



## МИКРОРНК-122: ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПРИ HDV-ИНФЕКЦИИ

М.Э. Ходжаева<sup>1</sup>, А.С. Хикматуллаева<sup>2</sup>, Н.С. Ибадуллаева<sup>2</sup>, М.А. Абдукадырова<sup>2</sup>, К.Е. Новак<sup>3</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### MicroRNA-122: assessment of diagnostic significance in HDV infection

M.E. Khodjaeva<sup>1</sup>, A.S. Khikmatullaeva<sup>2</sup>, N.S. Ibadullaeva<sup>2</sup>, M.A. Abdukadirova<sup>2</sup>, K.E. Novak<sup>3</sup>, E.V. Esaulenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup>Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

### Резюме

**Цель:** оценить диагностическую значимость связи уровня экспрессии микроРНК-122 с фиброзом печени при HDV-инфекции.

**Материалы и методы.** В 203 образцах крови определена экспрессия микроРНК-122.

**Забор крови от 53 пациентов с хроническим вирусным гепатитом D, 49 пациентов с циррозом печени HDV этиологии и 69 пациентов с впервые выявленной HBs антигеномией. Контрольная группа – практически здоровые лица (n=32).**

**Результаты:** у пациентов с негативными показателями РНК HDV уровень микроРНК-122 в сыворотке крови был достоверно выше, чем в образцах с позитивными показателями HDV РНК ( $14,0 \pm 2,8$   $2^{-\Delta\Delta Ct}$  и  $1,6 \pm 0,17$   $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ) ( $p < 0,005$ ), тогда как у здоровых лиц экспрессия микроРНК-122 была статистически значимо ниже –  $1,3 \pm 0,03$   $2^{-\Delta\Delta Ct}$  ( $p < 0,005$ ). Неопределяемые показатели РНК HDV в сыворотке сопровождалась высокой вирусной нагрузкой HBV и достоверно более высоким уровнем микроРНК-122, превышающим показатели в 8,7 раза по сравнению с группой позитивных по РНК HDV пациентов ( $p < 0,005$ ). У пациентов с фиброзом печени F1 экспрессия микроРНК-122 была выше, чем при фиброзе печени F2, F3, F4 ( $p = 0,0001$ ). Наиболее низкие показатели микроРНК-122 наблюдались при фиброзе печени F4.

**Заключение:** уровень экспрессии микроРНК-122 в сыворотке крови при HDV-инфекции снижается по мере прогрессирования фиброза печени. Развитие цирроза печени сопровождается падением уровня микроРНК-122 в 3,7 раза по сравнению с группой пациентов с ХГД. МикроРНК-122 может применяться в лабораторном мониторинге пациентов с различными стадиями HDV-инфекции как показатель активности процесса, оценки тяжести поражения печени и скорости прогрессирования фиброза печени.

### Abstract

**Aim:** To evaluate the diagnostic significance of the relationship between the level of microRNA-122 expression and liver fibrosis during HDV infection.

**Materials and methods.** The expression of microRNA-122 was determined in 203 blood samples. Blood sampling was done from 53 patients with chronic viral hepatitis D, 49 patients with liver cirrhosis of HDV etiology, and 69 patients with newly diagnosed HBs antigenemia. The control group consisted of practically healthy individuals (n=32).

**Results.** In patients with negative RNA HDV levels, the level of microRNA-122 in the blood serum was significantly higher than in samples with positive RNA HDV levels ( $14.0 \pm 2.8$   $2^{-\Delta\Delta Ct}$  and  $1.6 \pm 0.17$   $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ) ( $p < 0.005$ ). Meanwhile, in healthy individuals, the expression of microRNA-122 was statistically significantly lower –  $1.3 \pm 0.03$   $2^{-\Delta\Delta Ct}$  ( $p < 0.005$ ). Undetectable levels of HDV RNA in the serum were accompanied by a high HBV viral load and a significantly higher level of microRNA-122, which was 8.7 times higher than in the group of HDV RNA-positive patients ( $p < 0.005$ ). In patients with liver fibrosis F1, the expression of microRNA-122 was higher than in patients with liver fibrosis F2, F3, F4 ( $p = 0.0001$ ). The lowest levels of microRNA-122 were observed in liver fibrosis F4.

