

УДК 577.218

## НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В РЕГУЛЯЦИЮ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ, КАК ВОЗМОЖНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

© 2024 г. г. Л. В. Топчиева\*, @, И. В. Курбатова\*, О. П. Дуданова\*\*,  
А. В. Васильева\*, Г. А. Жулай\*

\*Институт биологии — обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Федерального исследовательского центра “Карельский научный центр Российской академии наук”,  
ул. Пушкинская, 11, г. Петрозаводск, 198910 Россия

\*\*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
“Петрозаводский государственный университет”, ул. Ленина, 33, г. Петрозаводск, 185910 Россия  
@E-mail: topchieva67@mail.ru

Поступила в редакцию 10.11.2023 г.

После доработки 09.02.2024 г.

Принята к публикации 09.02.2024 г.

Изложены современные представления о роли некодирующих РНК в регуляции сигнальных путей, контролирующих накопление липидов и развитие воспаления при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Рассмотрен вклад рецепторов активации пролиферации пероксисом (PPAR) в изменение липидного обмена и формирование липотоксичности, как триггерных механизмов НАЖБП. Показана роль TGF $\beta$ , TNF $\alpha$ /NF- $\kappa$ B, IL-6/JAK/STAT3 сигнальных путей в активации звездчатых клеток, фиброгенезе печени и прогрессировании НАЖБП. Анализ данных литературы позволил выявить ряд микроРНК и длинных некодирующих РНК (днРНК), экспрессия которых может быть связана с регуляцией этих сигнальных путей при данном заболевании. Вероятно, они могут иметь прогностическое значение для дифференциации клинических форм, тяжести НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, некодирующие РНК, сигнальные пути  
**DOI:** 10.31857/S1026347024050023, **EDN:** ulvknD

Развитие патологического процесса в организме человека и животных можно рассматривать как снижение их адаптационных возможностей, которые, в свою очередь, определяются как генетическими, так и эпигенетическими факторами и реализуются на уровне экспрессии генов. Некодирующие РНК играют важную роль в регуляции экспрессии генов, модулируя активность хроматина и уровень мРНК, участвуя в альтернативном сплайсинге. Изменение их количества связано с риском развития большого ряда заболеваний, в том числе и заболеваний печени (Bu *et al.*, 2020; He *et al.*, 2020; Rohilla *et al.* 2022; Zeng *et al.*, 2023). Таким образом, некодирующие РНК могут выступать как терапевтические мишени, а их уровень служить в качестве биомаркеров развития патологических процессов в организме.

Важной составляющей эффективной терапии заболеваний внутренних органов является точная диагностика, основывающаяся не только

на результатах с использованием инструментальных, но и биохимических и молекулярно-генетических методов исследования. Это касается и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая представляет собой широко распространенное хроническое, медленно прогрессирующее метаболическое мультифакториальное заболевание. НАЖБП характеризуется избыточным (>5%) накоплением липидов в печени, с развитием инсулинорезистентности, воспаления и фиброза, и отличается стадийностью течения от стеатоза к стеатогепатиту и циррозу печени. Согласно данным стадиям, выделяют ряд клинико-морфологических форм НАЖБП: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) (с фиброзом или без) и цирроз печени (ЦП) (Лазебник и др., 2021; Powell *et al.*, 2021).

Стеатоз печени является ранней формой НАЖБП и характеризуется доброкачественным клиническим течением. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляет собой воспалительную

инфильтрацию паренхимы и стромы печени с наличием балонной дистрофии гепатоцитов и очаговых некрозов. НАСГ является промежуточным и центральным звеном среди последовательных стадий одного патологического процесса (неалкогольного стеатоза и неалкогольного стеатофиброза). Эта клиничко-морфологическая форма НАЖБП отличается прогрессирующим течением с возможным развитием ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Уровень смертности среди больных НАЖБП выше, чем в популяции, не только из-за повреждения органа-мишени, но и в связи с сердечно-сосудистыми событиями и онкопатологией (Маевская и др., 2022).

Ключевыми проблемами диагностики НАЖБП являются дифференциация НАСГ от простого стеатоза и выявление фиброза печени. Золотым стандартом решения данных проблем считается биопсия печени, но она имеет серьезные ограничения, которые включают: инвазивность, риск потенциально опасных для жизни осложнений, плохая переносимость, высокая стоимость. Поиск малоинвазивных, высокоспецифических и экономически эффективных биомаркеров НАЖБП является ключевой задачей в диагностике, определении стадии прогрессирования и длительном мониторинге этого заболевания.

В качестве биомаркеров прогрессирования НАЖБП и тяжести данного заболевания могут выступать эндогенные циркулирующие микроРНК (Baffy, 2015; Dongiovanni *et al.*, 2018). Несмотря на активность РНКаз в клетках и неклеточном пространстве, эти молекулы стабильны. Циркулирующие микроРНК могут быть связаны с различными белками и липопротеинами и транспортироваться внутри внеклеточных везикул. МикроРНК регулируют экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Как правило, микроРНК комплементарно связываются с 3'-нетранслируемой областью мРНК (3'НТО) генов-мишеней, что приводит к деградации мРНК или репрессии трансляции (Bartel, 2009). Некоторые микроРНК, напротив, могут стабилизировать мРНК или способствовать трансляции путем связывания с 5'НТО мРНК. МикроРНК могут участвовать в метилировании ДНК через модулирование DNMT (ДНК-метилтрансферазы) напрямую или опосредованно (Tao *et al.*, 2021). Так, мРНК генов *DNMT3a* и *DNMT3b* являются мишенью для микроРНК-125b, 143, 92b, а микроРНК-148a/микроРНК-152 нацелены на мРНК гена *DNMT1* (Tao *et al.*, 2021). МикроРНК также могут влиять на содержание ТЕТ белков (белки, окисляющие 5-метилцитозин в 5-гидроксиметилцитозин) и, соответственно, уровень деметилирования ДНК и экспрессию генов (Lin *et al.*, 2014). Так, оказалось, что экспрессия гена *TET1*, который может функционировать как супрессор опухоли, снижена при ГЦК. Транскрипты

этого гена являются мишенью для микроРНК-29b (Lin *et al.*, 2014).

Экспрессия микроРНК-122, микроРНК-34a и микроРНК-16 значительно выше у пациентов с НАЖБП и коррелирует с тяжестью заболевания (Cermelli *et al.*, 2011). Интересно, что уровень микроРНК-122 у мышей с экспериментально вызванным стеатозом повышался при отсутствии изменений АЛТ в сыворотке, что позволяет предположить, что уровни микроРНК-122 в сыворотке могут фактически служить биомаркером для обнаружения ранней стадии НАЖБП (Yamada *et al.*, 2015).

Другие молекулы, которые потенциально могут иметь прогностическое и клиническое значение при НАЖБП – длинные некодирующие РНК (днРНК). Уровень экспрессии днРНК у человека имеет клеточную и тканевую специфичность (Rohilla *et al.*, 2022). ДнРНК включают разнообразный класс РНК, а именно длинные межгенные РНК (lincRNA), энхансерные РНК (eRNAs) и смысловые или антисмысловые транскрипты (AS) (Rohilla *et al.*, 2022). Они выполняют различные функции, включая регуляцию транскрипции в цис- или транс-положении, формирование/организацию ядерного домена, регуляцию функции и стабильности белка, уровня микроРНК через их связывание или, по-другому, «спонжирования» (конкурентные РНК). Они могут кодировать малые белки или пептиды. Использование метода Microarray позволило выявить вовлечение 3111 днРНК (1915 с повышенной экспрессией и 1196 с пониженной экспрессией) в патогенез НАЖБП у мышей (Ye *et al.*, 2021a). Обнаружены различия в уровне днРНК между контрольной группой мышей и животными с экспериментально вызванным НАСГ. Выявлены 1394 днРНК с повышенной экспрессией и 1283 днРНК со сниженным уровнем экспрессии. Были также выявлены отличия между группами НАСГ и НАЖБП: обнаружено 1513 днРНК с увеличением и 1824 днРНК с понижением их количества. В настоящее время опубликованы многочисленные обзоры, посвященные роли днРНК в этиологии и патогенезе заболеваний печени (Bu *et al.*, 2020; He *et al.*, 2020; Rohilla *et al.*, 2022; Zeng *et al.*, 2023).

Представляет особый интерес поиск некодирующих РНК, уровень которых ассоциирован со степенью фиброза, что могло бы помочь в прогнозировании исхода заболевания. Формирование фиброза печени в основном обусловлено активацией звездчатых клеток печени (ЗКП) и дисбалансом производства и деградации внеклеточного матрикса (ВКМ) (Циммерман, 2017). Leti и соавторы (Leti *et al.*, 2017) идентифицировали изменение профиля экспрессии 4057 длинных некодирующих РНК в тканях печени пациентов НАСГ, имеющих гистологические признаки развитого фиброза печени по сравнению с пациентами без признаков фиброза и лобулярного воспаления. У пациентов

и у экспериментальных животных с НАСГ при фиброзе наблюдается изменение экспрессии днРНК GAS5 (growth arrest-specific transcript) (Yu, *et al.*, 2015a; Han *et al.*, 2020) H19 (Di Mauro *et al.*, 2021), HULC (highly upregulated in liver cancer) (Shen *et al.*, 2019), HOTAIR (Homeobox (HOX) transcript antisense RNA) (Yu *et al.*, 2017; Wu *et al.*, 2023), MALAT1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1) (Shu *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2022), NEAT1 (nuclear enriched abundant transcript 1) (Wang *et al.*, 2021a), MEG3 (maternally expressed gene 3) (Qin *et al.*, 2021). Транскрипт 5, специфичный для остановки роста (GAS5), действует как важный медиатор в контроле клеточной пролиферации и роста. Сведения о роли этой днРНК в фиброгенезе печени противоречивы. Так, показано, что экспрессия GAS5 снижена в образцах фиброзной печени мышей, крыс и человека, а также в активированных звездчатых клетках печени (Yu *et al.*, 2015a). Сверхэкспрессия GAS5 подавляла активацию первичных ЗКП *in vitro* и уменьшала накопление коллагена в фиброзных тканях печени *in vivo* (Yu *et al.*, 2015a). GAS5 является мишенью для микроРНК-222, в то же время микроРНК-222 может ингибировать экспрессию GAS5, связываясь с ней напрямую. Усиление экспрессии GAS5, которая функционирует в качестве конкурирующей эндогенной РНК для микроРНК-222, способствует повышению уровня белка p27, ингибируя тем самым активацию и пролиферацию ЗКП. В то же время имеются данные о том, что уровень экспрессии GAS5 в плазме пациентов с НАЖБП может повышаться или снижаться у пациентов с разной стадией фиброза (Han *et al.*, 2020). У пациентов с F3 стадией количество этой днРНК было значимо выше, чем у пациентов с F2 и F4 стадиями фиброза и циррозом печени. При этом, содержание GAS5 в плазме крови и в печени не зависело от тяжести НАСГ (тяжелая и нетяжелая форма согласно оценке активности НАЖБП (NAS). В плазме крови пациентов с фиброзом печени по сравнению со здоровыми индивидами обнаружено снижение уровня MEG3 (Qin *et al.*, 2021). Как оказалось, уровень этой днРНК отрицательно коррелирует со степенью фиброза. Повышенная экспрессия MEG3 в клетках LX-2 (звездчатые клетки человека) способствует снижению активации звездчатых клеток. Данная днРНК «спонжирует» участвующую в регуляции PPAR $\gamma$  (гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом) микроРНК-145. MEG3 может ингибировать активацию звездчатых клеток печени и ускорять реверсию фиброза печени также путем нацеливания на ген *NLRC5*, кодирующий NOD-подобный рецептор C5 (Wu *et al.*, 2021). *NLRC5* является высококонсервативным членом семейства цитоплазматических рецепторов NLR, участвует в воспалении и иммунных реакциях, регулируя различные сигнальные пути, такие как NF- $\kappa$ B (ядерный фактор каппа B), активация которого

усиливает воспалительные реакции и фиброз печени (Zhang *et al.*, 2019a). Со степенью фиброза положительно коррелирует плазменный уровень днРНК MALAT1 (Wang *et al.*, 2022).

Прогрессирование фиброза также связано с нарушением регуляции экспрессии микроРНК. Экспрессия микроРНК-21, микроРНК-222, микроРНК-221, микроРНК-199a и микроРНК-17-5p усиливается при активации ЗКП (Ogawa *et al.*, 2012; Lino Cardenas *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2013; Yu *et al.*, 2015b). В тканях печени больных НАЖБП с фиброзом (F3-F4) наблюдается сверхрегуляция уровней микроРНК-182, -31, -183, -224, -150, -200a, -92b (Leti *et al.*, 2015). В то же время, экспрессия микроРНК-590, -378i, -17, -219a у этих пациентов снижена по сравнению с больными НАЖБП без признаков фиброза. Также при прогрессировании фиброза печени выявлено снижение уровня микроРНК-19b, микроРНК-15b, микроРНК-16, микроРНК-150 и микроРНК-29a/b (Guo *et al.*, 2009; Estep *et al.*, 2010; Lakner *et al.*, 2012; Zheng *et al.*, 2014).

Предпринимаются попытки связать клинические показатели при НАЖБП с уровнем не отдельных некодирующих РНК, а в комплексе, что обусловлено их регуляторными функциями. Так, в работе Albadawy и соавторов была предпринята попытка оценки экспрессии панели циркулирующих РНК при НАЖБП/НАСГ без подозрения на прогрессирующий и с подозрением на прогрессирующий фиброз (Albadawy *et al.*, 2021a). Обнаружено усиление экспрессии РНК, регулирующих эндотелин 1, в группе пациентов с НАЖБП/НАСГ по сравнению со здоровыми людьми. Авторы предложили использовать панель РНК *EDN1/TNF/MAPK3/EP300/hsa-miR-6888-5p/lncRNARABGAP1L-DT-206* в качестве маркеров НАЖБП/НАСГ, а также для разграничения НАЖБП/НАСГ (F1, F2) от поздних стадий фиброза (F3, F4) (Albadawy *et al.*, 2021a). Эта же группа авторов (Albadawy *et al.*, 2021b) предложила использовать и другую панель РНК *HSPD1/MMP14/ITGB1/miR-6881-5P/Lnc-SPARCL1-1:2*, связанную с регуляцией мРНК гена белка теплового шока HSPD1 (или иначе HSP60), который представляет собой хорошо охарактеризованный митохондриальный шаперон. Его основные функции заключаются в сохранении целостности клеточных белков. HSPD1 действует как важный регулятор продукции цитокинов и взаимодействует с регуляторным фактором интерферона 3 (IRF3), который играет роль в регуляции сигнального пути NLR и IFN- $\beta$ . Экспрессия мРНК HSPD1 у пациентов с НАСГ отличалась от экспрессии у здоровых людей. Также обнаружены различия в уровне транскриптов этого гена у пациентов с НАЖБП без стеатоза, с простым стеатозом и НАСГ (Albadawy *et al.*, 2021b). Содержание транскриптов HSP60 регулируется днРНК SPARCL1-1:2 и микроРНК 6881-5p.

