

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.3.035>



Щаюк А.Н. ✉, Макарина-Кибак Л.Э., Кильчевский А.В.
Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск,
Беларусь

МикроРНК в оториноларингологии: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Щаюк А.Н. – написание основного текста рукописи; Кильчевский А.В. – концепция, редактирование статьи; Макарина-Кибак Л.Э. – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Подана: 26.05.2025

Принята: 29.08.2025

Контакты: a.shchayuk@igc.by

Резюме

В статье представлен обзор литературы о роли микроРНК при заболеваниях лор-органов с акцентом на их диагностический, прогностический и терапевтический потенциал. МикроРНК принимают участие в широком спектре биологических процессов, таких как клеточная пролиферация, дифференцировка, апоптоз, адгезия, ангиогенез, ответ на стресс. Кроме того, микроРНК не только регулируют нормальное функционирование физиологических процессов, их аномальная экспрессия связана с патогенезом многочисленных заболеваний человека, включая метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные состояния, злокачественные новообразования и другие. Поэтому микроРНК могут использоваться в клинической практике как диагностические биомаркеры, а также выступать в качестве перспективных терапевтических мишеней. В этом обзоре мы обобщили современные достижения молекулярной биологии, анализируя модулирующую роль микроРНК и их потенциальные механизмы в патогенезе различных форм хронического риносинусита, аллергического ринита и хронического среднего отита с холестеатомой.

Ключевые слова: микроРНК, посттранскрипционная регуляция экспрессии, хронический риносинусит, аллергический ринит, средний отит, холестеатома

Shchayuk H. ✉, Makaryna Kibak L., Kilchevsky A.

Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

MicroRNA in Otorhinolaryngology: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Shchayuk A. – main text writing; Kilchevsky A. – study concept, editing; Makaryna Kibak L. – final approval of the article for publication.

Submitted: 26.05.2025

Accepted: 29.08.2025

Contacts: a.shchayuk@igc.by

Abstract

The article presents a literature review about the role of microRNAs in ENT diseases with an emphasis on their diagnostic, prognostic and therapeutic potential.

MicroRNAs are involved in a wide range of biological processes, such as cell proliferation, differentiation, apoptosis, adhesion, angiogenesis, and stress response. In addition, microRNAs not only regulate the normal functioning of physiological processes, but their abnormal expression is associated with the pathogenesis of numerous human diseases, including metabolic syndrome, cardiovascular diseases, neurodegenerative conditions, malignancies, and others. Therefore, microRNAs can be used in clinical practice as diagnostic biomarkers and act as promising therapeutic targets. In this review, we summarized the current achievements in molecular biology, analyzing the modulating role of microRNAs and their potential mechanisms in the pathogenesis of various forms of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and chronic otitis media with cholesteatoma.

Keywords: microRNA, post-transcriptional regulation of expression, chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, otitis media, cholesteatoma

■ ВВЕДЕНИЕ

МикроРНК – это семейство малых (21–22 нуклеотида) некодирующих РНК, которые играют важную роль в посттранскрипционной регуляции генов через связывание с матричной РНК (мРНК). Как правило, связь микроРНК с мРНК приводит к ее деградации или препятствует считыванию белок-кодирующей последовательности [1]. К некодирующим РНК относятся также транспортная РНК, рибосомальная РНК, длинные некодирующие РНК, малые интерферирующие РНК и др. Все эти молекулы отличает то, что они не транскрибируют белки, при этом в клетке все они являются важнейшими элементами системы регуляции экспрессии генов.

Первую микроРНК – lin-4 – обнаружил V. Ambros и его коллеги у *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) [2]. Она была идентифицирована как малая, не кодирующая белок РНК, влияющая на развитие посредством регуляции экспрессии белка lin-14. Спустя 7 лет B. Reinhart и соавторы сообщили о другой микроРНК у *C. elegans* – let-7, которая негативно регулирует экспрессию гетерохронного гена lin-41 посредством специфичных для последовательности РНК взаимодействий с 3'-нетранслируемыми участками его мРНК [3]. Впоследствии в 2001 г. тремя независимыми группами

исследователей было обнаружено, что микроРНК широко распространены как у беспозвоночных, так и у позвоночных животных, а также у человека, причем некоторые из микроРНК обладают высокой консервативностью, что позволило предположить, что посттранскрипционная регуляция, опосредованная микроРНК, является общей регуляторной функцией для всех видов [4–6].

В настоящее время у человека аннотировано в общей сложности 1917 генов-предшественников микроРНК, которые затем процессируются в более чем 2500 зрелых последовательностей микроРНК [7], в то же время функции многих микроРНК до сих пор неизвестны. До 60% всех генов человека, являющихся белок-кодирующими, подвергаются посттранскрипционной регуляции, которая обеспечивается посредством микроРНК [8].

МикроРНК принимают участие в широком спектре биологических процессов, таких как клеточная пролиферация, дифференцировка, апоптоз, адгезия, ангиогенез, ответ на стресс [9]. Более того, микроРНК не только играют решающую роль в различных биологических процессах, но и их аномальная экспрессия связана с патогенезом многочисленных заболеваний человека [10].