**Conclusion.** The expression level of microRNA-122 in blood serum during HDV infection decreases as liver fibrosis progresses. The development of cirrhosis is accompanied by a 3.7-fold drop in the level of microRNA-122 compared to the group of patients with chronic hepatitis D. MicroRNA-122 can be used in laboratory monitoring of patients with various stages of HDV infection as an indicator of the activity of the process, assessing the severity of liver damage and the rate of progression of liver fibrosis.

**Ключевые слова:** микроРНК-122, хронический вирусный гепатит D, фиброз печени, цирроз печени HDV-этиологии.

## Введение

Современная медицина уделяет особое внимание ранней диагностике заболеваний и разработке генных технологий в создании лекарственных средств [1, 2]. Несмотря на значительные достижения в выявлении ряда патологий, по-прежнему остаются диагностические трудности хронических вирусных гепатитов на ранних стадиях болезни, прогнозирования клинического течения, скорости прогрессирования фиброза печени и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3]. В последнее время циркулирующие микроРНК (miRNA, miR) привлекают внимание при различных физиологических, патологических состояниях и дифференциации заболеваний в качестве диагностических и прогностических биомаркеров. МикроРНК-122 участвует в различных физиологических процессах и занимает важное место в различных аспектах реализации печеночных функций и в развитии заболеваний печени [4].

МикроРНК представляют собой класс некодирующих молекул РНК, длина которых составляет 18–25 нуклеотидов, которые негативно регулируют экспрессию генов посттранскрипционно, взаимодействуя с мРНК целевых генов [5]. МикроРНК кодируются ядерной ДНК растений и животных и вирусной ДНК у некоторых ДНК-содержащих вирусов и участвуют в подавлении активности генов: они комплементарно спариваются с участками мРНК, ингибируя их трансляцию. Кроме того, комплексы микроРНК с мРНК часто быстро расщепляются клеткой [6]. Также имеются данные, указывающие на возможность взаимодействия микроРНК непосредственно с ДНК в процессе РНК-зависимого метилирования ДНК, которое является одним из ключевых механизмов репрессии генов, аллельного исключения и предотвращения активности транспозонов [7]. МикроРНК-122 является наиболее часто встречающейся miRNA в печени человека, составляя до 70% всех печеночных miRNA, и играет центральную роль в развитии, дифференцировке и гомеостазе печени [8].

В большинстве исследований микроРНК-122 оценены как потенциальные неинвазивные биомаркеры активации фиброза печени и прогноза у пациентов с HBV- и HCV-ассоциированным повреждением. МикроРНК являются потенциальными маркерами диагностики и мониторинга состояния печеночной ткани, включая процессы фиброза и канцерогенеза [9, 10, 11].

В настоящее время встречаются единичные исследовательские работы, посвященные изучению

**Key words:** microRNA-122, chronic viral hepatitis D, liver fibrosis, liver cirrhosis of HDV etiology.

значимых микроРНК при HDV-инфекции [12], в том числе при фиброзе и циррозе печени, ассоциированных с данной инфекцией. Кроме того, терапевтические подходы в отношении различных форм HDV-инфекции разработаны недостаточно.

Все это требует изучения характера экспрессии микроРНК при данной патологии, что побудило нас провести данное исследование [13].

**Цель исследования** — оценить диагностическую значимость связи уровня экспрессии микроРНК-122 с фиброзом печени при HDV-инфекции.

## Материалы и методы исследования

Для определения генетических факторов, играющих роль в предрасположенности к определенным исходам, изучалась экспрессия микроРНК-122. Материалом для исследования явились 203 образца плазмы крови, которые отбирались согласно инструкции к набору miRNeasy Serum/Plasma (QIAGEN, Германия).

