



ЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ К ВОЗДЕЙСТВИЮ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ miR-638 И МНОГОФАКТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© А.Н. Кучер

НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск

Для цитирования: Кучер А.Н. Чувствительная к воздействию средовых факторов miR-638 и многофакторные заболевания // Экологическая генетика. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С. 99–110. <https://doi.org/10.17816/ecogen17399-110>.

Поступила: 13.02.2019

Одобрена: 15.05.2019

Принята: 24.09.2019

✿ В обзоре представлена информация о средовых факторах, влияющих на уровень miR-638 в организме человека, потенциальных генах-мишенях данной микроРНК (по TargetScanHuman), заболеваниях и метаболических путях, для которых среди ассоциированных генов избыточно представлены гены, потенциально регулируемые miR-638, а также клинические и экспериментальные данные, подтверждающие вовлеченность miR-638 в развитие широкого спектра многофакторных заболеваний. Приведенные в обзоре сведения расширяют представления о патогенезе различных болезней многофакторной природы и определяют новые стратегии изучения ген-средовых взаимодействий, значимых для формирования здоровья.

✿ **Ключевые слова:** микроРНК; miR-638; многофакторные заболевания.

SENSITIVE TO THE EFFECTS OF ENVIRONMENTAL FACTORS miR-638 AND COMMON DISEASES

© A.N. Kucher

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Cite this article as: Kucher AN.

Sensitive to the effects of environmental factors miR-638 and common diseases.
Ecological genetics. 2019;17(3):99-110. <https://doi.org/10.17816/ecogen17399-110>.

Received: 13.02.2019

Revised: 15.05.2019

Accepted: 24.09.2019

✿ The review provides information on environmental factors affecting the level of miR-638 in humans, potential target genes of this micro-RNA (according to "TargetScanHuman"), diseases and metabolic pathways which potentially regulated miR-638, as well as clinical and experimental data confirming the involvement of miR-638 in the developing a wide range of multifactorial diseases. The data presented in the review expand the understanding of the pathogenesis of various diseases of a multifactorial nature and determine new strategies for studying gene-environment interactions that are important for the formation of health.

✿ **Keywords:** microRNA; miR-638; common diseases.

По мере изучения этиологии широко распространенных заболеваний становится очевидно, что их развитию могут способствовать различные экзогенные факторы, эффект которых проявляется в зависимости от генетических особенностей индивидов. Среди генетических факторов риска развития распространенных заболеваний наиболее часто изучают структурную вариабельность генома, но в последние годы проводят также исследования по раскрытию эпигенетической составляющей многофакторных болезней [1–5]. Изменение спектра и уровня микроРНК, эпигенетические модификации (включая метилирование ДНК) рассматривают как важные компоненты патофизиологии болезней, в том числе и в качестве «посредников» эффектов не-

благоприятных средовых факторов, способствующих развитию заболеваний [6–9]. С этой точки зрения интерес представляет miR-638, которая чувствительна к воздействию различных биотических и абиотических агентов; при этом направленность изменения уровня этой микроРНК зависит от влияющих агентов, продолжительности воздействия и от типа клеток [10–17]. Так, установлен более низкий уровень miR-638 у лиц с хроническим отравлением бензолом, по сравнению как с не контактирующими (контрольная группа), так и с кратковременно контактирующими с данным веществом индивидами. В то же время у тех, кто кратковременно подвергался воздействию бензолом, уровень miR-638 был выше, чем у лиц контрольной группы [13].

В другом исследовании было зарегистрировано существенное повышение уровня miR-638 у работников, подвергшихся воздействию полициклических ароматических углеводородов [11]. Повышение уровня miR-638 регистрировали при обработке клеток бенз(а)пиреном (в дозозависимой манере) [11], разнонаправленные эффекты — при воздействии неорганическим мышьяком (снижение в эндотелиальных клетках пупочной вены и увеличение в культуре лейкоцитов) [15, 18]. Предполагают, что данную микроРНК можно использовать в качестве биомаркера для оценки воздействия неблагоприятных средовых факторов на рабочем месте [15].

Для ряда вирусов также установлен стимулирующий эффект на экспрессию miR-638: для энтеровируса EV71 [16], для вируса лихорадки Чикунгунья (CHIKV) [12]. Однако в исследовании X. Liu et al. [14] показано, что вирус гепатита С ингибировал экспрессию данной микроРНК в клетках гепатомы человека. С другой стороны, miR-638 может влиять на уровень инфицирования, в частности приводить к снижению уровня транскрипции генов вируса гепатита В [19, 20]. miR-638 также чувствительна к окислительному стрессу [21] и температурным условиям (при высоких температурах уровень снижается) [22]. W. Naraballoh et al. [22] отводят микроРНК (в том числе и miR-638) важную регуляторную роль в острой реакции на модифицированные условия окружающей среды, которые обуславливают ремоделирование клеток и тканей. При этом, в силу специфики функционирования микроРНК, miR-638 на уровне трансляции контролирует экспрессию многих генов. Соответственно, изменение уровня экспрессии данной микроРНК (в том числе и под воздействием биотических и абиотических факторов среды) может оказывать влияние на разные метаболические пути.

miR-638 экспрессируется во многих тканях (в более 500 тканях, в том числе в тканях мозга, почек, кожных покровов, в жировой ткани и др.), клеточных линиях (в более 800 клеточных линиях, в том числе и в разных типах клеток крови), а также в опухолевых тканях различных органов (в более 500 опухолях) [23, 24]. Высокий уровень экспрессии данной микроРНК может быть обусловлен тем, что она вовлечена в регуляцию клеточного цикла [25–27].

Ген *MIR638* локализован на хромосоме 19p13.2, в интроне гена *DNM2* (динамин 2); в гене данной микроРНК зарегистрированы полиморфные варианты (преимущественно однонуклеотидные замены), но все они являются низкополиморфными [28, 29].

В настоящем обзоре представлены данные о возможных патогенетических эффектах чувствительной к средовым воздействиям miR-638. Для этого были проведены: 1) анализ функциональной значимости генов, уровень трансляции которых может регулироваться miR-638, и 2) обобщение данных научных публика-

ций о вовлеченности miR-638 в патогенез различных заболеваний.

ГЕНЫ-МИШЕНИ miR-638, ИХ ВОВЛЕЧЕННОСТЬ В МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ И СВЯЗЬ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Поиск генов, экспрессию которых может регулировать miR-638, проведен по базе TargetScanHuman (версия 7.2; дата обновления — март 2018) [30, 31]. В общей сложности согласно полученным данным miR-638 потенциально имеет сайты связывания на 1877 транскриптах (всего — 2136 сайтов). Иными словами, экспрессия около 2 тыс. генов на трансляционном уровне может контролироваться miR-638.

Чтобы определить, насколько случаен набор генов, которые имеют мишени для miR-638, с использованием аналитического интернет-ресурса Web-Gestalt [32, 33] оценена избыточность их представленности (отклонение от случайного) среди генов, ассоциированных с различными категориями патологий/групп патологий (по базе Disease) и метаболическими путями (по базе KEGG pathway). Данные получены на основании гипергеометрического теста, уровень статистической значимости определен с применением поправки по методу Бенджамини — Хохберга.

