p

В работе P. Zhao и соавт. [47] было исследовано взаимодействие между miR-30a-5p, WWP1 и NF- κ B и их участие в регуляции развития глиомы. В тканях глиомы было обнаружено снижение WWP1 и увеличение экспрессии miR-30a-5p и уровня фосфорилирования p65 (субъединица NF- κ B). Кроме того, уровень мРНК WWP1 отрицательно коррелировал с экспрессией miR-30a-5p, а гиперэкспрессия p65 увеличивала экспрессию miR-30a-5p за счет прямого связывания субъединицы p65 с промотором miR-30a-5p. Авторы предполагают существование петли

положительной обратной связи «miR-30a-5p-WWP1-NF- κ B», которая играет важную роль в регуляции генезиса глиом и может обеспечить потенциальную терапевтическую стратегию их лечения. Наиболее агрессивной первичной злокачественной опухолью головного мозга у взрослых является глиобластома. Существует острая и неудовлетворенная клиническая потребность в новых подходах к ее лечению. В исследовании, проведенном A. Barzegar Behrooz и соавт. [48], сообщается, что miR-30a-5p может выступать потенциальным биомаркером для диагностики на ранних этапах развития глиобластомы.

Болезнь Альцгеймера и miR-30a-5p

Патогенез болезни Альцгеймера (БА) включает в себя в том числе нарушение регуляции экспрессии микроРНК. Результаты исследования, проведенного T. Sun и соавт. [49], показывают существенное повышение уровня miR-30a-5p в коре головного мозга и гиппокампе при прогрессировании БА. miR-30a-5p отрицательно регулирует ADAM10 и SIRT1 путем прямого связывания с их 3'-нетранслируемыми областями мРНК. Предполагается, что miR-30a-5p ингибирует неамилоидогенный путь благодаря ослаблению регуляции ADAM10 и SIRT1, и тем самым способствуя снижению содержания A β -1-42. В работе J. Rivera и соавт. [50] *in vitro* подтвердили, что miR-30a-5p регулирует активность гена Gaba α 5 (ген субъединицы рецептора нейромедиатора ГАМК) и гена гефирина, а повышение уровней экспрессии белков субъединицы рецептора ГАМК и гефирина в гиппокампе и медиальной префронтальной коре в значительной степени связано с нарушением распознавания и пространственной рабочей памяти. Таким образом, существует интерес к изучению того, каким образом miR-30a-5p может быть вовлечена в механизмы регуляции высших функций мозга, которые одними из первых подвергаются дисфункции при БА.

Ишемическая ретинопатия и miR-30a-5p

Вызванный ишемией ангиогенез способствует различным патологическим состояниям, развивающимся в сетчатке, включая нейродегенерацию, и как итог наращение функционирования зрительного анализатора. С использованием модели ишемической ретинопатии на грызунах было показано, что ингибирование miR-30a-5p снижает неоваскуляризацию и способствует восстановлению тканей за счет модуляции перекрестного взаимодействия между микроглиальными и эндотелиальными клетками [51].

Гипогликемическая вегетативная недостаточность и miR-30a-5p

Гипогликемическая вегетативная недостаточность является серьезным осложнением сахарного диабета, которое связано с отсутствием физиологических гомеостатических контррегуляторных механизмов, которые контролируются гипоталамусом и симпатической нервной

системой. В гипоталамусе дифференциально экспрессируется более 1000 микроРНК, но только 12 микроРНК, включая miR-30a, коррелировали с 2 регуляторными белками гипоталамуса — FOS и FTO. Экспрессия этих белков является чувствительной к гипогликемии. Таким образом, рассматривается возможность ранней диагностики гипогликемической вегетативной недостаточности с помощью молекул микро-РНК [52].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: М.И. Айрапетов, С.О. Ереско, С.А. Шамаева, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков — написание статьи, анализ данных; М.И. Айрапетов, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции, редактирование статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2023-0001 «Разработка технологий коррекции посттравматических и связанных со стрессом расстройств».