Забор крови осуществлен у 53 пациентов с хроническим гепатитом D (ХГД), 49 пациентов с циррозом печени HDV-этиологии (ЦП HDV) и 69 пациентов с впервые выявленной HBs-антигенемией, находящиеся на лечении в клинике Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний в г. Ташкенте, Республика Узбекистан. Контрольную группу составили практически здоровые лица в количестве 32 человек.

**Общеклинические методы исследования.** Критериями диагностики ХГД являлись: инфицирование HDV, длящееся не менее 6 месяцев, наличие в эпидемиологическом анамнезе парентеральных вмешательств в прошлом, обнаружение HBsAg и anti-HDV в сыворотке крови в течение полугода, повышение активности трансаминаз за указанный период, показатели ультразвукового исследования (УЗИ) и эластография печени. Использовалась классификация хронических гепатитов, рекомендованная Международным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе в 1994 г. (согласно приказу МЗ РУз № 542 от 30 октября 2000 г.).

Этиологический диагноз устанавливали на основании результатов иммуноферментного анализа (ИФА). Для выявления HBsAg использовался набор реагентов «ДС-ИФА-HBsAg» (Нижний Новгород, Россия), антител к HDV в сыворотке кро-

ви — набор «ДС-ИФА-anti-HDV» (Нижний Новгород, Россия). Для исследования плазмы крови на наличие анти-HDV с впервые выявленным HBsAg были применены диагностические тест-наборы производства DIOPRO ANTI HDV (Италия). РНК HDV выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением набора реагентов с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® HDV-FL» (Россия).

**Инструментальные методы исследования.** Основным инструментальным методом исследования являлось ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и селезенки, которое проводили с помощью аппарата Haiying (Китай). Эластография печени осуществлялась аппаратом FibroScan 402, 502 (Echosens, Франция).

**Определение экспрессии микроРНК-122.** До проведения исследования образцы плазмы хранились при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  в морозильной камере. Перед экстракцией тотальной РНК плазма крови центрифугировалась при температуре  $2-8^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин для освобождения от преципитатов. Условия ПЦР:  $95^{\circ}\text{C} - 15$  мин;  $94^{\circ}\text{C} - 15$  с;  $55^{\circ}\text{C} - 30$  с;  $70^{\circ}\text{C} - 30$  с, 40 циклов.

Тотальную РНК выделяли с применением набора miRNeasy Serum/Plasma согласно инструкции производителя (QIAGEN, Германия). Для детекции внутреннего контроля используются универсальные обратный и прямой праймеры *Caenorhabditis elegans* miR-39\_1 miScript® Primer Assay, прилагаемые к набору для экстракции. Количественное определение микроРНК проводили ПЦР-методом с использованием miScript SYBR Green PCR Kit (QIAGEN) с помощью прибора Rotor Gene (QIAGEN). Для обнаружения микроРНК-122 применялся специфический прямой праймер микроРНК-122 (QIAGEN, Германия).

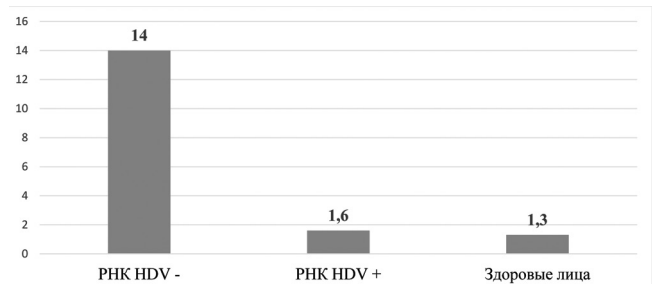
Для анализа и интерпретации экспрессии изученной микроРНК-122 использовали: показатель  $\Delta\text{Ct}$  (разность между значениями  $\text{Ct}$  исследуемой микроРНК и внутреннего контроля); показатель  $\Delta\Delta\text{Ct}$  (разность между значениями  $\Delta\text{Ct}$  исследуемого образца и контрольного образца); метод  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ , предложенный Livak K.J. для подсчета экспрессии исследуемой микроРНК.

