


УДК 577.213/.216:575.111:546.48:616-021(048.8)

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.3.288926>С.С. Островська*, Є.Н. Дичко, Т.Є. Шумна, Г.І. Тітов, О.С. Трушенко, П.Г. Герасимчук, І.Ю. Бурега 

РОЛЬ ОКИСНЕНИХ НЕКОДУЮЧИХ РНК ЕПІГЕНОМУ В РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ (огляд літератури)

ТОВ «Європейський медичний університет»
вул. Академіка Г. Дзяка, 3, Дніпро, 49005, Україна
“European Medical University” LLC
Academician G. Dziak str., 3, Dnipro, 49005, Ukraine
*e-mail: s.ostr2018@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 3. С. 19-27

Cited: Medicni perspektivi. 2023;28(3):19-27

Ключові слова: кадмій, окисний стрес, некодуєчі РНК епігеному, розвиток онкологічних та серцево-судинних захворювань

Key words: cadmium, oxidative stress, non-coding RNAs of the epigenome, development of cancer and cardiovascular diseases

Реферат. Роль окиснених некодуєчих РНК епігеному в розвитку захворювань людини (огляд літератури).

Островська С.С., Дичко Є.Н., Шумна Т.Є., Тітов Г.І., Трушенко О.С., Герасимчук П.Г., Бурега І.Ю. Увага науковців щодо ролі епігеному в розвитку захворювань людини пов'язана з відкриттям все нових молекул некодуєчих РНК епігеному, що впливають на експресію генів зі зміною функції білків і розвитком захворювань. У дослідженні зроблений аналіз сучасних наукових даних про вплив окисного стресу, індукованого кадмієм, на регуляторні механізми епігеному, результатом чого є розвиток патологічних змін в організмі. Результати дослідження показали, що кадмій виявляє свою токсичність шляхом окиснення мікроРНК та довгих РНК, які регулюють експресію генів без зміни комплексів ДНК/гістонів. Показано, що епігенетичні порушення під впливом кадмій-індукованого окисного стресу можуть передаватися потомству без зміни генотипу, і ці абераційні зміни патернів експресії некодуєчих РНК пов'язані зі старінням, раком, нейродегенеративними, серцево-судинними захворюваннями тощо. Повідомляється, що циркулюючі мікроРНК, чутливі до окисного стресу, є потенційними біомаркерами серцево-судинних захворювань, включаючи інфаркт міокарда, гіпертрофію, ішемію/реперфузію та серцеву недостатність. Багато досліджень спрямовані на використання мікроРНК у терапевтичних цілях. Досліджували повний профіль експресії мікроРНК в атеросклеротичних бляшках людини, виявлені механізми, що впливають на їх формування. Специфічні мікроРНК та активні форми кисню ідентифікувалися як потенційні біомаркери при злоякісних пухлинах людини, що розширює можливість їх застосування як терапевтичних мішеней. На відміну від мікроРНК, експресія довгих РНК має тканинну та видову специфічність, що робить їх важливими кандидатами специфічних маркерів захворювань. Активно досліджується роль цих РНК у канцерогенезі. Велика їх кількість порушена при різних типах раку й може відігравати важливу роль у виникненні, метастазуванні та терапевтичній відповіді онкозахворювань. Таким чином, окисний стрес, індукований кадмієм, впливає на некодуєчі РНК, що порушує регуляторні механізми епігеному і впливає на розвиток серцево-судинних, онкологічних, легневих та інших хвороб людини. Пошук впливу некодуєчих РНК епігеному постійно зростає і має велику наукову та практичну перспективу в медицині.

Abstract. The role of oxidized non-coding RNAs of the epigenome in the development of human diseases (literature review). Ostrovska S.S., Dychko Ye.N., Shumna T.Ye., Titov G.I., Trushenko O.S., Gerasymchuk P.G., Burega I.Y. The attention of scientists to the role of the epigenome in the development of human diseases is associated with the discovery of new non-coding RNA molecules of the epigenome that affect gene expression with changes in protein function and the development of diseases. The study analyzed current scientific data on the effect of oxidative stress induced by cadmium on the regulatory mechanisms of the epigenome, resulting in the development of pathological changes in the body. The results of the study showed that cadmium manifests its toxicity by oxidizing micro RNAs and long RNAs that regulate gene expression without changing DNA/histone complexes. It has been shown that epigenetic disorders under the influence of cadmium-induced oxidative stress can be transmitted to offspring without changing the genotype,

and these aberrant changes in non-coding RNA expression patterns are associated with aging, cancer, neurodegenerative, cardiovascular diseases, etc. Circulating micro RNAs that are sensitive to oxidative stress are reported to be potential biomarkers of cardiovascular diseases, including myocardial infarction, hypertrophy, ischemia/reperfusion, and heart failure. Many studies are aimed at using microRNAs for therapeutic purposes. The complete expression profile of microRNAs in human atherosclerotic plaques was studied, and the mechanisms affecting their formation were identified. Specific microRNAs and reactive oxygen species were identified as potential biomarkers in human malignancies, which expands the possibilities of their use as therapeutic targets. Unlike micro RNAs, the expression of long RNAs has tissue and species specificity, making them important candidates for specific disease markers. The role of these RNAs in carcinogenesis is being actively studied. A large number of them are disrupted at various types of cancer and may play an important role in the onset, metastasis, and therapeutic response of cancer. Thus, oxidative stress induced by cadmium affects non-coding RNAs, which disrupts the regulatory mechanisms of the epigenome and affects the development of cardiovascular, oncological, pulmonary and other human diseases. The search for the impact of non-coding RNAs on the epigenome is constantly growing and has great scientific and practical prospects in medicine.