МикроРНК играют важную роль в модуляции воспаления, регулируя экспрессию генов, участвующих в иммунных реакциях [11]. В зависимости от конкретной микроРНК и генов-мишеней они могут либо стимулировать, либо подавлять воспалительные процессы. Изучение роли микроРНК при воспалительных состояниях позволяет критически понять пути их биогенеза и выявляет потенциальные терапевтические стратегии при различных заболеваниях [12].

Кроме того, микроРНК могут высвобождаться во внеклеточный матрикс, и такие микроРНК широко изучаются в качестве потенциальных биомаркеров различных заболеваний. Роль внеклеточных микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров возрастает благодаря их возможности обнаружения в плазме, крови, моче и других биологических жидкостях даже после многих лет хранения образцов [13]. Внеклеточные микроРНК способны функционировать как сигнальные молекулы, обеспечивая межклеточную коммуникацию [9, 14]. Изменения уровня экспрессии микроРНК связаны с широким спектром заболеваний, включая метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные состояния, злокачественные новообразования и другие [15–18]. Кроме того, в некоторых исследованиях было показано, что изменения факторов образа жизни, таких как, например, физические упражнения, диета и состав микробиоты кишечника, оказывают влияние на изменение уровня микроРНК [19, 20]. Это позволяет предположить, что внеклеточные микроРНК могут служить в качестве индикаторов физиологического состояния человека и инструментами для прецизионной медицины.

Помимо функции диагностических биомаркеров, микроРНК становятся перспективными терапевтическими мишенями. Многочисленные исследования подчеркивают их роль как ключевых регуляторов при различных заболеваниях и изучают их терапевтический потенциал при сложных патологических состояниях [21, 22]. Терапевтический потенциал микроРНК при онкологических заболеваниях подтверждается их способностью регулировать множество генов, вовлеченных в различные сигнальные пути. По сравнению с другими подходами генной терапии, микроРНК демонстрируют большую продвинутость и биологическую безопасность. Экзосомы в качестве носителей микроРНК модулируют исключительно посттранскрипционную

регуляцию целевых генов, тем самым минимизируя риск развития опухолей, связанных с интеграцией нецелевых генов или непреднамеренными иммунными реакциями [23].

Хотя микроРНК-терапия в настоящее время является быстро развивающейся областью, клиническое применение пока остается серьезной проблемой из-за вопросов с эффективностью, специфичностью и доставкой в организм человека [24].

Цель работы – всестороннее рассмотрение роли микроРНК при заболеваниях лор-органов с акцентом на их диагностическом, прогностическом и терапевтическом потенциале.

БИОГЕНЕЗ И РЕГУЛЯЦИЯ микроРНК

Биогенез микроРНК – многоступенчатый процесс. Зрелые формы микроРНК синтезируются эндогенно [25]. МикроРНК кодируются генами, расположенными отдельно (монокистронные), в виде кластеров генов (полицистронные) или в интронах белок-кодирующих генов (интронные) [26]. Сначала гены микроРНК транскрибируются в крупный первичный транскрипт – сложно разветвленную шпильчатую последовательность РНК длиной до нескольких тысяч нуклеотидов (см. рисунок) [27].

Первичный транскрипт имеет 5'-кэп и 3'-полиаденилированную структуру. Транскрипция обычно опосредуется РНК-полимеразой II, хотя некоторые первичные транскрипты синтезируются РНК-полимеразой III [28, 29]. Затем первичный транскрипт расщепляется микропроцессорным гетеродимерным комплексом, состоящим из РНК-связывающего белка DGCR8 и РНКазы III типа Drosha, образуя структуру «стебель – петля» длиной около 85 нуклеотидов (см. рисунок). Сайт расщепления

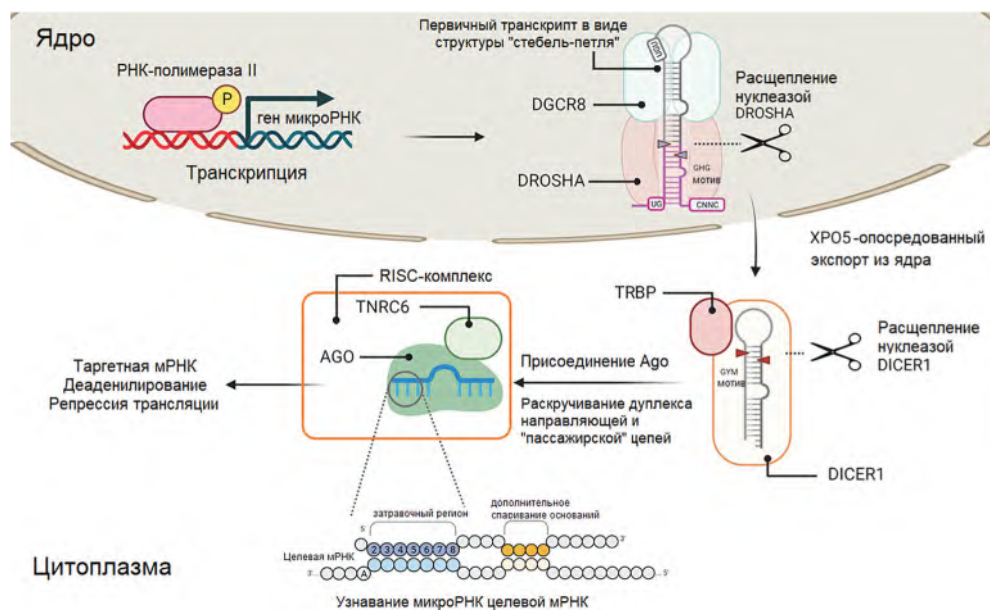


Схема биогенеза микроРНК [адаптировано из 27]
MicroRNA biogenesis scheme [adapted from 27]

