

ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ СИГНАТУРА микроРНК В КОНТЕКСТЕ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ

Бурмистрова А.Л., Алексеева А.С., Казо М.Е., Филиппова Ю.Ю.

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Резюме. Хроническое низкоуровневое воспаление, наблюдаемое в ходе старения организма, выступает ключевым фактором риска активации резидентных клеток врожденной иммунной системы мозга (микроглии и астроцитов). Такая активация приводит к развитию нейровоспаления и когнитивной недостаточности — базовых симптомов нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, болезнь Паркинсона и других. В настоящее время практически не существует малоинвазивных, доступных по цене методов дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний старости и лекарственных препаратов, которые могли бы замедлить или предотвратить их прогрессию. Следовательно, остаются востребованными поиски новых периферических биомаркеров как для диагностики, так и для мониторинга эффективности лекарственной терапии. Обсуждается вопрос об использовании в качестве биомаркеров микроРНК. Цель — идентифицировать лейкоцитарную сигнатуру микроРНК при сосудистой деменции в сравнении со здоровой старостью и репродуктивным возрастом в контексте воспаления и когнитивной недостаточности. Обследовано 54 человека от репродуктивного до старческого возраста, включенных в группы: «Сосудистая деменция», «Здоровая старость» и «Репродуктивный возраст». Экспрессию микроРНК, выступающих регуляторами коммуникации иммунной и нервной систем: let-7d, let-7g, miR-21, miR-124, miR-146a, miR-155, miR-342-3p, определяли в лейкоцитах периферической крови. Лейкоциты были выбраны нами как клетки крови, отвечающие за иммунные функции, и, прежде всего, продукцию цитокинов при старении. Общую РНК получали фенол-хлороформным методом. Экспрессию микроРНК определяли в ходе количественной полимеразной цепной реакции с SYBRGreen. В качестве «гена домашнего хозяйства» использовали ген малой ядерной ДНК U6. Различия между группами определяли в тесте Краскела—Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями по Коноверу—Инману. В результате работы показано, что экспрессия микроРНК-21 и микроРНК-342 в лейкоцитах людей пожилого/старческого возраста на фоне хронического низкоуровневого воспаления, как при здоровой старости, так и при сосудистой деменции, была значимо повышена по сравнению с лицами репродуктивного возраста. У персон с сосудистой деменцией уровень экспрессии микроРНК-124 и микроРНК-342 в лейкоцитах периферической крови был значимо выше, чем при здоровой старости. Таким образом, сигнатура из микроРНК лейкоцитов: микроРНК-124 и микроРНК-342 может выступать информативным биомаркером для диагностики сосудистой деменции. Однако требуются крупномасштабные исследования их биомаркерного потенциала.

Ключевые слова: микроРНК, лейкоциты, хроническое воспаление, старость, когнитивная недостаточность, сосудистая деменция, диагностика

Адрес для переписки:

Филиппова Юлия Юрьевна
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»
454001, Россия, г. Челябинск,
ул. Братьев Кашириных, 129.
Тел.: 8 (912) 404-52-72.
E-mail: julse@rambler.ru

Address for correspondence:

Filippova Yuliya Yu.
Chelyabinsk State University
454001, Russian Federation, Chelyabinsk, Bratiev
Kashirinykh str., 129.
Phone: 7 (912) 404-52-72.
E-mail: julse@rambler.ru

Образец цитирования:

А.Л. Бурмистрова, А.С. Алексеева, М.Е. Казо, Ю.Ю. Филиппова «Лейкоцитарная сигнатура микроРНК в контексте хронического системного воспаления при сосудистой деменции» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 399-404. doi: 10.46235/1028-7221-1187-MSO
© Бурмистрова А.Л. и соавт., 2022

For citation:

A.L. Burmistrova, A.S. Alekseeva, M.E. Cazaux, Yu.Yu. Filippova "MicroRNA signature of leukocytes in the context of chronic systemic inflammation in vascular dementia", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 399-404. doi: 10.46235/1028-7221-1187-MSO
DOI: 10.46235/1028-7221-1187-MSO

MICRORNA SIGNATURE OF LEUKOCYTES IN THE CONTEXT OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION IN VASCULAR DEMENTIA

Burmistrova A.L., Alekseeva A.S., Cazaux M.E., Filippova Yu.Yu.