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. Authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: M.I. Airapetov, S.O. Eresko, S.A. Shamaeva, A.A. Lebedev, E.R. Bychkov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; M.I. Airapetov, P.D. Shabanov — paper reconceptualization and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2023-0001 "Development of technologies for correction of post-traumatic and stress-related disorders".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen S., Dong Z., Cheng M., et al. Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke // *Neuroinflammation*. 2017. Vol. 14. ID 187. doi: 10.1186/s12974-017-0963-x
2. Xanthos D.N., Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity // *Nat Rev Neurosci*. 2014. Vol. 15. P. 43–53. doi: 10.1038/nrn3617
3. Balistreri C.R., Monastero R. Neuroinflammation and neurodegenerative diseases: How much do we still not know? // *Brain Sci*. 2023. Vol. 14, N 1. ID 19. doi: 10.3390/brainsci14010019
4. Shabab T., Khanabdalil R., Moghadamtousi S.Z., et al. Neuroinflammation pathways: a general review // *Int J Neurosci*. 2017. Vol. 127, N 7. P. 624–633. doi: 10.1080/00207454.2016.1212854
5. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Лебедев А.А., и др. Участие TOLL-подобных рецепторов в нейроиммунологии алкоголизма // *Биомедицинская химия*. 2020. Т. 66, № 3. С. 208–215. EDN: NHDJTU doi: 10.18097/PBMC20206603208
6. Tandon P.N. The enigma of neuroinflammation // *Neurol India*. 2017. Vol. 65, N 4. P. 703–705. doi: 10.4103/neuroindia.NI_517_17
7. Brown C.M., Mulcahey T.A., Filipek N.C., Wise P.M. Production of proinflammatory cytokines and chemokines during neuroinflammation: novel roles for estrogen receptors α and β // *Endocrinology*. 2010. Vol. 151, N 10. P. 4916–4925. doi: 10.1210/en.2010-0371
8. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury // *Antioxid Redox Signal*. 2014. Vol. 20, N 7. P. 1126–1167. doi: 10.1089/ars.2012.5149
9. Ransohoff R.M. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration // *Science*. 2016. Vol. 353, N 6301. P. 777–783. doi: 10.1126/science.aag2590
10. Ferro A., Auguste Y.S.S., Cheadle L. Microglia, cytokines, and neural activity: unexpected interactions in brain development and function // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. ID 703527. doi: 10.3389/fimmu.2021.703527
11. Chen Q., Luo X., Ji R.-R. Macrophages and microglia in inflammation and neuroinflammation underlying different pain states // *Med Rev*. 2023. Vol. 3, N 5. P. 381–407. doi: 10.1515/mr-2023-0034
12. DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P. Neuroinflammation: the devil is in the details // *J Neurochem*. 2016. Vol. 139, N S2. P. 136–153. doi: 10.1111/jnc.13607
13. Kempuraj D., Thangavel R., Natteru P.A., et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration // *J Neurol Neurosurg Spine*. 2016. Vol. 1. ID 1003.
14. Carthew R.W., Sontheimer E.J. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs // *Cell*. 2009. Vol. 136, N 4. P. 642–655. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.035
15. Ha M., Kim V.N. Regulation of MicroRNA biogenesis // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014. Vol. 15. P. 509–524. doi: 10.1038/nrm3838
16. Borchert G.M., Lanier W., Davidson B.L. RNA polymerase III transcribes human microRNAs // *Nat Struct Mol Biol*. 2006. Vol. 13. P. 1097–1101. doi: 10.1038/nsmb1167
17. Benoit M.P.M.H., Imbert L., Palencia A., et al. The RNA-binding region of human TRBP interacts with microRNA precursors through two independent domains // *Nucleic Acids Res*. 2013. Vol. 41, N 7. P. 4241–4252. doi: 10.1093/nar/gkt086
18. Marinaro F., Marzi M.J., Hoffmann N., et al. MicroRNA-independent functions of DGCR8 are essential for neocortical development and TBR1 expression // *EMBO Rep*. 2017. Vol. 18, N 4. P. 603–618. doi: 10.15252/embr.201642800
19. Macias S., Cordiner R.A., Cáceres J.F. Cellular functions of the microprocessor // *Biochem Soc Trans*. 2013. Vol. 41, N 4. P. 838–843. doi: 10.1042/BST20130011
20. Song M.-S., Rossi J.J. Molecular mechanisms of Dicer: endonuclease and enzymatic activity // *Biochem J*. 2017. Vol. 474, N 10. P. 1603–1618. doi: 10.1042/BCJ20160759