определяется несколькими структурными и последовательностными мотивами. Полученный продукт – пре-микроРНК – экспортируется из ядра в цитоплазму с помощью комплекса Ran/GTP/Exportin 5. Далее происходит процессинг пре-микроРНК другим ферментом РНКазы III типа Dicer в комплексе с TRBP. В результате образуется дуплекс длиной ~20–22 нуклеотида, состоящий из двух цепей: зрелой, или направляющей, цепи и комплементарной ей «пассажирской» цепи (passenger strand). На заключительном этапе биогенеза белки семейства Ago распознают микроРНК-дуплекс, инициируют отсоединение и деградацию «пассажирской» цепи и осуществляют последующую сборку РНК-индуцируемого комплекса выключения гена RISC (RNA-induced silencing complex), который содержит зрелую цепь микроРНК. Далее RISC-комплекс направляется к целевой мРНК. Во многих случаях взаимодействия микроРНК-мишень опосредуются затравочной областью (seed region), представленной фрагментом длиной 6–8 нуклеотидов на 5'-конце микроРНК, которая образует комплементарные пары с нуклеотидами целевой мРНК [30]. При стабильном распознавании микроРНК-мишени на мРНК адаптерный белок TNRC6 будет способствовать присоединению комплексов деаденилирования, что приведет к репрессии трансляции и распаду целевых мРНК. Однако A. Helwak и соавторы идентифицировали дополнительные неканонические кластеры связывания, независимые от затравочной области [31]. Независимо от сложности взаимодействия, после связывания с целевыми мРНК, микроРНК вызывают репрессию трансляции при неполной комплементарности или деградацию целевой мРНК при идеальной комплементарности [32]. Представленная схема биогенеза характерна для большинства микроРНК, однако возможны и альтернативные варианты данного процесса [26].

Помимо регуляции экспрессии генов посредством комплементарного взаимодействия оснований микроРНК с целевой мРНК, микроРНК может действовать как лиганд, активирующий сигнальные пути, что особенно важно учитывать при изучении патогенеза опухолеобразования [33]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что, кроме основной функции, микроРНК участвуют в активации трансляции, эпигенетической регуляции, активации транскрипции – процессах, включающих в том числе транспорт и функционирование в ядре и митохондриях [34]. Важно отметить, что для микроРНК характерна определенная мультифункциональность: одна микроРНК имеет широкий спектр мРНК-мишеней и может затрагивать функционирование целых сигнальных каскадов клетки. В то же время каждый сигнальный путь, как правило, регулируется несколькими микроРНК, что в результате приводит к созданию сложной и разветвленной регуляторной сети, управляющей физиологическими процессами в организме как в норме, так и при патологических состояниях [35].

МикроРНК и ХРОНИЧЕСКИЙ РИНОСИНУСИТ

Хронический риносинусит (ХРС) – это многофакторное заболевание, патогенез которого зависит как от генетических, так и от средовых факторов. Сложное взаимодействие между большим количеством генетических локусов и различными факторами окружающей среды, по всей вероятности, объясняет широкий спектр молекулярных и клинических проявлений ХРС с различной степенью воспаления тканей и клиническими симптомами, обусловленными специфическими генетическими и эпигенетическими вариациями. Патологические механизмы хронического риносинусита с носовыми полипами (ХРСНП) изучены недостаточно, а высокая частота

рецидивов представляет собой значительную клиническую проблему из-за высокой тканевой гетерогенности заболевания.

МикроРНК, как известно, участвуют в различных воспалительных реакциях, регулируя интенсивность воспаления или оказывая влияние на профиль привлекаемых воспалительных клеток [36]. При ХРСНП аберрантная экспрессия микроРНК связана с активацией провоспалительных путей, которые приводят к воспалению и фиброзу. Это впоследствии способствует возникновению носовых полипов [37].

Одной из наиболее изученных микроРНК при ХРСНП является miR-125b. Ее экспрессия значительно повышена в носовых полипах по сравнению с нормальной слизистой оболочкой носа, к тому же еще более высокие уровни наблюдаются при эозинофильном ХРСНП, что предполагает потенциальную связь между этой микроРНК и воспалением, вызванным Th2-клетками [38, 39]. Более того, повышенный уровень miR-125b в сыворотке был обнаружен у пациентов с бронхиальной астмой, часто встречающейся при ХРСНП как коморбидное заболевание [40]. Некоторые авторы предполагают, что miR-125b может служить потенциальным биомаркером ХРСНП и стать перспективной терапевтической мишенью в будущем [41].

Среди других микроРНК известна miR-155, экспрессия которой повышается при ХРС, и особенно при эозинофильном ХРСНП [42]. Также выявлен повышенный уровень miRNA-205-5p при ХРСНП, особенно у пациентов с более выраженным воспалением 2-го типа, на что указывают повышенный уровень IL-5, локальная эозинофилия и более тяжелые клинические проявления. Авторы пришли к выводу, что эта микроРНК может представлять собой перспективную мишень для дальнейшего изучения у пациентов с ХРСНП [43].

