

МикроРНК и их потенциальная роль в патогенезе геморрагического инсульта

© И.Ф. ГАРЕЕВ¹, О.А. БЕЙЛЕРЛИ¹, В.В. НАЗАРОВ²

¹ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Спонтанное (нетравматическое) внутримозговое кровоизлияние (ВНК), или геморрагический инсульт, является распространенным и тяжелым заболеванием с высокими показателями заболеваемости и смертности. Современные консервативные и хирургические методы лечения геморрагического инсульта являются недостаточно эффективными, что обосновывает необходимость продолжения изучения этой патологии, в том числе клеточных и молекулярных изменений, происходящих при инсульте. МикроРНК (miRNAs) представляют собой класс малых некодирующих РНК, играющих важную роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. МикроРНК участвуют практически во всех биологических процессах, включая клеточную пролиферацию, апоптоз и дифференцировку клеток, а также имеют ключевое значение в патофизиологических процессах при многих заболеваниях, поэтому они могут представлять собой как потенциальные биомаркеры, так и новые терапевтические мишени при онкологических, дегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваниях. В последние годы ряд исследований направлен на изучение роли микроРНК в патофизиологических процессах при геморрагическом инсульте, таких как воспаление, окислительный стресс, нарушение гематоэнцефалического барьера и отек мозга. Результаты показали, что изменения экспрессии микроРНК могут быть связаны с прогнозом ВНК. В настоящей работе рассматриваются исследования, касающиеся микроРНК и геморрагического инсульта, и уточняется сложная связь между ними.

Ключевые слова: микроРНК, кровоизлияние, инсульт, патогенез, экспрессия, гены.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гареев И.Ф. — <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>

Бейлерли О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>

Назаров В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5938-6548>

Автор, ответственный за переписку: Гареев И.Ф. — e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Назаров В.В. МикроРНК и их потенциальная роль в патогенезе геморрагического инсульта. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2020;84(1):86–93. <https://doi.org/10.17116/neiro20208401186>

MicroRNA and their potential role in the pathogenesis of hemorrhagic stroke

© I.F. GAREEV¹, O.A. BEILERLY¹, V.V. NAZAROV²

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

Spontaneous (non-traumatic) intracerebral hemorrhage (ICH), or hemorrhagic stroke, is a common and serious disease with high morbidity and mortality. Current methods of treating hemorrhagic stroke, from conservative to surgical, are insufficient, which justifies the continuation of the study of this condition, including cellular and molecular changes that occur during a stroke. MicroRNAs (miRNAs) are a class of small non-coding RNAs that play an important role in post-transcriptional regulation of gene expression. MicroRNAs are involved in almost all biological processes, including cell proliferation, apoptosis and cell differentiation, and are also key substances in pathophysiological processes in many diseases, and therefore they can be both potential biomarkers and new therapeutic targets in cancer, degenerative and cardiovascular disease. In recent years, a number of studies have been aimed at studying the role of microRNAs in pathophysiological processes in hemorrhagic stroke, such as apoptosis, inflammation, oxidative stress, violation of the blood-brain barrier (BBB) and cerebral edema. The results of the studies demonstrated that changes in miRNA expression may be associated with the prognosis of ICH. In this article, we consider studies related to miRNAs and hemorrhagic stroke, and clarify the complex relationship between them.

Keywords: miRNA, hemorrhage, stroke, pathogenesis, expression, genes.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Gareev I.F. — <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>

Beilerly O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>

Nazarov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5938-6548>

Corresponding author: Gareev I.F. — e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Gareev IF, Beilerli OA, Nazarov VV. MicroRNA and their potential role in the pathogenesis of hemorrhagic stroke. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2020;84(1):86-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro20208401186>

Список сокращений

ВНК — спонтанное (нетравматическое) внутримозговое кровоизлияние
 ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
 ЦНС — центральная нервная система
 3'-НТО — 3'-нетранслированные области
 мРНК — матричная РНК
 АQP — аквапорины
 ММР — металлопротеиназы
 IL — интерлейкин

Спонтанное (нетравматическое) внутримозговое кровоизлияние (ВНК), или геморрагический инсульт, является распространенным и тяжелым заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) с высокими показателями заболеваемости и смертности. Этиология ВНК тесно связана с гипертонией, атеросклерозом и пороками развития сосудов [1]. По сравнению с изучением молекулярно-генетических основ патогенеза ишемического инсульта, исследования ВНК и его последующего воздействия на ЦНС ограничены. ВНК «запускает» ряд патофизиологических процессов, включая апоптоз и некроз, окислительный стресс, нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), отек головного мозга, воспаление и ремоделирование внеклеточного матрикса, которые могут привести к тяжелому неврологическому дефициту или смерти (рисунки) [2].

МикроРНК (miRNAs) представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК, состоящие из 18–22 нуклеотидов, которые функционируют в качестве посттранскрипционных регуляторов экспрессии генов в клетках млекопитающих. Их действие осуществляется через парное сопряжение с 3'-нетранслированными областями (3'-НТО) в молекулах матричной РНК (мРНК, mRNAs), приводящее к подавлению активности генов через трансляционную репрессию.

МикроРНК участвуют в большинстве фундаментальных биологических процессов, таких как контроль клеточного цикла, клеточный метаболизм, апоптоз, пролиферация и дифференцировка клеток [3].