21. Meijer H.A., Smith E.M., Bushell M. Regulation of miRNA strand selection: follow the leader? // *Biochem Soc Trans.* 2014. Vol. 42, N 4. P. 1135–1140. doi: 10.1042/BST20140142
22. Janas M.M., Wang B., Harris A.S., et al. Alternative RISC assembly: binding and repression of microRNA-mRNA duplexes by human Ago proteins // *RNA.* 2012. Vol. 18, N 11. P. 2041–2055. doi: 10.1261/rna.035675.112
23. Wilson R.C., Doudna J.A. Molecular mechanisms of RNA interference // *Annu Rev Biophys.* 2013. Vol. 42. P. 217–239. doi: 10.1146/annurev-biophys-083012-130404
24. Gorski S.A., Vogel J., Doudna J.A. RNA-based recognition and targeting: Sowing the seeds of specificity // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017. Vol. 18. P. 215–228. doi: 10.1038/nrm.2016.174
25. Park J.H., Shin C. MicroRNA-directed cleavage of targets: mechanism and experimental approaches // *BMB Rep.* 2014. Vol. 47, N 8. P. 417–423. doi: 10.5483/bmbrep.2014.47.8.109
26. Zaporozhchenko I.A., Rykova E.Y., Laktionov P.P. The Fundamentals of miRNA Biology: Structure, Biogenesis, and Regulatory Functions // *Russ J Bioorg Chem.* 2020. Vol. 46. P. 1–13. doi: 10.1134/S1068162020001015X
27. Fabian M.R., Sonenberg N., Filipowicz W. Regulation of MRNA translation and stability by microRNAs // *Annu Rev Biochem.* 2010. Vol. 79. P. 351–379. doi: 10.1146/annurev-biochem-060308-103103
28. Friedman R.C., Farh K.K.-H., Burge C.B., Bartel D.P. Most mammalian MRNAs are conserved targets of microRNAs // *Genome Res.* 2009. Vol. 19. P. 92–105. doi: 10.1101/gr.082701.108
29. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. MiRBase: From microRNA sequences to function // *Nucleic Acids Res.* 2019. Vol. 47, N D1. P. 155–162. doi: 10.1093/nar/gky1141
30. Helwak A., Kudla G., Dudnakova T., Tollervey D. Mapping the human MiRNA interactome by CLASH reveals frequent noncanonical binding // *Cell.* 2013. Vol. 153, N 3. P. 654–665. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.043
31. Bayraktar R., Van Roosbroeck K., Calin G.A. Cell-to-cell communication: MicroRNAs as hormones // *Mol Oncol.* 2017. Vol. 11, N 12. P. 1673–1686. doi: 10.1002/1878-0261.12144
32. Vishnoi A., Rani S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview. В кн.: *MicroRNA profiling. Methods in molecular biology.* Vol. 2595 / Rani S., editor. New York: Humana. P. 1–10. doi: 10.1007/978-1-0716-2823-2_1
33. Tanigawa K., Misono S., Mizuno K., et al. MicroRNA signature of small-cell lung cancer after treatment failure: impact on oncogenic targets by miR-30a-3p control // *Mol Oncol.* 2023. Vol. 17, N 2. P. 328–343. doi: 10.1002/1878-0261.13339
34. Wang X., Zhao H., Wang P., et al. MiR-30a-5p/CHD1 axis enhances cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells via inactivating the Wnt/ β -catenin pathway // *Anticancer Drugs.* 2022. Vol. 33, N 10. P. 989–998. doi: 10.1097/CAD.0000000000001397
35. Du L., Wang B., Wu M., et al. LINC00926 promotes progression of renal cell carcinoma via regulating miR-30a-5p/SOX4 axis and activating IFN γ -JAK2-STAT1 pathway // *Cancer Lett.* 2023. Vol. 578. ID 216463. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216463
36. Xie L., Wei J., Gao Z., et al. Significance of a tumor microenvironment-mediated P65-miR-30a-5p-BCL2L1 amplification loop in multiple myeloma // *Exp Cell Res.* 2022. Vol. 415, N 1. ID 113113. doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113113
37. Outeiro-Pinho G., Barros-Silva D., Aznar E., et al. MicroRNA-30a-5pme: a novel diagnostic and prognostic biomarker for clear cell renal cell carcinoma in tissue and urine samples // *Exp Clin Cancer Res.* 2020. Vol. 39. ID 98. doi: 10.1186/s13046-020-01600-3