Исследования микроРНК при воспалительных заболеваниях стремительно развиваются, и все больше исследований подчеркивают их роль в регуляции иммунного ответа при ХРС. Было продемонстрировано, что miR-142-3p усиливает воспаление, взаимодействуя с цитокиновыми путями, включая TNF- α [44], а miR-19a была предложена в качестве новой терапевтической мишени для лечения аллергических заболеваний [45].

Среди различных микроРНК miR-21-5p была идентифицирована как одна из наиболее консервативных и распространенных микроРНК, обнаруженных в слизистой оболочке носа. В исследовании G. Luan с соавторами показано, что miR-21-5p стимулирует воспаление слизистой оболочки 2-го типа при ХРСНП [46].

Несколько исследований продемонстрировали, что микроРНК играют ключевую роль не только в прогрессировании воспаления, но и в ремоделировании тканей, характерном для ХРСНП. Показано, что miR-155-5p и miR-21 способствуют ремоделированию тканей посредством эпителиально-мезенхимального перехода, способствуя формированию носовых полипов [47, 48].

МикроРНК И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Патогенез аллергического ринита (АР) также связан с генетическими, средовыми и эпигенетическими факторами. В этом контексте исследования показали, что изменение уровня экспрессии микроРНК связано с развитием комбинированного синдрома АР и астмы [49]. В одном из исследований продемонстрировано, что экспрессируемые в крови микроРНК могут служить неинвазивными биомаркерами для диагностики как астмы, так и АР. В частности, уровни циркулирующих miR-125b,

miR-16, miR-299-5p, miR-126, miR-206 и miR-133b были идентифицированы как наиболее информативные прогностические маркеры аллергического и астматического статуса. Авторы пришли к выводу, что определенные подгруппы циркулирующих микроРНК отчетливо экспрессируются у пациентов с АР и астмой, что представляет потенциал в качестве неинвазивных диагностических инструментов для этих состояний [50].

Среди микроРНК, связанных с иммунной системой, miR-126 играет ключевую роль в регуляции воспаления и аутоиммунных реакций. Она аномально экспрессируется при аллергических респираторных заболеваниях, способствуя возникновению и прогрессированию АР, и демонстрирует положительную корреляцию с тяжестью заболевания [51]. Было показано, что ингибирование экспрессии miR-126 снижает накопление эозинофилов в дыхательных путях и подавляет воспаление, вызванное Th2, гиперреактивность дыхательных путей и избыточную продукцию слизи [52].

MiR-155 также является важным регулятором иммунной функции при аллергических заболеваниях, участвуя в локальной регуляции Th2-ответов во время эозинофильного воспаления дыхательных путей, вызванного аллергеном, что подчеркивает ее потенциал в качестве терапевтической мишени [53].

В исследовании Q. Liu и соавторов было оценено влияние miR-124-3p на воспаление 2-го типа при АР. Было обнаружено, что miR-124-3p может уменьшать воспаление 2-го типа, модулируя сигнальный путь IL-4Rα. Эти данные предполагают, что miR-124-3p может служить новой потенциальной мишенью для лечения АР [54]. В исследовании S. Long и H. Zhang было продемонстрировано, что при стимуляции аллергеном в эпителиальных клетках носовой полости человека значительно подавлено высвобождение воспалительных цитокинов за счет повышенной экспрессии miR-181a-5p [55].

Наконец, Y. Liu и соавторы подчеркнули, что возникновение и прогрессирование как АР, так и ХРСНП связаны с микроРНК, которые модулируют патогенез этих состояний, регулируя межклеточную коммуникацию [56].

МИКРОРНК ПРИ ОСТРОМ, РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ И ХРОНИЧЕСКОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ

Исследований, посвященных наличию микроРНК в среднем ухе и оценке их влияния на развитие острого и хронического воспаления, крайне мало. В исследовании J.-J. Song и соавторов впервые описано наличие микроРНК в эпителиальных клетках среднего уха человека после 2-часового воздействия липополисахарида (ЛПС). Они провели анализ с помощью микрочипов и сравнили результаты с контрольной группой, обнаружив, что регуляция 15 микроРНК была нарушена в группе, подвергшейся воздействию ЛПС. Поскольку ЛПС является компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий, J.-J. Song и соавторы предположили, что сенсibilизация эпителиальных клеток среднего уха посредством ЛПС может приводить к дифференциально экспрессируемым паттернам микроРНК. Это исследование впервые продемонстрировало разницу в экспрессии микроРНК в эпителиальных клетках среднего уха после воспалительного стимула. В число предполагаемых целевых генов микроРНК вошли гены, ответственные за врожденную воспалительную реакцию, рост клеток, дифференцировку клеток, коммуникацию и адгезию или активацию компонента, поэтому авторы исследования предположили, что микроРНК с измененным

уровнем экспрессии могут принимать участие в запуске острого воспалительного ответа [57].