Цель работы — анализ современных знаний о роли микроРНК в патогенезе геморрагического инсульта.

МикроРНК и патогенез внутримозгового кровоизлияния

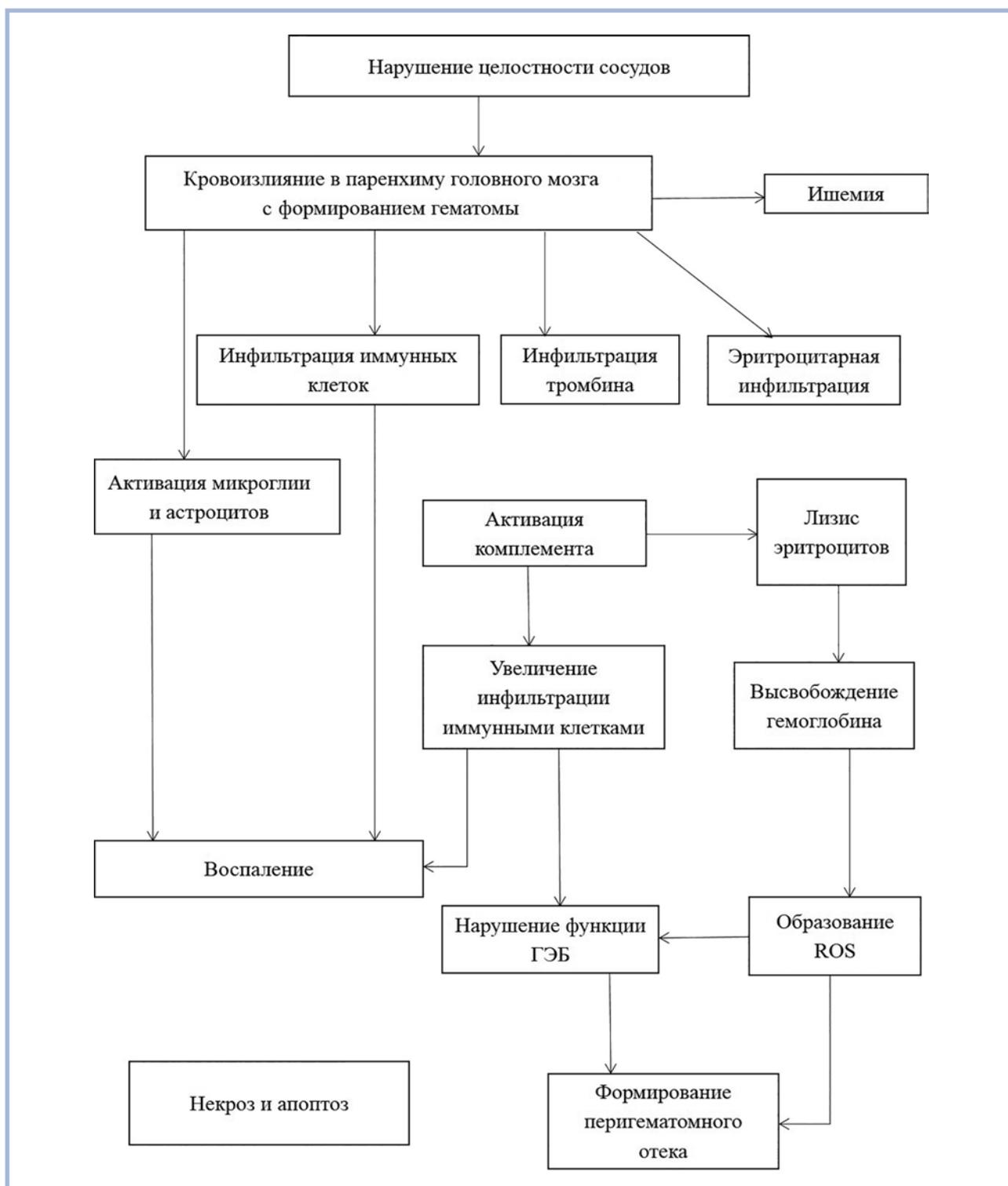
ВНК является многофакторной болезнью с множеством установленных причин [4]. Ключевую роль в патогенезе ВНК играют эндотелиальная дисфункция и выраженные изменения стенок сосудов головного мозга под влиянием хронически повышенного артериального давления и атеросклероза [5, 6]. В результате кровоизлияния из патологически изменен-

ной артерии включается ряд патофизиологических процессов: гибель нервных клеток, воспаление, окислительный стресс, нарушение ГЭБ, отек головного мозга, воспаление. МикроРНК, обсуждаемые ниже, регулируют гены-мишени в вышеупомянутых процессах, связываясь с 3'-НТО мРНК для подавления экспрессии генов (таблица).