В общей сложности в результате анализа всей совокупности генов с потенциальными мишенями для miR-638 установлены болезни/группы патологий (всего — 533) и метаболические пути (всего — 62), среди которых данные гены выявляют статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем ожидается при случайном событии (то есть представлены избыточно). В табл. 1 приведены примеры таких заболеваний и метаболических путей, число генов, отнесенных к соответствующим категориям, и расчетные параметры, характеризующие избыточность представленности генов-мишеней miR-638.

Статистически значимо избыточно представлены гены, потенциально регулируемые miR-638, для широкого спектра заболеваний центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, онкологических заболеваний, воспалительных и аутоиммунных патологий, регулирующие клеточный цикл и поддерживающие стабильность генома, и т. д. и вовлеченные в метаболические пути, нарушения в работе которых могут быть причиной этих патологий. Ряд метаболических путей, среди которых гены-мишени miR-638 представлены избыточно, напрямую указывает на патологические состояния («онкозаболевания», «амиотрофический боковой склероз», «почечно-клеточный рак», «мелкоклеточный рак легкого» и др.). В качестве причинных факторов для указанных выше заболеваний рассматривают курение, неблагоприятное воздействие внешней среды (поллютанты, мутагены и т. д.), вирусы и др. Как уже отмечалось, miR-638 также чувствительна к воздействиям средовых факторов на уровне метилирования CpG-сайтов и ее экспрессии [10–13].

Таблица 1

Примеры болезней/категорий болезней (по базе данных Disease) и метаболических путей (по KEGG pathway), для которых установлена избыточная представленность генов, потенциально регулируемых miR-638

Болезни (группы болезней)/метаболические пути	ID	Расчетные показатели при анализе обогащения*				
		C	O	E	R	adjP
Заболевания, для которых представлено наибольшее число генов, потенциально регулируемых miR-638						
Заболевания нервной системы	PA445093	694	77	29,13	2,64	$1,86 \cdot 10^{-11}$
Психические расстройства	PA447208	564	62	23,67	2,62	$5,25 \cdot 10^{-9}$
Врожденные аномалии	PA443223	643	67	26,99	2,48	$5,64 \cdot 10^{-9}$
Болезни мозга	PA443553	411	50	17,25	2,90	$7,70 \cdot 10^{-9}$
ВИЧ	PA447230	755	73	31,69	2,30	$1,37 \cdot 10^{-8}$
Болезни центральной нервной системы	PA443657	438	51	18,38	2,77	$1,62 \cdot 10^{-8}$
Заболевания сердечно-сосудистой системы	PA443635	425	48	17,84	2,69	$1,40 \cdot 10^{-7}$
Генетическая предрасположенность к заболеваниям	PA446882	808	73	33,91	2,15	$1,77 \cdot 10^{-7}$
Болезни опорно-двигательного аппарата	PA445001	462	50	19,39	2,58	$2,10 \cdot 10^{-7}$
Эпилепсия	PA444065	201	30	8,44	3,56	$2,53 \cdot 10^{-7}$
Болезни сердечно-сосудистой системы						
Болезни сердца	PA444368	366	41	15,36	2,67	$1,19 \cdot 10^{-6}$
Гипертония	PA444552	227	28	9,53	2,94	$1,63 \cdot 10^{-5}$
Артериосклероз	PA443425	214	26	8,98	2,89	$4,67 \cdot 10^{-5}$
Окклюзионные заболевания артерий	PA443423	219	26	9,19	2,83	$6,60 \cdot 10^{-5}$
Ишемия миокарда	PA446459	261	29	10,95	2,65	$6,65 \cdot 10^{-5}$
Ишемическая болезнь сердца	PA443796	254	28	10,66	2,63	0,0001
Болезни аорты	PA443393	64	11	2,69	4,10	0,0009
Сердечно-сосудистые нарушения	PA446717	164	17	6,88	2,47	0,0050
Ишемия мозга	PA443671	09	13	4,57	2,84	0,0056
Аритмии сердца	PA443421	107	12	4,49	2,67	0,0116
Инсульт	PA447054	235	20	9,86	2,03	0,0132
Инфаркт миокарда	PA445019	242	20	10,16	1,97	0,0167
Патология мозжечка	PA443660	133	13	5,58	2,33	0,0194
Блокада сердца	PA444366	49	7	2,06	3,40	0,0199
Эссенциальная гипертония	PA447288	120	12	5,04	2,38	0,0212
Кардиомегалия	PA444369	120	12	5,04	2,38	0,0212
Аневризма аорты	PA446510	39	6	1,64	3,67	0,0233
Заболевания сонной артерии	PA443636	81	9	3,40	2,65	0,0272
Мерцательная аритмия	PA443459	67	8	2,81	2,85	0,0274
Разрыв аорты	PA443394	19	4	0,80	5,02	0,0280
Инфаркт	PA444613	236	18	9,90	1,82	0,0370
Остановка сердца	PA444365	60	7	2,52	2,78	0,0396
Онкологические заболевания						
Рак или вирусные инфекции	PA128407012	951	79	39,91	1,98	$8,31 \cdot 10^{-7}$
Новообразования печени	PA444804	242	30	10,16	2,95	$7,38 \cdot 10^{-6}$
Гепатоцеллюлярная карцинома	PA444447	208	26	8,73	2,98	$2,91 \cdot 10^{-5}$