*Сигнальные пути,  
опосредованные активацией PPAR*

В основе патогенеза НАЖБП лежит воспаление, цитотоксическое действие избытка свободных жирных кислот и их метаболитов, формирование инсулинорезистентности. Липотоксичность, как один из триггерных факторов патогенеза НАЖБП, связана с активацией рецепторов активатора пролиферации пероксисом (PPAR) – PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$ , PPAR $\gamma$ . Они представляют собой ядерные рецепторы гормонов, регулирующие обмен углеводов и липидов, гомеостаз глюкозы. Свои функции PPAR выполняют посредством контроля экспрессии генов, кодирующих белки, связанные с окислением жирных кислот, такие как среднепечочная ацил-КоА-дегидрогеназа и карнитинпальмитоилтрансфераза-1 (Puengel *et al.*, 2022). Рецепторы активатора пролиферации пероксисом присутствуют в иммунных и паренхиматозных клетках печени (гепатоцитах, ЗКП, макрофагах, дендритных клетках и Т-клетках), активируются при избыточном накоплении липидов и желчных кислот. Активность PPAR $\alpha$  связана с высокой способностью к окислению жирных кислот в клетках различных тканей организма. PPAR $\alpha$  может регулировать выработку жира в печени посредством активации белка 1c, связывающего регуляторный элемент стерола (SREBP1c), или косвенно координируя его через сигнальный путь LXR (X-рецепторы печени). В обзорной статье Puengel и соавторов приводятся данные литературы, свидетельствующие о том, что активация PPAR $\alpha$  происходит уже на ранних стадиях НАЖБП, а экспрессия гена PPAR $\alpha$  в печени коррелирует с тяжестью и ответом на лечение пациентов с НАСГ (Puengel *et al.*, 2022). PPAR $\alpha$  преимущественно участвует в повышении уровня экспрессии генов печени, связанных с глюконео- и кетогенезом, митохондриальным и пероксисомальным  $\beta$ -окислением, а также связыванием и транспортировкой жирных кислот (Gross *et al.*, 2017). Таким образом, активность сигнального пути PPAR $\alpha$  связана с защитой клеток печени от избытка липидов и ЖК. Помимо своих противовоспалительных свойств, PPAR $\alpha$  также играет важную роль в защите печени путем регуляции фактора роста фибробластов 21 (FGF21). FGF21 может улучшить системную чувствительность к инсулину и замедлить фиброз печени. PPAR $\beta/\delta$  способствует  $\beta$ -окислению жирных кислот во внепеченочных тканях, преимущественно экспрессируется в жировой ткани, действуя как сенситизатор инсулина, и предотвращает накопление жира путем индукции образования триглицеридов свободных жирных кислот (Fuchs *et al.*, 2016). В печени PPAR  $\beta/\delta$  экспрессируется в гепатоцитах, ЗКП и клетках Купфера, таким образом участвуя в регуляции воспаления и фиброгенеза при

НАСГ (Staels *et al.*, 2013). Активация PPAR $\beta/\delta$  играет роль в гепатопротекции через ряд механизмов, например, посредством ингибирования SREBP1c, регуляции рецепторов липопротеинов низкой плотности (Puengel *et al.*, 2022).

Описаны две изоформы PPAR $\gamma$ , PPAR $\gamma$ 1 и PPAR $\gamma$ 2, транслируемые с четырех альтернативно сплайсируемых мРНК гена PPAR $\gamma$  (Zaiou *et al.*, 2023). Изоформа PPAR $\gamma$ 1 экспрессируется в печени и других тканях, тогда как изоформа PPAR $\gamma$ 2 экспрессируется исключительно в жировой ткани, где она регулирует адипогенез и липогенез. PPAR $\gamma$  регулирует множество процессов в гепатоцитах, резидентных макрофагах печени (клетках Купфера) и звездчатых клетках печени (Skat-Rørdam *et al.*, 2019). При НАСГ повреждение печени, вызванное избытком липидов и гибелью гепатоцитов, запускает активацию клеток Купфера, что приводит к секреции ими провоспалительных цитокинов и хемокинов и усилению рекрутирования моноцитов из кровотока (Wang and Gao, 2021). Активация ЗКП способствует процессам фиброгенеза (Циммерман, 2017). Следовательно, PPAR $\gamma$  может играть значительную роль в патогенезе НАЖБП. Об этом свидетельствуют факты увеличения экспрессии гена PPAR $\gamma$  в печени у пациентов с НАЖБП (Pettinelli, Videla, 2011). Патогенетическая или, напротив, защитная роль активации этого рецептора, по-видимому, определяется типом клеток печени, в которых он экспрессируется (Lee *et al.*, 2023). В гепатоцитах PPAR $\gamma$  активируется поступающими жирными кислотами и накопленными липидами и может опосредовать индукцию стеатогенных механизмов, способствуя усилению продукции «молекул опасности» (DAMP) для активации других (непаренхиматозных) клеток печени. В гепатоцитах PPAR $\gamma$  способствует усилению экспрессии генов ADIPOQ (адипонектин), FSP27 (белок липидных капель), CD36 (белок семейства В скэвенджер-рецепторов), LOC112043943 (ацил-КоА дельта(9)десатуразы) и других ферментов синтеза жирных кислот, способствуя адипогенной трансформации гепатоцитов (Yu *et al.*, 2003). PPAR $\gamma$  может регулировать активность ЗКП, процессы эпителиально-мезенхимального перехода и фиброгенеза печени (Morán-Salvador *et al.*, 2013). Показано, что у мышей с делецией гена Pparg в макрофагах и ЗКП наблюдались более выраженные симптомы воспаления и фиброза печени, что предполагает противовоспалительные и антифиброзные свойства этого ядерного рецептора в непаренхиматозных клетках печени (Morán-Salvador *et al.*, 2013). Полученные к настоящему моменту данные свидетельствуют о том, что усиление экспрессии Pparg способствует накоплению липидов в печени, синтезу и поглощению ЖК. Так, нокаут PPAR $\gamma$  предотвращал развитие стеатоза у мышей, получавших питание с высоким содержанием жиров, а также у мышей дефицитных

по лептину (Morán-Salvador *et al.*, 2011; Qin *et al.*, 2020). С другой стороны, активация PPAR $\gamma$  в макрофагах способствует переключению противовоспалительного фенотипа за счет повышения регуляции генов *MRC1* (*CD206*) (маннозный рецептор) и *CD163* (скавенджер-рецептор), ингибированию секреции провоспалительных факторов (Zizzo, Cohen, 2015).

В регуляции экспрессии гена *PPARG* при НАЖБП участвуют некодирующие РНК (табл. 1). К настоящему моменту опубликованы обзорные

статьи, посвященные роли эпигенетических механизмов в модулировании уровня транскриптов этого гена (Skat-Rørdam *et al.*, 2019; Zaiou, 2023). Выявлен ряд микроРНК, взаимодействующих с мРНК гена *PPARG* и способствующих снижению ее уровня при НАЖБП. МикроРНК-27а и микроРНК-27в нацелены на 3'НТО мРНК *PPARG* (Kim *et al.*, 2010; Zhu *et al.*, 2018). Оказалось, усиление экспрессии микроРНК-34а и микроРНК-34с способствует активации ЗКП путем нацеливания

**Таблица 1.** Некодирующие РНК, вовлеченные в регуляцию сигнальных путей при НАЖБП и фиброзе печени

Некодирующая РНК	Мишень	Функции	Ссылка
Сигнальные пути, опосредованные активацией PPAR			
МикроРНК27а и микроРНК27в	Нацелены на 3'НТО мРНК <i>PPAR<math>\gamma</math></i>	Взаимодействуют с мРНК гена <i>PPAR<math>\gamma</math></i> и способствуют снижению ее уровня при НАЖБП	Kim <i>et al.</i> , 2010
МикроРНК-34а и микроРНК-34с	мРНК гена <i>PPAR<math>\gamma</math></i>	Усиление экспрессии способствует активации ЗКП	Li <i>et al.</i> , 2015
МикроРНК-30а-3р	мРНК <i>PPARA</i>	Сверхэкспрессия способствует повышению содержания липидных капель и триглицеридов	Wang <i>et al.</i> , 2020
МикроРНК-3666	мРНК <i>PPARG</i>	Усиление экспрессии в гепатоцитах может способствовать ослаблению признаков стеатоза	Mittal <i>et al.</i> , 2020
ДнРНК MEG3,	МикроРНК-145	Участвует в регуляции активности PPAR $\gamma$	Qin <i>et al.</i> , 2021
ДнРНК HС	микроРНК-130-3р/ PPAR	Регулирует накопление липидных капель в печени	Lan <i>et al.</i> , 2019
ДнРНК H19	МикроРНК130а/ PPAR	Сверхэкспрессия стеатозу посредством усиления накопления липидов в печени и липогенеза	Liu <i>et al.</i> , 2019
TGF $\beta$ сигнальный путь			
ДнРНК PCAT6	микроРНК-185-5р	Активирует путь TGF $\beta$	Zhu <i>et al.</i> , 2020
ДнРНК NEAT1	МикроРНК-339-5р, микроРНК-139-5р	модулирует активность TGF $\beta$ сигнального пути, может вовлекаться в процессы фиброгенеза печени, регулируя $\beta$ -катенин/SOX9/TGF $\beta$ 1 сигнальный путь, может непосредственно подавлять экспрессию микроРНК-139-5р, способствуя активации ЗКП и усугубляя фиброз печени	Zhang <i>et al.</i> , 2019b; Wang <i>et al.</i> , 2021a
ДнРНК LFAR1	Smad 2/3	Lnc-LFAR1 способствует связыванию Smad2/3 с TGF $\beta$ R1 и его фосфорилированию в цитоплазме. Lnc-LFAR1 связывается непосредственно с Smad2/3 и способствует транскрипции <i>TGF<math>\beta</math></i> , <i>SMAD2</i> , <i>SMAD3</i> , <i>NOTCH2</i> и <i>NOTCH3</i> , что, в свою очередь, приводит к образованию TGF $\beta$ .	Zhang <i>et al.</i> , 2017
ДнРНК MALAT1	МикроРНК-125b, микроРНК-203а	Конкурирующая эндогенная РНК (ceRNA), взаимодействующая с микроРНК-125b и микроРНК-203а, которые были идентифицированы как два новых отрицательных регулятора передачи сигналов TGF $\beta$	Zhang <i>et al.</i> , 2020

Продолжение таблицы 1

Некодирующая РНК	Мишень	Функции	Ссылка
ДнРНК НОТТIP	МикроРНК-148a	Негативно регулирует экспрессию микроРНК-148a в ЗКП мышей	Li <i>et al.</i> , 2018
ДнРНК LINC00663	Hsa-miR-3916	Регулирует ЭМП и миграцию LX-2 клеток, регулирует процессы фиброгенеза через конкурентное связывание («спожирание») Hsa-miR-3916.	Chu <i>et al.</i> , 2023
МикроРНК-101	<i>TβRI, KLF6</i>	Супрессор передачи сигналов TGFβ	Tu <i>et al.</i> , 2014
МикроРНК-130a-3p	<i>TGFBR1, TGFBR2</i>	Отрицательная регуляция активации и пролиферации звездчатых клеток печени при прогрессировании неалкогольного стеатогепатита путем прямого действия на гены-мишени <i>TGFBR1</i> и <i>TGFBR2</i> (кодирующие рецепторы TGFβ) через сигнальный путь TGFβ/SMAD	Wang <i>et al.</i> , 2017
МикроРНК-125b, микроРНК-203a	<i>TGFBR1</i> и <i>TGFBR2</i>	Отрицательная регуляция передачи сигналов TGFβ	Zhang <i>et al.</i> , 2020
МикроРНК-148a	<i>TGFBR1</i> и <i>TGFBR2</i>	Негативное влияние на активацию ЗКП путем нацеливания на <i>TGFBR1</i> и <i>TGFBR2</i> .	Li <i>et al.</i> , 2018
Hsa-miR-3916	SF2	Участвует в контроле альтернативного сплайсинга пре-мРНК <i>FN</i> (фибронектина) через связывание с фактором сплайсинга 2 (SF2). При альтернативном сплайсинге пре-мРНК <i>FN</i> образуются такие варианты, как дополнительный домен A-FN (EDA-FN), который имеет решающее значение при фиброзе	Mòdol <i>et al.</i> , 2015
МикроРНК-139-5p	<i>CTNNB1</i> ,	Способствует активации ЗКП и усугубляя фиброз печени	Wang <i>et al.</i> , 2021a
МикроРНК-34a	<i>TGIF2</i>	Регуляция TGFβ1 сигнального пути, усиление процессов ЭМП и повышение уровня маркеров фиброза, активирует рецептор трансформирующего фактора роста-бета типа 1 (TβR1), TGFβ1 и p-smad2/3, способствует усилению продукции воспалительных цитокинов IL-6 и IL-17	Pan <i>et al.</i> , 2021
Сигнальный путь TNFα /NF-κB			
МикроРНК-378	<i>Prkag2</i>	Усиление экспрессии микроРНК-378 способствует снижению уровня транскриптов гена <i>Prkag2</i> , кодирующего АМР активированную протеин киназу γ2 (АМРКγ2), снижению деацетилазной активности сиртуина, повышению активности NF-κB и усилению экспрессии гена <i>TNF</i> .	Zhang <i>et al.</i> , 2019c
ДнРНК-gm9795	<i>IRE1α, BIP</i>	Способствует воспалительной реакции при НАСГ, активируя экспрессию генов, кодирующих маркерные белки стресса эндоплазматического ретикулума <i>IRE1α</i> , <i>BIP</i> и экспрессию генов провоспалительных цитокинов через пути NF-κB и JNK	Ye <i>et al.</i> , 2021a

Некодирующая РНК	Мишень	Функции	Ссылка
MALAT1	МикроРНК-181a	MALAT1 модулирует активацию звездчатых клеток печени посредством регуляции оси микроРНК-181a/TLR4/NF- $\kappa$ B, тем самым способствуя развитию фиброза печени	Wang <i>et al.</i> , 2021b
ДнРНК TNF	<i>A20, NFKBIA</i>	Нокаут lncTNF в клетках HepG2 снижает активность транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и подавляет экспрессию генов-мишеней <i>A20</i> и <i>NFKBIA</i>	Atanasovska <i>et al.</i> , 2021
МикроРНК-125b	<i>TNFAIP3</i>	Сверхэкспрессия микроРНК-125b способствует усилению процессов фосфорилирования I $\kappa$ B $\alpha$ и p65 и секреции воспалительных факторов, также способствует NF- $\kappa$ B-опосредованному воспалительному ответу при НАЖБП путем прямого нацеливания на ген <i>TNFAIP3</i> , кодирующий фактор некроза опухоли альфа-индуцированный белок 3 или <i>A20</i>	Zhang <i>et al.</i> , 2021
МикроРНК-155	<i>C/EBP<math>\beta</math></i> и <i>SOCS1</i>	Экспериментально подтверждены мишени <i>C/EBP<math>\beta</math></i> и <i>SOCS1</i> . Дефицит микроРНК-155 у нокаутных мышей ослаблял стеатоз и фиброз печени, вызванные диетой с дефицитом метионина-холина, без уменьшения воспаления	Faraoni <i>et al.</i> , 2009; Csak <i>et al.</i> , 2015
IL-6/JAK/STAT3 сигнальный путь			
МикроРНК-200a-3p	мРНК гена <i>STAT3</i>	Повышенная экспрессия может способствовать снижению уровня мРНК гена <i>STAT3</i> и, вероятно, активности IL-6/JAK/STAT3 сигнального пути	Ye <i>et al.</i> , 2021b
МикроРНК-148.	мРНК гена <i>KLF6</i>	Способна снижать соотношение про- и противовоспалительных макрофагов печени, и таким образом, способствовать снижению фибротических процессов в этом органе	Tian <i>et al.</i> , 2022
МикроРНК-21	PPARA	Является частью регуляторной сети, которая модулирует фиброгенез печени, участвует в активации воспаления печени (или НАСГ) за счет увеличения экспрессии генов провоспалительных белков через сигнальный путь STAT3, через сигнальные пути TGF $\beta$ /Smad3/Smad7 вызывает активацию звездчатых клеток (HSC), отложение коллагена и фиброз печени, повышенный уровень экспрессии микроРНК-21 связывают с развитием стеатоза	Qian <i>et al.</i> , 2015; Belloni <i>et al.</i> , 2018; Lai <i>et al.</i> , 2021

на мРНК гена *PPARG*. Таким образом, члены семейства микроРНК-34 могут участвовать в фиброзе печени через пути PPAR (Li *et al.*, 2015). Усиление экспрессии микроРНК-30a-3p в гепатоцитах может способствовать накоплению липидных капель

и триглицеридов (Wang *et al.*, 2020). мРНК PPARA является мишенью для микроРНК-30a-3p. Напротив, повышение уровня микроРНК-3666 ослабляет признаки стеатоза путем нацеливания на мРНК *PPARG* (Mittal *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020).