38. Jiang L.-h., Zhang H.-d., Tang J.-h. MiR-30a: A novel biomarker and potential therapeutic target for cancer // *J Oncol.* 2018. ID 5167829. doi: 10.1155/2018/5167829
39. Ma Y., Lin H., Wang P., et al. A miRNA-based gene therapy nanodrug synergistically enhances pro-inflammatory antitumor immunity against melanoma // *Acta Biomater.* 2023. Vol. 155. P. 538–553. doi: 10.1016/j.actbio.2022.11.016
40. Wieghofer P., Prinz M. Genetic manipulation of microglia during brain development and disease // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2016. Vol. 1862, N 3. P. 299–309. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.09.019
41. Kabba J.A., Xu Y., Christian H., et al. Microglia: Housekeeper of the central nervous system // *Cell Mol Neurobiol.* 2018. Vol. 38. P. 53–71. doi: 10.1007/s10571-017-0504-2
42. Pettas S., Karagianni K., Kanata E., et al. Profiling microglia through single-cell RNA sequencing over the course of development, aging, and disease // *Cells.* 2022. Vol. 11, N 15. ID 2383. doi: 10.3390/cells11152383
43. Long Y., Li X.-q., Deng J., et al. Modulating the polarization phenotype of microglia — A valuable strategy for central nervous system diseases // *Ageing Res Rev.* 2024. Vol. 93. ID 102160. doi: 10.1016/j.arr.2023.102160
44. Choi H.-R., Ha J.S., Kim E.-A., et al. MiR-30a-5p and miR-153-3p regulate LPS-induced neuroinflammatory response and neuronal apoptosis by targeting NeuroD1 // *BMB Rep.* 2022. Vol. 55, N 9. P. 447–452. doi: 10.5483/BMBRep.2022.55.9.061
45. Fu X., Shen Y., Wang W., Li X. MiR-30a-5p ameliorates spinal cord injury-induced inflammatory responses and oxidative stress by targeting NeuroD1 through MAPK/ERK signalling // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018. Vol. 45, N 1. P. 68–74. doi: 10.1111/1440-1681.12856
46. Hu W., Zhou J., Jiang Y., et al. Silencing of LINC00707 alleviates brain injury by targeting miR-30a-5p to regulate microglia inflammation and apoptosis // *Neurochem Res.* 2024. Vol. 49, N 1. P. 222–233. doi: 10.1007/s11064-023-04029-0
47. Zhao P., Wang M., An J., et al. A positive feedback loop of miR-30a-5p-WWP1-NF- κ B in the regulation of glioma development // *Biochem Cell Biol.* 2019. Vol. 112. P. 39–49. doi: 10.1016/j.biocel.2019.04.003
48. Barzegar Behrooz A., Latifi-Navid H., da Silva Rosa S.C., et al. Integrating multi-omics analysis for enhanced diagnosis and treatment of glioblastoma: A comprehensive data-driven approach // *Cancers (Basel).* 2023. Vol. 15, N 12. ID 3158. doi: 10.3390/cancers15123158
49. Sun T., Zhao K., Liu M., et al. miR-30a-5p induces A β production via inhibiting the nonamyloidogenic pathway in Alzheimer's disease // *Pharmacol Res.* 2022. Vol. 178. ID 106153. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106153
50. Rivera J., Sharma B., Torres M.M., Kumar S. Factors affecting the GABAergic synapse function in Alzheimer's disease: Focus on microRNAs // *Ageing Res Rev.* 2023. Vol. 92. ID 102123. doi: 10.1016/j.arr.2023.102123
51. Murinello S., Usui Y., Sakimoto S., et al. miR-30a-5p inhibition promotes interaction of Fas+ endothelial cells and FasL+microglia to decrease pathological neovascularization and promote physiological angiogenesis // *Glia.* 2019. Vol. 67, N 2. P. 332–344. doi: 10.1002/glia.23543
52. Mussa B.M., Taneera J., Mohammed A.K., et al. Potential role of hypothalamic microRNAs in regulation of FOS and FTO expression in response to hypoglycemia // *Physiol Sci.* 2019. Vol. 69, N 6. P. 981–991. doi: 10.1007/s12576-019-00718-0