Продолжение табл. 1

Болезни (группы болезней)/метаболические пути	ID	Расчетные показатели при анализе обогащения*				
		C	O	E	R	adjP
Новообразования кишечника	PA444635	268	29	11,25	2,58	0,0001
Новообразования молочной железы	PA443560	377	35	15,82	2,21	0,0002
Миелоидный лейкоз	PA444761	279	29	11,71	2,48	0,0002
T-клеточная лимфома	PA446309	167	21	7,01	3,00	0,0002
Аденома	PA443269	157	20	6,59	3,04	0,0002
Новообразования толстого кишечника	PA446108	260	27	10,91	2,47	0,0003
Нейробластома	PA445100	229	25	9,61	2,60	0,0003
Острый миелоидный лейкоз	PA444760	208	23	8,73	2,63	0,0004
Новообразования пищеварительной системы неясного генеза	PA165108442	445	38	18,68	2,03	0,0005
Инвазивность новообразований	PA445057	298	29	12,51	2,32	0,0005
Почечно-клеточная карцинома	PA443624	121	16	5,08	3,15	0,0007
Метастазирование	PA445058	315	29	13,22	2,19	0,0010
Прочие						
Метаболические заболевания	PA444938	612	57	25,69	2,22	$1,68 \cdot 10^{-6}$
Болезни иммунной системы	PA444602	680	60	28,54	2,10	$4,18 \cdot 10^{-6}$
Болезни эндокринной системы	PA444037	429	43	18,00	2,39	$7,90 \cdot 10^{-6}$
Сахарный диабет, тип 2	PA443890	254	31	10,66	2,91	$7,07 \cdot 10^{-6}$
Хромосомные aberrации	PA443728	371	39	15,57	2,50	$8,33 \cdot 10^{-6}$
Генетические транслокации	PA445914	431	41	18,09	2,27	$4,35 \cdot 10^{-5}$
Делеции хромосом	PA443729	343	36	14,40	2,50	$2,18 \cdot 10^{-5}$
Хромосомные нарушения	PA447160	418	41	17,54	2,34	$2,18 \cdot 10^{-5}$
Заболевания толстой кишки	PA443754	279	32	11,71	2,73	$1,37 \cdot 10^{-5}$
Воспаление	PA444620	435	40	18,26	2,19	0,0001
Вирусные болезни	PA446038	488	43	20,48	2,10	0,0001
Аутоиммунные заболевания	PA443464	414	37	17,38	2,13	0,0003
Болезни желудочно-кишечного тракта	PA444256	413	37	17,33	2,13	0,0003
Болезни легких	PA444814	354	33	14,86	2,22	0,0004
Целиакия	PA443652	153	19	6,42	2,96	0,0004
Болезни кишечника	PA444632	331	31	13,89	2,23	0,0005
Инфекции	PA444614	516	42	21,66	1,94	0,0006
Тепловой стресс, нарушения	PA446781	39	7	1,64	4,28	0,0079
Потеря гетерозиготности	PA446859	342	24	14,35	1,67	0,0352
Метаболические пути						
Метаболические пути при раке	05200	326	35	13,68	2,56	$1,95 \cdot 10^{-5}$
Взаимодействие между цитокинами и их рецепторами	04060	265	30	11,12	2,70	$2,83 \cdot 10^{-5}$
Трансэндотелиальная миграция лейкоцитов	04670	116	15	4,87	3,08	0,0016
Wnt-сигнальный путь	04310	150	17	6,30	2,70	0,0028
Альдостерон-регулируемая реабсорбция натрия	04960	42	8	1,76	4,54	0,0039
Сокращение гладкомышечных клеток сосудов	04270	116	13	4,87	2,67	0,0075
Глиома	05214	65	9	2,73	3,30	0,0085
Амиотрофический боковой склероз	05014	53	8	2,22	3,60	0,0088

Окончание табл. 1

Болезни (группы болезней)/метаболические пути	ID	Расчетные показатели при анализе обогащения*				
		C	O	E	R	adjP
Клеточный цикл	04110	124	13	5,20	2,50	0,0111
Jak-STAT-сигнальный путь	04630	155	15	6,51	2,31	0,0113
Почечно-клеточный рак	05211	70	9	2,94	3,06	0,0121
Мелкоклеточный рак легкого	05222	85	10	3,57	2,80	0,0123
ДНК-репликация	03030	36	6	1,51	3,97	0,0142
Системная красная волчанка	05322	136	13	5,71	2,28	0,0174
Инсулиновый сигнальный путь	04910	138	13	5,79	2,24	0,0191
Базальноклеточная карцинома	05217	55	7	2,31	3,03	0,0255
Мисс-матч-репарация	03430	23	4	0,97	4,14	0,0429
Процессинг и презентация антигена	04612	76	8	3,19	2,51	0,0429

Примечание. *Анализ проведен с использованием аналитического интернет-ресурса Web-Gestalt [32, 33]. ID — идентификационный номер по базе данных Disease для заболеваний и KEGG pathway для метаболических путей. Приведены следующие расчетные показатели: C — суммарное число генов в базе, отнесенных к соответствующей категории; O и E соответственно наблюдаемое и ожидаемое число генов из выборки генов, экспрессию которых потенциально может регулировать miR-638; $R = O/E$ — избыточность представленности генов соответствующей категории в тестируемой выборке (отклонение от случайного числа генов); adjP — статистическая значимость достигнутых различий между наблюдаемым (O) и ожидаемым (E) числом генов с поправкой по методу Бенджамини — Хохберга.

Среди ассоциированных с болезнями сердечно-сосудистой системы генов, которые потенциально регулирует miR-638, находятся и хорошо изученные гены с точки зрения патогенеза заболеваний данной системы. Так, данная микроРНК регулирует экспрессию генов, продукты которых вовлечены в процессы коагуляции крови (*F8, F13A1, F10*), метаболизм жиров и углеводов (*SLC2A9, LDLR, FADS1*), которые кодируют кальциевый (*CACNA1C*) и калиевые (*KCND3, KCNJ5*) каналы, кардиотропин 1 (*CTF1*), метилтетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*), фактор роста эндотелия сосудов А (*VEGFA*). miR-638 регулирует экспрессию онкогенов (*RAN, FEV, USP6, PIM1, RAB36*), генов клеточного цикла (*CDKN2B, CCND1* и др.), *BRCA1* и др., влияющих на риск развития онкологических заболеваний. Под контролем miR-638 находятся также белки, вовлеченные в репарационные процессы (*RFC3, RFC2, MSH3, RPA1*). Таким образом, на основании данного аналитического подхода можно

предположить, что изменение уровня miR-638 может приводить к нарушению в различных метаболических путях, значимых для патогенеза широкого спектра заболеваний многофакторной природы. Это предположение подтверждают клинические и экспериментальные исследования.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ВОВЛЕЧЕННОСТИ miR-638 В ПАТОГЕНЕЗ МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Получены многочисленные данные об изменении уровня miR-638 при различных многофакторных заболеваниях (табл. 2). Обращает на себя внимание изменение уровня экспрессии miR-638 в опухолевых тканях различных систем органов (кишечника, молочных желез, легкого и др.) по сравнению с нормальными тканями и в сыворотке крови пациентов с онкопатологией по сравнению со здоровыми индивидами. Причем в подавляющем боль-

Таблица 2

Уровень экспрессии miR-638 при различных патологических состояниях

Патология, источник	Уровень miR-638 и его значение
Немелкоклеточный рак легкого [11, 37]	Снижение экспрессии наблюдалось в 68 % тканей опухоли. Для пациентов, у которых наблюдалось повышение уровня miR-638 в сыворотке крови после химиотерапии, характерна более длительная выживаемость, чем для тех, у кого уровень miR-638 снижался. При высоком уровне экспрессии miR-638 в сыворотке после химиотерапии ниже риск метастазирования в лимфатические узлы
Носоглоточная карцинома [38]	У лиц с более высоким уровнем miR-638 в сыворотке наблюдалась более низкая общая выживаемость и отдаленная выживаемость без метастазов