Важную роль в регуляции метаболизма триглицеридов, холестерина и липопротеинов при НАЖБП играют днРНК. Выявлены днРНК, взаимодействующие с PPAR. Как уже было указано выше, в регуляции активности PPAR $\gamma$  участвует днРНК MEG3, контролирующая уровень микроРНК-145 (Qin *et al.*, 2021). ДнРНК из гепатоцитов lnc-HC участвует в накоплении липидных капель в печени через путь микроРНК-130-3p/PPAR (Lan *et al.*, 2019). Как показано в экспериментах с мышами, находившимися на высокожировой диете, и гепатоцитами, обработанными раствором свободных жирных кислот, сверхэкспрессия днРНК H19 способствует стеатозу посредством усиления накопления липидов в печени и липогенеза через ось микроРНК130a/PPAR (Liu *et al.*, 2019). В регуляции активности PPAR участвует днРНК-активатор стероидных рецепторов РНК (SRA) (Xu *et al.*, 2010). Как оказалось, при НАЖБП активируется консервативный сигнальный путь Hedgehog (Hh) (Guy *et al.*, 2012; Kwon *et al.*, 2016), играющий важную роль в метаболизме липидов в печени и связанных с ним заболеваниях посредством прямой регуляции ранее не охарактеризованной днРНК, называемой длинной некодирующей РНК, индуцированной передачей сигналов Hedgehog (Hilnc) (Jiang *et al.*, 2021). Ингибирование сигнального пути Hh переводит миофибробласты в состояние покоя, тем самым снижая содержание их в печени и ослабляя фиброз (El-Agroudy *et al.*, 2016). Было обнаружено, что Hilnc контролирует стабильность мРНК PPAR путем прямого взаимодействия с IGF22BP2 (белок 2, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2). Таким образом, микроРНК и днРНК, контролируемые уровнем транскриптов гена PPAR, могут быть вовлечены не только в регуляцию накопления липидов и жиров в гепатоцитах (как триггерного фактора стеатоза), но и фиброгенеза при НАЖБП.

В прогрессировании неалкогольного стеатогепатита (от стеатоза до фиброза и цирроза печени) важную роль играет воспаление, которое реализуется за счет активации резидентных иммунных клеток печени, в частности клеток Купфера, и усиления миграции в ткани органа дендритных клеток, нейтрофилов, активированных Т-лимфоцитов. Цитокины опосредуют ответ клеток на воспаление, запуская сигнальный каскад, направленный на активацию транскрипционных факторов, регулирующих рост, пролиферацию, дифференцировку и выживание гепатоцитов. Среди наиболее важных сигнальных путей, контролируемых процессы воспаления печени, эпителиально-мезенхимального перехода, выживания или повреждения гепатоцитов – TGF $\beta$ , IL-6/JAK/STAT3 и TNF/TNFR сигнальные пути. Активность сигнальных путей при воспалении определяется также эпигенетическими факторами. В настоящее время имеется экспериментальный

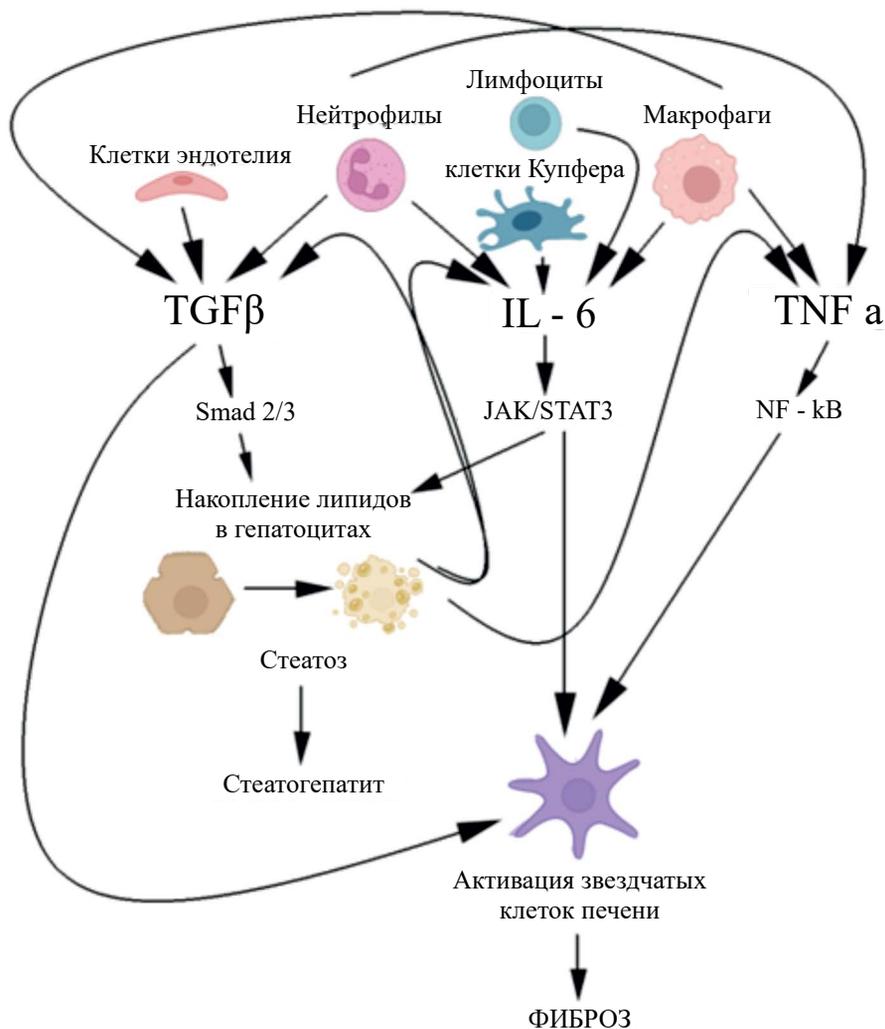
материал, свидетельствующий о вовлечении некодирующих РНК в регуляцию экспрессии генов, контролируемых воспалением, фиброз и цирроз печени, в том числе TGF $\beta$ , IL-6/JAK/STAT3 и TNF $\alpha$ /TNFR сигнальные пути (рис. 1, табл. 1).

### *TGF $\beta$ сигнальный путь*

Звездчатые клетки печени, гепатоциты и некоторые другие клетки подвергаются эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) в ответ на повреждение печени и воспалительные стимулы, что способствует отложению внеклеточного матрикса (ВКМ) и развитию фиброза. Так, показано, что обработка сфероидов на основе клеток печени человека HepG2/C3A растворами олеиновой и пальмитиновой кислот индуцировала процессы, характерные при НАЖБП (накопление внутриклеточных липидов и повышение содержания АТФ) (Frandsen *et al.*, 2022). При этом отмечена активация транскрипции генов, кодирующих белковые факторы ЭМП (Frandsen *et al.*, 2022). Например, ЭМП сопровождается усилением экспрессии генов факторов транскрипции, таких как *Snail*, *Twist* и *ZEB*, снижением содержания белков межклеточных соединений, таких как E-кадгерин, CAR, клаудины, окклюдины и ZO-1, и активацией синтеза виментина, фибронектина, и N-кадгерина (Kalluri, Weinberg, 2009; Thiery *et al.*, 2009). МикроРНК, такие как микроРНК-200a и микроРНК-141, также способны регулировать ЭМП (Chen *et al.*, 2020).

Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF $\beta$ ) является одним из основных регуляторов ЭМП. В каноническом пути TGF $\beta$  связывается с рецепторами серин/треонинкиназы типа I и типа II (T $\beta$ RI и T $\beta$ RII) на клеточной поверхности. Активированный T $\beta$ RI фосфорилирует белки R-Smad, Smad2 и Smad3, которые собираются в гетеромерные комплексы с Co-Smad4 (Hata, Chen, 2016; Tzavlaki, Moustakas, 2020). Этот путь регулирует содержание факторов транскрипции, участвующих в ЭМП, включая *Snail*, *ZEB* и *Twist*. В неканоническом пути TGF $\beta$  стимулирует различные альтернативные сигнальные пути, такие как митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК), малые ГТФазы, фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)/Akt и ядерный фактор  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) для регуляции экспрессии генов, связанных с ЭМП. В условиях воспалительной микросреды TGF $\beta$  может ускорять прогрессирование ЭМП. Выяснилось, что члены семейства микроРНК-101 действуют как супрессоры передачи сигналов TGF $\beta$ , нацеливаясь на T $\beta$ RI и Krippel-подобный фактор 6 (KLF6), в процессе фиброгенеза печени (Tu *et al.*, 2014).

Wang и соавторы (Wang *et al.*, 2017) показали, что микроРНК-130a-3p может играть роль в регуляции активации и пролиферации звездчатых клеток печени при прогрессировании неалкогольного



Сигнальные пути, опосредованные TGFβ, IL-6/JAK/STAT3 и TNFα/TNFR, как участники прогрессирования НАЖБП

стеатогепатита путем прямого действия на гены-мишени *TGFBR1* и *TGFBR2* (кодирующие рецепторы TGFβ) через сигнальный путь TGFβ/SMAD. Сверхэкспрессия микроРНК-130а-3р в звездчатых клетках ингибировала их активацию и пролиферацию, что сопровождалось снижением содержания на поверхности клеток *TGFBR1*, *TGFBR2*, активности Smad2, Smad3, матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2), ММП-9, и уровня коллагена 1 и 4 типов (Wang *et al.*, 2017). Известно, что днРНК PCAT6 способствует повышению экспрессии генов *TGFBR1* и *TGFBR2* и активирует путь TGFβ посредством спонжирования микроРНК-185-5р (Zhu *et al.*, 2020). ДнРНК ядерно-обогащенный обильный транскрипт 1 (NEAT1) также может участвовать в модулировании активности TGFβ сигнального пути, «спонжируя» микроРНК-339-5р, функциональной мишенью которой является мРНК гена *TGFBI* (Zhang *et al.*, 2019b). Транскрипт 1 метастаз-ассоциированной аденокарциномы легкого

(MALAT1) функционирует как конкурирующая эндогенная РНК (сеRNA), взаимодействующая с микроРНК-125b и микроРНК-203a, которые были идентифицированы как два новых отрицательных регулятора передачи сигналов TGFβ путем нацеливания на *TGFBR1* и *TGFBR2* (Zhang *et al.*, 2020). В тканях печени и звездчатых клетках печени мышей, которым внутривенно вводили тетралорметан (CC14), в значительной степени индуцировалась экспрессия днРНК HOTTIP, которая, в свою очередь, ингибировала экспрессию микроРНК-148a (Li *et al.*, 2018). В данном исследовании показано, что микроРНК-148a оказывает негативное влияние на активацию ЗКП путем нацеливания на мРНК *TGFBR1* и *TGFBR2*. Длинная некодирующая РНК AK002107 отрицательно модулирует микроРНК-140-5р и нацеливается на мРНК *TGFBR1*, чтобы индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход при гепатоцеллюлярной карциноме (Tang *et al.*, 2019). У мышей при индуцированном CC14

фиброзе печени днРНК LFAR1 регулирует процессы фиброгенеза, связываясь непосредственно с Smad2/3, что способствует транскрипции *TGF $\beta$* , *Smad2*, *Smad3*, *Notch2* и *Notch3* и образованию TGF $\beta$  (Zhang *et al.*, 2017). Функциональное выключение днРНК LFAR1 посредством LFAR1-shRNA снижает TGF $\beta$ -индуцированный апоптоз гепатоцитов *in vitro* и ослабляет фиброз печени, вызванный CCl<sub>4</sub> и лигированием желчных протоков у мышей (Zhang *et al.*, 2017).

В фиброзе печени, опосредованном активацией TGF $\beta$  сигнального пути в ЗКП, вероятно, играет роль днРНК LINC00663 (Chu *et al.*, 2023). Так, обработка звездчатых клеток человека LX-2 раствором TGF $\beta$ 1 (10 ng/ml) в течение 48 часов индуцировала усиление в них экспрессии LINC00663. В работе Chu с соавторами показано, что эта днРНК регулирует ЭМП и миграцию LX-2 клеток (Chu *et al.*, 2023). Наблюдается увеличение ее уровня в тканях печени мышей с экспериментально вызванным холестаэзным фиброзом. Как оказалось, LINC00663 регулирует процессы фиброгенеза через конкурентное связывание («спожирание») Hsa-miR-3916. В свою очередь, Hsa-miR-3916 участвует в контроле альтернативного сплайсинга пре-мРНК *FN* (фибронектина) через связывание с фактором сплайсинга 2 (SF2). При альтернативном сплайсинге пре-мРНК *FN* образуются такие варианты, как дополнительный домен A-FN (EDA-FN), увеличение содержания которого имеет значение для усиления фиброза (Möddol *et al.*, 2015).

ДнРНК NEAT1 также может вовлекаться в процессы фиброгенеза печени, регулируя  $\beta$ -катенин/SOX9/TGF $\beta$ 1 сигнальный путь (Wang *et al.*, 2021a). Ранее была выяснена патогенетическая роль повышенной экспрессии  $\beta$ -катенина в фиброгенезе, обусловленная его стимулирующим эффектом на экспрессию гена *SOX9*, кодирующего одноименный транскрипционный фактор (Cui *et al.*, 2021). ДнРНК NEAT1 может непосредственно подавлять экспрессию микроРНК-139-5p, которая в свою очередь нацелена на мРНК *CTNNB1*, таким образом, способствуя активации ЗКП и усугубляя фиброз печени (Wang *et al.*, 2021a).