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Chronic low-level inflammation during the aging process is a key risk factor for the activation of resident cells of the brain innate immune system of the (microglia and astrocytes). Such activation leads to the development of neuroinflammation and cognitive impairment which are typical to neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, vascular dementia, Parkinson disease etc. Currently, there is a lack of minimally invasive, affordable methods for diagnosing age-related neurodegenerative diseases and drugs that could slow down or prevent their progression. Hence, a search for new peripheral biomarkers is required, both for diagnostics and monitoring the efficiency of drug therapy. The option of using microRNAs as such biomarkers is under discussion. Our goal was to identify a leukocyte microRNA signature in vascular dementia as compared with healthy aging and reproductive age, in view of inflammation and cognitive deficits. We have examined 54 persons from young to senile age who were classified into the following groups: "Vascular dementia", "Healthy aging" and "Reproductive age". Expression of miRNAs known as regulators of communications between the immune and nervous systems (let-7d, let-7g, miR-21, miR-124, miR-146a, miR-155, miR-342-3p) was measured in peripheral blood leukocytes. The decision to study leukocytes was made, since these blood cells are responsible for immune functions, and, especially, cytokine production during aging. Total RNA was isolated by phenol-chloroform technique. The microRNA expression was determined by quantitative polymerase chain reaction with SYBRGreen. The U6 gene of small nuclear DNA was used as a reference "housekeeping" gene. The differences between groups were determined using the Kruskal–Wallis test with post hoc pairwise comparisons according to Conover–Inman. As a result of the study, it was found that the expression of microRNA-21 and microRNA-342 in leukocytes of elderly/senile people, both in healthy aging and in vascular dementia, was increased when compared to the persons in their reproductive age. In the persons with vascular dementia, the expression level of miRNA-124 and miRNA-342 in peripheral blood leukocytes was higher than in healthy aging group. Hence, microRNA-124 and microRNA-342 may be informative biomarkers for the diagnostics of vascular dementia. However, large-scale studies of their biomarker potential are warranted.

Keywords: miRNA, leukocytes, chronic inflammation, ageing, cognitive impairment, vascular dementia, diagnostics

Введение

Современная точка зрения свидетельствует, что хроническое низкоуровневое воспаление, наблюдаемое в ходе старения организма, выступает ключевым фактором риска активации резидентных клеток врожденной иммунной системы мозга (микроглии и астроцитов), вступающих на путь секреции классических цитокинов воспаления — IL-1 β , IL-6, TNF α , внутри мозга. Последующая сверхактивация этих клеток приводит к развитию нейровоспаления, цереброваскулярных нарушений и когнитивной недостаточности, презентация которых является базовым и/или ко-ассоциированными симптомами нейродегенеративных заболеваний (НЗ), таких как болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, болезнь Паркинсона и других [3, 4, 8, 12].

Как отмечают авторы, несмотря на широкий спектр работ, посвященных НЗ, существует недостаток в понимании ряда вопросов, касающихся механизмов и инициации их развития: в частности, они могут развиваться без симптомов в течение 10–20 лет до их клинической манифеста-

ции; для них характерны общность коморбидов и перекрест синдромов, таких как когнитивная недостаточность, и все это осложняет дифференциальную диагностику НЗ и их лечение. К сожалению, на сегодня практически не существует лекарственных препаратов, которые могли бы замедлить или предотвратить прогрессию НЗ пожилого/старческого возраста, и малоинвазивных методов диагностики [3, 4]. В свете сказанного, остаются востребованными поиски новых периферических биомаркеров, не только для дифференциальной диагностики, но и мониторинга эффективности лекарственной терапии.