T. Samuels и соавторы показали, что провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин-1 бета (IL-1 β), индуцируют экспрессию miRNA-146 в эпителиальных клетках среднего уха. Более того, повышенная экспрессия miRNA-146 у пациентов со средним отитом коррелировала с увеличением толщины эпителия среднего уха по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о возможном участии miRNA-146 в стимуляции гиперплазии слизистой оболочки [58]. Другое исследование продемонстрировало роль этой микроРНК в запуске острого воспаления путем усиления TLR-сигнального пути [59]. Несмотря на то, что значение TLR-сигнального пути в развитии среднего отита хорошо изучено, являлись ли микроРНК частью этого сигнального пути, ранее не было известно.

В 2020 г. J. Zhang и соавторы предприняли попытку определить роль miR-210 в развитии экссудативного среднего отита. Они выявили значительно более низкие уровни miR-210 в сыворотке крови и выпотах из среднего уха пациентов по сравнению со здоровыми людьми. Исследования *in vitro* показали, что сверхэкспрессия miR-210 значительно улучшает жизнеспособность клеток эпителия среднего уха, обработанных ЛПС. Исследователи предположили, а затем доказали, что индуцируемый гипоксией фактор-1 альфа (HIF-1) может быть потенциальным геном-мишенью для miR-210 [60].

МикроРНК И ХОЛЕСТЕАТОМА

Первые попытки определить молекулярные механизмы развития холестеатомы были направлены на изучение механизмов, зависящих от факторов роста и воспалительных медиаторов. Также было высказано общее мнение, что холестеатома может развиваться вторично вследствие инфекции и хронического воспаления и поддерживаться постоянной продукцией цитокинов. Эпигенетические регуляторные механизмы стали доминирующей темой молекулярных исследований холестеатомы в последние годы. Многие исследователи стремились идентифицировать мРНК-мишени для микроРНК, чтобы объяснить их регуляторные механизмы. Тем не менее, биологический фенотип клеток холестеатомы трудно предсказать, поскольку отдельная микроРНК способна контролировать экспрессию множества мРНК, а конкретная мРНК может регулироваться множеством микроРНК.

Первое исследование, предполагающее возможную роль микроРНК в формировании холестеатомы, было опубликовано в 2009 г. [61]. Было обнаружено, что экспрессия микроРНК-21 в ткани холестеатомы повышена по сравнению с нормальной кожей, и это коррелирует со снижением уровня PTEN. Снижение экспрессии PTEN ранее было связано с канцерогенезом, где он также негативно регулируется микроРНК-21, наряду с другими микроРНК. Фактически, повышение уровня miR-21 приводит к подавлению трансляции белков PTEN и PDCD4, которые являются важными регуляторами клеточного деления, что в результате приводит к постоянной пролиферации кератиноцитов и инвазии холестеатомы [61].

Результаты другого исследования, проведенного X. Chen и соавторами [62], согласуются с вышеприведенными результатами [61]. Они сравнили уровни экспрессии miR-21 в ткани холестеатомы у взрослых и детей, отметив значительно более высокие уровни miR-21 и сниженные уровни вышеупомянутых мишеней – PTEN и

PDCD4 – у детей, чем у взрослых. Это отражает клиническое наблюдение, что холестеатома кажется более агрессивной и растет быстрее у детей [62].

W. Zhang и соавторами было установлено, что miR-let-7a ингибирует пролиферацию кератиноцитов посредством двух отдельных механизмов: усиления апоптоза и остановки клеточного цикла, что, по-видимому, подтверждает роль miR-let-7a в развитии холестеатомы [63]. Более того, данное исследование продемонстрировало взаимосвязь между miR-let-7a и miR-21: miR-let-7a ингибирует экспрессию miR-21 и, следовательно, ее целевых генов PTEN и PDCD4 в рамках механизма ингибирования пролиферации кератиноцитов и роста холестеатомы [63]. Эту теорию поддерживают X. Chen и соавторы, которые также выдвинули гипотезу о наличии связи между экспрессией miR-21 и miR-let-7a и указали, что повышенные уровни miR-let-7a вызывают снижение уровня miR-21 [64].

Еще одна микроРНК, участвующая в патогенезе холестеатомы, – это miR-802. Согласно исследованию, проведенному N. Li и соавторами, miR-802 воздействует на более чем двадцать два гена в семнадцати типах опухолей, используя как минимум пять различных путей [65]. Несмотря на то, что экспрессия miR-802 снижена во многих неопластических опухолях, ее экспрессия в холестеатоме, напротив, повышена. Сверхэкспрессия этой микроРНК стимулирует пролиферацию кератиноцитов и рост холестеатомы. Известно, что miR-802, так же как и miR-let-7a и miR-21, воздействует на PTEN; ее повышенная экспрессия коррелирует со снижением экспрессии PTEN, что ослабляет ингибирующее действие PTEN на путь PI3K/AKT. Более того, экспрессия miR-802 индуцируется NF- κ B, белковым комплексом, который контролирует продукцию цитокинов в ответ на воспалительные стимулы. Это открытие подтверждает предположение о том, что рост холестеатомы может быть вызван цитокинами, секретируемыми во время воспалительной реакции, и что сигнальный путь NF- κ B/miR-802/PTEN может играть в этом роль [66].