Апоптоз нейронов

Апоптоз является запрограммированной гибелью клеток и имеет большое значение для нормального физиологического метаболизма. Он поддерживает клеточный гомеостаз, удаляя стареющие или поврежденные клетки. Однако при различных патологических процессах происходит нарушение апоптоза, и запрограммированная гибель клеток становится неконтролируемой [7]. За последнее время показано, что изменение экспрессии микроРНК может модулировать выживание нейронов после геморрагического инсульта, регулируя целевые гены [8]. D. Liu и соавт. сообщили, что miR-298 проявила повышенную экспрессию как в нейронах, так и в образцах крови в обеих экспериментальных моделях ишемического и геморрагического инсульта *in vivo* [9]. Дальнейшие исследования показали, что повышенная экспрессия эндогенной miR-298 после ишемического инсульта способствует повреждению головного мозга *in vitro* и *in vivo* путем ингибирования сигнального каскада RAC-альфа серин/треониновая протеинкиназа/N-концевая киназа/ядерного фактора каппа-B (Akt1/JNK/NF-κB) и последующего пути аутофагии [10]. Семейство генов *Akt* участвует в путях, которые обеспечивают выживание клеток, путем ингибирования апоптоза. T. Xi и соавт. продемонстрировали ингибирование нейронального апоптоза через регуляцию сигнального пути фосфоинозитид-3-киназа/Akt (PIK3R2/Akt) с помощью miR-126-3p mimic (мимики, или mimics, представляют собой синтетические короткие двухцепочечные олигонуклеотиды, имитирующие целевую микроРНК, повышая ее экспрессию) после экспериментального ВНК *in vivo* [11].

Доказано, что после экспериментального ВНК введение в боковые желудочки мышам anti-miR-132 (антагомиры, или antagomirs, — синтетические олигонуклеотиды, ингибирующие целевую микроРНК,



МикроРНК, вовлеченные в патогенез спонтанного внутримозгового кровоизлияния.

снижая ее экспрессию) оказывает нейрозащитное действие, уменьшая гибель нейронов и приводя к регрессу неврологического дефицита [12]. Известно, что каспазы играют важную роль в процессах апоптоза. Сообщается, что miR-155 участвует в модуля-

ции клеточного апоптоза путем регуляции экспрессии каспазы-3. Снижение экспрессии miR-155 значительно снижало апоптоз эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга [13]. Сверхэкспрессия эндогенной miR-126 с помощью miR-126 mimic,

Последовательность событий при спонтанном внутримозговом кровоизлиянии

МикроРНК	Ген-мишень	Процесс	Эффект
miR-298	<i>Akt1/JNK/NF-κB</i>	Апоптоз	Усиление апоптоза нейронов
miR-126	<i>PIK3R2/Akt, каспаза-3</i> <i>Каспаза-3</i>	Апоптоз Нарушение ГЭБ, отек головного мозга	Ослабление апоптоза нейронов Снижение проницаемости ГЭБ, уменьшение отека
miR-132	<i>VCAM-1</i> <i>AChE</i>	Воспаление Апоптоз Нарушение ГЭБ, отек головного мозга	Уменьшение инфильтрации нейтрофилами Ослабление апоптоза нейронов Снижение проницаемости ГЭБ, уменьшение отека
miR-155	<i>Каспаза-3</i>	Воспаление Апоптоз	Уменьшение воспаления Ослабление апоптоза нейронов, эндотелиоцитов
miR-145	<i>Arg-1, IL-10, IL13Ra1, CD206, SOCS-1</i> <i>AQP 4</i>	Воспаление Нарушение ГЭБ, отек головного мозга	Уменьшение созревания моноцитов Увеличение продукции цитокинов Уменьшение отека
miR-130a	<i>MMP-2, MMP-9, кавеолин-1</i>	Нарушение ГЭБ, отек головного мозга	Снижение проницаемости ГЭБ, уменьшение отека
miR-367	<i>IRAK4</i>	Воспаление	Уменьшение воспаления
miR-223	<i>NLRP3, каспаза-1, IL-1-бета</i>	Воспаление	Уменьшение воспаления
miR-146 a	<i>Комплементарный фактор H</i>	Окислительный стресс	Увеличение активации комплемента
miR-27b	<i>Nrf2/ARE</i>	Окислительный стресс	Уменьшение окислительного повреждения
miR-133b	<i>RhoA, ERK1/2/CREB</i>	Апоптоз	Ослабление апоптоза нейронов
let-7	<i>IGF1R</i>	Апоптоз	Ослабление апоптоза нейронов
miR-23a-3p	<i>ZO-1</i>	Воспаление Нарушение ГЭБ, отек головного мозга	Уменьшение воспаления Увеличение проницаемости ГЭБ, увеличение отека
miR-27a-3p	<i>AQP 11</i>	Нарушение ГЭБ, отек головного мозга	Уменьшение проницаемости ГЭБ, уменьшение отека, ослабление апоптоза эндотелиоцитов

Примечание. ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

доставленной лентивирусами, проявляет защитную роль, ингибируя апоптоз нейронов при геморрагическом инсульте посредством снижения уровня каспазы-3 *in vitro* и *in vivo* [14]. Н. Shen и соавт. обнаружили, что уровень экспрессии miR-133b снизился в тканях мозга крыс Sprague—Dawley (SD) через 24 ч и достиг пика через 72 ч после экспериментального ВНК. Однако после системного введения экзосом, модифицированных miR-133b mimic, уровень экспрессии miR-133b значительно повысился, в результате чего произошло ослабление апоптоза клеток мозга. Результаты вестерн-блоттинга показали, что сверхэкспрессия miR-133b заметно подавляла экспрессию гена Ras-семейства (RhoA) и активировала сигнальный путь внеклеточной сигнально-регулируемой киназы-1/2/CREB (ERK1/2/CREB) в тканях мозга. В целом данное исследование показало, что miR-133b проявляет нейропротекторную роль в виде антиапоптотического действия при ВНК [15].