В настоящее время проводятся масштабные исследования по использованию в качестве таких биомаркеров микроРНК (miR). МикроРНК представляют собой эндогенные некодирующие РНК, длиной около 22 нуклеотидов. Известно, что более 60% всех протеин-кодирующих генов регулируется микроРНК. МикроРНК функционирует как посттранскрипционный регулятор генной экспрессии, запуская деградацию или репрессию трансляции матричной РНК. Индивидуальные микроРНК могут образовывать связь

с сотнями различных матричных РНК, и, наоборот, каждая матричная РНК может регулироваться множеством микроРНК. Неправильная регуляция специфическими микроРНК приводит к различным заболеваниям, включая иммунные дисфункции и нейродегенеративные процессы [6].

Цель исследования – идентифицировать лейкоцитарную сигнатуру микроРНК при сосудистой деменции в сравнении со здоровой старостью и репродуктивным возрастом в контексте воспаления и когнитивной недостаточности.

Материалы и методы

В работе обследовано 54 человека от репродуктивного до старческого возраста. Основную группу составили 9 персон пожилого/старческого возраста (средний возраст – 81,4±2,0 года) с диагнозом по МКБ-10 – F 01 «Сосудистая деменция». В качестве первой контрольной группы включены лица соответствующего пола и возраста без выраженных когнитивных нарушений – группа «Здоровая старость», 21 человек, средний возраст – 79,3±1,1 год. Все персоны находились под постоянным наблюдением врачей терапевтов и психотерапевтов в «Челябинском геронтологическом центре» и имели одинаковые возраст-ассоциированные заболевания. В качестве второй контрольной группы в работу включены условно-здоровые доноры ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови» – группа «Репродуктивный возраст», 24 человека, средний возраст – 35,2±4,9 года. Исследование выполнено в рамках Соглашения с «Челябинским геронтологическим центром» от 08.02.2015 г., одобрено этическим комитетом Челябинского государственного университета (протокол № 2 от 27.08.2019). Письменное информированное согласие получено от всех участников.

Экспрессию микроРНК: *let-7d-5p*, *let-7g-5p*, *miR-21*, *miR-124-3p*, *miR-146a-5p*, *miR-155*, *miR-342-3p* определяли в лейкоцитах периферической крови. Выделение фракции лейкоцитов проводили центрифугированием цельной крови на 3000 об/мин в течение 10 мин, отбором плазмы с тромбоцитами, сбором кольца лейкоцитов, лизированием эритроцитов с помощью NH_4Cl и последующей отмывкой лейкоцитов в фосфатно-солевом буфере. Общую РНК получали фенол-хлороформным методом с использованием реагента TRIzol (MRC, США). Концентрацию и чистоту выделения РНК анализировали на флуориметре Quatus (Promega, США). кДНК синтезировали из общей РНК с применением набора реагентов «ОТ-1» для обратной транскрипции («Синтол», Москва). ПЦР в реальном времени проводили с использованием набора реагентов для количественной ПЦР с SYBRGreen («Синтол», Москва) на приборе ДТ-прайм («ДНК-диагностика», Москва), каж-

дый образец анализировали в двух повторах. Программа для обратной транскрипции и амплификации была взята из работы Yang и соавт.: ОТ – инкубация при 42 °С в течение 60 мин; амплификация – 1 цикл – 95 °С в течение 3 мин, затем 40 циклов 95 °С – 5с, 62 °С – 35с [15]. Были использованы следующие нуклеотидные последовательности праймеров для микроРНК: *let-7d-5p* forward 5'-GCGCGAGGAAACCAGGAT-3', reverse 5'-GCACCACAGGAAGGCTTTTTT-3'; *let-7g-5p* forward 5'-CAGTAAGAAATATGGTGTGGACCTCA-3', reverse 5'-GATGTATTTGTTGTCATGCAAGGAC-3'; *miR-21* forward 5'-GCCCCGCTAGCTTATCAGACTGATG-3', reverse 5'-CAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'; *miR-124-3p* forward 5'-TAAGGCACGCGGTGAATGCC-3', reverse 5'-GATTGAATCGAGCACCAGTTAC-3'; *miR-146a-5p* forward 5'-ACATCCAGCTGGTGAGAAGTGAATCCATG-3', reverse 5'-TGTCGTGGAGTCCGCAATTC-3'; *miR-155* forward 5'-GCGGTTAATGCTAATCGTGATA-3', reverse 5'-CGAGGAAGAAGACGGAAGAAT-3'; *miR-342-3p* forward 5'-TCCTCGCTCTCACA CAGAAATC-3', reverse 5'-TATGGTTGTTTCAC GACTCCTTCAC-3'. В качестве «гена домашнего хозяйства» использовали ген малой ядерной ДНК *U6* forward 5'-AACGCTT CACGAATTTGCGT-3', reverse 5'-CTCGCTT CGGCAGCACA-3'.