**Статистическая обработка.** Для определения статистической значимости между группами был проведен односторонний тест ANOVA. Для определения значимости между двумя переменными проводился тест Стьюдента (t-test).

### Результаты исследования и обсуждение

У 69 пациентов от 19 до 53 лет (средний возраст  $51,5 \pm 8,4$  лет) с впервые выявленным HBsAg обнаружено наличие антител к HDV. Проведено молекулярно-биологическое исследование с определением маркера репликативной активности виру-

са (РНК HDV) и на основании этого наблюдаемые были разделены на 2 группы: РНК HDV позитивные — 45 человек и РНК HDV негативные — 24 человека (рис. 1).



**Рис. 1.** Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК-122 в 2 исследуемых группах и группе контроля

С целью определения потенциальной значимости сывороточного уровня микроРНК-122 и оценки функционального состояния печени изучена экспрессия данной микроРНК при HDV-инфекции как в РНК HDV-позитивных, так и у РНК HDV-негативных образцах плазмы. Важность своевременной оценки выраженности фиброза печени не вызывает сомнений в связи с необходимостью определения прогноза заболевания и своевременного назначения терапии.

У пациентов с негативными показателями РНК HDV уровень микроРНК-122 в сыворотке крови составил  $14,0 \pm 2,8 \cdot 2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  и был достоверно выше, чем в образцах с позитивными показателями РНК HDV ( $1,6 \pm 0,17 \cdot 2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ ) ( $p < 0,005$ ), тогда как у здоровых лиц экспрессия микроРНК-122 была статистически значимо ниже —  $1,3 \pm 0,03 \cdot 2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  ( $p < 0,005$ ).

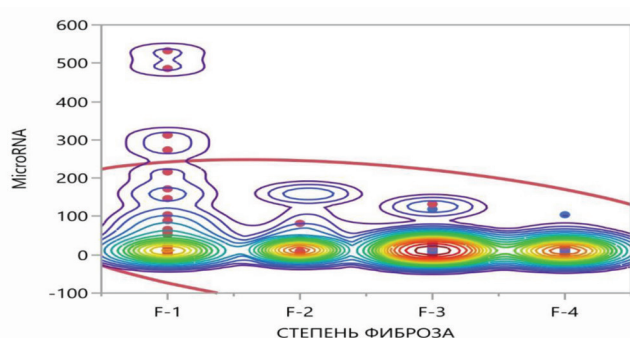
При этом среднее значение вирусной нагрузки HDV у пациентов с позитивными показателями РНК HDV составило  $1,7 \times 10^5$  копий/мл, а HBV —  $2,5 \times 10^4$  копий/мл, а средний показатель РНК HDV в плазме РНК HDV негативных был  $9,1 \times 10^5$  копий/мл. Неопределяемые показатели РНК HDV в сыворотке сопровождалась высокой вирусной нагрузкой HBV и достоверно более высоким уровнем микроРНК-122, превышающем показатели в 8,7 раза по сравнению с группой позитивных по РНК HDV пациентов ( $p < 0,005$ ).

Средний возраст 102 наблюдаемых с различными стадиями HDV-инфекции составил  $37,2 \pm 3,6$  лет (от 22 до 68 лет): 53 пациента с ХГД (мужчин — 34 (64,2%), женщин — 19 (35,8%), средний возраст —  $32 \pm 2,5$  года) и 49 — с компенсированным ЦП HDV (мужчин — 27 (55,1%), женщин — 22 (44,9%), средний возраст  $43 \pm 2,1$  года.). При определении в данной группе степени фиброза по шкале METAVIR выявлено наличие F1 у 20 пациентов, F2 — у 18, F3 — у 42, F4 — у 22 человек.



У 49 пациентов с клинико-лабораторными признаками компенсированного ЦП HDV-этиологии степень фиброза определена как F3 у 27 человек и как F4 у 22 человек.