Епігенетика почала розвиватися, коли були знайдені докази впливу чинників навколишнього середовища (НС) на хімічний склад ДНК, гістонових білків та некодуючих РНК (нкРНК) без зміни послідовності нуклеотидів генетичного коду в процесі реалізації генетичної інформації. При цьому центральна догма молекулярної біології (ДНК-РНК-білок-ознака) набула значних перетворень. Останнім часом активно досліджується вплив токсикантів НС на епігеном. Одним з найпоширеніших і токсичних є важкий метал кадмій (Cd). Він є забруднювачем довкілля, який викликає надпродукцію вільних радикалів, таких як активні форми кисню (АФК), що є головним фактором індукції окисного стресу (ОС) [1]. Його продукти взаємодіють з регуляторними механізмами епігеному, якими є нкРНК. Дедалі більше даних про те, що Cd виявляє свою токсичність шляхом пошкодження (модифікації) епігенетичних механізмів, що регулюють транскрипційну та посттранскрипційну експресію генів без зміни комплексів ДНК/гістонів, і може пошкоджувати епігенетичні регуляторні сигнатури, такі як патерни експресії нкРНК. Роль Cd-індукованого ОС в епігенетичних модифікаціях (ЕМ) активно досліджується останнім часом, оскільки встановлено, що вони є причиною пошкодження багатьох органів. Зміни епігеному впливають на регуляцію роботи генів, призводять до дисрегуляції їхньої експресії, що, у свою чергу, тягне за собою порушення синтезу білка в клітинах та розвиток онкологічних, серцево-судинних, легеневих та інших захворювань.

Мета дослідження – аналіз сучасних наукових даних про вплив окисного стресу, індукованого кадмієм, на регуляторні механізми епігеному. Систематизація новітніх розробок щодо виявлення феноменів окисного пошкодження нкРНК дозволяє актуалізувати напрями для досліджень цієї нової та важливої проблеми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для пошуку й аналізу літературних джерел використовувались закордонні публікації в наукових базах PubMed NCBI в основному за період 2011-2023 рр. англійською мовою. У роботі було проаналізовано 57 джерел, 40 з них за 2018-2023 рр. Дослідження схвалено комісією з питань біоетики ТОВ «Європейський медичний університет», протокол № 3 від 10.03.2023р.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

нкРНК – одноланцюгові молекули РНК, які регулюють різні клітинні шляхи контролю експресії генів, диференціювання та проліферацію клітин, апоптоз та розвиток органів. Вони є нещодавно ідентифікованою групою епігенетичних регуляторів, яких вважали «темною матерією» геному, але останні дані свідчать про те, що їм притаманна важлива біологічна роль у клітинному розвитку, метаболізмі та виникненні захворювань [2]. НкРНК умовно згруповані у два основних класи залежно від розміру транскрипту: малі, або мікроРНК (міРНК) (micro RNAs – miRNAs) розміром від 18 до 200 нуклеотидів, і довгі нкРНК (дгРНК) (long non-coding RNAs – lncRNAs) розміром від 200 до >1000 нуклеотидів [3]. І ті, й інші функціонують як позитивні, так і негативні регулятори генів. МіРНК представлені широким спектром відомих і знову відкритих видів, які взаємодіють з 5'- або 3'-UTR не-трансльованими ділянками мРНК. Цей клас включає добре документовані міРНК, що беруть участь у специфічній регуляції білок-кодуючих і некодуючих генів шляхом вимикання або активації генів-мішеней у мРНК. МіРНК є основними регуляторами експресії генів і є складними компонентами клітинної мережі їх експресії. Крім внутрішньоклітинних, виявляються позаклітинні циркулюючі міРНК (цирк-міРНК) [4].

міРНК можуть не тільки регулювати функцію мРНК на посттранскрипційному рівні, а й опосередкувати багато ключових фізіологічних і патологічних процесів на транскрипційному рівні, включаючи проліферацію клітин, визначення клітинного майбутнього і диференціювання, клітинний метаболізм й апоптоз. Вони також відіграють значну роль у формуванні судин в ембріогенезі, регулюючи розвиток гладком'язових клітин (ГМК) та ендотеліальних клітин (ЕК) судин з акцентом на механізм регуляції відповідно до сімейств міРНК-126 і міРНК-17/92, міРНК-143/145 і міРНК 21, виконуючи надважливу роль у їхньому подальшому функціонуванні [5].

дгРНК транскрибуються на більш нижчих рівнях, ніж міРНК. Це означає, що шлях транскрипції дгРНК пов'язаний з меншою кількістю різних молекул і білків, які послідовно включаються в процес зчитування і подальшого формування кінцевої молекули дгРНК, ніж шлях транскрипції міРНК, що включає іноді цілий набір активних молекул (це більш високий рівень транскрипції). Більшість дгРНК майже не зберігається під час еволюції, але їх експресія більш специфічна для клітин і тканин, ніж експресія міРНК. Показано, що дгРНК, при регуляції експресії генів, функціонують як конкуруючі ендегенні РНК з міРНК. Їхня участь у цьому процесі ширша, ніж у міРНК, отже, їх регулювання є суворішим. На відміну від мРНК і міРНК, експресія дгРНК проявляє тканинну та видову специфічність, що робить їх важливими кандидатами як специфічних маркерів захворювань [6].