Продолжение табл. 2

Патология, источник	Уровень miR-638 и его значение
Рак желудка [25, 26]	Уровень miR-638 был ниже в тканях опухоли и клеточных линиях опухоли, чем в соседних нормальных тканях и нормальных линиях эпителиальных клеток желудка соответственно. Низкие уровни miR-638 связаны с плохой дифференциацией опухолей, размером опухоли, метастазированием в лимфатические узлы, более тяжелой стадией по TNM
Рак толстой кишки [39]	Уровень miR-638 значительно снижен в экзосомах сыворотки пациентов по сравнению со здоровыми индивидами. Снижение более выражено на более поздних стадиях по TNM и у пациентов с метастазами в печень. При низком уровне miR-638 регистрируют более низкую общую и безрецидивную выживаемость
Колоректальный рак [40]	В экзосомах сыворотки крови уровень miR-638 у пациентов был ниже, чем у здоровых индивидов. Более низкий уровень miR-638 связан с повышенным риском метастазирования печени и более тяжелой стадией по TNM
Колоректальная карцинома [27]	В тканях опухоли более низкий уровень miR-638, чем в непораженных тканях; низкий уровень miR-638 в ткани опухоли связан с неблагоприятным прогнозом
Гепатоклеточная карцинома [41–43]	В экзосомах сыворотки, в опухолевых тканях (а также в клеточных линиях) экспрессия miR-638 была ниже, чем в сыворотке здоровых лиц и в нормальных тканях печени соответственно; низкий уровень экспрессии ассоциирован с размером опухоли, метастазированием и сосудистой инвазией, более неблагоприятной стадией по TNM, а также с низкой послеоперационной выживаемостью
Рак шейки матки [44]	По сравнению с нормальными тканями (клеточными линиями) экспрессия miR-638 ниже в пораженных раком тканях (клеточных линиях) шейки матки. Низкий уровень экспрессии ассоциирован с более поздней стадией по классификации FIGO, метастазами в лимфатические узлы, сосудистой инвазией, низкой общей и безрецидивной выживаемостью
Рак молочной железы [35]	В ткани опухоли (и клеточных линиях) более низкий уровень экспрессии miR-638 по сравнению с нормальными тканями (клеточными линиями). Низкий уровень экспрессии коррелировал с метастазами в лимфатические узлы и поздними стадиями по TNM, менее продолжительной общей выживаемостью
Инвазивная протоковая карцинома молочной железы [34]	В образцах опухолевых тканей экспрессия miR-638 была меньше, чем в смежных нормальных тканях. Низкие значения уровня miR-638 чаще регистрировали у пациентов с не базальноподобным раком молочной железы по сравнению с пациентами с диагнозом тройного негативного рака молочной железы
Рак молочной железы и плоскоклеточный рак пищевода [36]	Более высокая экспрессия miR-638 в тканях обеих опухолей по сравнению с нормальными тканями
Остеосаркома [45]	Уровень miR-638 в тканях остеосаркомы снижен по сравнению с соответствующими непораженными тканями. Эктопическая экспрессия miR-638 ингибировала рост клеток остеосаркомы <i>in vitro</i>
Саркома Юинга [46]	Уровень miR-638 значительно снижен в клетках опухоли. Высокий уровень экспрессии miR-638 подавлял рост клеток, индуцировал клеточный апоптоз и ингибировал образование канальцев клеток <i>in vitro</i>
Глиома [47]	Экспериментальные исследования: ингибирование miR-638 восстанавливает пролиферацию и инвазию клеток глиомы
Стеноз сонных артерий [48]	По сравнению с лицами без атеросклероза сонных артерий уровень miR-638 в сыворотке крови значительно ниже у пациентов с выраженным стенозом сонных артерий, перенесших каротидную эндартерэктомию, особенно в подгруппе с инсультом. Более низкий уровень регистрировали у лиц с двусторонним поражением сонных артерий, инсультом, ишемической болезнью сердца, фиброатеромами высокого риска и у курильщиков
Болезнь Бехчета [49]	В мононуклеарах пациентов регистрировали более низкий уровень miR-638, чем у здоровых индивидов
ХОБЛ у курильщиков [50]	Более высокий уровень экспрессии miR-638 наблюдался в ткани легких при тяжелом ее поражении
Поликистоз яичников [51]	Повышен уровень циркулирующей miR-638 у пациенток по сравнению со здоровыми женщинами
Целиакия [52]	В слизистой двенадцатиперстной кишки у пациентов с целиакией с классическими клиническими симптомами и с железодефицитной анемией, придерживающихся безглютеновой диеты, уровень miR-638 был выше, чем у лиц с нормальной слизистой двенадцатиперстной кишки; также уровень miR-638 был выше у пациентов с железодефицитной анемией по сравнению с лицами с классическими симптомами целиакии

Окончание табл. 2

Патология, источник	Уровень miR-638 и его значение
Спорадический амиотрофический боковой склероз [53]	Повышен уровень экспрессии miR-638 в образцах лейкоцитов пациентов по сравнению с индивидами без данной патологии
Системная склеродермия [54]	Повышен уровень циркулирующей miR-638. В анти-Scl-70-позитивной группе пациентов, по сравнению с анти-Scl-70-негативной выборкой, уровень miR-638 был несколько снижен
Волчаночный нефрит [55]	По сравнению с контрольными образцами в гломерулах наблюдался низкий, а в тубулоинтерстициальных тканях более высокий уровень miR-638. Уровень экспрессии miR-638 в тубулоинтерстициальных тканях коррелировал с протеинурией и степенью активности болезни
Волчаночный нефрит [56]	В биоптатах почек пациентов выше уровень miR-638, чем в контрольных образцах
Волчаночный нефрит [57]	В линиях мононуклеаров периферической крови, полученных от пациентов с волчаночным нефритом, выше уровень miR-638, чем в контрольных образцах (показано для европеоидов и афроамериканцев)
Нефропатия при СД2 [58]	У пациентов с диабетической нефропатией уровень miR-638 в экзосомах мочи был выше, чем у больных СД2 без нефропатии и у здоровых индивидов
Нефротический синдром [59]	По сравнению со здоровыми индивидами, уровень miR-638 в моче был значительно ниже у пациентов с различными типами нефротического синдрома (диабетический гломерулосклероз, нефропатия с минимальными нарушениями, фокальный гломерулосклероз, мембранная нефропатия)
Гипертония [60]	Уровень miR-638 в мозговом веществе почки у пациентов с гипертонией был ниже, чем у индивидов с нормальным артериальным давлением
Возрастная катаракта [61]	miR-638 входит в топ-10 экспрессирующихся микроРНК в нормальных хрусталиках глаза человека, но не в хрусталиках, пораженных катарактой

Примечание. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СД2 — сахарный диабет, тип 2. FIGO — Международная федерация акушеров и гинекологов. TNM (от англ. **T**umor, **N**odus и **M**etastasis) — международная классификация стадий злокачественных новообразований.

шинстве исследований наблюдали снижение уровня данной микроРНК в опухолях и сыворотке крови пациентов. Противоречивые результаты получены лишь для рака молочной железы: в двух исследованиях в тканях опухоли отмечены более низкие уровни miR-638 [34, 35], в одном — наблюдалась обратная ситуация [36], что может быть связано с клиническими особенностями включенных в исследование пациентов. В частности, уровень экспрессии данной микроРНК был выше в выборке пациентов с тройным негативным раком молочной железы, чем у пациентов с другими формами рака молочной железы [34]. Известно также, что на уровень экспрессии miR-638 может оказывать влияние прием лекарственных препаратов [11, 34].