В нашем исследовании анализ количественных изменений уровня экспрессии микроРНК-122 в плазме крови пациентов с ХГД с различной степенью фиброза печени показал, что у пациентов с фиброзом печени F1 экспрессия микроРНК-122 была выше, чем при фиброзе печени F2, F3, F4. Наименее низкие показатели микроРНК-122 наблюдались при фиброзе печени F4. Изучение уровня микроРНК-122 относительно данных эластометрии у больных ХГД продемонстрировало, что по мере прогрессирования фиброза печени снижается уровень экспрессии микроРНК-122 ( $p = 0,0001$ ) (рис. 2).



**Рис. 2.** Экспрессия микроРНК-122 при хронической HDV-инфекции в зависимости от стадии фиброза печени

В настоящее время выделено более 1917 микроРНК человека [6,14]. По современным оценкам, экспрессия около 60% человеческих генов напрямую связана с действием микроРНК, и функции большинства из них пока остаются не установленными [15]. МикроРНК-122 обладает выраженной органоспецифичностью и сосредоточена преимущественно в клетках печени, что позволяет расценивать данный биомаркер как наиболее показательный для дифференциации заболеваний печени, а также для мониторинга прогрессирования или регрессии патологических состояний данного органа [4]. Роль микроРНК-122 при HBV-инфекции и HCV-инфекции различна. При HCV-инфекции микроРНК-122 способствует репликации HCV, а при HBV-инфекции ингибирует репликацию HBV [16,17]. В большинстве исследований подчеркивается роль микроРНК-122, связанная с тяжестью течения заболевания, что делает её потенциально полезным маркером крови для определения повреждения печени, включая HBV-ассоциированное повреждение [18, 19, 20].

Неинвазивная оценка фиброза печени является перспективным научным направлением в медицине и представляет особый интерес, поскольку ранняя диагностика важна для своевременной

профилактики и лечения фиброза и цирроза печени. Множество различных неинвазивных маркеров пролиферации печеночных клеток и фиброза печени изучены как альтернатива биопсии печени с целью диагностики, прогнозирования течения и исхода заболевания [21]. В исследовании Omran A.A. et al. оценена диагностическая ценность микроРНК-122 в сыворотке крови у пациентов, инфицированных HCV. Средний уровень экспрессии микроРНК-122 был значительно выше в обеих группах пациентов с мягким фиброзом (I) и умеренным фиброзом (II) по сравнению с контрольной группой (III) ( $p < 0,001$ ). В исследовании сделан вывод об увеличении экспрессии микроРНК-122 у пациентов, инфицированных хроническим вирусным гепатитом С, и микроРНК-122 обладает сильным потенциалом для использования ее в качестве одного из новых неинвазивных маркеров раннего фиброза печени [17]. Зависимость между уровнем микроРНК-122 и степенью фиброза печени была отмечена ранее [13].

Данные нашего наблюдения совпадают с результатами подобных исследований, проведенных у пациентов с хроническими гепатитами В и С [22, 23]. Ранее в литературе было описано снижение уровня микроРНК-122 при выраженном фиброзе печени на фоне хронического гепатита В, неалкогольном стеатогепатите и аутоиммунном гепатите [24, 25]. В работе Н.Д. Ющука и др. [26] такая же зависимость между уровнем микроРНК-122 и степенью фиброза печени была подтверждена и при HCV-инфекции. Авторы объясняют данную закономерность замещением массы функционирующих гепатоцитов соединительной тканью, не содержащей микроРНК-122. Учитывая данные всех этих исследований, можно утверждать, что по уровню микроРНК-122, определяемому в динамике, можно судить о скорости прогрессирования фиброза печени.

Наши данные, полученные при изучении экспрессии микроРНК-122 при HDV-инфекции, также подтверждают факт того, что наиболее высокий уровень микроРНК-122 в плазме крови фиксируется у пациентов со степенью фиброза F1, и даже при продвинутом фиброзе печени и наличии клинических проявлений цирроза уровень микроРНК-122 остается выше, чем у здоровых людей.