Уровень экспрессии микроРНК (у. е.) рассчитывали путем прямого сравнения данных по формуле: $R = E^{(C(T)1 - C(T)2)} = E^{\Delta C(T)}$, где

R – относительная концентрация продукта реакции; E – эффективность ПЦР; $C(T)1$ – номер цикла ПЦР, на котором наблюдается флуоресценция реакционной смеси контрольного гена (*U6*); $C(T)2$ – номер цикла ПЦР, на котором наблюдается флуоресценция реакционной смеси исследуемого гена (микроРНК).

Все значения экспрессии микроРНК были умножены на 10000.

В ходе статистической обработки данных были рассчитаны медиана и интерквартильный диапазон. Для сравнения выборок применяли метод Краскела–Уоллиса с попарными сравнениями по Коноверу–Инману. Расчеты выполнены программе PAST v. 3.20. Во всех случаях статистически значимыми считались различия и зависимости при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В рамках нашего пилотного обследования лиц пожилого/старческого возраста с сосудистой деменцией, при здоровом старении, лиц репродуктивного возраста, в лейкоцитах периферической крови была проведена оценка уровня экспрессии семи микроРНК, участвующих в воспалении и нейроиммунных функциях (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ микроРНК В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЛИЦ С НАЛИЧИЕМ / ОТСУТСТВИЕМ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. MicroRNA EXPRESSION IN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES OF PEOPLE WITH/WITHOUT VASCULAR DEMENTIA, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели, у. е. Indicators, с. u.	Репродуктивный возраст Adults (n = 24)	Здоровая старость Healthy ageing (n = 21)	Сосудистая деменция Vascular dementia (n = 9)
let-7d	15,61 (10,84-18,22)	14,80 (11,22-23,23)	19,54 (15,61-24,65)
let-7g	405,32 (334,93-569,91)	441,94 (301,86-525,56)	525,56 (457,53-1134,40)
микроРНК-21 miR-21	0,02 (0,01-0,03)	0,28* (0,01-1,26)	0,45* (0,04-0,65)
микроРНК-124 miR-124	0,32 (0,22-0,40)	0,24 (0,17-0,70)	1,12* ** (0,69-1,40)
микроРНК-146a miR-146a	0,02 (0,003-0,074)	0,004 (0,003-0,011)	0,01 (0,003-0,013)
микроРНК-155 miR-155	0,20 (0,13-0,36)	0,09 (0,024-0,310)	0,19 (0,06-0,34)
микроРНК-342 miR-342	0,003 (0,002-0,007)	0,10* (0,003-0,650)	0,50* ** (0,330-1,500)

Примечание. * – значимые различия между группами «Здоровая старость» / «Деменция» и группой «Репродуктивный возраст» (p ≤ 0,05). ** – значимые различия между группами «Здоровая старость» и «Деменция» (p ≤ 0,05).

Note. *, statistically significant differences between groups of Healthy ageing / Dementia and Adults (p ≤ 0.05); **, statistically significant differences between groups of Healthy ageing and Dementia (p ≤ 0.05).

Различия между группами были характерны только для микроРНК-21, микроРНК-124 и микроРНК-342.