Если у пациентов до начала лечения уровень miR-638 в опухолевой ткани/в сыворотке крови был более низким, то это, как правило, ассоциировано также с более неблагоприятной клинической картиной (большой размер опухоли, более поздняя стадия заболевания, наличие метастазов) [25, 26, 35, 40, 42–44], худшим прогнозом в отношении выживаемости (общей и отдаленной безрецидивной) [27, 35, 38, 40, 42, 43]. Такая ситуация наблюдалась для опухолей разных систем органов (см. табл. 1), за исключением носоглоточной карциномы, для которой было показано снижение выживаемости у лиц с более высоким уровнем miR-638 [38].

Одним из механизмов изменения уровня микроРНК является метилирование промотора его гена. Гиперметилование гена-хозяина miR-638 (гена *DNM2*) зарегистрировано в тканях колоректального рака [62]. J. Zhang et al. также продемонстрировали, что в ткани колоректальной карциномы CpG-островок в регионе промотора miR-638 был гиперметилован, соответственно, наблюдался более низкий уровень экспрессии данной микроРНК, а ослабление уровня метилирования оказалось достаточным для восстановления экспрессии miR-638 в опухолевых клетках [27]. При усилении экспрессии miR-638 отмечалось ингибирование пролиферации, инвазии клеток карциномы и остановка клеточного цикла в фазе G1, тогда как репрессия miR-638 приводила к противоположным эффектам [27]. Аналогичные результаты были получены в экспериментальных исследованиях и другими авторами [25, 35, 42, 45–47]. Это объясняет более благоприятный прогноз у тех пациентов, у кого после лечения зарегистрировано повышение уровня miR-638. Например, у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, у которых после химиотерапии (цисплатином) уровень miR-638 в сыворотке повышался, зарегистрирована более продолжительная выживаемость, чем у пациентов, у которых наблюдалось снижение уровня данной микроРНК [37]. Именно высокий уровень экспрессии

miR-638 обуславливал повышенную чувствительность опухолевых клеток к цисплатину, что в итоге приводило к снижению жизнеспособности клеток в ответ на химиотерапию [63]. Эти же авторы установили, что высокая экспрессия miR-638 влияла на процессы восстановления повреждений ДНК путем подавления экспрессии γ H2AX и, соответственно, образования фокусов, задействованных в восстановлении повреждений [63]. miR-638 также уменьшала способность к восстановлению ДНК в клетках трижды негативного рака молочной железы, на которые воздействовали ультрафиолетовым излучением и цисплатином [34]. Эти на первый взгляд неоднозначные результаты указывают на потенциально отличающийся физиологический эффект микроРНК (miR-638, в частности) при различных условиях функционирования организма (клеток).

То, что в подавляющем большинстве случаев в опухолевых клетках регистрируют более низкие уровни miR-638, чем в нормальных клетках, позволило рассматривать данную микроРНК в качестве супрессора опухоли (для саркомы Юинга, рака шейки матки, молочной железы, желудка и др.) [25, 27, 35, 44–46] и независимого прогностического фактора различных онкологических заболеваний (вне зависимости от стадии заболевания (TNM) и наличия метастазов) [27]. Однако следует упомянуть и единичные исследования, в которых miR-638 отводится роль онкогена, способствующего клеточной пролиферации, миграции и инвазии (для плоскоклеточного рака пищевода и рака молочной железы) (по [36]). Изменение уровня экспрессии при онкологических заболеваниях хорошо согласуется с данными об избыточности представленности генов, регулируемых miR-638, среди генов, ассоциированных с патологиями и метаболическими путями согласно анализу обогащения (см. табл. 1).

Низкий уровень miR-638 в сыворотке крови или пораженных тканях отмечен и при некоторых других заболеваниях, таких как атеросклероз сонной артерии, болезнь Бехчета, гипертония, нефротический синдром и др. (см. табл. 2). Интересно, что у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, как и в случае онкологических заболеваний, во-первых, зафиксирован более низкий уровень miR-638, во-вторых, для пациентов с более тяжелой клинической картиной были характерны еще более низкие уровни данной микроРНК [48]. В этом исследовании установлено, что уровень данной микроРНК был ниже у курильщиков по сравнению с некурящими пациентами, что согласуется с данными об увеличении уровня метилирования CpG-сайта данной miR-638 у курильщиков [10]. Известно, что miR-638 экспрессируется на высоком уровне в гладкомышечных клетках аорты человека и вовлечена в регуляцию их пролиферации и миграции [64]. Данная микроРНК также влияет на пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток дыхательных путей (гиперэкспрессия

ингибирует пролиферацию и миграцию), что указывает на потенциальную значимость miR-638 и в патогенезе астмы [17].

Для ряда из перечисленных выше заболеваний miR-638 рассматривают не только как диагностический маркер, но и как терапевтическую мишень. Так, уровень miR-638 в сыворотке крови предлагают использовать как неинвазивный биомаркер уязвимости бляшек и вероятности ишемического инсульта, особенно у лиц с риском сердечно-сосудистых осложнений [48]. Существует мнение, что изменение уровня miR-638 в гладкомышечных клетках сосудов можно быть полезным в лечении пролиферативных заболеваний сосудов [64]. miR-638 также может служить новой терапевтической мишенью для предотвращения гиперплазии гладкомышечных клеток дыхательных путей при астме [17].

Снижение уровня miR-638 наблюдалось не при всех патологиях, для ряда заболеваний показано повышение уровня данной микроРНК в сыворотке крови пациентов или пораженных тканях (см. табл. 2). Такая ситуация отмечена для плоскоклеточного рака пищевода, поликистоза яичников, целиакии и др. Например, повышение уровня miR-638 было зарегистрировано в сыворотке крови у пациентов со спорадическим амиотрофическим боковым склерозом [53]. Однако для данного заболевания в различных исследованиях получены противоречивые результаты (см. [53]). Провоцировать развитие этого заболевания может широкий спектр средовых факторов (тяжелые металлы, пестициды, курение, вирусные инфекции и др.) [65], поэтому неоднозначность результатов в разных исследованиях в отношении изменения уровня экспрессии miR-638 при амиотрофическом боковом склерозе может быть обусловлена несколькими причинами. С одной стороны, спорадический амиотрофический боковой склероз может различаться по этиологическим факторам, а с другой — направленность изменения уровня данной микроРНК может отличаться в ответ на экзогенные стимулы разной природы. В частности, было показано, что инфекционные агенты могут приводить к увеличению уровня экспрессии miR-638 [12, 16, 17]. Это предполагает, что один и тот же патологический фенотип может быть достигнут разными патофизиологическими путями, за которыми могут стоять разные генетические составляющие (гены и их структурно-функциональные особенности), даже при наличии общего «посредника» между средовыми факторами и генами (например, микроРНК).