Геном людини кодує понад 1700 міРНК (і їхня кількість постійно збільшується за рахунок відкриття нових молекул), які можуть націлюватися приблизно на 60% генів у мРНК [7]. Вони поширені в багатьох типах клітин людини та інших ссавців, здійснюють свої біологічні функції у вигляді націлювання на свої гени – мішені в мРНК. Їхня окиснена модифікація може перемикати мішені, і ця подія виникає в результаті неправильного їх розпізнавання пошкодженою окисненням міРНК і шляхом хибного її спарювання з мРНК [8]. Як конкретно реалізується подібний механізм, наочно продемонстровано в дослідженні [9], де показано, що міРНК можуть бути окиснювально модифіковані в експерименті лінії клітин серця шурів H9c2, у яких ОС індукували шляхом введення в клітини перекису водню (H₂O₂). Антиапоптотичні фактори, включаючи гени Bcl-xL та Bcl-w, не є нативними мішенями для специфічної міРНК-184. Проте окиснена міРНК-184 бере участь у регуляції апоптозу за рахунок неправильного розпіз-

нання мішеней Bcl-xL і Bcl-w на мРНК, що призводить до їх пригнічення та активації апоптозу. Отже, окиснення міРНК-184 сприяє її ураженню, а модифікація, індукована АФК, викликає змінену патологічну модель її функціонування. Ці результати розкривають роль АФК у регуляції міРНК-184 шляхом їхнього окисного ураження. Так, АФК впливають на статус метилювання специфічних промоторних ділянок генів міРНК. Експресія міРНК-199a та міРНК-125b знижується за наявності АФК. Було продемонстровано інгібування експресії міРНК-122 в печінці тилапії (вид риби) за рахунок збільшення продукції АФК, індукованого впливом Cd. Зниження рівня міРНК-122 супроводжувалось підвищенням рівня металотіонеїну. Посилення продукції металотіонеїну, білки якого активно поглинають іони Cd, означає активацію окиснювального стресу, що супроводжується зниженням рівня міРНК-122 (пригніченням АФК її експресії).

Більшість міРНК, що реагують на АФК, впливають на систему ядерного фактора Nrf2. Дослідження, проведене на клітинній лінії гепатоцелюлярної карциноми людини (HepG2), показало, що Cd індукує експресію фактора транскрипції MTF1, який активує експресію MT1DP, псевдогену в сімействі МТ. Згодом MT1DP підвищує рівні міРНК-365, що спричиняє зниження рівня Nrf2, генеруючи ОС. 74-дгРНК були залучені в CdCl₂-індукований ОС печінки бройлерів. 322-дгРНК були виявлені в шурів, які зазнали впливу Cd. Крім того, дгРНК, модифіковані N⁶-метиладенозином, беруть участь в окисному пошкодженні, викликаному Cd [10].

Подібні аберантні зміни патернів експресії міРНК, викликані ОС, у тому числі Cd-індукованим ОС, безпосередньо пов'язані з різними патофізіологічними станами, такими як рак, старіння, нейродегенеративні (НДЗ) та серцево-судинні захворювання (ССЗ) [11].

Cd відіграє ключову роль у ССЗ, викликаних курінням, таких як захворювання периферійних артерій та ішемічна хвороба серця (ІХС). Виявлено прямий зв'язок між впливом Cd та шляхами розвитку ССЗ у популяції з 4304 чоловіків та жінок середнього віку, особливо значущий у жінок [12]. У фізіологічних умовах передача сигналів АФК у серці виконує фундаментальну функцію в клітинному гомеостазі, проте надмірна продукція АФК пов'язана з патофізіологією багатьох ССЗ [13, 14]. Попри те, що вроджена генетична мінливість може впливати на схильність до захворювань, накопичені дані підтверджують думку, що на ССЗ дуже впливають негенетичні чинники. Успадкований геном

визначає лише частину профілю ризику, оскільки геномні підходи не враховують додаткові шари біологічних регуляцій, зумовлених ЕМ, що визначаються як набуті модифікації геному, схильні до впливу НС [15]. Значна увага приділяється складній взаємодії між міРНК та АФК при ССЗ (гіпертрофії серця, серцевій недостатності, інфаркті міокарда, ішемії/реперфузії, діабетичній кардіоміопатії) та захворюваннях легень (ідіопатичному легеневому фіброзі, гострому пошкодженні легень/гострому респіраторному дистрес-синдромі, астмі, хронічній обструктивній хворобі легень та ракові легень). Досліджуються також перехресні перешкоди міРНК та АФК при серцевих та легневих захворюваннях [16]. Критична функція дисрегуляції міРНК при дилатаційній кардіоміопатії (ДКМП) сприяє прогресу захворювання. Підсумовано роль аберантної експресії міРНК у запаленні, стресі ендоплазматичного ретикулу, мітохондріальної дисфункції, автофагії, апоптозі та фіброзі кардіоміоцитів [17]. Пошкоджені ОС міРНК дисрегулюють біологічні процеси, залучені до ССЗ. Ці зміни в експресії міРНК відбуваються переважно за рахунок модуляції ядерних факторів Nrf2 або каппа В (NF- κ B). Повідомляється, що цирк-міРНК, такі як міРНК-499, міРНК-199, міРНК-21, міРНК-144, міРНК-208а, міРНК-34а та ін., чутливі до ОС, є потенційними біомаркерами ССЗ, пов'язаними з АФК. Багато досліджень спрямовано на використання міРНК в терапевтичних цілях. Вказується на роль АФК-міРНК, або редокс-міРНК, що реагують на ОС при пошкодженні серця, у розробці ефективних терапевтичних мішеней ССЗ, пов'язаних з ОС [18].