Недавние данные показывают, что микроРНК также участвуют в формировании остеокластов в ткани холестеатомы. N. Gong и соавторы установили, что miR-17 секретируется кератиноцитами и через экзосомы может взаимодействовать с фибробластами, способствуя их дифференцировке в остеокласты [67]. Авторы предположили, что при гиперактивации остеокластов нарушается баланс между формированием и резорбцией кости, что может приводить к развитию холестеатомы.

Результаты анализа микрочипов микроРНК, экспрессирующихся в холестеатоме, продемонстрировали, что экспрессия 219 микроРНК изменена (у 22 наблюдается повышение экспрессии и у 175 наблюдается снижение экспрессии) по сравнению с нормальной кожей. Результаты для некоторых микроРНК были аналогичны результатам предыдущих исследований, например, в отношении повышения экспрессии miR-21-3p, тогда как для других они отличались. Удивительно, но в этом исследовании экспрессия членов семейства miR-let-7a не различалась в холестеатоме по сравнению с нормальной кожей [68].

В совокупности данные недавних исследований указывают на то, что микроРНК участвуют практически в каждой стадии формирования холестеатомы, а также могут быть ключевыми регуляторами посттрансляционных процессов, приводящих к прогрессированию холестеатомы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря фундаментальному открытию V. Ambros и G. Ruvkun, а также многих других ученых было обнаружено новое измерение в сфере регуляции экспрессии генов. В то время как белки в ядре регулируют транскрипцию и сплайсинг РНК, микроРНК контролируют трансляцию и деградацию мРНК в цитоплазме. Этот уровень посттранскрипционной регуляции генов имеет важное значение на протяжении всего эмбриогенеза и в различных типах клеток взрослого организма, а также критически важен для существования многоклеточных форм жизни.

В этом обзоре мы обобщили современные достижения молекулярной биологии, анализируя модулирующую роль микроРНК и их потенциальные механизмы в патогенезе различных форм хронического риносинусита, аллергического ринита и особенно хронического среднего отита с холестеатомой. Исследования регуляторного влияния микроРНК как *in vitro*, так и *in vivo* необходимы для прогресса в понимании патогенеза различных заболеваний. Это может в итоге привести к изменению парадигмы в методах лечения, эволюционируя в сторону фармакотерапии, основанной на модуляции транскрипционного контроля.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136(2):215–233. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002>
2. 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;75(5):843–854. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y
3. Reinhart B.J., Slack F.J., Basson M. et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000;403(6772):901–906. DOI: 10.1038/35002607
4. Lagos-Quintana M., Rauhut R., Lendeckel W. et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*. 2001;294(5543):853–858. DOI: 10.1126/science.1064921
5. Lau N.C., Lim L.P., Weinstein E.G. et al. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 2001;294(5543):858–862. DOI: 10.1126/science.1065062
6. Lee R.C., Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 2001;294(5543):862–864. DOI: 10.1126/science.1065329
7. Homo sapiens miRNAs. miRBase. Available at: <http://www.mirbase.org> (accessed 18 July 2025).
8. Friedman R.C., Farh K.K.H., Burge C.B. et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009;19(1):92–105. DOI: 10.1101/gr.082701.108
9. Wang J., Chen J., Sen S. MicroRNA as biomarkers and diagnostics. *J Cell Physiol*. 2016;231(1):25–30. DOI: 10.1002/jcp.25056
10. Paul P., Chakraborty A., Sarkar D. et al. Interplay between miRNAs and human diseases. *J. Cell. Physiol*. 2018;233(3):2007–2018. DOI: 10.1002/jcp.25854
11. Deveci G., Capasso R., Ağagündüz D. Xeno-miRs and Circulating miRNAs as Novel Biomarkers in Certain Diseases. *Biologics*. 2023;3(1):1–10. DOI: 10.3390/biologics3010001
12. Tahamtan A., Samadzadeh S., Salimi V. et al. Editorial: miRNAs and inflammation: From biogenesis to therapeutic option. *Front. Immunol*. 2023;14:1296589. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1296589
13. Mori M.A., Ludwig R.G., Garcia-Martin R. et al. Extracellular miRNAs: From Biomarkers to Mediators of Physiology and Disease. *Cell Metab*. 2019;30(4):656–673. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.07.011
14. Hayes J., Peruzzi P.P., Lawler S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy. *Trends Mol Med*. 2014;20(8):460–469. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.06.005
15. Huang-Doran I., Zhang C.Y., Vidal-Puig A. Extracellular Vesicles: Novel Mediators of Cell Communication In Metabolic Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(1):3–18. DOI: 10.1016/j.tem.2016.10.003
16. Tan P.P.S., Hall D., Chilian W.M. et al. Exosomal microRNAs in the development of essential hypertension and its potential as biomarkers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(4):H1486–H1497. DOI: 10.1152/ajpheart.00888.2020
17. Wang X., Zhou Y., Gao Q. et al. The Role of Exosomal microRNAs and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3232869. DOI: 10.1155/2020/3232869
18. Mamalo A.S., Alivirdiloo V., Sadeghnejad A. et al. Potential roles of the exosome/microRNA axis in breast cancer. *Pathol Res Pract*. 2023;251:154845. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154845
19. Flowers E., Won G.Y., Fukuoka Y. MicroRNAs associated with exercise and diet: a systematic review. *Physiol Genomics*. 2015;47(1):1–11. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00095.2014
20. Casado-Bedmar M., Viennois E. MicroRNA and Gut Microbiota: Tiny but Mighty—Novel Insights into Their Cross-talk in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis and Therapeutics. *J Crohns Colitis*. 2022;16(6):992–1005. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab223
21. Sun P., Liu D.Z., Jickling G.C. et al. MicroRNA-based therapeutics in central nervous system injuries. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(7):1125–1148. DOI: 10.1177/0271678X18773871