Получены сведения о роли микроРНК-34a в регуляции TGF $\beta$ 1 сигнального пути (Song *et al.*, 2019; Pan *et al.*, 2021). Оказалось, что микроРНК-34a сверхэкспрессирована в периферической крови у пациентов с первичным билиарным холангитом. Повышенная экспрессия микроРНК-34a в клетках HIBES (клетки эпителия желчных протоков человека) способствует усилению процессов ЭМП и повышению уровня маркеров фиброза. Как оказалось, усиление экспрессии микроРНК-34a связано с активацией T $\beta$ R1, TGF $\beta$ 1 и p-SMAD2/3, усилением продукции воспалительных цитокинов IL-6 и IL-17 (Pan *et al.*, 2021). Показано, что микроРНК-34a способствует ЭМП и фиброзу

печени при первичном билиарном холангите путем нацеливания на мРНК гена антагониста пути TGF $\beta$ 1/SMAD – *TGIF2* (кодирующий ДНК-связывающий гомеобоксный белок TGIF2, репрессор транскрипции). В работе Song и соавторов (Song *et al.*, 2019) показано, что у крыс фиброз печени, индуцируемый употреблением 10% раствором фруктозы, связан с активацией передачи сигналов TGF $\beta$ 1/Smad и miR-34a/Sirt1/p53.

### Сигнальный путь TNF $\alpha$ /NF- $\kappa$ B

Многие сигнальные пути, активирующиеся при воспалении, направлены на регуляцию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B. Цитокины, принадлежащие к семейству TNF, индуцируют транскрипцию генов, регулирующих воспаление, выживаемость, пролиферацию и дифференцировку клеток, главным образом посредством активации пути NF- $\kappa$ B. Семейство NF- $\kappa$ B состоит из пяти родственных белков, p50 (NF- $\kappa$ B1) и p52 (NF- $\kappa$ B2), p65 (RelA), RelB и c-Rel (Rel), которые имеют общий N-концевой участок длиной примерно 300 аминокислот названный доменом гомологии Rel (RHD). RHD вступает в непосредственный контакт с ДНК, в то время как отдельные белковые домены опосредуют как положительные, так и отрицательные эффекты на транскрипцию генов-мишеней посредством рекрутирования коактиваторов и корепрессоров (Hayden, Ghosh, 2014). Белки NF- $\kappa$ B p65, c-Rel и RelB обладают трансактивационным доменом, позволяющим им инициировать транскрипцию посредством рекрутирования коактиватора. Белки p50 и p52 не имеют доменов трансактивации и могут влиять на транскрипцию либо путем гетеродимеризации с p65, c-Rel или RelB, либо посредством взаимодействия с факторами транскрипции, отличными от Rel, например, с негативными регуляторами передачи сигналов NF- $\kappa$ B – I $\kappa$ B. I $\kappa$ B образуют комплексы с димерами NF- $\kappa$ B и удерживают их в цитоплазме. Так называемый «классический» путь передачи сигнала TNF характеризуется индуцируемой деградацией комплекса NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B $\alpha$  в результате связывания TNF с TNFR1. После связывания лиганда с рецептором сигнал передается на ИКК-комплекс, который фосфорилирует I $\kappa$ B. «Неканонический» путь представляет собой образование активных гетеродимеров p52:RelB посредством ограниченного протеолиза незрелого предшественника NF $\kappa$ B2, p100, связанным с RelB.

Некодирующие РНК регулируют различные компоненты TNF $\alpha$ /NF- $\kappa$ B сигнального пути при НАЖБП. Так, сверхэкспрессия микроРНК-125b способствует усилению процессов фосфорилирования I $\kappa$ B $\alpha$  и p65 и секреции воспалительных факторов (Zhang *et al.*, 2021). МикроРНК-125b способствует NF- $\kappa$ B-опосредованному воспалительному

ответу при НАЖБП путем прямого нацеливания на ген *TNFAIP3*, кодирующий фактор некроза опухоли, альфа-индуцированный белок 3 или A20. Длинная некодирующая РНК HOTAIR положительно регулирует фосфорилирование p65 и активацию NF- $\kappa$ B, результатом чего является усиление экспрессии генов провоспалительных белков, в том числе *IL6*, *TNF* (Wu *et al.*, 2023). MALAT1 модулирует активацию звездчатых клеток печени посредством регуляции оси микроРНК-181a/TLR4/NF- $\kappa$ B, тем самым способствуя развитию фиброза печени (Wang *et al.*, 2021b). ДнРНК-gm9795 способствует воспалительной реакции при НАСГ, активируя экспрессию генов, кодирующих маркерные белки стресса эндоплазматического ретикула *IRE1 $\alpha$* , *BIP* и экспрессию генов провоспалительных цитокинов через пути NF- $\kappa$ B и JNK (Ye *et al.*, 2021a). Gm9795 представляет собой псевдоген STAR-родственного домена переноса липидов (START).

Выявлена роль микроРНК-378 в формировании НАСГ и фиброза печени путем активации передачи сигналов TNF $\alpha$  (Zhang *et al.*, 2019c). На примере мышей с индуцированным высокожировой диетой стеатогепатитом показано, что микроРНК-378 непосредственно нацеливается на мРНК гена *Prkag2*, который кодирует AMP-активированную протеинкиназу  $\gamma$ 2 (AMPK $\gamma$ 2). Передача сигналов AMPK негативно регулирует ось NF- $\kappa$ B-TNF $\alpha$  за счет увеличения деацетилазной активности сиртуина 1. Нокаут микроРНК-378 приводит к усилению деацетилазной активности сиртуина и снижению активности оси NF- $\kappa$ B-TNF $\alpha$ . Активация NF- $\kappa$ B может способствовать подавлению микроРНК-29 при фиброзе печени (Ladeigo *et al.*, 2008). Установлена роль этой некодирующей РНК не только в формировании фиброза, но и НАЖБП (Lin *et al.*, 2019). Повышение содержания микроРНК-29а в печени уменьшает выраженность признаков стеатоза у мышей, находящихся на высокожировой диете (Lin *et al.*, 2019). Кроме этого, усиление экспрессии микроРНК-29а способствует снижению экспрессии в ткани печени эпителиального мезенхимального транскрипционного фактора *Snail*, содержания виментина и провоспалительных маркеров IL-6 и MCP1 (Lin *et al.*, 2019).

Хорошо изучена регуляция сигнального пути NF- $\kappa$ B при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) (Jin *et al.*, 2017). Выявлена прямая реципрокная регуляция микроРНК компонентами сигнального пути NF- $\kappa$ B. Так, микроРНК-26b подавляет NF- $\kappa$ B сигналинг и повышает хемочувствительность клеток ГЦК путем ингибирования TAK1 и TAK1-связывающего белка 3 (TAB3), двух положительных регуляторов, опосредующих активацию канонического пути NF- $\kappa$ B (Zhao *et al.*, 2014). Были идентифицированы целые семейства или кластеры микроРНК, которые регулируют почти все

этапы пути NF- $\kappa$ B. Среди них – микроРНК-195, член семейства микроРНК-15, играет решающую роль в регуляции пути TNF $\alpha$ /NF- $\kappa$ B путем подавления I $\kappa$ B- $\alpha$  и TAB3 при ГЦК (Ding *et al.*, 2013). p65/NF- $\kappa$ B является прямым регулятором транскрипции микроРНК-224 (Scisciani *et al.*, 2012). Экспрессия микроРНК-224 не обнаруживается в печени здоровых людей, однако по мере прогрессирования НАЖБП уровень микроРНК-224 увеличивается (Gong *et al.*, 2015). У пациентов с фиброзом печени (стадии F3-F4) уровень этой микроРНК в клетках печени почти в 1.7 раза выше, чем у больных НАЖБП без признаков фиброза (Leti *et al.*, 2015).

TNF $\alpha$  играет одну из ключевых ролей в развитии НАСГ. Было продемонстрировано, что у пациентов с НАСГ со значительным фиброзом наблюдается повышенная экспрессия мРНК *TNF* по сравнению с пациентами с минимальным или отсутствующим фиброзом (Crespo, 2001). Усиление опосредованного TNF $\alpha$ /TNFR сигнального пути посредством активации клеток Купфера аутокринным или паракринным образом может иметь решающее значение в патогенезе фиброза печени при НАСГ (Tomita, 2006). TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF $\beta$  являются индукторами продукции микроРНК-155 (O'Connell *et al.*, 2007). Общее количество предсказанных потенциальных мишеней микроРНК-155 (согласно базе данных miRBaseSequence) составляет 991, хотя было изучено лишь ограниченное число мРНК этих генов. Экспериментально подтверждены такие как *C/EBP $\beta$*  и *SOC1* (Faraoni *et al.*, 2009; He *et al.*, 2009). Экспрессия микроРНК-155 может индуцироваться при активации макрофагов, дендритных клеток, В-клеток и Т-клеток посредством NF- $\kappa$ B и белка-активатора (AP)-1 (Gottwein, 2013). Показано, что при гепатоцеллюлярной карциноме, индуцированной стеатогепатитом, наблюдается активация микроРНК-155, сопровождающаяся снижением экспрессии *C/EBP $\beta$*  и активацией NF- $\kappa$ B (Wang *et al.*, 2009). Дефицит микроРНК-155 у нокаутных мышей ослаблял стеатоз и фиброз печени, вызванные диетой с дефицитом метионина-холина, без уменьшения воспаления (Csak *et al.*, 2015).

Недавно была обнаружена новая межгенная днРНК, обозначенная как днФНО (IncTNF), уровень которой после стимуляции клеток HepG2 обработкой раствором TNF $\alpha$  повышался более чем в 20 раз (Atanasovska *et al.*, 2021). Экспрессия этой днРНК положительно коррелировала с лобулярным воспалением в печени человека. Нокаут IncTNF в клетках HepG2 снижал активность транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и подавлял экспрессию генов-мишеней *A20* и *NFKB1A*. IncTNF может представлять собой новую мишень для контроля воспаления печени.

### *IL-6/JAK/STAT3 сигнальный путь*

Среди сигнальных путей, которые опосредуют развитие НАСГ и фиброза печени, IL-6/JAK/STAT3 играет ключевую роль, как в процессе регенерации печени, так и повреждении гепатоцитов. Следует отметить, что в настоящее время не совсем понятно, оказывает ли повышенный уровень IL-6 позитивный или негативный эффект в отношении функций печени при НАЖБП. Уровень IL-6 в клетках печени и в плазме крови при данном заболевании значительно повышен (Wieckowska *et al.*, 2008; Hou *et al.*, 2021). Обнаружена положительная корреляция его содержания со значениями биохимических показателей, отражающих функциональное состояние этого органа, с уровнем провоспалительных маркеров, признаками портальной гипертензии и степенью фиброза печени (Streetz *et al.*, 2003), с количеством лейкоцитов и моноцитов (Hou *et al.*, 2021). Как оказалось, у больных НАЖБП с фиброзом (S1, S2–S3) уровень IL-6 выше, чем у пациентов без фиброза (S0) (Hou *et al.*, 2021). У пациентов с НАЖБП наблюдается изменение уровня растворимого рецептора IL-6R (Hou *et al.*, 2021; Курбатова и др., 2023). Причем, оказалось, что при высокой активности НАСГ концентрация растворимого IL-6R в крови пациентов резко снижена по сравнению с более ранними стадиями прогрессирования НАЖБП (Курбатова и др., 2023). Повышенный уровень IL-6 в плазме у пациентов с НАЖБП, вероятно, обусловлен усилением его секреции разными типами клеток, включая фибробласты, моноциты, макрофаги, нейтрофилы и гепатоциты, поскольку все они продуцируют IL-6 (Schmidt-Arras, Rose-John, 2016). Получены свидетельства его патологической роли в прогрессировании НАЖБП (Курбатова, Дуданова, 2017). Показана роль интерлейкина-6 в формировании фиброза печени. Во время повреждения печени ЗКП могут подвергаться активации и трансформироваться в клетки, экспрессирующие альфа-гладкомышечный актин ( $\alpha$ SMA), сократительные миофибробластоподобные клетки. Показано, что первичные ЗКП мышцей, обработанные раствором рекомбинантного IL-6, характеризовались повышенной регуляцией уровня мРНК  $\alpha$ SMA и *Colla*, а также повышением содержания белка  $\alpha$ SMA и активацией JAK/STAT3 сигнального пути (Kagan *et al.*, 2017).

Специфическая активность IL-6 связана со способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток (Naka *et al.*, 2002). Интерлейкин 6 участвует в модулировании баланса Th1 и Th2 клеток (Nishihara *et al.*, 2007). Он способствует дифференцировке клеток Th2 путем усиления продукции ИЛ-4 CD4+Т-клетками (Rincón, Flavell, 1997). Интерлейкин 6 способствует продукции другого цитокина, также

вырабатываемого Th2 клетками, – IL-13 (Neveu *et al.*, 2009). IL-6 препятствует выработке CD4 Т-клетками интерферона гамма, посредством сверхрегуляции супрессоров цитокинового сигналинга (SOC1и SOC3). SOC факторы обеспечивают отрицательную обратную связь и снижают активность IFN $\gamma$  сигналинга (Diehl *et al.*, 2000). Интерлейкин 6 в комбинации с TGF $\beta$  участвует в дифференцировке Т-регуляторных клеток (Treg) в Т-хелперы 17 (Th17) (Bettelli *et al.*, 2006). Через индукцию IL-17, интерлейкин 6 способствует рекрутированию нейтрофилов и макрофагов и их миграции в очаг воспаления. Также этот цитокин стимулирует продукцию наивными CD4 Т-клетками и клетками памяти IL-21 (Dienz *et al.*, 2009). IL-21 участвует в дифференцировке В клеток, продуцирующих иммуноглобулины (Dienz *et al.*, 2009).

Важно, что интерлейкин 6 обильно вырабатывается как клетками врожденного, так и приобретенного иммунитета, являясь таким образом «стратегическим» мостом между врожденным и приобретенным иммунитетом. Этот цитокин способствует дифференцировке моноцитов в макрофаги и дендритные клетки (Chomarat *et al.*, 2000), участвует в регуляции экспрессии различных хемокинов и хемокиновых рецепторов, например, CCR7, CXCL1, CXCL5 (Scheller *et al.*, 2011). Плейотропность действия IL-6 на клетки обусловлена сложностью механизмов сигналинга, посредством которых данный цитокин реализует свое действие на клетки. Выделяют классический IL-6-сигналинг и транс-сигналинг. Альтернативный классическому, тип сигналинга (через комплекс IL-6/sIL-6R) был назван IL-6-транс-сигналингом. Образование растворимой формы IL-6R расширяет спектр клеток-мишеней интерлейкина-6. В клетках-мишенях IL-6 в первую очередь связывается с мембраносвязанным  $\alpha$ -рецептором IL-6R (mbIL-6R). Этот комплекс затем связывается с двумя молекулами GP130, что приводит к передаче сигнала, которая включает активацию JAK/STAT, ERK и PI3K сигнальных путей. Помимо этого, IL-6 способен связываться с растворимыми sIL-6R (Mitsuyama *et al.*, 2006). Растворимые рецепторы IL-6 выступают в качестве усилителей эффекта этого цитокина и опосредуют активацию транс-сигнального пути в клетках, на поверхности которых отсутствует mbIL-6R (Scheller *et al.*, 2011). Увеличение уровня sIL-6R, наблюдаемое при воспалении, в основном связано с активацией процессов протеолитического расщепления mbIL-6R (эктодоменный шеддинг) металлопротеазами семейства ADAM (Scheller *et al.*, 2011). Активация GP130 транс-сигнальным путем имеет решающее значение для перемещения лимфоцитов в места воспаления. Комплекс IL-6/sIL-6R вовлечен в контроль за проницаемостью сосудов. Воздействуя на фибробласты и индуцируя продукцию сосудистого эндотелиального фактора

роста (VEGF), IL-6/sIL-6R способен активировать клетки эндотелия (Nakahara *et al.*, 2003). Повышенная проницаемость эндотелия может усилить миграцию воспалительных клеток в пораженные ткани и, следовательно, способствовать их повреждению. Повышенный уровень IL-6 в местах воспаления также может способствовать инфильтрации фибробластов в очаг воспаления.