Досліджували повний профіль експресії міРНК в атеросклеротичних бляшках (АСБ) людини, який раніше не вивчався, порівняно з неатеросклеротичними лівими внутрішніми грудними артеріями (ЛІТА) та зв'язок цієї експресії з атеросклерозом. Показано, що профіль експресії міРНК значно різниться між АСБ та контрольними артеріями. Найбільш активні міРНК брали участь у процесах, пов'язаних з атеросклерозом. Порушення експресії міРНК у стінці артерії є механізмом, що впливає на розвиток АСБ і ССЗ [19].

Епігенетичний процесинг відіграє центральну роль у патогенезі атеросклерозу, а специфічні епігенетичні патерни, які характеризуються модифікаціями комплексів ДНК/гістонів та нкРНК, сприяють програмам транскрипції, що беруть участь у запаленні, ОС та дисфункції ендотелію судин. ЕМ можуть сприяти фенотиповому переключенню ГМК – ключовому фактору патофізіології атеросклерозу. Ретельний аналіз індиві-

дуального епігенетичного ландшафту може надати нові біомаркери атеросклеротичного судинного захворювання. Важливим показником є демонстрація того, що епігенетичні сигнали пов'язані з фенотипами ССЗ. Поточні епігеномні дослідження допомагають розкриттю складного взаємозв'язку між генетикою, епігенетикою та ССЗ. Епігенетична інформація може сприяти індивідуальній оцінці ризику та персоналізованим терапевтичним підходам у пацієнтів з кардіометаболічними порушеннями [20]. Атеросклероз є основним чинником виникнення ІХС, яка включає нестабільну стенокардію, інфаркт міокарда та серцеву недостатність. Початок атерогенезу, процесу утворення атеросклеротичних уражень в інтимі артерій, зумовлено накопиченням ліпідів, порочним колом індукованого АФК ОС та запальних реакцій, що ведуть до дисфункції ЕК, активації ГМК та утворення пінистих клітин, які сприяють утворенню та дестабілізації бляшок.

В останні роки спостерігається сплеск публікацій, що повідомляють про участь цирк-міРНК у патогенезі ССЗ, раку та метаболічних синдромів. Ці дослідження сприяли розумінню біологічних функцій цирк-міРНК. Одним з найбільш поширених механізмів їх дії є зв'язування міРНК з елементом MRE (специфічні послідовності мРНК, з якими асоціюється міРНК), що збільшує транскрипцію їх цільової мРНК. Про окремі мережі цирк-міРНК-міРНК-мРНК, що пов'язані з атерогенезом, широко повідомлялося. Є оновлена інформація про пов'язані з атерогенезом цирк-міРНК та проаналізована взаємодія цирк-міРНК-міРНК-мРНК при цій патології судин. Механізми атерогенезу та клінічна значущість кожної цирк-міРНК, пов'язаної з атерогенезом, систематично обговорюється для кращого розуміння прогалин у знаннях у цій галузі [21, 22]. МіРНК відіграють важливу роль у регуляції розвитку ГМК та ЕК судин. Однак інші специфічні міРНК з важливими функціями поки що не ідентифіковані. Подальше вивчення регуляції міРНК в розвитку судин допоможе глибше зрозуміти процес життя, що має значення для вивчення біологічної еволюції [5, 23].

Cd здійснює по суті подвійну руйнівну дію на клітинну систему організму, індукуючи ОС і пошкоджуючи регуляторні механізми епігеному, їх модифікація ОС відіграє істотну роль у програмуванні фенотипів захворювань, що збільшує токсичний ефект Cd і посилює розвиток хвороби [23, 24, 25]. Роль ОС, індукованого Cd, в ЕМ найактивніше досліджується останнім часом, оскільки встановлено, що він є чинником ушкодження багатьох органів, зокрема розвитку раку [26].

Багато редокс-міРНК модулюють експресію генів-мішеней у відповідь на вплив АФК. Показано роль міРНК-182 у відповідь на ОС в епітеліальних клітинах фалопієвих труб людини [27] та редокс-міРНК у фіброгенезі [28].

Чутлива до АФК міРНК-9/9 контролює експресію мітохондріальних ферментів, модифікує мітохондріальну транспортну РНК (мт-тРНК) та бере участь у молекулярному механізмі синдрому MELAS, рідкісного НДЗ, яке викликане мутаціями в мітохондріальній ДНК (мтДНК). Показано, що вісь ОС/NFκB (де NF-κB ядерний фактор транскрипції, що контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу та клітинного циклу), індукуює експресію міРНК-9/9 та інгібує функцію її генів-мішеней GTPBP3, MTO1 і TRMU в клітинах при синдромі MELAS, при цьому клітини пацієнтів демонструють підвищений ОС, який опосередковує NF-κB-залежну індукцію міРНК-9/9. В іншому випадку міРНК-21 регулюють гомеостаз АФК і пригнічують антиоксидантну відповідь в ЕК пупкової вени людини (HUVES) [29].

Ці дані вказують на те, що АФК можуть бути вищими регуляторами або нижчими ефекторами міРНК, впливаючи на біологічні фенотипи через міРНК, а міРНК можуть регулювати функцію АФК і, таким чином, стають ключовими парадигмами молекулярної терапії. Специфічні міРНК та АФК ідентифікуються як потенційні біомаркери при злоякісних пухлинах людини, що розширює можливості їх застосування як терапевтичних мішеней у різних контекстах [30]. Нині розроблюється кілька схем терапії з урахуванням міРНК. Наприклад, модифікована міРНК-122, змінена функція якої заблокована нуклеїновою кислотою LNA (locked nucleic acid), є першою терапією, спрямованою на лікування хронічного гепатиту в клінічних випробуваннях [31].