J. Kim и соавт. продемонстрировали, что после экспериментального ВНК у крыс SD происходит увеличение уровня экспрессии микроРНК let-7c более чем в 4 раза в клетках базальных ганглиев на стороне гематомы по сравнению с клетками контралатеральной стороны [16]. Ими также создана модель повреждения нейронов после ВНК путем применения тром-

бина к линии клеток феохромоцитомы крысы (PC12). Учитывая, что базальные ганглии являются одним из наиболее частых мест расположения гипертензивных гематом, целесообразно предположить участие let-7c в патогенезе ВНК. Продукт деградации крови, такой как тромбин, может также быть важен для активации let-7c. В дальнейшем после интраназального введения anti-let-7c происходило уменьшение уровня экспрессии данной микроРНК и снижение апоптоза нейронов в перигематомной области. На основании результатов другого исследования с моделью ишемического инсульта и применением anti-let-7f (let-7c и let-7f — микроРНК из одного семейства let-7) *in vivo* авторы предположили, что ключевой мишенью для let-7c является рецептор инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (IGF1R), сверхэкспрессия которого и уменьшала апоптоз клеток [17]. Из этого следует также, что микроРНК let-7c может быть потенциальной терапевтической мишенью с последующей активацией IGF1R, оказывающего нейропротекторный эффект при ВНК.

Нарушение гематоэнцефалического барьера и отек мозга

ГЭБ представляет собой физическую границу между кровью и тканью головного и спинного мозга,

которая строго регулирует обмен молекулами между кровью и нервной тканью, играя тем самым важную роль в гомеостазе, поддерживая здоровую микросреду для сложной нейронной деятельности. В случае ВНК интерстициальный отек возникает как результат разрыва кровеносного сосуда с дальнейшим нарушением проницаемости ГЭБ, приводящим к вазогенному отеку головного мозга. Показано, что водотранспортные каналы, а именно аквапорины (AQP), участвуют в формировании отека [18]. AQP-1, 4 и 9 являются основными типами AQP, находящимися в ЦНС [19, 20]. Помимо роли в формировании отека, AQP также участвуют в апоптозе клеток в ЦНС [21]. Показано, что экспрессия AQP-4 повышается после внутримозгового кровоизлияния [22]. L. Zheng и соавт. доказали, что miR-145 несет защитную роль для астроцитов в условиях ишемии, ингибируя экспрессию AQP 4 и тем самым снижая отек. Данные исследования могут быть продолжены в экспериментах *in vivo* с моделью геморрагического инсульта для более точного определения взаимосвязи miR-145 и AQP-4 [23]. Внеклеточный матрикс головного мозга также претерпевает изменения в ответ на повреждение. Нарушение проницаемости ГЭБ с последующим вазогенным отеком приводит к ранней экспрессии металлопротеиназ (ММП) ММП-2 и ММП-9 с повреждением и нарушением целостности внеклеточного матрикса [24]. Во время ишемического инсульта деградация внеклеточного матрикса вызывает геморрагическую трансформацию, которая ухудшает исход инсульта.

В одной из работ продемонстрировано, что экспрессия miR-130a значительно повышена как в сыворотке крови у пациентов после ВНК, так и в образцах (нервная ткань) из перигематомной области крыс после ВНК, что положительно коррелирует с изменениями объема гематомы [25]. Применение anti-miR-130a может значительно ослабить отек головного мозга, снизить проницаемость ГЭБ и улучшить неврологические функции за счет увеличения экспрессии кавеолина-1 и снижения экспрессии ММП-2,9 [24]. Помимо ингибирования апоптоза, miR-132 и miR-126-3p значительно уменьшали отек головного мозга, воспалительный процесс и снижали проницаемость ГЭБ после геморрагического инсульта *in vivo* [9, 12]. Среди прочих факторов увеличение гематомы обычно происходит на ранней фазе ВНК и тесно связано с плохим исходом [26]. Y. Zhu и соавт. доказали положительную корреляцию между сывороточным уровнем miR-126 и увеличением гематомы после ВНК. Возможность прогноза на основании уровней циркулирующей miR-126 увеличения гематомы и степени перигематомного отека могла бы быть полезной при выборе лечения у больных с геморрагическим инсультом, такого, как введение дегидратирующих агентов или хирургического вмешательства [27].

Формирование перигематомного отека происходит главным образом из-за нарушения целостности ГЭБ, вызванного клеточным апоптозом. Данные Y. Hu и соавт. показали, что пролиферация и апоптоз эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга регулируются miR-23a-3p. Авторы обнаружили, что ZO-1 является потенциальной мишенью для miR-23a-3p. ZO-1 является важным белком плотных адгезионных контактов, участвующим в формировании ГЭБ, который впервые идентифицирован в 1986 г. [28, 29]. Он участвует в барьерной функции, в регуляции клеточного транспорта, клеточной полярности, пролиферации и дифференцировки клеток. В большинстве случаев повреждение структуры ZO-1 приводит к изменению плотных контактов. Повышение или снижение экспрессии ZO-1 в эндотелиоцитах микрососудистой сети головного мозга также существенно влияет на апоптоз и пролиферацию, демонстрируя, что miR-23a-3p способствует образованию перигематомного отека путем регуляции трансляции белка ZO-1. В этом исследовании также продемонстрировано, что повышенный уровень экспрессии микроРНК-23a-3p в сыворотке крови больных с ВНК положительно коррелирует с объемом перигематомного отека [29].