В ряде случаев при сравнении уровня экспрессии miR-638 в образцах пораженных тканей противоречивость результатов в разных исследованиях можно объяснить тканеспецифичным изменением характера экспрессии. Так, в исследовании J. Lu et al. [55] установлены разнонаправленные изменения уровня miR-638 в разных участках почки у пациентов с волчаночным

нефритом: в гломерулах наблюдался низкий, а в тубулоинтерстициальных тканях более высокий уровень, чем в контрольных образцах (см. табл. 2). Однако еще в двух исследованиях отмечено повышение уровня данной микроРНК у пациентов с волчаночным нефритом (в биоптатах почек и в мононуклеарах периферической крови) [56, 57].

Изменение уровня miR-638 при патологиях влияло и на изменение уровня экспрессии ряда белков. Например, было показано, что изменение экспрессии miR-638 при саркоме Юинга вызывало изменение уровня белка VEGFA [46], при остеосаркоме — протоонкогена PIM1 [45], при гепатоклеточной карциноме и раке желудка — транскрипционного фактора SOX2 [22, 43], при колоректальной карциноме — белка клеточной поверхности TSPAN1 [27], при раке желудка — связывающегося с метилированной ДНК хромосомного белка MESP2 [26], при раке груди — металлопротеиназы BRCA1 [34], при эмфиземе легких — TOMM40 [50]. Данная микроРНК влияет на уровень экспрессии CCND1 (G1/S-specific cyclin-D1) и транскрипционного активатора NR4A3 (NOR1), которые необходимы для пролиферации и миграции клеток [17], а также значима для активации Wnt/ β -catenin-сигнального пути [44], нарушения в работе которого могут приводить к формированию различных патологий, включая онкологические заболевания, метаболические и нейродегенеративные расстройства, заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем. У лиц с гипертонией в тканях почки наблюдалось снижение уровня miR-638 и, напротив, повышение уровня NR4A3 и RENBP по сравнению с индивидами с нормальным артериальным давлением [60]. Все гены, кодирующие указанные выше белки, согласно TargetScanHuman имеют мишени для miR-638. Однако спектр генов, которые регулирует miR-638, может быть даже шире, чем предсказано биоинформатическими методами (см., например, [50, 60]).

Следует также иметь в виду, что как чувствительность микроРНК к средовым воздействиям, так и «управление» экспрессией белок-кодирующих генов может зависеть от генетических особенностей индивидов. Генетические варианты (SNP) в регионе мишеней микроРНК могут изменять регуляцию экспрессии гена соответствующей микроРНК. Так, распространенность аллельных вариантов по rs799917 гена BRCA1 и rs334348 гена TGFR1, с одной стороны, значительно отличается среди популяций с различными рисками развития рака молочной железы, а с другой — установлена специфичность в регуляторном потенциале miR-638 и miR-628-5p, взаимодействующих с сайтами связывания мРНК генов BRCA1 и TGFR1, в зависимости от генотипических особенностей опухолевых клеток по указанным полиморфным вариантам [66]. Генетические варианты в генах микроРНК (особенно в регионах связывания с мишенями) могут изменять эффективность регулирования экспрессии ге-

нов-мишеней. Ген MIR638 содержит большое число полиморфных вариантов (SNP, инсерционно-делеционные варианты, хотя для них и характерен низкий уровень полиморфизма) [29], что также может модифицировать регуляторный потенциал данной микроРНК.

Генетическая компонента задействована и на этапе регулирования уровня метилирования ДНК. Например, у коренных гавайцев, но не у европейцев, японцев и американцев, курение влияло на метилирование некоторых участков ДНК в лейкоцитах крови [67]; метилирование ДНК в жировой ткани зависит от ассоциированных с курением SNP [68] и т. д. Доказано, что на метилирование ДНК влияют как экзогенные и эндогенные (в частности, такие, как курение табака и ожирение), так и аддитивные генетические факторы [69]. Все это указывает на важность при анализе различных эпигенетических аспектов (метилирования ДНК, регуляторный потенциал микроРНК и др.) принимать во внимание генетические особенности обследуемых индивидов.

Таким образом, приведенные в настоящем обзоре данные позволяют рассматривать miR-638 в качестве чувствительного к средовым воздействиям «маркера» широкого спектра заболеваний многофакторной природы. Во-первых, наблюдается хорошее перекрытие между болезнями/группами патологий и метаболическими путями, для которых потенциальные гены-мишени микроРНК избыточно представлены (см. табл. 1), и перечнем заболеваний, для которых установлено изменение уровня микроРНК в пораженных тканях или сыворотке крови пациентов при проведении клинических исследований (см. табл. 2). Во-вторых, накапливаются данные о том, что биотические и абиотические факторы среды (в том числе и выступающие в качестве факторов риска многофакторных заболеваний) могут влиять на уровень экспрессии miR-638. Одним из механизмов, посредством которого может изменяться уровень экспрессии данной микроРНК, является метилирование CpG-сайтов. В-третьих, в ряде случаев доказано, что уровень miR-638 на уровень мРНК (и соответственно, белков), которые имеют сайты для связывания данной микроРНК. Приведенные в обзоре сведения расширяют наши представления о патогенезе различных болезней многофакторной природы и определяют новые стратегии изучения ген-средовых взаимодействий в управлении здоровьем как отдельного человека, так и различных этнотерриториальных групп населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина // Биосфера. — 2012. — Т. 4. — № 1. — С. 76–85. [Baranov VS, Baranova EV. Human genome, epigenetics of complex diseases, and personalized medicine. *Biosfera*. 2012;4(1):76–85. (In Russ.)]

2. Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Эпигенетика популяций, экотоксикогенетика и болезни человека // Экологическая генетика. — 2012. — Т. 10. — № 4. — С. 14–28. [Patkin EL, Sofronov GA. Population epigenetics, ecotoxicology and human diseases. *Ecological Genetics*. 2012;10(4):14-28. (In Russ.)]
3. Ахмадишина Л.З., Корытина Г.Ф., Кочетова О.В., Викторова Т.В. Анализ ген- (*CYP1A2*, *CYP2F1*, *NQO1*, *UGT2B7*, *CAT*, *GSTP1*) средовых взаимодействий при профессиональном хроническом бронхите // Экологическая генетика. — 2014. — Т. 12. — № 2. — С. 47–59. [Akhmadishina LZ, Korytina GF, Kochetova OV, Viktorova TV. Gene- (*CYP1A2*, *CYP2F1*, *NQO1*, *UGT2B7*, *CAT*, *GSTP1*) environment interactions analysis in occupational chronic bronchitis. *Ecological Genetics*. 2014;12(2):47-59. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/ecogen12247-59>.
4. Davis FM, Gallagher KA. Epigenetic mechanisms in monocytes/macrophages regulate inflammation in cardiometabolic and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(4):623-634. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312135>.
5. Rohde K, Keller M, La Cour Poulsen L, et al. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.007>.
6. Guida F, Sandanger TM, Castagné R, et al. Dynamics of smoking-induced genome-wide methylation changes with time since smoking cessation. *Hum Mol Genet*. 2015;24(8):2349-2359. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu751>.
7. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, et al. DNA Methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. *Am J Hum Genet*. 2016;98(4):680-696. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.02.019>.
8. De Vries M, van der Plaats DA, Nedeljkovic I, et al. From blood to lung tissue: effect of cigarette smoke on DNA methylation and lung function. *Respir Res*. 2018;19(1):212. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0904-y>.
9. Siemelink MA, van der Laan SW, Haitjema S, et al. Smoking is associated to DNA methylation in atherosclerotic carotid lesions. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(9):e002030. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.002030>.
10. Кучер А.Н., Назаренко М.С., Марков А.В., и др. Вариабельность профилей метилирования CpG-сайтов генов микроРНК в лейкоцитах и тканях сосудов при атеросклерозе у человека // Биохимия. — 2017. — Т. 82. — № 6. — С. 923–933. [Kucher AN, Nazarenko MS, Markov AV, et al. Variability of methylation profiles of CpG sites in microRNA genes in leukocytes and vascular tissues of patients with atherosclerosis. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(6):698-706. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006297917060062>.
11. Li D, Wang Q, Liu C, et al. Aberrant expression of miR-638 contributes to benzo(a)pyrene-induced human cell transformation. *Toxicol Sci*. 2012;125(2):382-391. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr299>.
12. Saxena T, Tandon B, Sharma S, et al. Combined miRNA and mRNA signature identifies key molecular players and pathways involved in chikungunya virus infection in human cells. *PLoS One*. 2013;8(11):e79886. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079886>.
13. Liu Y, Chen X, Bian Q, et al. Analysis of plasma microRNA expression profiles in a Chinese population occupationally exposed to benzene and in a population with chronic benzene poisoning. *J Thorac Dis*. 2016;8(3):403-14. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.02.56>.
14. Liu X, Wang T, Wakita T, Yang W. Systematic identification of microRNA and messenger RNA profiles in hepatitis C virus-infected human hepatoma cells. *Virology*. 2010;398(1):57-67. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.11.036>.
15. Sturchio E, Colombo T, Boccia P, et al. Arsenic exposure triggers a shift in microRNA expression. *Sci Total Environ*. 2014;472(528):672-680. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.092>.
16. Xun M, Ma CF, Du QL, et al. Differential expression of miRNAs in enterovirus 71-infected cells. *Virology*. 2015;12(1):56. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0288-2>.
17. Wang H, Yao H, Yi B, et al. MicroRNA-638 inhibits human airway smooth muscle cell proliferation and migration through targeting cyclin D1 and NOR1. *J Cell Physiol*. 2018;234(1):369-381. <https://doi.org/10.1002/jcp.26930>.
18. Li X, Shi Y, Wei Y, et al. Altered expression profiles of microRNAs upon arsenic exposure of human umbilical vein endothelial cells. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2012;34(2):381-387. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2012.05.003>.
19. Zhang X, Chen C, Wu M, et al. Plasma microRNA profile as a predictor of early virological response to interferon treatment in chronic hepatitis B patients. *Antivir Ther*. 2012;17(7):1243-1253. <https://doi.org/10.3851/IMP2401>.
20. Kumar M, Sharma Y, Bandi S, Gupta S. Endogenous antiviral microRNAs determine permissiveness for hepatitis B virus replication in cultured human fetal and adult hepatocytes. *J Med Virol*. 2015;87(7):1168-1183. <https://doi.org/10.1002/jmv.24145>.
21. Wan Y, Cui R, Gu J, et al. Identification of four oxidative stress-responsive microRNAs, miR-34a-5p, miR-1915-3p, miR-638, and miR-150-3p, in hepatocellular carcinoma. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:5189138. <https://doi.org/10.1155/2017/5189138>.
22. Naraballoh W, Trakooljul N, Murani E, et al. miRNAs regulate acute transcriptional changes in broiler embryos in response to modification of incubation tem-

- perature. *Sci Rep.* 2018;8(1):11371. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29316-7>.
23. Bastian FB, Parmentier G, Roux J, et al. Bgee: integrating and comparing heterogeneous transcriptome data among species. 2008;5109:124-131 [Internet]. In: Bairoch A, Cohen Boulakia S, Froidevaux C. DILS: data integration in life sciences. 5th International Workshop, DILS2008, Evry, France, June 25-27, 2008. Available from: <https://bgee.org/?page=about>.
 24. Genevisible. TOP 10 CANCERS [Internet]. Nebion AG, Zurich, Switzerland; 2016. Available from: <https://genevisible.com/cancers/HS/UniProt/P50570>.
 25. Shen Y, Chen H, Gao L, et al. MiR-638 acts as a tumor suppressor gene in gastric cancer. *Oncotarget.* 2017;8(64):108170-108180. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22567>.
 26. Zhao LY, Tong DD, Xue M, et al. MeCP2, a target of miR-638, facilitates gastric cancer cell proliferation through activation of the MEK1/2-ERK1/2 signaling pathway by upregulating GIT1. *Oncogenesis.* 2017;6(7):e368. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2017.60>.
 27. Zhang J, Fei B, Wang Q, et al. MicroRNA-638 inhibits cell proliferation, invasion and regulates cell cycle by targeting tetraspanin 1 in human colorectal carcinoma. *Oncotarget.* 2014;5(23):12083-12096.
 28. NCBI. Gene [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>.
 29. EMBL-EBI. Ensembl Release 97 [cited July 2019]. Available from: <https://www.ensembl.org>.
 30. TargetScanHuman. Search for predicted microRNA targets in mammals [cited March 2018]. Available from: http://www.targetscan.org/vert_72/.
 31. Agarwal V, Bell GW, Nam J, Bartel DP. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. *Elife.* 2015;4: e05005. <https://doi.org/10.7554/eLife.05005>.
 32. WebGestalt. WEB-based GENE SeT AnaLysis Toolkit [cited 05/22/2019]. Available from: <http://www.webgestalt.org/option.php>.
 33. Wang J, Duncan D, Shi Z, et al. WEB-based GENE SeT AnaLysis Toolkit (WebGestalt): update 2013. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(Web Server issue):W77-83. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt439>.
 34. Tan X, Peng J, Fu Y, et al. miR-638 mediated regulation of BRCA1 affects DNA repair and sensitivity to UV and cisplatin in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014;16(5):435. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0435-5>.
 35. Li M, Wang J, Liu H. Downregulation of miR-638 promotes progression of breast cancer and is associated with prognosis of breast cancer patients. *Onco Targets Ther.* 2018;11:6871-7. <https://doi.org/10.2147/OTTS182034>.
 36. Ren Y, Chen Y, Liang X, et al. MiR-638 promotes autophagy and malignant phenotypes of cancer cells via directly suppressing DACT3. *Cancer Lett.* 2017;390:126-36. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.01.009>.
 37. Wang F, Lou JF, Cao Y, et al. miR-638 is a new biomarker for outcome prediction of non-small cell lung cancer patients receiving chemotherapy. *Exp Mol Med.* 2015;47:e162. <https://doi.org/10.1038/emmm.2015.17>.
 38. Liu N, Cui RX, Sun Y, et al. A four-miRNA signature identified from genome-wide serum miRNA profiling predicts survival in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer.* 2014;134(6):1359-1368. <https://doi.org/10.1002/ijc.28468>.
 39. Yan S, Dang G, Zhang X, et al. Downregulation of circulating exosomal miR-638 predicts poor prognosis in colon cancer patients. *Oncotarget.* 2017;8(42):72220-72226. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19689>.
 40. Yan S, Han B, Gao S, et al. Exosome-encapsulated microRNAs as circulating biomarkers for colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017;8(36):60149-60158. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18557>.
 41. Cheng J, Chen Y, Zhao P, et al. Dysregulation of miR-638 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance. *Oncol Lett.* 2017;13(5):3859-3865. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5882>.
 42. Shi M, Jiang Y, Yang L, et al. Decreased levels of serum exosomal miR-638 predict poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Cell Biochem.* 2018;119(6):4711-6. <https://doi.org/10.1002/jcb.26650>.
 43. Ye W, Li J, Fang G, et al. Expression of microRNA 638 and sex-determining region Y-box 2 in hepatocellular carcinoma: Association between clinicopathological features and prognosis. *Oncol Lett.* 2018;15(5):7255-7264. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8208>.
 44. Wei H, Zhang JJ, Tang QL. MiR-638 inhibits cervical cancer metastasis through Wnt/ β -catenin signaling pathway and correlates with prognosis of cervical cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(24):5587-5593. https://doi.org/10.26355/eurrev_201712_13999.
 45. Wang XX, Liu J, Tang YM, et al. MicroRNA-638 inhibits cell proliferation by targeting suppress PIM1 expression in human osteosarcoma. *Tumour Biol.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5379-1>.
 46. Zhou X, Chen J, Xiao Q, et al. MicroRNA-638 inhibits cell growth and tubule formation by suppressing VEGFA expression in human Ewing sarcoma cells. *Biosci Rep.* 2018;38(1). pii:BSR20171017. <https://doi.org/10.1042/BSR20171017>.
 47. Chen Z, Duan X. hsa_circ_0000177-miR-638-FZD7-Wnt signaling cascade contributes to the malignant behaviors in glioma. *DNA Cell Biol.* 2018;37(9):791-797. <https://doi.org/10.1089/dna.2018.4294>.
 48. Luque A, Farwati A, Krupinski J, Aran JM. Association between low levels of serum miR-638 and atherosclerotic plaque vulnerability in patients with high-grade carotid stenosis. *J Neurosurg.* 2018;1-8. <https://doi.org/10.3171/2018.2.JNS171899>.