Что касается неалкогольной жировой болезни печени, то роль активации транс-сигнального пути в патогенезе этого заболевания пока еще не совсем понятна. IL-6/GP130 путь считается протекторным в отношении тяжести фиброза в непаренхимальных клетках печени (Streetz, 2003). По всей вероятности, его блокирование, например, посредством растворимого GP130, может способствовать усилению фиброза печени и ухудшению функционирования этого органа при НАЖБП (Lemmers *et al.*, 2009). Считается, что противовоспалительные эффекты IL-6 реализуются посредством классического сигнального пути, тогда как провоспалительное действие главным образом связано с транс-сигналингом. sIL-6R в основном продуцируется гепатоцитами и миелоидными клетками, которые ответственны примерно за 60% и 40% циркулирующего sIL-6R соответственно (McFarland-Mancini *et al.*, 2010). Передача сигналов IL-6 в миелоидных клетках (клетках, которые являются предшественниками гранулоцитов, макрофагов (зрелый моноцит), тучных клеток или миелоидных дендритных клеток) действует как антифиброзный сигнал.

Содержание IL-6 в основном регулируется на транскрипционном уровне транскрипционными факторами NF- $\kappa$ B и C/EBP $\alpha$ . Их активность в свою очередь регулируется через запуск сигнальных путей при воспалении и, вероятно, может зависеть от соотношения мембраносвязанных и растворимых рецепторов цитокинов. Действительно, IL-6/sIL-6R комплекс активирует p65, NF- $\kappa$ B и STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) транскрипционные факторы и способствует увеличению содержания мРНК генов *IL6*, *GP130*, *STAT3* (Kim *et al.*, 2011). МикроРНК-34a супрессирует транскрипционную активность гена *IL6R* (Li *et al.*, 2015; Yokomizo *et al.*, 2019). Как оказалось, IL-6 регулирует уровень рецепторов IL-6R и IL-6ST (Gp130, OncostatinMReceptor). Повышение содержания этого цитокина способствует изменению уровня микроРНК-181a-3р, -214-3р, -18a-5р, -938, которые, в свою очередь, ингибируют экспрессию гена *IL6R* (Candido *et al.*, 2021).

Показано, что при некоторых онкологических заболеваниях экспрессия гена *IL6R* положительно коррелирует с уровнем днРНК LINC01116. В регуляции уровня транскриптов *IL6R* и LINC01116 играет роль микроРНК-520a-3р, которая нацелена на 3'-НТО LINC01116 и *IL6R* (Zhang *et al.*, 2018). Экспрессию гена *IL6R* регулирует микроРНК-136.

Длинная некодирующая РНК CRNDE (Colorectal Neoplasia Differentially Expressed) может усиливать экспрессию гена *IL6R*, спонжируя микроРНК-136 (Zhang *et al.*, 2019d). В регуляции экспрессии *IL6R* участвует микроРНК-451a. Снижение уровня последней способствует активации сигнального пути JAK/STAT (Feng *et al.*, 2019). С использованием клеток HepG2, обработанных свободными жирными кислотами, показано, что микроРНК-451a может участвовать в стеатозе печени путем регуляции экспрессии гена *THRSP* (Thyroid Hormone-Inducible Hepatic Protein), который представляет собой новую потенциальную мишень для терапии НАЖБП (Zeng *et al.*, 2018). МикроРНК-211 связывается с 3'-НТО мРНК гена *IL6R*, регулируя уровень его транскриптов (Chen *et al.*, 2019). МикроРНК-211 является мишенью HOTAIR, которая участвует в регуляции состояния хроматина и вызывает молчание генов путем взаимодействия с гистонметилазой и гистондеметилазой (Bhan, Mandal, 2015). Сверхэкспрессия HOTAIR и нокдаун микроРНК-211 связаны с повышенной экспрессией IFN $\gamma$ , IL-6, IL-17, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6R в моноцитах. В плазме пациентов с НАЖБП концентрации микроРНК-211 коррелировали с уровнями АСТ (Mehta *et al.*, 2016). Таким образом, ось HOTAIR/miR-211/IL6R может быть задействована в регуляции воспаления и выживаемости или гибели иммунных клеток и, возможно, гепатоцитов. МикроРНК-124 (отдельно или вместе с микроРНК-7) ингибирует активацию IL-6R и NF- $\kappa$ B (Rel-A) (Bhan, Mandal, 2015). Следует отметить, что сведений относительно изменения уровня этих некодирующих РНК у пациентов с НАЖБП и фиброзом печени в настоящее время в имеющийся литературе мы не встретили.

Как уже отмечалось, IL-6 активирует транскрипционный фактор STAT3, который является ключевым регулятором фиброза печени (Zhao *et al.*, 2021). STAT3 играет положительную роль в регуляции выживания и пролиферации клеток. Однако его постоянная активация может приводить к запуску процессов, имеющих негативный эффект в отношении функций печени. Так, постоянная активация STAT3 играет решающую роль в фиброгенезе печени. Активация STAT3 обнаружена во многих фиброзных тканях (Kasembeli *et al.*, 2018). Показана роль активации STAT3 в накоплении липидов и развитии стеатоза (Belloni *et al.*, 2018). Так, ингибирование STAT3 уменьшало накопление липидов, вызванное обработкой клеток dHepaRG раствором олеата натрия. Более того, ингибирование STAT3 в этих клетках с помощью S3I-201 (химический ингибитор STAT3) способствовало нормализации уровня экспрессии генов, регулирующих метаболизм липидов. Однако молекулярные механизмы, посредством которых STAT3 участвует в инициации и прогрессировании стеатоза и фиброза печени, до сих пор полностью не изучены.

Антивоспалительный и провоспалительные эффекты активации STAT3 при заболеваниях печени также могут регулироваться эпигенетически. Довольно полно изучена роль регуляции IL-6/STAT3 пути молекулами микроРНК и днРНК при гепатоцеллюлярной карциноме (Jin *et al.*, 2017). Известно, что IL-6/STAT3 путь активирует днРНК TNOR (Ge *et al.*, 2020). ДнРНК TSLNC8 ингибирует фосфорилирование STAT3 (Zhang *et al.*, 2018). У больных ГЦК снижение экспрессии этой днРНК связано с плохим прогнозом выживаемости (Zhang *et al.*, 2018). Показано, что IL-6 активирует микроРНК-21 посредством прямого связывания STAT3 с вышестоящим энхансером (Kohanbash, Okada, 2012). У мышей, дефицитных по микроРНК-21 (miR21KO) наблюдается активация MAPK и STAT3 сигнальных путей и усиление экспрессии протоонкогенных генов (Correia De Sousa *et al.*, 2021). В то же время, микроРНК-21 является частью регуляторной сети, которая модулирует фиброгенез печени. Активация p65, STAT3 при обработке гепатоцитов раствором IL-6 или TNF $\alpha$  приводила к усилению экспрессии микроРНК-21 (Qian *et al.*, 2015). Qian и соавторы показали важную роль регуляторной сети, состоящей из HNF1 $\alpha$  (Hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ ), SHP-1, STAT3, p65, микроРНК-21 и микроРНК-146a, в развитии гепатоцеллюлярной недостаточности. Поврежденные гепатоциты высвобождают IL-6 и TGF $\beta$ 1 для активации покоящихся ЗКП, а активированные ЗКП высвобождают IL-6 и TNF $\alpha$ , усиливая экспрессию микроРНК-21 и микроРНК-146a, что еще больше усугубляет повреждение печени (Qian *et al.*, 2015). Воздействие провоспалительных факторов на гепатоциты стимулирует экспрессию члена кластера микроРНК-17-92 – микроРНК-18a (Brock *et al.*, 2011). МикроРНК-18a нацелена на мРНК PIAS3 (E3 SUMO-протеинлигаза – транскрипционный модулятор), что приводит к усилению активности STAT3 и в итоге к высвобождению белков острой фазы (Brock *et al.*, 2011). Это представляет новую петлю положительной обратной связи передачи сигналов IL-6/STAT3 посредством участия микроРНК.

С использованием модельной системы трансгенных рыбок данио со стабильной экспрессией микроРНК-21, показано, что эта микроРНК участвует в активации воспаления печени (или НАСГ) за счет увеличения экспрессии генов провоспалительных белков через сигнальный путь STAT3. Помимо этого, установлено, что микроРНК-21 через сигнальные пути TGF $\beta$ /Smad3/Smad7 вызывает активацию звездчатых клеток (HSC), отложение коллагена и фиброз печени (Lai *et al.*, 2021).

Показана роль микроРНК-21 в формировании стеатоза печени и ее связь с активностью STAT3. Так, обработка клеток НераRG раствором олеата

натрия индуцировала развитие в них признаков, характерных при везикулярном стеатозе печени, активировала воспалительный ответ посредством регулирования фосфорилирования STAT3 по остатку тирозина в положении 705 аминокислотной последовательности (Belloni *et al.*, 2018). Авторами исследования в обработанных раствором олеата клетках были идентифицированы несколько микроРНК с повышенным уровнем экспрессии, в частности, микроРНК-21, микроРНК-181-b, микроРНК-18a и микроРНК-34. Количество микроРНК-26a, let7a, микроРНК-122 и miR-221, напротив, было снижено. Оказалось, что, фосфорилированная форма STAT3-Тур705 после обработки клеток dHeraRG олеатом натрия может связываться с промоторами генов, включая регуляторную область гена, кодирующего микроРНК-21, таким образом, усиливая их транскрипционную активность. Ингибирование STAT3, напротив, снижает уровень экспрессии микроРНК-21 и способствует ослаблению признаков везикулярного стеатоза (Belloni *et al.*, 2018). STAT3 также регулирует уровень микроРНК-18a (Cao *et al.*, 2013).

С пироптозом гепатоцитов и развитием фиброза положительно связана экспрессия гена ANXA2 (ген, кодирующий Аннексин А2) (Feng *et al.*, 2022). Фосфорилированная форма STAT3 (p-STAT3) связывается с промотором ANXA2 и способствует его транскрипции. Ингибирование p-STAT3 может значительно подавлять пироптоз гепатоцитов и фиброз (Feng *et al.*, 2022). В работе Ye и соавторы (Ye *et al.*, 2021b) показано, что при фиброзе печени уровень экспрессии гена STAT3 снижен. Согласно результатам биоинформатического анализа, выполненного в этом исследовании, мРНК гена STAT3 является мишенью для микроРНК-200a-3p и ее повышенная экспрессия может способствовать снижению уровня мРНК гена STAT3 и, вероятно, активности IL-6/JAK/STAT3 сигнального пути (Ye *et al.*, 2021b).

Уровень экспрессии STAT3 регулируется Крупноподобным фактором 6 (KLF6). мРНК гена KLF6 является мишенью для микроРНК-148. Оказалось, что микроРНК-148, содержащаяся в экзосомах мезенхимальных стволовых клеток, за счет модулирования JAK/STAT3 пути способна снижать соотношение про- и противовоспалительных макрофагов печени, и, таким образом, способствовать снижению фибротических процессов в этом органе (Tian *et al.*, 2022).

Таким образом, учитывая роль некодирующих РНК в патогенезе НАЖБП и формировании фиброза печени, можно заключить, что они могут быть потенциальными малоинвазивными маркерами прогрессирования НАЖБП и стадий фиброза. Однако в настоящее время недостаточно данных литературы относительно соответствия уровня некодирующих РНК определенным формам этого

заболевания, тяжести течения НАСГ и степени фиброза, чтобы обозначить их как высокоспецифические, имеющие диагностическое значение молекулярно-генетические маркеры.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме № FMEN-2022-0009 (№ гос. регистрации 122031100064-4).

### БИОЭТИКА

Авторы подтверждают, что данная статья не является оригинальным исследованием, а представляет собой обзор данных литературы. Одобрение этического комитета не требуется.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Курбатова И.В., Дуданова О.П.* Особенности некротически-воспалительного процесса при разных формах неалкогольной жировой болезни печени. Терапевтический архив. 2017. Вып. 89, № 2. С. 52–58. DOI: 10.17116/terarkh201789252-58
- Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Дуданова О.П., Шиповская А.А.* Роль растворимого рецептора интерлейкина-6 в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023. Вып. 174, № 5. С. 628–633. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-174-11-585-591
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Буеверов А.О., Виницкая Е.В., Вольнец Г.В., Еремина Е.Ю., Гриневиц В.Б., Долгушина А.И., Казюлин А.Н., Кашкина Е.И., Козлова И.В., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Кравчук Ю.А., Ли Е.Д., Лоранская И.Д., Махов В.М., Мехтиев С.Н., Новикова В.П., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Радченко В.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Сайфутдинов Р.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Стефанюк О.В., Тарасова Л.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Цыганова Ю.В., Шархун О.О.* Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. Вып. 185, № 1. С. 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
- Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Бредер В.В., Гейвандова Н.И., Дощичин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Комшилова К.А., Корочанская Н.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Погосова Н.В., Тарзиманова А.И., Шамхалова М.Ш.* Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022. Вып. 94, № 2. С. 216–253. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363
- Циммерман Я.С.* Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения. Клиническая фармакология и терапия. 2017. Вып. 1. 26, № 1. С. 54–58.
- Albadawy R., Agwa S.H.A., Khairy E., Saad M., El Touchy N., Othman M., El Kassas M., Matboli M.* Circulatory Endothelin 1-Regulating RNAs Panel: Promising Biomarkers for Non-Invasive NAFLD/NASH Diagnosis and Stratification: Clinical and Molecular Pilot Study // Genes. 2021a. Vol. 12, № 11. P. 1813. DOI: 10.3390/genes12111813.
- Albadawy R., Agwa S.H. A., Khairy E., Saad M., El Touchy N., Othman M., Matboli M.* Clinical Significance of HSPD1/MMP14/ITGB1/miR-6881-5P/Lnc-SPARCL1-1:2 RNA Panel in NAFLD/NASH Diagnosis: Egyptian Pilot Study // Biomedicines. 2021b. Vol. 9, № 9. P. 1248. DOI: 10.3390/biomedicines9091248.
- Atanasovska B., Rensen S.S., Marsman G., Shiri-Sverdlov R., Withoff S., Kuipers F., Wijmenga C., Van De Sluis B., Fu J.* Long Non-Coding RNAs Involved in Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease to Steatohepatitis // Cells. 2021. Vol. 10, № 8. P. 1883. DOI: 10.3390/cells10081883.
- Baffy G.* MicroRNAs in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // J. Clin. Med. 2015. Vol. 4, № 12. P. 1977–1988. DOI: 10.3390/jcm4121953
- Bartel D.P.* MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions // Cell. 2009. Vol. 136, № 2. P. 215–233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002
- Belloni L., Di Cocco S., Guerrieri F., Nunn A.D. G., Picconese S., Salerno D., Testoni B., Pulito C., Mori F., Pallocca M., Sacconi A., Vivoli E., Marra F., Strano S., Blandino G., Levrero M., Pediconi N.* Targeting a phospho-STAT3-miRNAs pathway improves vesicular hepatic steatosis in an in vitro and in vivo model // Sci. Rep. 2018. Vol. 8, № 1. P. 13638. DOI: 10.1038/s41598-018-31835-2
- Bettelli E., Carrier Y., Gao W., Korn T., Strom T.B., Oukka M., Weiner H.L., Kuchroo V.K.* Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic

- effector TH17 and regulatory T cells // *Nature*. 2006. Vol. 441, № 7090. P. 235–238.  
DOI: 10.1038/nature04753
- Bhan A., Mandal S.S.* LncRNA HOTAIR: A master regulator of chromatin dynamics and cancer // *Biochim. Biophys. Acta BBA – Rev. Cancer*. 2015. Vol. 1856, № 1. P. 151–164.  
DOI: 10.1016/j.bbcan.2015.07.001
- Brock M., Trenkmann M., Gay R.E., Gay S., Speich R., Huber L.C.* MicroRNA-18a Enhances the Interleukin-6-mediated Production of the Acute-phase Proteins Fibrinogen and Haptoglobin in Human Hepatocytes // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286, № 46. P. 40142–40150.  
DOI: 10.1074/jbc.M111.251793
- Bu, F., Wang, A., Zhu, Y., You, H., Zhang, Y., Meng, X., Huang, C., Li, J.* LncRNA NEAT1: Shedding light on mechanisms and opportunities in liver diseases // *Liver Int.* 2020. Vol. 40, № 11. P. 2612–2626.  
DOI: 10.1111/liv.14629
- Candido S., Tomasello B.M.R., Lavoro A., Falzone L., Gattuso G., Libra M.* Novel Insights into Epigenetic Regulation of IL6 Pathway: In Silico Perspective on Inflammation and Cancer Relationship // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 18. P. 10172.  
DOI: 10.3390/ijms221810172
- Cao Q., Li Y.-Y., He W.-F., Zhang Z.-Z., Zhou Q., Liu X., Shen Y., Huang, T.-T.* Interplay between microRNAs and the STAT3 signaling pathway in human cancers // *Physiol. Genomics*. 2013. Vol. 45, № 24. P. 1206–1214.  
DOI: 10.1152/physiolgenomics.00122.2013
- Cermelli S., Ruggieri A., Marrero J.A., Ioannou G.N., Beretta L.* Circulating MicroRNAs in Patients with Chronic Hepatitis C and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *PLoS ONE* / ed. Tavis J.E. 2011. Vol. 6, № 8. P. e23937.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0023937
- Chen J., Gu X., Zhou L., Wang S., Zhu L., Huang Y., Cao F.* Long non coding RNA HOTAIR promotes the progression of sepsis by acting as a sponge of miR211 to induce IL 6R expression // *Exp. Ther. Med.* 2019.  
DOI: 10.3892/etm.2019.8063
- Chen S., Zhang J., Chen Q., Cheng J., Chen X., Mao Y., Chen W., Liu C., Wu H., Lv Y., & Lin Y.* MicroRNA 200a and microRNA 141 have a synergetic effect on the suppression of epithelial mesenchymal transition in liver cancer by targeting STAT4 // *Oncol. Lett.* 2020. Vol. 21, № 2. P. 137.  
DOI: 10.3892/ol.2020.12398
- Chomarat P., Banchereau J., Davoust J., Karolina Palucka A.* IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages // *Nat. Immunol.* 2000. Vol. 1, № 6. P. 510–514.  
DOI: 10.1038/82763
- Chu Y., Bao L., Teng Y., Yuan B., Ma L., Liu Y., Kang H.* The Fibrotic Effects of LINC00663 in Human Hepatic Stellate LX-2 Cells and in Bile Duct-Ligated Cholestasis Mice Are Mediated through the Splicing Factor 2-Fibronectin // *Cells*. 2023. Vol. 12, № 2. P. 215.  
DOI: 10.3390/cells12020215
- Correia De Sousa M., Calo N., Sobolewski C., Gjorgjieva M., Clément S., Maeder C., Dolicka D., Fournier M., Vinet L., Montet X., Dufour J.-F., Humar B., Negro F., Sempoux C., Foti M.* Mir-21 Suppression Promotes Mouse Hepatocarcinogenesis // *Cancers*. 2021. Vol. 13, № 19. P. 4983.  
DOI: 10.3390/cancers13194983
- Crespo J.* Gene expression of tumor necrosis factor [alpha] and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients // *Hepatology*. 2001. Vol. 34, № 6. P. 1158–1163.  
DOI: 10.1053/jhep.2001.29628
- Csak T., Bala S., Lippai D., Kodys K., Catalano D., Irscheta-Vellve A., Szabo G.* MicroRNA-155 Deficiency Attenuates Liver Steatosis and Fibrosis without Reducing Inflammation in a Mouse Model of Steatohepatitis // *PLOS ONE* / ed. Aldabe R. 2015. Vol. 10, № 6. P. e0129251.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0129251
- Cui S., Liu Z., Tao B., Fan S., Pu Y., Meng X., Li D., Xia H., Xu L.* miR-145 attenuates cardiac fibrosis through the AKT/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling pathway by directly targeting SOX9 in fibroblasts // *J. Cell. Biochem.* 2021. Vol. 122, № 2. P. 209–221.  
DOI: 10.1002/jcb.29843
- Di Mauro S., Salomone F., Scamporrino A., Filippello A., Morisco F., Guido M., Lembo V., Cossiga V., Pipitone R., Grimaudo S., Malaguarnera R., Purrello F., Piro S.* Coffee Restores Expression of lncRNAs Involved in Steatosis and Fibrosis in a Mouse Model of NAFLD // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 9. P. 2952.  
DOI: 10.3390/nu13092952
- Diehl S., Anguita J., Hoffmeyer A., Zapton T., Ihle J.N., Fikrig E., Rincón M.* Inhibition of Th1 Differentiation by IL-6 Is Mediated by SOCS1 // *Immunity*. 2000. Vol. 13, № 6. P. 805–815.  
DOI: 10.1016/s1074-7613(00)00078-9
- Dienz O., Eaton S.M., Bond J.P., Neveu W., Moquin D., Noubade R., Briso E.M., Charland C., Leonard W.J., Ciliberto G., Teuscher C., Haynes L., Rincon M.* The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4+ T cells // *J. Exp. Med.* 2009. Vol. 206, № 1. P. 69–78.  
DOI: 10.1084/jem.20081571
- Ding J., Huang S., Wang Y., Tian Q., Zha R., Shi H., Wang Q., Ge C., Chen T., Zhao Y., Liang L., Li J., He X.* Genome-wide screening reveals that miR-195 targets the TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B pathway by down-regulating I $\kappa$ B kinase alpha and TAB3 in hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2013. Vol. 58, № 2. P. 654–666.  
DOI: 10.1002/hep.26378
- Dongiovanni P., Meroni M., Longo M., Fargion S., Fracanzani A.L.* MiRNA signature in NAFLD: A turning point for a non-invasive diagnosis // *Int. J. Mol. Sci. MDPI AG*, 2018. Vol. 19, № 12.  
DOI: 10.3390/ijms19123966
- El-Agroudy N. N., El-Naga R. N., El-Razeq R. A., El-Deimerdash E.* Forskolin, a hedgehog signalling inhibitor, attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis

- in rats // *Br. J. Pharmacol.* 2016. Vol. 173, № 22. P. 3248–3260.  
DOI: 10.1111/bph.13611
- Estep M., Armistead D., Hossain N., Elarainy H., Goodman Z., Baranova A., Chandhoke V., Younossi Z.M.* Differential expression of miRNAs in the visceral adipose tissue of patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 32, № 3. P. 487–497.  
DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04366.x
- Faraoni I., Antonetti F.R., Cardone J., Bonmassar E.* miR-155 gene: A typical multifunctional microRNA // *Biochim. Biophys. Acta BBA – Mol. Basis Dis.* 2009. Vol. 1792, № 6. P. 497–505.  
DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.02.013
- Feng L., Yang X., Liang S., Xu Q., Miller M.R., Duan J., Sun Z.* Silica nanoparticles trigger the vascular endothelial dysfunction and prethrombotic state via miR-451 directly regulating the IL6R signaling pathway // *Part. Fibre Toxicol.* 2019. Vol. 16, № 1. P. 16.  
DOI: 10.1186/s12989-019-0300-x
- Feng Y., Li W., Wang Z., Zhang R., Li Y., Zang L., Wang P., Li Z., Dong Y.* The p-STAT3/ANXA2 axis promotes caspase-1-mediated hepatocyte pyroptosis in non-alcoholic steatohepatitis // *J. Transl. Med.* 2022. Vol. 20, № 1. P. 497.  
DOI: 10.1186/s12967-022-03692-1
- Frandsen H.S., Vej-Nielsen J. M., Smith L.E., Sun L., Mikkelson K.L., Thulesen A.P., Hagensen C.E., Yang F., Rogowska-Wrzęsinska A.* Mapping Proteome and Lipidome Changes in Early-Onset Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using Hepatic 3D Spheroids // *Cells.* 2022. Vol. 11, № 20. P. 3216.  
DOI: 10.3390/genes11203216
- Fuchs C., Traussnigg S., Trauner M.* Nuclear Receptor Modulation for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Semin. Liver Dis.* 2016. Vol. 36, № 01. P. 069–086.  
DOI: 10.1055/s-0036-1571296
- Ge J., Han T., Shan L., Na J., Li Y., Wang J.* Long non-coding RNA THOR promotes ovarian Cancer cells progression via IL-6/STAT3 pathway // *J. Ovarian Res.* 2020. Vol. 13, № 1. P. 72.  
DOI: 10.1186/s13048-020-00672-1
- Gong J., He X.-X., Tian D.-A.* Emerging role of microRNA in hepatocellular carcinoma (Review) // *Oncol. Lett.* 2015. Vol. 9, № 3. P. 1027–1033.  
DOI: 10.3892/ol.2014.2816
- Gottwein E.* Roles of MicroRNAs in the Life Cycles of Mammalian Viruses // *Intrinsic Immunity* / ed. Cullen B.R. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. Vol. 371. P. 201–227.  
DOI: 10.1007/978-3-642-37765-5\_8
- Gross B., Pawlak M., Lefebvre P., Staels B.* PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017. Vol. 13, № 1. P. 36–49.  
DOI: 10.1038/nrendo.2016.135
- Guo C.-J., Pan Q., Li D.-G., Sun H., Liu B.-W.* miR-15b and miR-16 are implicated in activation of the rat hepatic stellate cell: An essential role for apoptosis // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 50, № 4. P. 766–778.  
DOI: 10.1016/j.jhep.2008.11.025
- Guy C.D., Suzuki A., Zdanowicz M., Abdelmalek M.F., Burchette J., Unalp A., Diehl A.M.* Hedgehog pathway activation parallels histologic severity of injury and fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2012. Vol. 55, № 6. P. 1711–1721.  
DOI: 10.1002/hep.25559
- Han M.-H., Lee J.H., Kim G., Lee E., Lee Y.R., Jang S.Y., Lee H.W., Chun J.M., Han Y.S., Yoon J.S., Kang M.K., Lee W.K., Kweon Y.O., Tak W.Y., Park S.Y., Park J.G., Hur K.* Expression of the Long Noncoding RNA GAS5 Correlates with Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Genes.* 2020. Vol. 11, № 5. P. 545.  
DOI: 10.3390/genes11050545
- Hata A., Chen Y.-G.* TGF- $\beta$  Signaling from Receptors to Smads // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016. Vol. 8, № 9. P. a022061.  
DOI: 10.1101/cshperspect.a022061
- Hayden M.S., Ghosh S.* Regulation of NF- $\kappa$ B by TNF family cytokines // *Semin. Immunol.* 2014. Vol. 26, № 3. P. 253–266.  
DOI: 10.1016/j.smim.2014.05.004
- He M., Xu Z., Ding T., Kuang D.-M., Zheng L.* MicroRNA-155 Regulates Inflammatory Cytokine Production in Tumor-associated Macrophages via Targeting C/EBP $\beta$  // *Cell. Mol. Immunol.* 2009. Vol. 6, № 5. P. 343–352.  
DOI: 10.1038/cmi.2009.45
- He Z., Yang D., Fan X., Zhang M., Li Y., Gu X., Yang M.* The Roles and Mechanisms of lncRNAs in Liver Fibrosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 4. P. 1482.  
DOI: 10.3390/ijms21041482
- Hou X., Yin S., Ren R., Liu S., Yong L., Liu Y., Li Y., Zheng M.H., Kunos G., Gao B., Wang H.* Myeloid-Cell-Specific IL-6 Signaling Promotes MicroRNA-223-Enriched Exosome Production to Attenuate NAFLD-Associated Fibrosis // *Hepatology.* John Wiley and Sons Inc, 2021. Vol. 74, № 1. P. 116–132.  
DOI: 10.1002/hep.31658
- Jiang Y., Peng J., Song J., He J., Jiang M., Wang J., Ma L., Wang Y., Lin M., Wu H., Zhang Z., Gao D., Zhao Y.* Loss of Hlnc prevents diet-induced hepatic steatosis through binding of IGF2BP2 // *Nat. Metab.* 2021. Vol. 3, № 11. P. 1569–1584.  
DOI: 10.1038/s42255-021-00488-3
- Jin K., Li T., Sánchez-Duffhues G., Zhou F., Zhang L.* Involvement of inflammation and its related microRNAs in hepatocellular carcinoma // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, № 13. P. 22145–22165.  
DOI: 10.18632/oncotarget.13530
- Kagan P., Sultan M., Tachlytski I., Safran M., Ben-Ari Z.* Both MAPK and STAT3 signal transduction pathways are necessary for IL-6-dependent hepatic stellate cells activation // *PLOS ONE* / ed. Avila M.A. 2017. Vol. 12, № 5. P. e0176173.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0176173