22. Peng L., Sang H., Wei S. et al. circCUL2 regulates gastric cancer malignant transformation and cisplatin resistance by modulating autophagy activation via miR-142-3p/ROCK2. *Mol Cancer*. 2020;19(1):156. DOI: 10.1186/s12943-020-01270-x
23. Le M.T., Nguyen H.T., Nguyen X.H. et al. Regulation and therapeutic potentials of microRNAs to non-small cell lung cancer. *Heliyon*. 2023;9(11):e22080. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22080
24. Song Y., Wu Y., Xu L. et al. Caveolae-Mediated Endocytosis Drives Robust siRNA Delivery of Polymeric Nanoparticles to Macrophages. *ACS Nano*. 2021;15(5):8267–8282. DOI: 10.1021/acsnano.0c08596
25. Dexheimer PJ, Cochella L. MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:409. DOI: 10.3389/fcell.2020.00409
26. Treiber T., Treiber N., Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(1):5–20. DOI: 10.1038/s41580-018-0059-1
27. Bofil-De Ros X., Vang Ørom U.A. Recent progress in miRNA biogenesis and decay. *RNA Biol*. 2024;21(1):1–8. DOI: 10.1080/15476286.2023.2288741
28. Lee Y., Kim M., Han J. et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*. 2004;23(20):4051–4060. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600385
29. Borchert G.M., Lanier W., Davidson B.L. RNA polymerase III transcribes human microRNAs. *Nat Struct Mol Biol*. 2006;13(12):1097–1101. DOI: 10.1038/nsmb1167
30. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136(2):215–233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002
31. Helwak A., Kudla G., Dudnakova T. et al. 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
32. Vasudevan S., Tong Y., Steitz J.A. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science*. 2007;318(5858):1931–1934. DOI: 10.1126/science.1149460
33. Fabbri M., Paone A., Calore F. et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(31):E2110–2116. DOI: 10.1073/pnas.1209414109
34. Hu X., Yin G., Zhang Y. et al. Recent advances in the functional explorations of nuclear microRNAs. *Front Immunol*. 2023;14:1097491. Published 2023 Feb 22. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1097491
35. Gebert L.F.R., MacRae I.J. Regulation of microRNA function in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(1):21–37. DOI: 10.1038/s41580-018-0045-7
36. Garavelli S., De Rosa V., de Candia P. The Multifaceted Interface Between Cytokines and microRNAs: An Ancient Mechanism to Regulate the Good and the Bad of Inflammation. *Front Immunol*. 2018;9:3012. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03012
37. Song L., Wang X., Qu X. et al. Transcription Factor Specificity Protein 1 Regulates Inflammation and Fibrin Deposition in Nasal Polyps Via the Regulation of microRNA-125b and the Wnt/ β -catenin Signaling Pathway. *Inflammation*. 2022;45(3):1118–1132. DOI: 10.1007/s10753-021-01605-w
38. Zhang X.H., Zhang Y.N., Li H.B. et al. Overexpression of miR-125b, a novel regulator of innate immunity, in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(2):140–151. DOI: 10.1164/rccm.201103-0456OC
39. Li J., Qiu C.Y., Tao Y.J. et al. Epigenetic modifications in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Front Genet*. 2023;13:1089647. DOI: 10.3389/fgene.2022.1089647
40. Specjalski K., Jassem E. MicroRNAs: Potential Biomarkers and Targets of Therapy in Allergic Diseases? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019;67(4):213–223. DOI: 10.1007/s00005-019-00547-4
41. Gata A., Neagoe I.B., Leucuta D.C. et al. MicroRNAs: Potential Biomarkers of Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(3):550. DOI: 10.3390/medicina59030550
42. Du J., Lv H., Dou X. et al. Nuclear Factor κ B/MicroRNA-155 Upregulates the Expression Pattern of Cytokines in Regulating the Relapse of Chronic Sinusitis with Nasal Polyps and the Underlying Mechanism of Glucocorticoid. *Med Sci Monit*. 2020;26:e923618. DOI: 10.12659/MSM.923618
43. Silveira M.L.C., Tamashiro E., Santos A.R.D. et al. miRNA-205-5p can be related to T2-polarity in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Rhinology*. 2021;59(6):567–576. DOI: 10.4193/Rhin21.109
44. Qing X., Zhang Y., Peng Y. et al. Mir-142-3p Regulates Inflammatory Response by Contributing to Increased TNF- α in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(1):NP50–NP56. DOI: 10.1177/0145561319847972
45. Luo X.Q., Shao J.B., Xie R.D. et al. Micro RNA-19a interferes with IL-10 expression in peripheral dendritic cells of patients with nasal polyposis. *Oncotarget*. 2017;8(30):48915–48921. DOI: 10.18632/oncotarget.16555
46. Luan G., Wang M., Yuan J. et al. MicroRNA-21-5p promotes mucosal type 2 inflammation via regulating GLP1R/IL-33 signaling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1460–1475. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.05.030
47. Yang N., Cheng H., Mo Q. et al. miR-155-5p downregulation inhibits epithelial-to-mesenchymal transition by targeting SIRT1 in human nasal epithelial cells. *Mol Med Rep*. 2020;22(5):3695–3704. DOI: 10.3892/mmr.2020.11468
48. Li X., Li C., Zhu G. et al. TGF- β 1 Induces Epithelial-Mesenchymal Transition of Chronic Sinusitis with Nasal Polyps through MicroRNA-21. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(4):304–319. DOI: 10.1159/000497829
49. Liu Z., Sun C., Shi Y. et al. MiR-4454 in Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome (CARAS): Clinical significance and mechanistic insights into airway inflammation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2024;70(3):225–232. DOI: 10.14715/cmb/2024.70.3.34
50. Panganiban R.P., Wang Y., Howrylak J. et al. Circulating microRNAs as biomarkers in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1423–1432. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.029
51. Bao Y., Wang S., Gao Y. et al. MicroRNA-126 accelerates IgE-mediated mast cell degranulation associated with the PI3K/Akt signaling pathway by promoting Ca^{2+} influx. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2763–2769. DOI: 10.3892/etm.2018.6510
52. Mattes J., Collison A., Plank M. et al. Antagonism of microRNA-126 suppresses the effector function of TH2 cells and the development of allergic airways disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(44):18704–18709. DOI: 10.1073/pnas.0905063106
53. Malmhall C., Alawieh S., Lu Y. et al. MicroRNA-155 is essential for T(H)2-mediated allergen-induced eosinophilic inflammation in the lung. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1429–1438.e14387. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.008
54. Liu Q., Shen Y., Xiao Y. et al. Increased miR-124-3p alleviates type 2 inflammatory response in allergic rhinitis via IL-4Ra. *Inflamm Res*. 2022;71(10–11):1271–1282. DOI: 10.1007/s00011-022-01614-x
55. Long S., Zhang H. MIR-181A-5P Attenuates Ovalbumin-Induced Allergic Inflammation in Nasal Epithelial Cells by Targeting IL-33/P38 MAPK Pathway. *Clin Invest Med*. 2021;44(4):E31–E38. DOI: 10.25011/cim.v44i4.37327
56. Liu Y., Sha J., Meng C., Zhu D. The Role of Small Extracellular Vesicles and MicroRNAs in the Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis and Nasal Polyps. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:4428617. DOI: 10.1155/2022/4428617
57. Song J.-J., Kwon S.K., Cho C.G. et al. Microarray analysis of microRNA expression in LPS induced inflammation of human middle ear epithelial cells (HMEECs). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(5):648–651. DOI: 10.1016/j.ijporl.2011.02.001