Таким образом, микроРНК показали себя чувствительными биомаркерами, позволяющими выявить заболевание на ранних стадиях, что делает их уникальными. Все вышесказанное диктует необходимость совершенствования методов диагностики фиброза печени, цирроза печени и внедрения новых неинвазивных сывороточных маркеров, что облегчит своевременное выявление данных состояний. Исследование уровня экспрессии микроРНК-122 на разных стадиях фиброза печени при хронической HDV-инфекции представляет практи-

ческий интерес и требует дальнейшего изучения в более широком масштабе, что позволит оценить их прогностическую значимость в качестве дифференциального неинвазивного биомаркера.

### Заключение

Уровень экспрессии микроРНК-122 в сыворотке крови при HDV-инфекции снижается по мере прогрессирования фиброза печени. Развитие ЦП сопровождается падением уровня микроРНК-122 в 3,7 раза по сравнению с группой пациентов с ХГД. МикроРНК-122 может применяться в лабораторном мониторинге пациентов с различными стадиями HDV-инфекции как показатель активности процесса, оценки тяжести поражения печени и скорости прогрессирования фиброза печени.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов равное на всех этапах подготовки статьи.

### Литература

- Высочинская, В.В. Малые интерферирующие РНК — новое направление противовирусной терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции / В.В. Высочинская [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 4, № 4. — С. 5–12.
- Миронова, Ж.А. Перспективы лечения бронхиальной астмы с использованием малых интерферирующих РНК / Ж.А. Миронова [и др.] // Пульмонология. — 2012. — № 4. — С. 100–105.
- Кайдашев, И.П. Перспективы изучения и применения микроРНК в иммунологии и аллергологии / И.П. Кайдашев [и др.] // Аллергология. Инфектология. — 2008. — № 7. — С. 18.
- Bandiera S. et al. miR-122 — a key factor and therapeutic target in liver disease // Journal of hepatology. — 2015. — Т. 62. — № 2. — С. 448-457.
- Posner R., Laubenbacher R. The contribution of microRNA-mediated regulation to short-and long-term gene expression predictability // Journal of Theoretical Biology. — 2020. — Т. 486. — С. 110055.
- Bartel D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions // cell. — 2009. — Т. 136. — № 2. — С. 215-233.
- Даминов, Т.О. Особенности интерферонотерапии при вирусном гепатите С у детей / Т.О. Даминов, Л.Н. Туйчиев // Тахрир хайъати. — 2011. — № 1. — С. 70–73.
- Tsang F. H. C. et al. MicroRNA-142-3p and microRNA-142-5p are downregulated in hepatocellular carcinoma and exhibit synergistic effects on cell motility // Frontiers of Medicine. — 2015. — Т. 9. — С. 331-343.
- Ho P. T. B., Clark I. M., Le L. T. T. MicroRNA-based diagnosis and therapy // International Journal of Molecular Sciences. — 2022. — Т. 23. — № 13. — С. 7167.