- Kalluri R., Weinberg R.A.* The basics of epithelial-mesenchymal transition // *J. Clin. Invest.* 2009. Vol. 119, № 6. P. 1420–1428.  
DOI: 10.1172/JCI39104
- Kasembeli M., Bharadwaj U., Robinson P., Twardy D.* Contribution of STAT3 to Inflammatory and Fibrotic Diseases and Prospects for its Targeting for Treatment // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, № 8. P. 2299.  
DOI: 10.3390/ijms19082299
- Kim S. Y., Kim A. Y., Lee H. W., Son Y. H., Lee G. Y., Lee J.-W., Lee Y. S., Kim J. B.* miR-27a is a negative regulator of adipocyte differentiation via suppressing PPAR $\gamma$  expression // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 392, № 3. P. 323–328.  
DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.012
- Kim S.-K., Park K.-Y., Yoon W.-C., Park S.-H., Park K.-K., Yoo D.-H., Choe J.-Y.* Melittin enhances apoptosis through suppression of IL-6/sIL-6R complex-induced NF- $\kappa$ B and STAT3 activation and Bcl-2 expression for human fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis // *Joint Bone Spine.* 2011. Vol. 78, № 5. P. 471–477.  
DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.01.004
- Kohanbash G., Okada H.* MicroRNAs and STAT interplay // *Semin. Cancer Biol.* 2012. Vol. 22, № 1. P. 70–75.  
DOI: 10.1016/j.semcancer.2011.12.010
- Kwon H., Song K., Han C., Chen W., Wang Y., Dash S., Lim K., Wu T.* Inhibition of hedgehog signaling ameliorates hepatic inflammation in mice with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2016. Vol. 63, № 4. P. 1155–1169.  
DOI: 10.1002/hep.28289
- Ladeiro Y., Couchy G., Balabaud C., Bioulac-Sage P., Pelletier L., Rebouissou S., Zucman-Rossi J.* MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations // *Hepatology.* 2008. Vol. 47, № 6. P. 1955–1963.  
DOI: 10.1002/hep.22256
- Lai C.-Y., Yeh K.-Y., Lin C.-Y., Hsieh Y.-W., Lai H.-H., Chen J.-R., Hsu C.-C., Her G.* MicroRNA-21 Plays Multiple Oncometabolic Roles in the Process of NAFLD-Related Hepatocellular Carcinoma via PI3K/AKT, TGF- $\beta$ , and STAT3 Signaling // *Cancers.* 2021. Vol. 13, № 5. P. 940.  
DOI: 10.3390/cancers13050940
- Lakner A. M., Steuerwald N. M., Walling T. L., Ghosh S., Li T., McKillop I. H., Russo M. W., Bonkovsky H. L., Schrum L. W.* Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis // *Hepatology.* 2012. Vol. 56, № 1. P. 300–310.  
DOI: 10.1002/hep.25613
- Lan X., Wu L., Wu N., Chen Q., Li Y., Du X., Wei C., Feng L., Li Y., Osoro E. K., Sun M., Ning Q., Yan X., Yang X., Li D., Lu S.* Long Noncoding RNA lnc-HC Regulates PPAR $\gamma$ -Mediated Hepatic Lipid Metabolism through miR-130b-3p // *Mol. Ther. – Nucleic Acids.* 2019. Vol. 18. P. 954–965.  
DOI: 10.1016/j.omtn.2019.10.018
- Lee S. M., Muratalla J., Sierra-Cruz M., Cordoba-Chacon J.* Role of hepatic peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Endocrinol.* 2023. Vol. 257, № 1. P. e220155.  
DOI: 10.1530/JOE-22-0155
- Lemmers A., Gustot T., Durnez A., Evrard S., Moreno C., Quertinmont E., Vercruyse V., Demetter P., Franchimont D., Le Moine O., Geerts A., Devière J.* An inhibitor of interleukin-6 trans-signalling, sgp130, contributes to impaired acute phase response in human chronic liver disease // *Clin. Exp. Immunol.* 2009. Vol. 156, № 3. P. 518–527.  
DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.03916.x
- Leti F., Legendre C., Still C. D., Chu X., Petrick A., Gerhard G. S., DiStefano J. K.* Altered expression of MALAT1 lncRNA in nonalcoholic steatohepatitis fibrosis regulates CXCL5 in hepatic stellate cells // *Transl. Res.* 2017. Vol. 190. P. 25–39.e21.  
DOI: 10.1016/j.trsl.2017.09.001
- Leti F., Malenica I., Doshi M., Courtright A., Van Keuren-Jensen K., Legendre C., Still C. D., Gerhard G. S., DiStefano J. K.* High-throughput sequencing reveals altered expression of hepatic microRNAs in nonalcoholic fatty liver disease-related fibrosis // *Transl. Res.* 2015. Vol. 166, № 3. P. 304–314.  
DOI: 10.1016/j.trsl.2015.04.014
- Li X., Chen Y., Wu S., He J., Lou L., Ye W., Wang J.* MicroRNA-34a and microRNA-34c promote the activation of human hepatic stellate cells by targeting peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  // *Mol. Med. Rep.* 2015. Vol. 11, № 2. P. 1017–1024.  
DOI: 10.3892/mmr.2014.2846
- Li Z., Wang J., Zeng Q., Hu C., Zhang J., Wang H., Yan J., Li H., Yu Z.* Long Noncoding RNA HOTTIP Promotes Mouse Hepatic Stellate Cell Activation via Downregulating miR-148a // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 51, № 6. P. 2814–2828.  
DOI: 10.1159/000496012
- Lin H.-Y., Wang F.-S., Yang Y.-L., Huang, Y.-H.* MicroRNA-29a Suppresses CD36 to Ameliorate High Fat Diet-Induced Steatohepatitis and Liver Fibrosis in Mice // *Cells.* 2019. Vol. 8, № 10. P. 1298.  
DOI: 10.3390/cells8101298
- Lin L. L., Wang W., Hu Z., Wang L. W., Chang J., Qian H.* Negative feedback of miR-29 family TET1 involves in hepatocellular cancer // *Med. Oncol.* 2014. Vol. 31, № 12. P. 291.  
DOI: 10.1007/s12032-014-0291-2
- Lino Cardenas C. L., Henaoui I. S., Courcot E., Roderburg C., Cauffiez C., Aubert S., Copin M.-C., Wallaert B., Glowacki F., Dewaeles E., Milosevic J., Maurizio J., Tedrow J., Marcet B., Lo-Guidice J.-M., Kaminski N., Barbry P., Luedde T., Perrais M., Pottier N.* miR-199a-5p Is Upregulated during Fibrogenic Response to Tissue Injury and Mediates TGF $\beta$ -Induced Lung Fibroblast Activation by Targeting Caveolin-1 // *PLoS Genet.* / ed. Scott H.S. 2013. Vol. 9, № 2. P. e1003291.  
DOI: 10.1371/journal.pgen.1003291

- Liu J., Tang T., Wang G.-D., Liu B. LncRNA-H19 promotes hepatic lipogenesis by directly regulating miR-130a/PPAR $\gamma$  axis in non-alcoholic fatty liver disease // *Biosci. Rep.* 2019. Vol. 39, № 7. DOI: 10.1042/BSR20181722
- McFarland-Mancini M.M., Funk H.M., Paluch A.M., Zhou M., Giridhar P.V., Mercer C.A., Kozma S.C., Drew A.F. Differences in Wound Healing in Mice with Deficiency of IL-6 versus IL-6 Receptor // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184, № 12. P. 7219–7228. DOI: 10.4049/jimmunol.0901929
- Mehta R., Otgonsuren M., Younoszai Z., Allawi H., Raybuck B., Younossi Z. Circulating miRNA in patients with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease // *BMJ Open Gastroenterol.* 2016. Vol. 3, № 1. DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000096
- Mitsuyama K., Sata M., Rose-John S. Interleukin-6 trans-signaling in inflammatory bowel disease // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006. Vol. 17, № 6. P. 451–461. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2006.09.003
- Mittal S., Inamdar S., Acharya J., Pekhale K., Kalamkar S., Boppana R., Ghaskadbi S. miR-3666 inhibits development of hepatic steatosis by negatively regulating PPAR $\gamma$  // *Biochim. Biophys. Acta BBA – Mol. Cell Biol. Lipids.* 2020. Vol. 1865, № 10. P. 158777. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158777
- Mòdol T., Brice N., Ruiz De Galarreta M., García Garzón A., Iraburu M.J., Martínez-Irujo J. J., López-Zabalza M. J. Fibronectin Peptides as Potential Regulators of Hepatic Fibrosis Through Apoptosis of Hepatic Stellate Cells // *J. Cell. Physiol.* 2015. Vol. 230, № 3. P. 546–553. DOI: 10.1002/jcp.24714
- Morán-Salvador E., López-Parra M., García-Alonso V., Titos E., Martínez-Clement, M., González-Pérez A., López-Vicario C., Barak Y., Arroyo V., Clària, J. Role for PPAR $\gamma$  in obesity-induced hepatic steatosis as determined by hepatocyte- and macrophage-specific conditional knockouts // *FASEB J.* 2011. Vol. 25, № 8. P. 2538–2550. DOI: 10.1096/fj.10-173716
- Morán-Salvador E., Titos E., Rius B., González-Pérez A., García-Alonso V., López-Vicario C., Miquel R., Barak Y., Arroyo V., Clària J. Cell-specific PPAR $\gamma$  deficiency establishes anti-inflammatory and anti-fibrogenic properties for this nuclear receptor in non-parenchymal liver cells // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59, № 5. P. 1045–1053. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.023
- Naka T., Nishimoto N., Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. // *Arthritis Res.* 2002. Vol. 4, № Suppl 3. P. S233. DOI: 10.1186/ar565
- Nakahara H., Song J., Sugimoto M., Hagihara K., Kishimoto T., Yoshizaki K., Nishimoto N. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 48, № 6. P. 1521–1529. DOI: 10.1002/art.11143
- Neveu W.A., Allard J.B., Dienz O., Wargo M.J., Ciliberto G., Whittaker L.A., Rincon M. IL-6 Is Required for Airway Mucus Production Induced by Inhaled Fungal Allergens // *J. Immunol.* 2009. Vol. 183, № 3. P. 1732–1738. DOI: 10.4049/jimmunol.0802923
- Nishihara M., Ogura H., Ueda N., Tsuruoka M., Kitabayashi C., Tsuji F., Aono H., Ishihara K., Huseby E., Betz U.A. K., Murakami M., Hirano T. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state // *Int. Immunol.* 2007. Vol. 19, № 6. P. 695–702. DOI: 10.1093/intimm/dxm045
- O'Connell R.M., Taganov K.D., Boldin M.P., Cheng G., Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007. Vol. 104, № 5. P. 1604–1609. DOI: 10.1073/pnas.0610731104
- Ogawa T., Enomoto M., Fujii H., Sekiya Y., Yoshizato K., Ikeda K., Kawada, N. MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis // *Gut.* 2012. Vol. 61, № 11. P. 1600–1609. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300717
- Pan Y., Wang J., He L., Zhang F. MicroRNA-34a Promotes EMT and Liver Fibrosis in Primary Biliary Cholangitis by Regulating TGF- $\beta$ 1/smad Pathway // *J. Immunol. Res.* / ed. Ciccacci C. 2021. Vol. 2021. P. 1–13. DOI: 10.1155/2021/6890423
- Pettinelli P., Videla L.A. Up-Regulation of PPAR- $\gamma$  mRNA Expression in the Liver of Obese Patients: an Additional Reinforcing Lipogenic Mechanism to SREBP-1c Induction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, № 5. P. 1424–1430. DOI: 10.1210/jc.2010-2129
- Powell E.E., Wong V.W.S., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease // *The Lancet.* Elsevier B.V., 2021. Vol. 397, № 10290. P. 2212–2224. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3
- Puengel T., Liu H., Guillot A., Heymann F., Tacke F., Peiseler M. Nuclear Receptors Linking Metabolism, Inflammation, and Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, № 5. P. 2668. DOI: 10.3390/ijms23052668
- Qian H., Deng X., Huang Z.-W., Wei J., Ding C.-H., Feng R.-X., Zeng X., Chen Y.-X., Ding J., Qiu L., Hu Z.-L., Zhang X., Wang H.-Y., Zhang J.-P., Xie W.-F. An HN-F1 $\alpha$ -regulated feedback circuit modulates hepatic fibrogenesis via the crosstalk between hepatocytes and hepatic stellate cells // *Cell Res.* 2015. Vol. 25, № 8. P. 930–945. DOI: 10.1038/cr.2015.84

- Qin R., Huang W., Huang Y., Zhang Z., Su Y., Chen S., Wang H.* lncRNA MEG3 modulates hepatic stellate cell activation by sponging miR145 to regulate PPAR $\gamma$  // *Mol. Med. Rep.* 2021. Vol. 25, № 1. P. 3. DOI: 10.3892/mmr.2021.12519
- Qin X., Wang W., Wu H., Liu D., Wang R., Xu J., Jiang H., Pan F.* PPAR $\gamma$ -mediated microglial activation phenotype is involved in depressive-like behaviors and neuroinflammation in stressed C57BL/6J and ob/ob mice // *Psychoneuroendocrinology*. 2020. Vol. 117. P. 104674. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104674
- Rincón M., Flavell R.A.* Transcriptional control in the Th1/Th2 decision // *Curr. Biol.* 1997. Vol. 7, № 11. P. R729–R732. DOI: 10.1016/s0960-9822(06)00368-x
- Rohilla S., Kaur S., Puria R.* Long non-coding RNA in Non-alcoholic fatty liver disease // *Adv. Clin. Chem. Academic Press Inc.*, 2022. Vol. 110. P. 1–35. DOI: 10.1016/bs.acc.2022.06.001
- Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S.* The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 // *Biochim. Biophys. Acta BBA – Mol. Cell Res.* 2011. Vol. 1813, № 5. P. 878–888. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
- Schmidt-Arras D., Rose-John S.* IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64, № 6. P. 1403–1415. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.004
- Scisciani C., Vossio S., Guerrieri F., Schinzari V., De Iaco R., D’Onorio De Meo P., Cervello M., Montalto G., Pollicino T., Raimondo G., Levrero M., Pediconi N.* Transcriptional regulation of miR-224 upregulated in human HCCs by NF $\kappa$ B inflammatory pathways // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56, № 4. P. 855–861. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.017
- Shen X., Guo H., Xu J., Wang, J.* Inhibition of lncRNA HULC improves hepatic fibrosis and hepatocyte apoptosis by inhibiting the MAPK signaling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease // *J. Cell. Physiol.* 2019. Vol. 234, № 10. P. 18169–18179. DOI: 10.1002/jcp.28450
- Shu B., Zhou Y.-X., Li H., Zhang R.-Z., He C., Yang X.* The METTL3/MALAT1/PTBP1/USP8/TAK1 axis promotes pyroptosis and M1 polarization of macrophages and contributes to liver fibrosis // *Cell Death Discov.* 2021. Vol. 7, № 1. P. 368. DOI: 10.1038/s41420-021-00756-x
- Skat-Rordam J., Højland Ipsen D., Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P.* A role of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in non-alcoholic fatty liver disease // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2019. Vol. 124, № 5. P. 528–537. DOI: 10.1111/bcpt.13190
- Song L., Chen T., Zhao X., Xu Q., Jiao R., Li J., Kong L.* Pterostilbene prevents hepatocyte epithelial-mesenchymal transition in fructose-induced liver fibrosis through suppressing miR-34a/Sirt1/p53 and TGF- $\beta$ 1/Smads signalling // *Br. J. Pharmacol.* 2019. Vol. 176, № 11. P. 1619–1634. DOI: 10.1111/bph.14573
- Staels B., Rubenstrunk A., Noel B., Rigou G., Delataille P., Millatt L.J., Baron M., Lucas A., Tailleux A., Hum D.W., Ratzju V., Cariou B., Hanf R.* Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: *Hepatology // Hepatology*. 2013. Vol. 58, № 6. P. 1941–1952. DOI: 10.1002/hep.26461
- Streetz K.* Interleukin 6/gp130-dependent pathways are protective during chronic liver diseases // *Hepatology*. 2003. Vol. 38, № 1. P. 218–229. DOI: 10.1053/jhep.2003.50268
- Tang Y., He G., Huang S., Zhong K., Liao H., Cai L., Gao Y., Peng Z., Fu S.* The long noncoding RNA AK002107 negatively modulates miR-140-5p and targets TGFBR1 to induce epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma // *Mol. Oncol.* 2019. Vol. 13, № 5. P. 1296–1310. DOI: 10.1002/1878-0261.12487
- Tao J., Xia L., Cai Z., Liang L., Chen Y., Meng J., Wang Z.* Interaction Between microRNA and DNA Methylation in Atherosclerosis // *DNA Cell Biol.* 2021. Vol. 40, № 1. P. 101–115. DOI: 10.1089/dna.2020.6138
- Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y. J., Nieto M.A.* Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease // *Cell*. 2009. Vol. 139, № 5. P. 871–890. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007
- Tian S., Zhou X., Zhang M., Cui L., Li B., Liu Y., Su R., Sun K., Hu Y., Yang F., Xuan G., Ma S., Zheng X., Zhou X., Guo C., Shang Y., Wang J., Han Y.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes protect against liver fibrosis via delivering miR-148a to target KLF6/STAT3 pathway in macrophages // *Stem Cell Res. Ther. BioMed Central Ltd*, 2022. Vol. 13, № 1. DOI: 10.1186/s13287-022-03010-y
- Tomita K.* Tumour necrosis factor signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice // *Gut*. 2006. Vol. 55, № 3. P. 415–424. DOI: 10.1136/gut.2005.071118
- Tu X., Zhang H., Zhang J., Zhao S., Zheng X., Zhang Z., Zhu J., Chen J., Dong L., Zang Y., Zhang J.* MICRORNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGF  $\beta$  signalling pathway // *J. Pathol.* 2014. Vol. 234, № 1. P. 46–59. DOI: 10.1002/path.4373
- Tzavlaki K., Moustakas A.* TGF- $\beta$  Signaling // *Biomolecules*. 2020. Vol. 10, № 3. P. 487. DOI: 10.3390/biom10030487
- Wang B., Majumder S., Nuovo G., Kutay H., Volinia S., Patel T., Schmittgen T.D., Croce C., Ghoshal K., Jacob S.T.* Role of microRNA-155 at early stages of hepatocarcinogenesis induced by choline-deficient