Дедалі більше даних свідчить про вирішальну участь АФК в патогенезі вірусу грипу А (ВГА). Взаємодія «господар-ВГА» викликають різні рівні ОС, порушуючи баланс між АФК та антиоксидантними факторами. Вважається, що міРНК може регулювати експресію АФК, і навпаки, АФК можуть індукувати або пригнічувати експресію міРНК під час інфекції ВГА. Таким чином, міРНК та ОС є двома ключовими факторами інфекції та патогенезу ВГА. Відповідно, взаємодія між АФК та міРНК під час інфекції ВГА може бути важливою темою для подальших досліджень. Показано потенціал міРНК в якості діагностичних маркерів та терапевтичних мішеней в інфекції ВГА [32].

Здатність міРНК регулювати гени є особливо цінною в головному мозку, нейрони якого де-

монструють значну здатність адаптуватися до зовнішніх подразників. Відповідно, дисрегуляція специфічних міРНК, ідентифікована в пацієнтів, які страждають на НДЗ, також може служити біомаркерами для більш ранньої діагностики та моніторингу їх прогресування [33, 34].

Канцерогенні ТМ зазвичай є слабкими мутагенами, цей факт вказує на те, що генетичні механізми не можуть бути в першу чергу відповідальні за розвиток канцерогенезу. Зростання кількості даних свідчить, що вплив ТМ, індукуючи ЕМ, може призвести до зв'язку між спадковими змінами в експресії генів і сприйнятливостю до захворювань, зумовленою їх дією. Розглядаються останні досягнення щодо того, як ТМ, такі як Cd, впливають на епігенетичні механізми, змінюючи профілі експресії нкРНК як передбачуваного механізму розвитку раку [26, 35]. Рак є однією з основних причин смерті у всьому світі, уражає будь-яку частину організму, виникає як наслідок генетичних порушень, так і ЕМ, що призводить до неконтрольованого росту клітин. Аналізується вплив ОС на епігенетичні механізми, особливо на експресію нкРНК та її наслідки, для розвитку та прогресування раку [3]. Загально визнано, що міРНК і дгРНК можуть функціонувати як онкогени або супресори пухлин, тому ушкодження їхньої регуляторної функції відіграють важливу роль в ініціації, прогресуванні та прогнозі раку [36, 37]. Порушення експресії міРНК є відмітною рисою раку, оскільки при раку для багатьох міРНК цільовими є мРНК онкогенів або пухлинних супресорів і, отже, вони можуть відігравати важливу роль в ініціації, прогресуванні раку та утворенні метастазів [38, 39, 40, 41].

Проведено безліч досліджень для з'ясування молекулярних механізмів, що лежать в основі осі АФК/міРНК, та її ролі в онкогенезі [42]. АФК і міРНК демонструють характеристики, що перекриваються в розвитку раку. АФК, як висхідні регулятори, модулюють експресію міРНК за допомогою транскрипційної, посттранскрипційної та епігенетичної регуляції. З іншого боку, міРНК порушують продукцію АФК та беруть участь в опосередкованих АФК функціях. МіРНК та АФК можуть діяти як синергійно, так й антагоністично, регулюючи прогресування раку. Усе більше даних свідчить про взаємний зв'язок між АФК та експресією міРНК, що призводить до різноманітних біологічних ефектів у ракових клітинах. Обговорюються чутливі до АФК міРНК, які мають значення при раку, та можливі механізми, за допомогою яких АФК регулюють експресію міРНК. Виділено міРНК, що здатні

змінювати клітинний гомеостаз АФК під час онкогенезу, їх біологічні мішені та подальші функції. Оскільки використання антиоксидантів обмежено через різноманітну або навіть протилежну роль передачі сигналів АФК при раку, відкриття міРНК, що реагують на АФК, забезпечує потенційно нову стратегію для специфічного подолання опосередкованого АФК прогресування пухлини або отримання позитивного ефекту від викликаного АФК апоптозу [43].

Епідеміологічні дослідження пов'язують дію Cd з раком легень, сечового міхура, підшлункової залози та багатьох інших органів. Cd є також множинним тканинним канцерогеном у моделях на тваринах [44, 45, 46]. Підкреслюється послідовність подій, таких як генерація АФК, підвищення рівня фактора некрозу пухлини (TNF- α), активація транскрипційного фактора Nrf2 і, зрештою, аберантна експресія генів, порушення регуляції клітинної проліферації та стійкості до апоптозу [47, 48].