У персон пожилого/старческого возраста, по сравнению с лицами репродуктивного возраста, значимо повышена экспрессия: в группе «Здоровая старость» – микроРНК-21 и микроРНК-342, в группе «Сосудистая деменция» – микроРНК-21, микроРНК-124 и микроРНК-342 (табл. 1).

При сравнении персон пожилого/старческого возраста с наличием/отсутствием когнитивных нарушений показано, что у лиц с сосудистой деменцией уровень экспрессии микроРНК-124 и микроРНК-342 в лейкоцитах был значимо выше, чем у персон при здоровой старости (табл. 1).

В настоящее время процессы старения определены как хроническая стрессовая ситуация, сопровождающаяся конверсией функций клеток врожденной иммунной системы от эффекторных к гуморальным – продукции цитокинов, создателей хронического низкоуровневого системного воспаления, выступающих инициаторами развития нейровоспаления, когнитивной недостаточности и нейродегенеративных заболеваний (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.) [2]. Для данных патологий характерны общие факторы риска и клинические симптомы, что затрудняет их дифференциальную диагностику, подходы к эффек-

тивным методам лечения и инициирует поиски значимых и малоинвазивных биомаркеров указанных патологий.

Большой поток литературы рассматривает в качестве таких биологических маркеров микроРНК – критических модуляторов генной экспрессии практически всех биологических процессов, в том числе иммунных и нервных при старении [14].

Рядом авторов была предпринята попытка сегрегации сосудистой деменции от других форм НЗ на основе циркуляторных микроРНК. Так, в обзоре Blount и соавт. показано, что изменение уровней: микроРНК-17, микроРНК-18a, микроРНК-21, микроРНК-29a, микроРНК-7a, микроРНК-10b и микроРНК-130b в циркуляции ассоциировано с сосудистой деменцией [4]. В то же время Prabhakar и соавт. продемонстрировано, что для идентификации сосудистой деменции от болезни мелких сосудов головного мозга могут быть использованы низкие уровни экспрессии микроРНК-409 и высокие – микроРНК-451a, микроРНК-486 и микроРНК-502 в плазме крови [9]. Без рассмотрения лейкоцитарной сигнатуры микроРНК лимитируется информация о ее роли в патогенезе патологических процессов и, следовательно, поиск мишеней для терапии [11]. Поэтому нами был применен другой подход.

Как отмечено нами ранее, что важной составляющей всех НЗ, в том числе и сосудистой деменции, является нейровоспаление, инициатором которого выступает системное хроническое низкоуровневое воспаление. Ранее нами получены аналогичные данные: у персон пожилого/старческого возраста группы «Здоровая старость» были обнаружены значимо высокие концентрации IL-6, IL-1 β , IFN γ и IL-10, в плазме крови по сравнению с показателями людей репродуктивного возраста. У людей с сосудистой деменцией воспалительный потенциал был выше, достигая значимо повышенных концентрации IL-6 и TNF α на фоне низких уровней IL-1 β , по сравнению с персонами группы «Здоровая старость» [1].

Ключевыми регуляторами цитокиновой сети и нейровоспаления, а также инициаторами НЗ выступают некоторые микроРНК. Среди них наиболее изученные провоспалительные: микроРНК-155 и микроРНК-342; противовоспалительные: микроРНК-146а, микроРНК-21, микроРНК-124; и микроРНК, обладающие как про-, так и противовоспалительными свойствами: представители семейства let-7 [7, 13].

Важно отметить, что, по данным авторов, микроРНК-124, микроРНК-146а, микроРНК-155 и ряд дополнительных, в том числе микроРНК-21 и микроРНК-342, не только участвуют в регуляции воспалительных путей, но и определены в качестве посредников между иммунной и нервной системами [4, 8, 14]. Они контролируют обоюдонаправленную коммуникацию, в ходе которой модулируются функции иммунной системы и мозга, в частности при физиологических условиях, его высших функций – пластичность, когнитивные способности, нейрогенез, способность восстанавливаться после ментальных стрессов [5, 14]. Однако такая тесная эволюционная интеграция стала основой развития нейроиммунных копатологий, таких как аутизм, шизофрения, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция и других.