T. Xi и соавт. продемонстрировали низкий уровень экспрессии циркулирующей miR-27a-3p в сыворотке больных с ВНК, но результаты, возможно, неспецифичны, так как данный уровень экспрессии miR-27a-3p в сыворотке встречается и при других заболеваниях ЦНС, например при черепно-мозговой травме. Однако, продолжая исследование, авторы обнаружили сниженную экспрессию в сыворотке, гематоме и в клетках, взятых из области перигематомного отека, у крыс после геморрагического инсульта. Кроме того, введение в боковые желудочки miR-27a-3p mimic в итоге снижало отек и апоптоз нейронов в перигематомной области. Эти наблюдения показывают, что сниженная экспрессия miR-27a-3p не является случайным событием после ВНК. Микроглия, активированная вследствие нарушения ГЭБ, в свою очередь, усугубляет ВНК-индуцированное повреждение головного мозга и неврологический дефицит [30, 31]. Таким образом, поддержание целостности ГЭБ имеет решающее значение для минимизации вторичного повреждения головного мозга после ВНК. В этом контексте повышение экспрессии miR-27a-3p мимиком после геморрагического инсульта не только восстанавливало функцию ГЭБ и ослабляло апоптоз нейронов, но и снижало активность микроглии и инфильтрации лейкоцитов в перигематомной области с улучшением неврологических функций у крыс [31].

Все это подтверждает, что дальнейшие исследования механизмов патогенеза нарушения ГЭБ и возможной роли микроРНК в этом процессе могут привести к разработке новых методов лечения для пре-

дотворачивания вторичного повреждения головного мозга после геморрагического инсульта.

Воспалительный процесс

Воспаление представляет собой сложный иммунный ответ после повреждений различного генеза. В нормальных условиях воспалительный процесс помогает очищению и инициирует восстановление тканей. Однако чрезмерная активация иммунных реакций вредна для организма и может привести к повреждениям. Вследствие геморрагического инсульта происходят активация микроглии и высвобождение воспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), что способствует прогрессированию повреждений ЦНС. Кроме того, существуют некоторые цитокины, продуцируемые и секретируемые мононуклеарными фагоцитами, Т-лимфоцитами и нейтрофилами, которые участвуют в нейровоспалении [32].

Показано, что сверхэкспрессия miR-132 вследствие введения мимика у мышей после ВНК улучшает прогноз по сравнению с мышцами контрольной группы. Сверхэкспрессия miR-132 подавляет активацию микроглии и экспрессию провоспалительных цитокинов [12]. Сверхэкспрессия эндогенной miR-367 ингибирует воспалительный ответ посредством снижения экспрессии интерлейкин-1 рецептор-ассоциированной киназы 4 (IRAK4) *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, miR-367 также подавляет активацию NF- κ B и продукцию его провоспалительных факторов, таких как интерлейкины (IL) IL-6, IL-1 β и TNF- α [26, 33]. Сообщалось, что miR-223 подавляет экспрессию криопирин (NLRP3) и ингибирует воспалительный процесс посредством каспазы-1 и IL-1 β , улучшая неврологическую функцию у мышей с ВНК [34]. Сосудистая молекула клеточной адгезии 1 (VCAM-1) является важной молекулой, которая способствует локализации иммунных клеток в месте воспаления, и ее экспрессия регулируется miR-126 [35]. Роль микроРНК в активации микроглии и поляризации макрофагов также важна в патогенезе воспаления после ВНК. В некоторых исследованиях сообщалось, что miR-155 способствует смещению поляризации в сторону фенотипа M1 путем нацеливания на гены, ассоциированные с M2. MiR-155 четко нацелен на ряд генов, связанных с фенотипом M2, снижая экспрессию провоспалительных факторов, ассоциированных с M2, таких как аргиназа-1 (Arg-1), IL-10, рецептор IL-13 α (IL13R α 1) и маннозный рецептор (CD206) [36, 37].

В предыдущем разделе обсуждалась возможная роль let-7c и ее мишени IGF1R в апоптозе. Авторы работы также предположили, что применение anti-let-7c будет вызывать противовоспалительный эффект при ВНК. Существует несколько работ, доказывающих, что IGF1 связан с воспалением [17, 38]. Y. Higashi и соавт. указали на то, что передача сигнала

IGF1R уменьшает прогрессирование атеросклеротического поражения у мышей с дефицитом ApoE путем уменьшения выработки воспалительных цитокинов, подавления накопления макрофагов и пенистых клеток в очагах поражения [38]. Исследование A. Selvamani и соавт. микроРНК let-7f на модели инфаркта головного мозга *in vivo* путем метода гибридации *in situ* в сочетании с иммуногистохимическими исследованиями показало, что let-7f активировался в основном в микроглии, что связано со снижением передачи сигналов IGF [17]. Вероятно, существуют другие мишени для let-7c, которые контролируют воспалительный каскад после повреждения нейронов при ВНК. С другой стороны, снижение апоптоза клеток за счет активации IGF1R может косвенно снизить рекрутирование воспалительных клеток в перигематомную область. Будущие работы, посвященные исследованию выработки воспалительных цитокинов и регуляции иммунных клеток с помощью модуляций микроРНК let-7c, помогут лучше понять ее роль в инициировании воспалительного процесса при ВНК.