REFERENCES

- Chen S, Dong Z, Cheng M, et al. Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke. *Neuroinflammation*. 2017;14:187. doi: 10.1186/s12974-017-0963-x
- Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:43–53. doi: 10.1038/nrn3617
- Balistreri CR, Monastero R. Neuroinflammation and neurodegenerative diseases: How much do we still not know? *Brain Sci*. 2023;14(1):19. doi: 10.3390/brainsci14010019
- Shabab T, Khanabdalil R, Moghadamtousi SZ, et al. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int J Neurosci*. 2017;127(7):624–633. doi: 10.1080/00207454.2016.1212854
- Airapetov MI, Eresko SO, Lebedev AA, et al. Involvement of TOLL-like receptors in the neuroimmunology of alcoholism. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2020;66(3):208–215. EDN: NHDJTU doi: 10.18097/PBMC20206603208
- Tandon PN. The enigma of neuroinflammation. *Neurol India*. 2017;65(4):703–705. doi: 10.4103/neuroindia.NI_517_17
- Brown CM, Mulcahey TA, Filipek NC, Wise PM. Production of proinflammatory cytokines and chemokines during neuroinflammation: novel roles for estrogen receptors α and β . *Endocrinology*. 2010;151(10):4916–4925. doi: 10.1210/en.2010-0371
- Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(7):1126–1167. doi: 10.1089/ars.2012.5149
- Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*. 2016;353(6301):777–783. doi: 10.1126/science.aag2590
- Ferro A, Auguste YSS, Cheadle L. Microglia, cytokines, and neural activity: unexpected interactions in brain development and function. *Front Immunol*. 2021;12:703527. doi: 10.3389/fimmu.2021.703527
- Chen O, Luo X, Ji R-R. Macrophages and microglia in inflammation and neuroinflammation underlying different pain states. *Med Rev*. 2023;3(5):381–407. doi: 10.1515/mr-2023-0034
- DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016;139(S2):136–153. doi: 10.1111/jnc.13607
- Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA, et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Spine*. 2016;1:1003.
- Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642–655. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.035
- Ha M, Kim VN. Regulation of MicroRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15:509–524. doi: 10.1038/nrm3838
- Borchert GM, Lanier W, Davidson BL. RNA polymerase III transcribes human microRNAs. *Nat Struct Mol Biol*. 2006;13:1097–1101. doi: 10.1038/nsmb1167
- Benoit MPMH, Imbert L, Palencia A, et al. The RNA-binding region of human TRBP interacts with microRNA precursors through two independent domains. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(7):4241–4252. doi: 10.1093/nar/gkt086
- Marinero F, Marzi MJ, Hoffmann N, et al. MicroRNA-independent functions of DGCR8 are essential for neocortical development and TBR1 expression. *EMBO Rep*. 2017;18(4):603–618. doi: 10.15252/embr.201642800
- Macias S, Cordiner RA, Cáceres JF. Cellular functions of the microprocessor. *Biochem Soc Trans*. 2013;41(4):838–843. doi: 10.1042/BST20130011
- Song M-S, Rossi JJ. Molecular mechanisms of Dicer: endonuclease and enzymatic activity. *Biochem J*. 2017;474(10):1603–1618. doi: 10.1042/BCJ20160759