49. Woo MY, Yun SJ, Cho O, et al. MicroRNAs differentially expressed in Behçet disease are involved in interleukin-6 production. *J Inflamm (Lond)*. 2016;13:22. <https://doi.org/10.1186/s12950-016-0130-7>.
50. Christenson SA, Brandsma CA, Campbell JD, et al. miR-638 regulates gene expression networks associated with emphysematous lung destruction. *Genome Med*. 2013;5(12):114. <https://doi.org/10.1186/gm519>.
51. Ding CF, Chen WQ, Zhu YT, et al. Circulating microRNAs in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil (Camb)*. 2015;18(1):22-29. <https://doi.org/10.3109/14647273.2014.956811>.
52. Vaira V, Roncoroni L, Barisani D, et al. microRNA profiles in coeliac patients distinguish different clinical phenotypes and are modulated by gliadin peptides in primary duodenal fibroblasts. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(6):417-423. <https://doi.org/10.1042/CS20130248>.
53. Vrabec K, Boštjančič E, Koritnik B, et al. Differential expression of several miRNAs and the host genes *AATK* and *DNM2* in leukocytes of sporadic ALS patients. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:106. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00106>.
54. Steen SO, Iversen LV, Carlsen AL, et al. The circulating cell-free microRNA profile in systemic sclerosis is distinct from both healthy controls and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2015;42(2):214-221. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140502>.
55. Lu J, Kwan BC, Lai FM, et al. Glomerular and tubulointerstitial miR-638, miR-198 and miR-146a expression in lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17(4):346-351. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01573.x>.
56. Dai Y, Sui W, Lan H, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in renal biopsies of lupus nephritis patients. *Rheumatol Int*. 2009;29(7):749-754. <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0758-6>.
57. Te JL, Dozmorov IM, Guthridge JM, et al. Identification of unique microRNA signature associated with lupus nephritis. *PLoS One*. 2010;5(5):e10344. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010344>.
58. Delić D, Eisele C, Schmid R, et al. Urinary exosomal miRNA signature in type II diabetic nephropathy patients. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150154>.
59. Wang G, Kwan BC, Lai FM, et al. Urinary sediment miRNA levels in adult nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta*. 2013;418:5-11. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.011>.
60. Marques FZ, Campain AE, Tomaszewski M, et al. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs. *Hypertension*. 2011;58(6):1093-1098. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180729>.
61. Wu C, Lin H, Wang Q, et al. Discrepant expression of microRNAs in transparent and cataractous human lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):3906-3912. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-9178>.
62. Liu J, Li H, Sun L, et al. Aberrantly methylated-differentially expressed genes and pathways in colorectal cancer. *Cancer Cell Int*. 2017;17:75. <https://doi.org/10.1186/s12935-017-0444-4>.
63. He M, Lin Y, Tang Y, et al. miR-638 suppresses DNA damage repair by targeting *SMC1A* expression in terminally differentiated cells. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(7):1442-1456. <https://doi.org/10.18632/aging.100998>.
64. Li P, Liu Y, Yi B, et al. MicroRNA-638 is highly expressed in human vascular smooth muscle cells and inhibits PDGF-BB-induced cell proliferation and migration through targeting orphan nuclear receptor *NOR1*. *Cardiovasc Res*. 2013;99(1):185-193. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt082>.
65. Zufiria M, Gil-Bea FJ, Fernández-Torrón R, et al. ALS: a bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients. *Prog Neurobiol*. 2016;142:104-129. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.05.004>.
66. Nicoloso MS, Sun H, Spizzo R, et al. Single-nucleotide polymorphisms inside microRNA target sites influence tumor susceptibility. *Cancer Res*. 2010;70(7):2789-2798. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3541>.
67. Park SL, Patel YM, Loo LW, et al. Association of internal smoking dose with blood DNA methylation in three racial/ethnic populations. *Clin Epigenetics*. 2018;10(1):110. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0543-7>.
68. Tsai PC, Glastonbury CA, Eliot MN, et al. Smoking induces coordinated DNA methylation and gene expression changes in adipose tissue with consequences for metabolic health. *Clin Epigenetics*. 2018;10(1):126. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0558-0>.
69. Hannon E, Knox O, Sugden K, et al. Characterizing genetic and environmental influences on variable DNA methylation using monozygotic and dizygotic twins. *PLoS Genet*. 2018;14(8):e1007544. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007544>.

✉ Информация об авторе

Аксана Николаевна Кучер — д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории популяционной генетики. Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский центр Российской академии наук (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ), Томск. SPIN: 5251-2055. E-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.

✉ Author and affiliations

Aksana N. Kucher — Doctor of Science, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Population Genetics. Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science (Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMС), Tomsk, Russia. SPIN: 5251-2055. E-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.