H. Xu и соавт. продемонстрировали повышенные уровни экспрессии мРНК IFN- β , IL-6 и TNF- α , сопровождающиеся повышенной экспрессией miR-155 и снижением уровня экспрессии SOCS-1, в модели геморрагического инсульта *in vivo*, указывая на возможную роль сигнального каскада miR-155/SOCS-1 в воспалительном процессе. Кроме того, уровни экспрессии miR-155 и провоспалительных цитокинов у мышей с ВНК значительно снизились после введения дексаметазона. Это говорит о том, что глюкокортикоиды ослабляют воспаление путем нацеливания на сигнальный путь miR-155/SOCS 1 у мышей [39].

Окислительный стресс

Повреждение нейронов головного мозга и их гибель от окислительного стресса происходят как при ишемии головного мозга, так и при внутримозговом кровоизлиянии. Нервная ткань очень чувствительна к окислительным повреждениям, так как находится в сильно насыщенной кислородом среде с высоким содержанием липидов и железа [40]. Во время внутримозгового кровоизлияния окислительное повреждение в основном опосредуется лизисом эритроцитов. Эритроциты в гематоме лизируются мембрано-атакующим комплексом из каскада комплемента [41]. Гемоглобин, высвобождаемый из эритроцитов, расщепляется до железа гемоксигеназой 2 (HO-2) [42]. Впоследствии железо будет подвергаться реакции Фентона с образованием активных форм кислорода (АФК). Как и при ишемическом инсульте, воспаление является важным процессом для генерации АФК при внутримозговом кровоизлиянии. A. Rogue и соавт. показали снижение экспрессии комплементарного фактора H под действием повышенной экспрессии miR-146a в нейронах в условиях окисли-

тельного стресса [43]. W. Ху и соавт. обнаружили, что ингибирование miR-27b anti-27b может уменьшить повреждение головного мозга и повысить экспрессию ядерного фактора 2 (Nrf2), энзимной гемоксигеназы-1 (Hmox1), супероксиддисмутазы-1 (SOD1) и хинон-оксидоредуктазы-1 (Nqo1) после ВНК через сигнальный путь Nrf2/ARE [44]. Однако имеется лишь небольшое количество исследований относительно микроРНК и окислительного стресса при геморрагическом инсульте.

Заключение

Исследования последних лет показывают, что при геморрагическом инсульте формируется дисрегуляция микроРНК как в клетках головного мозга, так и в биологических жидкостях с воздействием на определенные гены-мишени. В нескольких работах предпринята попытка соотнести изменения уровня экспрессии микроРНК и соответствующих генов-мишеней при геморрагическом инсульте как *in vitro*, так и *in vivo* с целью выяснения механизмов патогенеза

неза инсульта и следующих за ним процессов. Результаты этих исследований позволяют лучше понимать процессы, связанные с геморрагическим инсультом, и то, каким образом такие факторы, как атеросклероз и артериальная гипертензия предрасполагают к геморрагическому инсульту. Понимание механизмов участия микроРНК в патогенезе геморрагического инсульта и их дальнейшее изучение помогут созданию новых биомаркеров и терапевтических мишеней.

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования — В.Н.

Сбор и обработка материала — О.Б.

Написание текста — И.Г.