Останнім часом особливо активно досліджується роль дгРНК у канцерогенезі [37]. Так само, як і міРНК, дгРНК відіграють важливу роль у регуляції експресії генів у багатьох аспектах нормальних фізіологічних процесів. Проте порушення регуляції їх експресії та функції відіграє вирішальну роль у розвитку та прогресуванні хвороб, особливо злоякісних новоутворень. Дослідження дгРНК в галузі біології раку за останнє десятиліття показують, що значна кількість дгРНК порушена при різних типах раку і що дисрегуляція дгРНК може відігравати важливу роль в ініціації раку, метастазуванні та терапевтичній відповіді [40, 50, 51]. Дослідження регуляції дгРНК під дією Cd показали, що рівні експресії MALAT1 (метастаз-асоційованої аденокарциноми легені транскрипту 1) підвищені в трансформованих Cd клітинах бронхіального епітелію людини 16HBE і в легенях щурів, що зазнали впливу Cd. Це сполучається зі збільшеним рівнем експресії дгРНК-ENST00000414355 [52]. Рівні експресії іншої дгРНК-ENST00000446135 також значно підвищені в трансформованих Cd клітинах 16HBE та легенях щурів. Ці результати показують, що деякі дгРНК аберантно експресуються в Cd оброблених клітинах 16HBE. Так, дгРНК-ENST00000414355 може бути сигналом пошкодження ДНК і репарацій, пов'язаних з ЕЗ, що лежать в основі токсичності Cd, і стати новим його біомаркером. Результати цих досліджень дозволяють припустити, що дисрегуляція дгРНК може бути використана для моніторингу впливу Cd [53].

Епігенетичні сигнали, індуковані чинниками навколишнього середовища (токсичними мета-

лами, тютюнопалінням тощо), навіть колись набуті, можуть передаватися потомству, не зачіпаючи генотип, але можуть змінювати фенотип шляхом порушення регуляції експресії генів у мРНК, що пов'язано з дисбалансом внутрішньоклітинного середовища, який може бути зумовлений, зокрема, Cd-індукованим ОС [54, 55].

На сьогоднішній день не існує специфічного або 100% ефективного лікування гострої та хронічної інтоксикації Cd. Ураховуючи критичну роль ОС у токсичності Cd, використання сполук з антиоксидантними властивостями стало однією з багатообіцяючих стратегій для пом'якшення викликаних ним токсичних змін [56], при цьому використання натуральних сполук з антиоксидантними властивостями, таких як поліфеноли, є перевагою, включаючи високу безпеку та відсутність побічних ефектів. Крім того, показані також протиракові ефекти харчових поліфенолів через АФК-опосередкований шлях з їх модуляцією міРНК [57].

ВИСНОВКИ

1. Окисний стрес, індукований кадмієм, впливає на некодуючі РНК, що порушує регуляторні механізми епігеному і впливає на розвиток багатьох хвороб людини.
2. Специфічні некодуючі РНК ідентифікуються як потенційні біомаркери при злоякісних пухлинах людини, що передбачає нове розуміння в розвитку механізмів канцерогенезу та розширює можливості їх застосування як терапевтичних мішеней у різних контекстах.
3. Епігенетичний процесинг під впливом Cd-індукованого окисного стресу відіграє значну роль у патогенезі атеросклерозу, гіпертрофії серця, серцевої недостатності, інфаркту міокарда, діабетичної кардіоміопатії.
4. Використання належних модельних систем дозволяє виявляти все нові диференційно експресовані мікроРНК і довгі РНК, які можуть бути цінними біомаркерами для моніторингу впливу патогенів, що надходять у живі організми з навколишнього середовища, та їх застосування для діагностики, прогнозування та лікування захворювань.
5. Пошук впливу некодуючих РНК епігеному постійно зростає і має велику наукову та практичну перспективу в медицині.

Внески авторів:

Островська С.С. – написання та редагування;
 Дичко Є.Н. – рецензування та редагування;
 Шумна Т.Є. – перевірка, методологія;
 Тітов Г.І. – адміністрування проєкту;
 Трушенко О.С. – концептуалізація;
 Герасимчук П.Г. – методологія;
 Бурега І.Ю. – курація даних.

Фінансування. Робота виконана за рахунок коштів ТОВ «Європейський медичний університет» і є фрагментом НДР кафедри фундаментальних дисциплін з курсом традиційної і нетрадиційної медицини «Розвиток та морфофункціональний стан сечостатевої системи експери-