58. Samuels T.L., Yan J., Khampang P. et al. Association of microRNA 146 with middle ear hyperplasia in pediatric otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;88:104–108. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.06.056
59. Quinn S.R., O'Neill L.A. A trio of microRNAs that control Toll-like receptor signalling. *Int Immunol.* 2011;23(7):421–425. DOI: 10.1093/intimm/dxr034
60. Zhang J., He J., Luo Y. et al. miR-210 regulates the inflammation of otitis media with effusion by inhibiting the expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α . *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;534:401–407. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.11.068
61. Friedland D.R., Eernisse R., Erbe C. et al. Cholesteatoma growth and proliferation: posttranscriptional regulation by microRNA-21. *Otol Neurotol.* 2009;30(7):998–1005. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3181b4e91
62. Chen X., Qin Z. Post-transcriptional regulation by microRNA-21 and let-7a microRNA in paediatric cholesteatoma. *J Int Med Res.* 2011;39(6):2110–2118. DOI: 10.1177/147323001103900607
63. Zhang W., Chen X., Qin Z. MicroRNA let-7a suppresses the growth and invasion of cholesteatoma keratinocytes. *Mol Med Rep.* 2015;11(3):2097–2103. DOI: 10.3892/mmr.2014.2971
64. Chen X., Li X., Qin Z. MicroRNA-21 promotes the proliferation and invasion of cholesteatoma keratinocytes. *Acta Otolaryngol.* 2016;136(12):1261–1266. DOI: 10.1080/00016489.2016.1202447
65. Li N., Qin Z.B. Inflammation-induced miR-802 promotes cell proliferation in cholesteatoma. *Biotechnol Lett.* 2014;36(9):1753–1759. DOI: 10.1007/s10529-014-1545-y
66. Si Y., Chen Y.B., Chen S.J. et al. TLR4 drives the pathogenesis of acquired cholesteatoma by promoting local inflammation and bone destruction. *Sci Rep.* 2015;5:16683. DOI: 10.1038/srep16683
67. Gong N., Zhu W., Xu R. et al. Keratinocytes-derived exosomal miRNA regulates osteoclast differentiation in middle ear cholesteatoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;525(2):341–347. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.058
68. Xie S., Liu X., Pan Z. et al. Microarray Analysis of Differentially-expressed MicroRNAs in Acquired Middle Ear Cholesteatoma. *Int J Med Sci.* 2018;15(13):1547–1554. DOI: 10.7150/ijms.26329