Редактирование — И.Г., В.Н.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 5 февраля 2019 №УГ-28.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018;392(10154): 1257-1268. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31878-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31878-6)
- Falcone GJ, Woo D. Genetics of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2017;48(12):3420-3424. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017072>
- O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- Alerhand S, Lay C. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2017;35(4):825-845. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.07.002>
- Appiah KO, Minhas JS, Robinson TG. Managing high blood pressure during acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *Current Opinion in Neurology*. 2018;31(1):8-13. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000508>
- Ferrer I, Vidal N. Neuropathology of cerebrovascular diseases. *Handbook of Clinical Neurology*. 2017;145:79-114. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00007-9>
- Zille M, Karuppagounder SS, Chen Y, Gough PJ, Bertin J, Finger J, Milner TA, Jonas EA, Ratan RR. Neuronal death after hemorrhagic stroke in vitro and in vivo shares features of ferroptosis and necroptosis. *Stroke*. 2017;48(4):1033-1043. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015609>
- Sohrabji F, Selvamani A. Sex differences in miRNA as therapies for ischemic stroke. *Neurochemistry International*. 2018;0197-0186(18);30519-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.10.021>
- Liu DZ, Tian Y, Ander BP, Xu H, Stamova BS, Zhan X, Turner RJ, Jickling G, Sharp FR. Brain and blood microRNA expression profiling of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and kainate seizures. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2010;30(1):92-101. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.186>
- Sun H, Zhong D, Wang C, Sun Y, Zhao J, Li G. MiR-298 Exacerbates Ischemia/Reperfusion Injury Following Ischemic Stroke by Targeting Act1. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;48(2):528-539. <https://doi.org/10.1159/000491810>
- Xi T, Jin F, Zhu Y, Wang J, Tang L, Wang Y, Liebeskind DS, He Z. MicroRNA-126-3p attenuates blood-brain barrier disruption, cerebral edema and neuronal injury following intracerebral hemorrhage by regulating PI-K3R2 and Akt. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;494(1-2):144-151. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.064>
- Zhang Y, Han B, He Y, Li D, Ma X, Liu Q, Hao J. MicroRNA-132 attenuates neurobehavioral and neuropathological changes associated with intracerebral hemorrhage in mice. *Neurochemistry International*. 2017;107:182-190. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.11.011>
- Liu Y, Pan Q, Zhao Y, He C, Bi K, Chen Y, Zhao B, Chen Y, Ma X. MicroRNA-155 regulates ROS production, no generation, apoptosis and multiple functions of human brain microvessel endothelial cells under physiological and pathological conditions. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2015;116(12):2870-2881. <https://doi.org/10.1002/jcb.25234>
- Kong F, Zhou J, Zhou W, Guo Y, Li G, Yang L. Protective role of microRNA-126 in intracerebral hemorrhage. *Molecular Medicine Reports*. 2017;15(3):1419-1425. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6134>
- Shen H, Yao X, Li H, Li X, Zhang T, Sun Q, Ji C, Chen G. Role of Exosomes Derived from miR-133b Modified MSCs in an Experimental Rat Model of Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2018;64(3):421-430. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1041-2>
- Kim JM, Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim JH, Yu JS, Kim S, Kim SH, Park DK, Moon J, Ban J, Kim M, Lee SK, Roh JK. Inhibition of Let7c MicroRNA is Neuroprotective in a Rat Intracerebral Hemorrhage Model. *PLoS One*. 2014;9(6):97946. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097946>
- Selvamani A, Sathyan P, Miranda RC, Sohrabji F. An antagoniR to microRNA Let7f promotes neuroprotection in an ischemic stroke model. *PLoS One*. 2012;7(2):32662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032662>
- Clément T, Rodriguez-Grande B, Badaut J. Aquaporins in brain edema. *Journal of Neuroscience Research*. 2020;98(1):9-18. <https://doi.org/10.1002/jnr.24354>
- Filippidis AS, Carozza RB, Rekeate HL. Aquaporins in brain edema and neuropathological conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;18(1):55. <https://doi.org/10.3390/ijms18010055>
- Ishibashi K, Morishita Y, Tanaka Y. The evolutionary aspects of aquaporin family. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;969:35-50. https://doi.org/10.1007/978-94-024-1057-0_2
- Xu Y, Yao H, Wang Q, Xu W, Liu K, Zhang J, Zhao H, Hou G. Aquaporin-3 Attenuates Oxidative Stress-Induced Nucleus Pulposus Cell Apoptosis Through Regulating the P38 MAPK Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;50(5):1687-1697. <https://doi.org/10.1159/000494788>