ментальних тварин і людини в нормі, онтогенезі, під впливом зовнішніх факторів» (№ держреєстрації 0118U004201).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Yan L-J, Allen DC. Cadmium-Induced Kidney Injury: Oxidative Damage as a Unifying Mechanism. *Biomolecule*. 2021;11:1575. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11111575>
2. Sweef O, Yang C, Wang Z. The Oncogenic and Tumor Suppressive Long Non-Coding RNA–microRNA–Messenger RNA Regulatory Axes Identified by Analyzing Multiple Platform Omics Data from Cr(VI)-Transformed Cells and Their Implications in Lung Cancer. *Biomedicine*. 2022;10(10):2334. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102334>
3. Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Molecular Cancer*. 2011;10:38. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-38>
4. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nature Reviews Genetics*. 2010;11(9):597-610. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg2843>
5. Sufianov A, Begliarzade S, Kudriashov V, Nafikova R, Ilyasova T, Liang Y. Role of miPHK in vascular development. *Non-coding RNA Research*. 2023;8(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2022.09.010>
6. Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nature Reviews Genetics*. 2016;17:47-62. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg.2015.10>
7. Fromm B, Billipp T, Peck LE, Johansen M, Tarter JE, King BL, et al. A Uniform System for the Annotation of Vertebrate microRNA Genes and the Evolution of the Human microRNAome. *Annual Review of Genetics*. 2015;49:213-42. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120213-092023>
8. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Research*. 2009;19:92-105. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.082701.108>
9. Wang JX, Gao J, Ding SL, Wang K, Jiao JQ, Wang Y, et al. Oxidative Modification of miR-184 Enables It to Target Bcl-xL and Bcl-w. *Molecular Cell*. 2015;59(1):50-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.05.003>
10. Yu C, Yang C, Song X, Li J, Peng H, Qiu M, et al. Long Non-coding RNA Expression Profile in Broiler Liver with Cadmium-Induced Oxidative Damage. *Biological Trace Element Research*. 2021;199:3053-61. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02436-w>
11. Wallace DR, Taalab YM, Heinze S, Lovaković T, Pizent B, Renieri A, et al. Toxic-Metal-Induced Alteration in miRNA. Expression Profile as a Proposed Mechanism for Disease Development. *Cells*. 2020;9:901. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9040901>
12. Li H, Fagerberg B, Sallsten G, Borné Y, Hedblad B, Engström G, et al. Smoking-induced risk of future cardiovascular disease is partly mediated by cadmium in tobacco: Malmö Diet and Cancer Cohort Study. *Environmental Health*. 2019;18(1):56. doi: <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0495-1>
13. D’Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A, et al. The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020:5732956. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/5732956>
14. Toro R, Pérez-Serra A, Mangas A, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Quezada-Feijoo M, et al. MiR-16-5p Suppression Protects Human Cardiomyocytes against Endoplasmic Reticulum and Oxidative Stress-Induced Injury. *International J of Molecular Sciences*. 2022;23:1036. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23031036>
15. Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(19):2145-56. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>
16. Climent M, Viggian G, Chen YW, Coulis G, Castaldi A. MicroRNA and ROS Crosstalk in Cardiac and Pulmonary Diseases. *International J of Molecular Sciences*. 2020;21(12):4370. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21124370>
17. Alonso-Villa E, Bonet F, Hernandez-Torres F, Campuzano Ó, Sarquella-Brugada G, Quezada-Feijoo M, et al. The Role of MicroRNAs in Dilated Cardiomyopathy: New Insights for an Old Entity. *International J of Molecular Sciences*. 2022;23(21):13573. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232113573>
18. Kura B, Szeiffova Bacova B, Kalocayova B, Sykora M, Slezak J. Oxidative Stress-Responsive MicroRNAs in Heart Injury. *International J of Molecular Sciences*. 2020;21:358. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21010358>
19. Aavik Einari, Henri Lumivuori, Olli Leppänen, Wirth T, Häkkinen S-K, Bräsen J-H, et al. Global DNA methylation analysis of human atherosclerotic plaques reveals extensive genomic hypomethylation and reactivation at imprinted locus 14q32 involving induction of a miRNA cluster. *European Heart J*. 2015;36(16):993-1000. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu437>
20. Costantino S, Paneni F. The Epigenome in Atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;270:511-35. doi: https://doi.org/10.1007/164_2020_422

21. Tong K, Tan KE, Lim YY, Tien XY, Wong PF. CircRNA-miRNA interactions in atherogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2022;477(12):2703-33. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04455-8>
22. Carbonell T, Gomes AV. MicroRNA in the regulation of cellular redox status and its implications in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Redox Biology*. 2020;36:101607. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101607>
23. Jeffries MA. The Development of Epigenetics in the Study of Disease Pathogenesis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1253:57-94. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_2
24. Martinez-Zamudio R, Ha HC. Environmental epigenetics in metal exposure. *Epigenetics*. 2011;6:820-7. doi: <https://doi.org/10.4161/epi.6.7.16250>
25. Ren C, Ren L, Yan J, Bai Z, Zhang L, Zhang H, et al. Cadmium causes hepatopathy by changing the status of DNA methylation in the metabolic pathway. *Toxicology Letters*. 2021;340:101-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.12.009>
26. Mortoglou M, Buha Djordjevic A, Djordjevic V, Collins H, York L, Mani K, et al. Role of microRNAs in response to cadmium chloride in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Archives of Toxicology*. 2022;96:467-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03196-9>
27. Hernández-Cruz EY, Arancibia-Hernández YL, Loyola-Mondragón DY, Pedraza-Chaverri J. Oxidative Stress and Its Role in Cd-Induced Epigenetic Modifications: Use of Antioxidants as a Possible Preventive Strategy. *Oxygen*. 2022;2(2):177-212. doi: <https://doi.org/10.3390/oxygen2020015>
28. Liu Y, Qiang W, Xu X, Dong R, Karst AM, Liu Z, et al. Role of miR-182 in response to oxidative stress in the cell fate of human fallopian tube epithelial cells. *Oncotarget*. 2015;6:38983-98. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5493>
29. Fernandez M, Miguel V, Lamas S. Role of redoximirs in fibrogenesis. *Redox Biology*. 2016;7:58-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.11.006>
30. Meseguer S, Martinez-Zamora A, Garcia-Arumi E, et al. The ROS-sensitive microRNA-9/9 controls the expression of mitochondrial tRNA-modifying enzymes and is involved in the molecular mechanism of MELAS syndrome. *Human Molecular Genetics*. 2015;24:167-84. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu427>
31. Lan J, Huang Z, Han J, Shao J, Huang C. Redox regulation of microRNAs in cancer. *Cancer Letters*. 2018;418:250-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.010>
32. Lin YH. MicroRNA Networks Modulate Oxidative Stress in Cancer. *International J of Molecular Sciences*. 2019;20(18):4497. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20184497>
33. Haque MM, Murale DP, Lee JS. Role of microRNA and Oxidative Stress in Influenza A Virus Pathogenesis. *International J of Molecular Sciences*. 2020;21(23):8962. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21238962>
34. He R, Xie X, Lv L, Huang Y, Xia X, Chen X, et al. Comprehensive investigation of aberrant microRNAs expression in cells culture model of MnCl₂-induced neurodegenerative disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;486:342-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.041>
35. Wen Q, Verheijen M, Wittens MM, Czurylo J, Engelborghs S, Hauser D, et al. Lead-exposure associated miPHK in humans and Alzheimer's disease as potential biomarkers of the disease and disease processes. *Scientific Reports*. 2022;12(1):15966. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20305-5>
36. Wang PS, Wang Z, Yang C. Dysregulations of long non-coding RNAs – The emerging “lnc” in environmental carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*. 2021;76:163-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.03.029>
37. Ren C, Ren L, Yan J, Bai Z, Zhang L, Zhang H, et al. Cadmium causes hepatopathy by changing the status of DNA methylation in the metabolic pathway. *Toxicology Letters*. 2021;340:101-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.12.009>
38. Miguel V, Lamas S, Espinosa-Diez C. Role of non-coding-RNAs in response to environmental stressors and consequences on human health. *Redox Biology*. 2020;37:101580. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101580>
39. Po-Shun W, Zhishan W, Chengfeng Y. Dysregulations of long non-coding RNAs – The emerging “lnc” in environmental carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*. 2021;76:163-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.03.029>
40. Ramírez-Moya J, Wert-Lamas L, Riesco-Eiza-guirre G, Santisteban P. Impaired microRNA processing by DICER1 downregulation endows thyroid cancer with increased aggressiveness. *Oncogene*. 2019;38:5486-99. doi: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0804-8>
41. He J, Jiang BH. Interplay between reactive oxygen species and microRNAs in cancer. *Current Pharmacology Reports*. 2016;2:82-90. doi: <https://doi.org/10.1007/s40495-016-0051-4>
42. Tan W, Liu B, Qu S, Liang G, Luo W, Gong C. MicroRNAs and cancer: Key paradigms in molecular therapy. *Oncology Letters*. 2018;15:2735-42. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7638>
43. Manić L, Wallace D, Onganer PU, Taalab YM, Farooqi AA, Antonijević B, et al. Epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis. *Toxicology Reports*. 2022;9:778-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.03.037>
44. Waalkes M. Cadmium carcinogenesis in review. *J of Inorganic Biochemistry*. 2000;79:241-4. doi: [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(00\)00009-X](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(00)00009-X)
45. Grioni S, Agnoli C, Krogh V, Pala V, Rinaldi S, Vinceti M, et al. Dietary cadmium and risk of breast cancer subtypes defined by hormone receptor status: A prospective cohort study. *International J of Cancer*. 2019;144:2153-60. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.32039>
46. Kim TH, Kim JH, Kim Le, Suh MD, Kim WD, Yeon JE, et al. Exposure assessment and safe intake guidelines for heavy metals in consumed fishery products in the Republic of Korea. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27:33042-51. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09624-0>