В результате в своем пилотном исследовании мы оценили уровень экспрессии семи представленных выше микроРНК в лейкоцитах периферической крови людей пожилого/старческого возраста с сосудистой деменцией и при здоровом старении. Для характеристики хронического низкоуровневого системного воспаления, ассоциированного со здоровой старостью, в качестве контроля в работу была включена группа персон репродуктивного возраста. Лейкоциты были выбраны нами как клетки крови, отвечающие за иммунные функции, и, прежде всего, продукцию цитокинов при старении. Необходимо отметить, что существуют различия профилей экспрессии микроРНК в лейкоцитах и плазме крови, что можно объяснить фактом наличия в плазме микроРНК, освобождаемой не только клетками крови, но также внеклеточной микроРНК, происходящей из других тканей, в частности, мозга [11].

В результате работы, между исследуемыми группами нами не обнаружено статистически значимых различий в уровнях экспрессии важного активатора провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF α) – микроРНК 155. Такой результат может быть связан сильными межлическими различиями внутри групп, небольшими выборками обследованных лиц или нивелированием различий в связи с перекрытием уровней экспрессии разными типами клеток, входящими в пул лейкоцитов, что требует дальнейшего изучения.

Тем не менее мы продемонстрировали, что у лиц с сосудистой деменцией в лейкоцитах периферической крови регистрируется повышенная экспрессия микроРНК-342, которая обладает не только провоспалительными эффектами, но и играет важную роль в пролиферации, дифференцировке нервных клеток и нейротоксичности [4].

На фоне высокой экспрессии микроРНК-342 при сосудистой деменции нами показаны высокие уровни противовоспалительных, нейроиммунных микроРНК: микроРНК-21 и микроРНК-124, что вероятно, может носить компенсаторный характер. Известно, что микроРНК-21 индуцируется множеством провоспалительных молекул, таких как патоген-ассоциированные и повреждение-ассоциированные молекулярные паттерны; функционально лимитирована при нормальных физиологических условиях, а при патологических транскрибируется до высоких уровней. Как отмечено группой авторов [8], у персон с различными возраст-ассоциированными заболеваниями наблюдаются значимые отклонения в уровнях экспрессии микроРНК-21 по отношению к аналогичным показателям при здоровой старости. МикроРНК-124 – определена как критический модулятор иммунных клеток и органов, включая мононуклеары периферической крови, костный мозг, лимфоидные узлы, тимус, а также нервных и глиальных клеток центральной нервной системы, включая астроциты, микроглию, олигодендроциты. В большинстве случаев микроРНК-124 индуцируется воспалительными иммунными сигналами, но функционирует как негативный регулятор для таких сигналов, формируя негативную петлю обратной связи для поддержания гомеостаза [10].

Заключение

Таким образом, в нашем пилотном исследовании мы показали, что оценка уровней экспрессии микроРНК: микроРНК-124 и микроРНК-342 в лейкоцитах периферической крови может выступать информативным биомаркером для диагностики сосудистой деменции.

Однако работа требует продолжения в нескольких направлениях: в увеличении количества обследованных лиц, расширения сигнатуры рассматриваемых РНК и нейродегенеративных патологий.