22. Zhong Z, Wang B, Dai M, Sun Y, Sun Q, Yang G, Bian L. Carvacrol alleviates cerebral edema by modulating AQP4 expression after intracerebral hemorrhage in mice. *Neuroscience Letters*. 2013;555:24-29. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.09.023>
23. Zheng L, Cheng W, Wang X, Yang Z, Zhou X and Pan C. Overexpression of MicroRNA-145 Ameliorates Astrocyte Injury by Targeting Aquaporin 4 in Cerebral Ischemic Stroke. *BioMed Research International*. 2017;9530951. <https://doi.org/10.1155/2017/9530951>
24. Wang Y, Wang MD, Xia YP, Gao Y, Zhu YY, Chen SC, Mao L, He QW, Yue ZY, Hu B. MicroRNA-130a regulates cerebral ischemia-induced blood-brain barrier permeability by targeting Homeobox A5. *The FASEB Journal*. 2018;32(2):935-944. <https://doi.org/10.1096/fj.201700139RRR>
25. Wang MD, Wang Y, Xia YP, Dai JW, Gao L, Wang SQ, Wang HJ, Mao L, Li M, Yu SM, Tu Y, He QW, Zhang GP, Wang L, Xu GZ, Xu HB, Zhu LQ, Hu B. High Serum MiR-130a levels are associated with severe perihematomal edema and predict adverse outcome in acute ICH. *Molecular Neurobiology*. 2016;53(2):1310-1321. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9099-0>
26. Worthmann H, Li N, Martens-Lobenhoffer J, Dirks M, Schuppner R, Lichtinghagen R, Kielstein JT, Raab P, Lanfermann H, Bode-Böger SM, Weissenborn K. Dimethylarginines in patients with intracerebral hemorrhage: association with outcome, hematoma enlargement, and edema. *Journal of Neuroinflammation*. 2017;14(1):247. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1016-1>
27. Zhu Y, Wang JL, He ZY, Jin F, Tang L. Association of altered serum MicroRNAs with perihematomal edema after acute intracerebral hemorrhage. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133783>
28. Liu W, Wang P, Shang C, Chen L, Cai H, Ma J, Yao Y, Shang X, Xue Y. Endophilin-1 regulates blood-brain barrier permeability by controlling ZO-1 and occluding expression via the EGFR-ERK1/2 pathway. *Brain Research*. 2014;1573:17-26. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.05.022>
29. Hu YL, Wang H, Huang Q, Wang G, Zhang HB. MicroRNA-23a-3p promotes the perihematomal edema formation after intracerebral hemorrhage via ZO-1. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2018;22(9):2809-2816. https://doi.org/10.26355/eurev_201805_14980
30. Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, Plate KH, Agalliu D, Constantin G. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathologica*. 2018;135(3):311-336. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1815-1>
31. Xi T, Jin F, Zhu Y, Wang J, Tang L, Wang Y, Liebeskind DS, Scalzo F, He Z. miR-27a-3p protects against blood-brain barrier disruption and brain injury after intracerebral hemorrhage by targeting endothelial aquaporin-11. *The Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(52):20041-20050. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.001858>
32. Lambertsen KL, Finsen B, Clausen BH. Post-stroke inflammation-target or tool for therapy? *Acta Neuropathologica*. 2019;137(5):693-714. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1930-z>
33. Yuan B, Shen H, Lin L, Su T, Zhong L and Yang Z. MicroRNA367 negatively regulates the inflammatory response of microglia by targeting IRAK4 in intracerebral hemorrhage. *Journal of Neuroinflammation*. 2015;12:206. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0424-3>
34. Yang Z, Zhong L, Xian R, Yuan B. MicroRNA-223 regulates inflammation and brain injury via feedback to NLRP3 inflammasome after intracerebral hemorrhage. *Molecular Immunology*. 2015;65(2):267-276. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.12.018>
35. Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, Mendell JT, Lowenstein CJ. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(5):1516-1521. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707493105>
36. Martinez-Nunez RT, Louafi F, Sanchez-Elsner T. The interleukin 13 (IL-13) pathway in human macrophages is modulated by microRNA-155 via direct targeting of interleukin 13 receptor alpha1 (IL13Ralpha1). *The Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(3):1786-1794. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.169367>
37. Ruffell D, Mourkioti F, Gambardella A, Kirstetter P, Lopez RG, Rosenthal N, Nerlov C. A CREB-C/EBPbeta cascade induces M2 macrophage-specific gene expression and promotes muscle injury repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(41):17475-17480. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908641106>
38. Higashi Y, Sukhanov S, Shai SY, Danchuk S, Tang R, Snarski P, Li Z, Lobelle-Rich P, Wang M, Wang D, Yu H, Korhuis R and Delafontaine P. Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Deficiency in Macrophages Accelerates Atherosclerosis and Induces an Unstable Plaque Phenotype in Apolipoprotein E Deficient Mice. *Circulation*. 2016;133(23):2263-2278. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021805>
39. Xu HF, Fang XY, Zhu SH, Xu XH, Zhang ZX, Wang ZF, Zhao ZQ, Ding YJ, Tao LY. Glucocorticoid treatment inhibits intracerebral hemorrhage induced inflammation by targeting the microRNA 155/SOCS 1 signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2016;14(4):3798-3804. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5716>
40. Watts ME, Pocock R, Claudianos C. Brain energy and oxygen metabolism: emerging role in normal function and disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018;11:216. <https://doi.org/10.3389/fnfmol.2018.00216>
41. Qu J, Chen W, Hu R, Feng H. The injury and therapy of reactive oxygen species in intracerebral hemorrhage looking at mitochondria. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2592935. <https://doi.org/10.1155/2016/2592935>
42. Lara FA, Kahn SA, da Fonseca AC, Bahia CP, Pinho JP, Graca-Souza AV, Houzel JC, de Oliveira PL, Moura-Neto V, Oliveira MF. On the fate of extracellular hemoglobin and heme in brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2009;29(6):1109-1120. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.34>
43. Pogue AI, Li YY, Cui JG, Zhao Y, Kruck TP, Percy ME, Tarr MA, Lukiw WJ. Characterization of an NFkappaB-regulated, miRNA-146a-mediated down-regulation of complement factor H (CFH) in metal-sulfate-stressed human brain cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2009;103(11):1591-1595. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.05.012>
44. Xu W, Li F, Liu Z, Xu Z, Sun B, Cao J, Liu Y. MicroRNA-27b inhibition promotes Nrf2/ARE pathway activation and alleviates intracerebral hemorrhage-induced brain injury. *Oncotarget*. 2017;8(41):70669-70684.

Поступила 24.03.19

Received 24.03.19

Принята к печати 06.12.19

Accepted 06.12.19

Комментарий

МикроРНК, участвуя в ряде клеточных и молекулярных процессов, играют существенную роль в развитии различных заболеваний человека, включая повреждения ЦНС. В этом обзоре авторы описывают функции микроРНК, а также некоторые нижестоящие гены-мишени микроРНК при геморрагическом инсульте. Многочисленные предшествующие исследования подтвердили потенциальное терапевтическое использование микроРНК для лечения различных заболеваний. В последние годы достигнут прогресс в понимании сложного патогенеза геморрагического инсульта, однако остается нерешенной проблема эффективного терапевтического лечения этой патологии. Различные существующие терапевтические стратегии

лечения остаются малоэффективными. Новые стратегии, включая терапию стволовыми клетками, являются экспериментальными и не доказали свою эффективность в клинических испытаниях. В этой связи поиск новых подходов к лечению, основанных на патогенезе геморрагического инсульта, является первоочередной задачей. Изучение роли микроРНК в патогенезе геморрагического инсульта открывает возможности разработки новых терапевтических средств для лечения этой патологии. Конечно, клиницисту сложно воспринимать информацию, представленную в обзоре. Тем не менее обзор очень интересен и способствует пониманию сложных процессов, лежащих в основе клинического течения геморрагического инсульта.

Джао Шигуан (Харбин, Китай)