- Аникин, К.П. Молекулы микроРНК как инструмент диагностики заболеваний головы и шеи, сопровождающихся неопластическим ростом / К.П. Аникин [и др.] // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. — 2017. — Т. 9. — № 4. — С. 77–95. — doi:10.12731/wsd-2017-4-77-95.
- Yu K., Shi G., Li N. The function of MicroRNA in hepatitis B virus-related liver diseases: from Dim to Bright // Annals of hepatology. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 450-456.
- Waidmann O. et al. Serum microRNA-122 levels in different groups of patients with chronic hepatitis B virus infection // Journal of viral hepatitis. — 2012. — Т. 19. — № 2. — С. e58-e65.
- Halász T. et al. miR-122 negatively correlates with liver fibrosis as detected by histology and FibroScan // World Journal of Gastroenterology: WJG. — 2015. — Т. 21. — № 25. — С. 7814.
- Peterson S. M. et al. Common features of microRNA target prediction tools // Frontiers in genetics. — 2014. — Т. 5. — С. 23.
- Munekazu Y. MicroRNAs in Vascular Biology / Munekazu Y. et al. // International Journal of Vascular Medicine. — 2012. — c.1-13.
- Song K. et al. MiR-122 in hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection // World journal of hepatology. — 2015. — Т. 7. — № 3. — С. 498.
- Omran A. A. et al. MicroRNA-122 as a Novel Non-Invasive Marker of Liver Fibrosis in Hepatitis C Virus Patients // Clinical Laboratory. — 2016. — Т. 62. — № 7. — С. 1329-1337.
- Qi P. et al. Serum microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection // PloS one. — 2011. — Т. 6. — № 12. — С. e28486.
- Xing T. J. et al. Expression and clinical significance of miR-122 and miR-29 in hepatitis B virus-related liver // Genetics and molecular research. — 2014. — Т. 13. — № 3. — С. 7912-7918.
- Yu K., Shi G., Li N. The function of MicroRNA in hepatitis B virus-related liver diseases: from Dim to Bright // Annals of hepatology. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 450-456.
- Новак, К.Е. Характеристика регенераторной способности печени (по экспрессии Ki-67) у больных с неблагоприятными исходами хронических вирусных гепатитов / К.Е. Новак [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 6. — С. 138–143.
- Landgraf P. et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing // Cell. — 2007. — Т. 129. — № 7. — С. 1401-1414.
- Chang J. et al. Transcription of hepatitis delta virus RNA by RNA polymerase II // Journal of virology. — 2008. — Т. 82. — № 3. — С. 1118-1127.
- Thakral S., Ghoshal K. miR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as miRNA mimic and antimir // Current gene therapy. — 2015. — Т. 15. — № 2. — С. 142-150.
- Zhou X. et al. Diagnostic value of circulating miRNA-122 for hepatitis B virus and/or hepatitis C virus-associated chronic viral hepatitis // Bioscience Reports. — 2019. — Т. 39. — № 9. — С. BSR20190900.
- Ющук, Н.Д. Исследование сывороточной микроРНК-122 при гепатите С и ассоциированной с ним гепатоцеллюлярной карциноме / Н.Д. Ющук [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2019. — Т. 74, № 6. — С. 388–395.