Список литературы / References

1. Бурмистрова А.Л., Казо М.Е., Алексеева А.С., Филиппова Ю.Ю. Молекулярные меседжи периферии – цитокины и гормоны стресса – в контексте фенотипов когнитивного старения: здоровая старость/депрессия/деменция // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 4. С. 215-222. [Burmistrova A.L., Cazaux M.E., Alekseeva A.S., Filippova Yu.Yu. Peripheral molecular messages – cytokines and stress hormones – in the context of cognitive aging phenotypes: healthy ageing/depression/dementia. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2021, Vol. 24, no. 4, pp. 215-222. (in Russ.)]
2. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
3. Barbagallo C., Mostile G., Baglieri G., Giunta F., Luca A., Raciti L., Zappia M., Purrello M., Ragusa M., Nicoletti A. Specific signatures of serum miRNAs as potential biomarkers to discriminate clinically similar neurodegenerative and vascular-related diseases. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2020, Vol. 40, no. 4, pp. 531-546.
4. Blount G.S., Coursey L., Kocerha J. MicroRNA networks in cognition and dementia. *Cells*, 2022, Vol. 11, no. 12, 1882. doi: 10.3390/cells11121882.
5. Croese T., Castellani G., Schwartz M. Immune cell compartmentalization for brain surveillance and protection. *Nat. Immunol.*, 2021, Vol. 22, no. 9, pp. 1083-1092.
6. Mahesh G., Biswas R. MicroRNA-155: a master regulator of inflammation. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2019, Vol. 39, no. 6, pp. 321-330.
7. Nuzziello N., Liguori M. The microRNA centrism in the orchestration of neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Cells*, 2019, Vol. 8, no. 10, 1193. doi: 10.3390/cells8101193.
8. Olivieri F., Prattichizzo F., Giuliani A., Maticchione G., Ripponi M.R., Sabbatinelli J., Bonafè M. miR-21 and miR-146a: the microRNAs of inflammaging and age-related diseases. *Ageing Res. Rev.*, 2021, Vol. 70, 101374. doi: 10.1016/j.arr.2021.101374.
9. Prabhakar P., Chandra S.R., Christopher R. Circulating microRNAs as potential biomarkers for the identification of vascular dementia due to cerebral small vessel disease. *Age Ageing*, 2017, Vol. 46, no. 5, pp. 861-864.
10. Qin Z., Wang P.Y., Su D.F., Liu X. miRNA-124 in immune system and immune disorders. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, 406. doi: 10.3389/fimmu.2016.00406.
11. Schwenbacher C., Foco L., Picard A., Corradi E., Serafini A., Panzer J., Zanigni S., Blankenburg H., Facheris M.F., Giannini G., Falla M., Cortelli P., Pramstaller P.P., Hicks A.A. Plasma and white blood cells show different miRNA expression profiles in Parkinson's disease. *J. Mol. Neurosci.*, 2017, Vol. 62, no. 2, pp. 244-254.
12. Sheinerman K.S., Toledo J.B., Tsivinsky V.G., Irwin D., Grossman M., Weintraub D., Hurtig H.I., Chen-Plotkin A., Wolk D.A., McCluskey L.F., Elman L.B., Trojanowski J.Q., Umansky S.R. Circulating brain-enriched microRNAs as novel biomarkers for detection and differentiation of neurodegenerative diseases. *Alzheimers Res. Ther.*, 2017, Vol. 9, no. 1, 89. doi: 10.1186/s13195-017-0316-0.
13. Slota J.A., Booth S.A. MicroRNAs in neuroinflammation: implications in disease pathogenesis, biomarker discovery and therapeutic applications. *Noncoding RNA*, 2019, Vol. 5, no. 2, 35. doi: 10.3390/ncrna5020035.
14. Soreq H., Wolf Y. NeurimmiRs: microRNAs in the neuroimmune interface. *Trends Mol. Med.*, 2011, Vol. 17, no. 10, pp. 548-555.
15. Yang L.H., Wang S.L., Tang L.L., Liu B., Ye W.L., Wang L.L., Wang Z.Y., Zhou M.T., Chen B.C. Universal stem-loop primer method for screening and quantification of microRNA. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 12, e115293. doi: 10.1371/journal.pone.0115293.

Авторы:

Бурмистрова А.Л. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Алексеева А.С. – аспирант кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Казо М.Е. – аспирант кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Филиппова Ю.Ю. – к.б.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Authors:

Burmistrova A.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Alekseeva A.S., Postgraduate Student, Department of Microbiology, Immunology and General biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Cazaux M.E., Postgraduate Student, Department of Microbiology, Immunology and General biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Filippova Yu. Yu., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 15.07.2022
Принята к печати 28.07.2022

Received 15.07.2022
Accepted 28.07.2022