- Meijer HA, Smith EM, Bushell M. Regulation of miRNA strand selection: follow the leader? *Biochem Soc Trans*. 2014;42(4):1135–1140. doi: 10.1042/BST20140142
- Janas MM, Wang B, Harris AS, et al. Alternative RISC assembly: binding and repression of microRNA-mRNA duplexes by human Ago proteins. *RNA*. 2012;18(11):2041–2055. doi: 10.1261/rna.035675.112
- Wilson RC, Doudna JA. Molecular mechanisms of RNA interference. *Annu Rev Biophys*. 2013;42:217–239. doi: 10.1146/annurev-biophys-083012-130404
- Gorski SA, Vogel J, Doudna JA. RNA-based recognition and targeting: Sowing the seeds of specificity. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18:215–228. doi: 10.1038/nrm.2016.174
- Park JH, Shin C. MicroRNA-directed cleavage of targets: mechanism and experimental approaches. *BMB Rep*. 2014;47(8):417–423. doi: 10.5483/bmbrep.2014.47.8.109
- Zaporozhchenko IA, Rykova EY, Laktionov PP. The Fundamentals of miRNA Biology: Structure, Biogenesis, and Regulatory Functions. *Russ J Bioorg Chem*. 2020;46:1–13. doi: 10.1134/S106816202001015X
- Fabian MR, Sonenberg N, Filipowicz W. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs. *Annu Rev Biochem*. 2010;79:351–379. doi: 10.1146/annurev-biochem-060308-103103
- Friedman RC, Farh KK-H, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009;19:92–105. doi: 10.1101/gr.082701.108
- Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. MiRBase: From microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):155–162. doi: 10.1093/nar/gky1141
- Helwak A, Kudla G, Dudnakova T, Tollervey D. Mapping the human miRNA interactome by CLASH reveals frequent noncanonical binding. *Cell*. 2013;153(3):654–665. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.043
- Bayraktar R, Van Roosbroeck K, Calin GA. Cell-to-cell communication: MicroRNAs as hormones. *Mol Oncol*. 2017;11(12):1673–1686. doi: 10.1002/1878-0261.12144
- Vishnoi A, Rani S. miRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview. In: Rani S., editor. *MicroRNA profiling. Methods in molecular biology*. Vol. 2595. New York: Humana; P. 1–10. doi: 10.1007/978-1-0716-2823-2_1
- Tanigawa K, Misono S, Mizuno K, et al. MicroRNA signature of small-cell lung cancer after treatment failure: impact on oncogenic targets by miR-30a-3p control. *Mol Oncol*. 2023;17(2):328–343. doi: 10.1002/1878-0261.13339
- Wang X, Zhao H, Wang P, et al. miR-30a-5p/CHD1 axis enhances cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells via inactivating the Wnt/ β -catenin pathway. *Anticancer Drugs*. 2022;33(10):989–998. doi: 10.1097/CAD.0000000000001397
- Du L, Wang B, Wu M, et al. LINC00926 promotes progression of renal cell carcinoma via regulating miR-30a-5p/SOX4 axis and activating IFN γ -JAK2-STAT1 pathway. *Cancer Lett*. 2023;578:216463. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216463
- Xie L, Wei J, Gao Z, et al. Significance of a tumor microenvironment-mediated P65-miR-30a-5p-BCL2L11 amplification loop in multiple myeloma. *Exp Cell Res*. 2022;415(1):113113. doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113113
- Outeiro-Pinho G, Barros-Silva D, Aznar E, et al. MicroRNA-30a-