- and amino acid-defined diet in C57BL/6 mice // *Hepatology*. 2009. Vol. 50, № 4. P. 1152–1161. DOI: 10.1002/hep.23100
- Wang D.-R., Wang B., Yang M., Liu Z., Sun J., Wang Y., Sun H., Xie L.-J. Suppression of miR-30a-3p Attenuates Hepatic Steatosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *Biochem. Genet.* 2020. Vol. 58, № 5. P. 691–704. DOI: 10.1007/s10528-020-09971-0
- Wang Q., Wei S., Li L., Bu Q., Zhou H., Su W., Liu Z., Wang M., Lu L. miR-139-5p sponged by LncRNA NEAT1 regulates liver fibrosis via targeting  $\beta$ -catenin/SOX9/TGF- $\beta$ 1 pathway // *Cell Death Discov.* 2021a. Vol. 7, № 1. P. 243. DOI: 10.1038/s41420-021-00632-8
- Wang T., Zhang C., Meng X., Zhu B., Wang S., Yuan W., Zhang S., Xu J., Zhang C. Long Noncoding RNA Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 in Extracellular Vesicles Promotes Hepatic Stellate Cell Activation, Liver Fibrosis and  $\beta$ -Catenin Signaling Pathway // *Front. Physiol.* 2022. Vol. 13. P. 792182. DOI: 10.3389/fphys.2022.792182
- Wang Y., Du J., Niu X., Fu N., Wang R., Zhang Y., Zhao S., Sun D., Nan Y. MiR-130a-3p attenuates activation and induces apoptosis of hepatic stellate cells in non-alcoholic fibrosing steatohepatitis by directly targeting TGFBR1 and TGFBR2 // *Cell Death Dis.* 2017. Vol. 8, № 5. P. e2792–e2792. DOI: 10.1038/cddis.2017.10
- Wang Y., Gao L. Monocyte-derived KCs (MoKCs) contribute to the KC pool in NASH // *Cell. Mol. Immunol.* Springer Nature, 2021. Vol. 18, № 3. P. 518–519. DOI: 10.1038/s41423-020-00606-3
- Wang Y., Mou Q., Zhu Z., Zhao L., Zhu L. MALAT1 promotes liver fibrosis by sponging miR181a and activating TLR4 NF  $\kappa$ B signaling // *Int. J. Mol. Med.* 2021b. Vol. 48, № 6. P. 215. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5048
- Wieckowska A., Papouchado B. G., Li Z., Lopez R., Zein N.N., Feldstein A.E. Increased Hepatic and Circulating Interleukin-6 Levels in Human Nonalcoholic Steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 103, № 6. P. 1372–1379. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01774.x
- Wu M., Sun J., Wang L., Wang P., Xiao T., Wang S., Liu Q. The lncRNA HOTAIR via miR-17-5p is involved in arsenite-induced hepatic fibrosis through regulation of Th17 cell differentiation // *J. Hazard. Mater.* Elsevier B.V., 2023. Vol. 443. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2022.130276
- Wu Y.-Y., Wu S., Li X.-F., Luo S., Wang A., Yin S.-Q., Huang C., Li J. LncRNA MEG3 reverses CCl4-induced liver fibrosis by targeting NLRC5 // *Eur. J. Pharmacol.* 2021. Vol. 911. P. 174462. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174462
- Xu B., Gerin I., Miao H., Vu-Phan D., Johnson C.N., Xu R., Chen X.-W., Cawthorn W.P., MacDougald O. A., Koenig R.J. Multiple Roles for the Non-Coding RNA SRA in Regulation of Adipogenesis and Insulin Sensitivity // *PLoS ONE* / ed. Fadini G.P. 2010. Vol. 5, № 12. P. e14199. DOI: 10.1371/journal.pone.0014199
- Yamada H., Ohashi K., Suzuki K., Munetsuna E., Ando Y., Yamazaki M., Ishikawa H., Ichino N., Teradaira R., Hashimoto S. Longitudinal study of circulating miR-122 in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease // *Clin. Chim. Acta.* 2015. Vol. 446. P. 267–271. DOI: 10.1016/j.cca.2015.05.002
- Ye L., Zhao D., Xu Y., Lin J., Xu J., Wang K., Ye Z., Luo Y., Liu S., Yang, H. LncRNA-Gm9795 promotes inflammation in non-alcoholic steatohepatitis via NF-kappa B/JNK pathway by endoplasmic reticulum stress // *J. Transl. Med.* 2021a. Vol. 19, № 1. P. 101. DOI: 10.1186/s12967-021-02769-7
- Ye M., Wang S., Sun P., Qie J. Integrated MicroRNA Expression Profile Reveals Dysregulated miR-20a-5p and miR-200a-3p in Liver Fibrosis // *BioMed Res. Int.* / ed. Huang T. 2021. Vol. 2021b. P. 1–10. DOI: 10.1155/2021/9583932
- Yokomizo R., Yanaihara N., Yamaguchi N., Saito M., Kawabata A., Takahashi K., Takenaka M., Yamada K., Shapiro J.S., Okamoto A. MicroRNA-34a /IL-6R pathway as a potential therapeutic target for ovarian high-grade serous carcinoma // *Oncotarget.* 2019. Vol. 10, № 47. P. 4880–4893. DOI: 10.18632/oncotarget.27117
- Yu F., Chen B., Dong P., Zheng J. HOTAIR Epigenetically Modulates PTEN Expression via MicroRNA-29b: A Novel Mechanism in Regulation of Liver Fibrosis // *Mol. Ther.* 2017. Vol. 25, № 1. P. 205–217. DOI: 10.1016/j.ymthe.2016.10.015
- Yu F., Guo Y., Chen B., Dong P., Zheng J. MicroRNA-17-5p activates hepatic stellate cells through targeting of Smad7 // *Lab. Invest.* 2015b. Vol. 95, № 7. P. 781–789. DOI: 10.1038/labinvest.2015.58
- Yu F., Zheng J., Mao Y., Dong P., Lu Z., Li G., Guo C., Liu Z., Fan X. Long Non-coding RNA Growth Arrest-specific Transcript 5 (GAS5) Inhibits Liver Fibrogenesis through a Mechanism of Competing Endogenous RNA // *J. Biol. Chem.* 2015a. Vol. 290, № 47. P. 28286–28298. DOI: 10.1074/jbc.M115.683813
- Yu S., Matsusue K., Kashireddy P., Cao W.-Q., Yeldandi V., Yeldandi A. V., Rao M. S., Gonzalez F.J., Reddy J.K. Adipocyte-specific Gene Expression and Adipogenic Steatosis in the Mouse Liver Due to Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\gamma$ 1 (PPAR $\gamma$ 1) Overexpression // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278, № 1. P. 498–505. DOI: 10.1074/jbc.M210062200
- Zaiou M. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  as a Target and Regulator of Epigenetic Mechanisms in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Cells.* 2023. Vol. 12, № 8. P. 1205. DOI: 10.3390/cells12081205
- Zeng N., Huang R., Li N., Jiang H., Li R., Wang F., Chen W., Xia M., Wang, Q. MiR-451a attenuates free

- fatty acids—mediated hepatocyte steatosis by targeting the thyroid hormone responsive spot 14 gene // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018. Vol. 474. P. 260–271. DOI: 10.1016/j.mce.2018.03.016
- Zeng Q., Liu C.-H., Wu D., Jiang W., Zhang N., Tang H. LncRNA and circRNA in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review // *Biomolecules.* 2023. Vol. 13, № 3. P. 560. DOI: 10.3390/biom13030560
- Zhang B., Yu L., Han N., Hu Z., Wang S., Ding L., Jiang J. LINC01116 targets miR-520a-3p and affects IL6R to promote the proliferation and migration of osteosarcoma cells through the Jak-stat signaling pathway // *Biomed. Pharmacother.* 2018. Vol. 107. P. 270–282. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.119
- Zhang D., Mou J., Wang F., Liu J., Hu X. CRNDE enhances neuropathic pain via modulating miR-136/IL6R axis in CCI rat models // *J. Cell. Physiol.* 2019d. Vol. 234, № 12. P. 22234–22241. DOI: 10.1002/jcp.28790
- Zhang J., Han C., Song K., Chen W., Ungerleider N., Yao L., Ma W., Wu T. The long-noncoding RNA MALAT1 regulates TGF- $\beta$ /Smad signaling through formation of a lncRNA-protein complex with Smads, SETD2 and PPM1A in hepatic cells // *PLOS ONE* / ed. Buday L. 2020. Vol. 15, № 1. P. e0228160. DOI: 10.1371/journal.pone.0228160
- Zhang K., Han X., Zhang Z., Zheng L., Hu Z., Yao Q., Cui H., Shu G., Si M., Li C., Shi Z., Chen T., Han Y., Chang Y., Yao Z., Han T., Hong W. The liver-enriched lnc-LFAR1 promotes liver fibrosis by activating TGF $\beta$  and Notch pathways // *Nat. Commun.* 2017. Vol. 8, № 1. P. 144. DOI: 10.1038/s41467-017-00204-4
- Zhang L., Lu X., Zhou X., Liu Q., Chen L., Cai F. NEAT1 induces osteosarcoma development by modulating the miR-339-5p/TGF- $\beta$ 1 pathway // *J. Cell. Physiol.* 2019b. Vol. 234, № 4. P. 5097–5105. DOI: 10.1002/jcp.27313
- Zhang Q., Yu K., Cao Y., Luo Y., Liu Y., Zhao C. miR-125b promotes the NF- $\kappa$ B-mediated inflammatory response in NAFLD via directly targeting TNFAIP3 // *Life Sci.* 2021. Vol. 270. P. 119071. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119071
- Zhang Q., Yu K., Cao Y., Luo Y., Liu Y., Zhao C. MicroRNA-378 promotes hepatic inflammation and fibrosis via modulation of the NF- $\kappa$ B-TNF $\alpha$  pathway // *J. Hepatol.* 2019c. Vol. 70, № 1. P. 87–96. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.026
- Zhang Y.-Z., Yao J.-N., Zhang L.-F., Wang C.-F., Zhang X.-X., Gao B. Effect of NLRC5 on activation and reversion of hepatic stellate cells by regulating the nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway // *World J. Gastroenterol.* 2019a. Vol. 25, № 24. P. 3044–3055. DOI: 10.3748/wjg.v25.i24.3044
- Zhang Z., Zha Y., Hu W., Huang Z., Gao Z., Zang Y., Chen J., Dong L., Zhang J. The Autoregulatory Feedback Loop of MicroRNA-21/Programmed Cell Death Protein 4/Activation Protein-1 (MiR-21/PDCD4/AP-1) as a Driving Force for Hepatic Fibrosis Development // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288, № 52. P. 37082–37093. DOI: 10.1074/jbc.M113.517953
- Zhao J., Qi Y.-F., Yu Y.-R. STAT3: A key regulator in liver fibrosis // *Ann. Hepatol.* 2021. Vol. 21. P. 100224. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.06.010
- Zhao N., Wang R., Zhou L., Zhu Y., Gong J., Zhuang S.-M. MicroRNA-26b suppresses the NF- $\kappa$ B signaling and enhances the chemosensitivity of hepatocellular carcinoma cells by targeting TAK1 and TAB3 // *Mol. Cancer.* 2014. Vol. 13, № 1. P. 35. DOI: 10.1186/1476-4598-13-35
- Zheng J., Wu C., Lin Z., Guo Y., Shi L., Dong P., Lu Z., Gao S., Liao Y., Chen B., Yu F. Curcumin up-regulates phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 through micro RNA -mediated control of DNA methylation – a novel mechanism suppressing liver fibrosis // *FEBS J.* 2014. Vol. 281, № 1. P. 88–103. DOI: 10.1111/febs.12574
- Zhu C., Huang L., Xu F., Li P., Hu F. LncRNA PCAT6 promotes tumor progression in osteosarcoma via activation of TGF- $\beta$  pathway by sponging miR-185-5p // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. Vol. 521, № 2. P. 463–470. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.10.136
- Zhu D., Lyu L., Shen P., Wang J., Chen J., Sun X., Chen L., Zhang L., Zhou Q., Duan Y. rSjP40 protein promotes PPAR $\gamma$  expression in LX-2 cells through microRNA-27b // *FASEB J.* 2018. Vol. 32, № 9. P. 4798–4803. DOI: 10.1096/fj.201700520RR
- Zizzo G., Cohen P.L. The PPAR- $\gamma$  antagonist GW9662 elicits differentiation of M2c-like cells and upregulation of the MerTK/Gas6 axis: a key role for PPAR- $\gamma$  in human macrophage polarization // *J. Inflamm.* 2015. Vol. 12, № 1. P. 36. DOI: 10.1186/s12950-015-0081-4

## **Non-coding RNAs involved in the regulation of signaling pathways as possible markers of non-alcoholic fatty liver disease progression**

© 2023 L. V. Topchieva<sup>1, #</sup>, I. V. Kurbatova<sup>1</sup>, O. P. Dudanova<sup>2</sup>,  
A. V. Vasilyeva<sup>1</sup>, G. A. Zhulay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 198910, Russia, Petrozavodsk, st. Pushkinskaya, 11*

<sup>2</sup>*Petrozavodsk State University, 185910, Russia, Petrozavodsk, st. Lenina, 33*

<sup>#</sup>*E-mail: topchieva67@mail.ru*

The current understanding of the role of non-coding RNAs in the regulation of signaling pathways that control lipid accumulation and the development of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is outlined. The contribution of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) to changes in lipid metabolism and the formation of lipotoxicity as trigger mechanisms of NAFLD is considered. The role of TGF $\beta$ , TNF $\alpha$ /NF- $\kappa$ b, IL-6/JAK/STAT3 signaling pathways in the activation of stellate cells, liver fibrogenesis and the progression of NAFLD has been demonstrated. Analysis of literature data has revealed a number of microRNAs and long non-coding RNAs (lncRNAs), the expression of which may be associated with the regulation of these signaling pathways in this disease. They may probably have prognostic significance for differentiating clinical forms and severity of NAFLD.

*Keywords:* non-alcoholic fatty liver disease, non-coding RNAs, signaling pathways