47. Wang Y, Mandal AK, Son Y-O, Pratheeshkumar P, Wise JT, Wang L, et al. Roles of ROS, Nrf2, and autophagy in cadmium-carcinogenesis and its prevention by sulforaphane. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2018;353:23-30.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.06.003>
48. Wang Z, Wu J, Humphries B, Kondo K, Jiang Y, Shi X, et al. Upregulation of histone-lysine methyltransferases plays a causal role in hexavalent chromium-induced cancer stem cell-like property and cell transformation. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2018;342:22-30.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.01.022>
49. Statello L, Guo C-J, Chen L-L, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;1-23. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00315-9>
50. Tsagakis I, Douka K, Birds I, Aspden JL. Long non-coding RNAs in development and disease: conservation to mechanisms. *The J of pathology*. 2020;250(5):480-95. doi: <https://doi.org/10.1002/path.5405>
51. Rinn JL, Chang HY. Long noncoding RNAs: molecular modalities to organismal functions. *Annual Review of Biochemistry*. 2020;89:283-308.
doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-062917-012708>
52. Huang Q, Lu Q, Chen B, Shen H, Liu Q, Zhou Z, et al. LncRNA-MALAT1 as a novel biomarker of cadmium toxicity regulates cell proliferation and apoptosis. *Toxicology Research*. 2017;6(3):361-71.
doi: <https://doi.org/10.1039/C6TX00433D>
53. Zhou Z, Huang Z, Chen B, Lu Q, Cao L, Chen W. LncRNA-ENST00000446135 is a novel biomarker of cadmium toxicity in 16HBE cells, rats, and Cd-exposed workers and regulates DNA damage and repair. *Toxicology Research*. 2020;9(6):823-34.
doi: <https://doi.org/10.1093/toxres/tfaa088>
54. Brzówska MM, Borowska S, Tomczyk M. Antioxidants as a Potential Preventive and Therapeutic Strategy for Cadmium. *Current Cancer Drug Targets*. 2016;17:1350-84.
doi: <https://doi.org/10.2174/1389450116666150506114336>
55. Bishop KS, Ferguson LR. The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. *Nutrients*. 2015;7:922-47.
doi: <https://doi.org/10.3390/nu7020922>
56. García-Guede A, Vera O, Ibáñez-de-Caceres I. When Oxidative Stress Meets Epigenetics: Implications in Cancer Development. *Antioxidants*. 2020;9:4684.
doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9060468>
57. Yoshioka Y, Ohishi T, Nakamura Y, Fukutomi R, Miyoshi N. Anti-Cancer Effects of Dietary Polyphenols via ROS-Mediated Pathway with Their Modulation of MicroRNAs. *Molecules*. 2022;27(12):3816.
doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27123816>

Стаття надійшла до редакції
16.03.2023