5pme: a novel diagnostic and prognostic biomarker for clear cell renal cell carcinoma in tissue and urine samples. *Exp Clin Cancer Res.* 2020;39:98. doi: 10.1186/s13046-020-01600-3

38. Jiang L-h, Zhang H-d, Tang J-h. MiR-30a: A novel biomarker and potential therapeutic target for cancer. *J Oncol.* 2018;5167829. doi: 10.1155/2018/5167829

39. Ma Y, Lin H, Wang P, et al. A miRNA-based gene therapy nanodrug synergistically enhances pro-inflammatory antitumor immunity against melanoma. *Acta Biomater.* 2023;155:538–553. doi: 10.1016/j.actbio.2022.11.016

40. Wieghofer P, Prinz M. Genetic manipulation of microglia during brain development and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2016;1862(3):299–309. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.09.019

41. Kabba JA, Xu Y, Christian H, et al. Microglia: Housekeeper of the central nervous system. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38:53–71. doi: 10.1007/s10571-017-0504-2

42. Pettas S, Karagianni K, Kanata E, et al. Profiling microglia through single-cell RNA sequencing over the course of development, aging, and disease. *Cells.* 2022;11(15):2383. doi: 10.3390/cells11152383

43. Long Y, Li X-q, Deng J, et al. Modulating the polarization phenotype of microglia — A valuable strategy for central nervous system diseases. *Ageing Res Rev.* 2024;93:102160. doi: 10.1016/j.arr.2023.102160

44. Choi H-R, Ha JS, Kim E-A, et al. MiR-30a-5p and miR-153-3p regulate LPS-induced neuroinflammatory response and neuronal apoptosis by targeting NeuroD1. *BMB Rep.* 2022;55(9):447–452. doi: 10.5483/BMBRep.2022.55.9.061

45. Fu X, Shen Y, Wang W, Li X. MiR-30a-5p ameliorates spinal cord injury-induced inflammatory responses and oxidative stress by targeting NeuroD1 through MAPK/ERK signaling. *Clin Exp Pharmacol*

Physiol. 2018;45(1):68–74. doi: 10.1111/1440-1681.12856

46. Hu W, Zhou J, Jiang Y, et al. Silencing of LINC00707 alleviates brain injury by targeting miR-30a-5p to regulate microglia inflammation and apoptosis. *Neurochem Res.* 2024;49(1):222–233. doi: 10.1007/s11064-023-04029-0

47. Zhao P, Wang M, An J, et al. A positive feedback loop of miR-30a-5p-WWP1-NF- κ B in the regulation of glioma development. *Biochem Cell Biol.* 2019;112:39–49. doi: 10.1016/j.biocel.2019.04.003

48. Barzegar Behrooz A, Latifi-Navid H, da Silva Rosa SC, et al. Integrating multi-omics analysis for enhanced diagnosis and treatment of glioblastoma: A comprehensive data-driven approach. *Cancers (Basel).* 2023;15(12):3158. doi: 10.3390/cancers15123158

49. Sun T, Zhao K, Liu M, et al. miR-30a-5p induces A β production via inhibiting the nonamyloidogenic pathway in Alzheimer's disease. *Pharmacol Res.* 2022;178:106153. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106153

50. Rivera J, Sharma B, Torres MM, Kumar S. Factors affecting the GABAergic synapse function in Alzheimer's disease: Focus on microRNAs. *Ageing Res Rev.* 2023;92:102123. doi: 10.1016/j.arr.2023.102123

51. Murinello S, Usui Y, Sakimoto S, et al. miR-30a-5p inhibition promotes interaction of Fas+ endothelial cells and FasL+microglia to decrease pathological neovascularization and promote physiological angiogenesis. *Glia.* 2019;67(2):332–344. doi: 10.1002/glia.23543

52. Mussa BM, Taneera J, Mohammed AK, et al. Potential role of hypothalamic microRNAs in regulation of FOS and FTO expression in response to hypoglycemia. *Physiol Sci.* 2019;69(6):981–991. doi: 10.1007/s12576-019-00718-0

ОБ АВТОРАХ

***Марат Игоревич Айрапетов**, канд. мед. наук, доцент,
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-8318-9069;
eLibrary SPIN: 5982-4075; e-mail: interleukin1b@gmail.com

Сергей Олегович Ереско,
ORCID: 0000-0002-0269-6078; eLibrary SPIN: 4096-2798;
e-mail: eresko.sergei@yandex.ru

София Александровна Шамаева,
e-mail: interleukin1b@gmail.com

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Marat I. Airapetov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia;
ORCID: 0000-0002-8318-9069; eLibrary SPIN: 5982-4075;
e-mail: interleukin1b@gmail.com

Sergei O. Eresko,
ORCID: 0000-0002-0269-6078; eLibrary SPIN: 4096-2798;
e-mail: eresko.sergei@yandex.ru

Sofiya A. Shamayeva,
e-mail: interleukin1b@gmail.com

Andrei A. Lebedev, MD, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Evgenii R. Bychkov, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author