### References

- Mironova Zh.A. Perspectives of bronchial asthma treatment using small interfering RNA. / Zh.A. Mironova et al. // Journal Pulmonology. 2012. № 4. С. 100-105.
- Vysochinskay V. V. Small interfering RNA — a new direction in antiviral therapy for respiratory syncytial virus infection. / V. V. Vysochinskay et al. // Journal Infectology. 2012. V. 4. № 4. С. 5-12.
- Kajdashev I. P. Prospects for the study and application of microRNAs in immunology and allergology/ I. P. Kajdashev et al. // Allergology. Infectology — 2008. — № 7. — С. 18.

4. Bandiera S. et al. miR-122 – a key factor and therapeutic target in liver disease // *Journal of hepatology*. – 2015. – Т. 62. – №. 2. – С. 448-457.
5. Posner R., Laubenbacher R. The contribution of microRNA-mediated regulation to short-and long-term gene expression predictability // *Journal of Theoretical Biology*. – 2020. – Т. 486. – С. 110055.
6. Bartel D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions // *cell*. – 2009. – Т. 136. – №. 2. – С. 215-233.
7. Daminov T. O. Features of interferon therapy for viral hepatitis C in children / T. O. Daminov, L. N. Tujchiev // *Tahrir Hayat*. – 2011. – №. 1. – С. 70-73.
8. Tsang F. H. C. et al. MicroRNA-142-3p and microRNA-142-5p are downregulated in hepatocellular carcinoma and exhibit synergistic effects on cell motility // *Frontiers of Medicine*. – 2015. – Т. 9. – С. 331-343.
9. Ho P. T. B., Clark I. M., Le L. T. T. MicroRNA-based diagnosis and therapy // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Т. 23. – №. 13. – С. 7167.
10. Anikin K. P. MicroRNA molecules as a tool for diagnosing head and neck diseases accompanied by neoplastic growth / K. P. Anikin [i dr.] // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2017. – Т. 9. – №. 4. – С. 77-95. doi:10.12731/wsd-2017-4-77-95.
11. Yu K., Shi G., Li N. The function of MicroRNA in hepatitis B virus-related liver diseases: from Dim to Bright // *Annals of hepatology*. – 2015. – Т. 14. – №. 4. – С. 450-456.
12. Waidmann O. et al. Serum microRNA-122 levels in different groups of patients with chronic hepatitis B virus infection // *Journal of viral hepatitis*. – 2012. – Т. 19. – №. 2. – С. e58-e65.
13. Halász T. et al. miR-122 negatively correlates with liver fibrosis as detected by histology and FibroScan // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2015. – Т. 21. – №. 25. – С. 7814.
14. Peterson S. M. et al. Common features of microRNA target prediction tools // *Frontiers in genetics*. – 2014. – Т. 5. – С. 23.
15. Munekazu Y. MicroRNAs in Vascular Biology / Munekazu Y. et al. // *International Journal of Vascular Medicine*. – 2012. – c.1-13.
16. Song K. et al. MiR-122 in hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection // *World journal of hepatology*. – 2015. – Т. 7. – №. 3. – С. 498.
17. Omran A. A. et al. MicroRNA-122 as a Novel Non-Invasive Marker of Liver Fibrosis in Hepatitis C Virus Patients // *Clinical Laboratory*. – 2016. – Т. 62. – №. 7. – С. 1329-1337.
18. Qi P. et al. Serum microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection // *PloS one*. – 2011. – Т. 6. – №. 12. – С. e28486.
19. Xing T. J. et al. Expression and clinical significance of miR-122 and miR-29 in hepatitis B virus-related liver // *Genetics and molecular research*. – 2014. – Т. 13. – №. 3. – С. 7912-7918.
20. Yu K., Shi G., Li N. The function of MicroRNA in hepatitis B virus-related liver diseases: from Dim to Bright // *Annals of hepatology*. – 2015. – Т. 14. – №. 4. – С. 450-456.
21. Novak K. E. i dr. Characteristics of the regenerative capacity of the liver (based on Ki-67 expression) in patients with unfavorable outcomes of chronic viral hepatitis // *Fundamental Research*. – 2011. – №. 6. – С. 138-143.
22. Landgraf P. et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing // *Cell*. – 2007. – Т. 129. – №. 7. – С. 1401-1414.
23. Chang J. et al. Transcription of hepatitis delta virus RNA by RNA polymerase II // *Journal of virology*. – 2008. – Т. 82. – №. 3. – С. 1118-1127.
24. Thakral S., Ghoshal K. miR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as miRNA mimic and antimir // *Current gene therapy*. – 2015. – Т. 15. – №. 2. – С. 142-150.
25. Zhou X. et al. Diagnostic value of circulating miRNA-122 for hepatitis B virus and/or hepatitis C virus-associated chronic viral hepatitis // *Bioscience Reports*. – 2019. – Т. 39. – №. 9. – С. BSR20190900.
26. Yushchuk N. D. et al. A study of serum miRNA-122 in hepatitis C and associated hepatocellular carcinoma // *Annals of the Russian academy of medical sciences*. – 2019. – Т. 74. – №. 6. – С. 388-395.

#### Авторский коллектив:

*Ходжаева Малика Эркиновна* – ассистент кафедры общественного здравоохранения Ташкентской медицинской академии, PhD; тел.: +998-974-80-55-22; e-mail: malika.muskh@gmail.com

*Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна* – заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н., с.н.с.; тел.: +998-909-94-34-25, e-mail: dr.aziza75@gmail.com

*Ибадуллаева Наргиз Саиповна* – ученый секретарь Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н., с.н.с.; тел.: +998-977-33-68-83, e-mail: drnargizis@gmail.com

*Абдукадырова Муаззам Алиевна* – старший научный сотрудник Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н., с.н.с.; тел.: +998-933-88-10-10

*Новак Ксения Егоровна* – доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-351-24-14, e-mail: kseniya.novak@mail.ru

*Эсауленко Елена Владимировна* – заведующий кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-324-30-50, e-mail: eve-gpmu@mail.ru