УДК 340.692:577.218
https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-129-140

Потенциал использования микроРНК в судебно-медицинской экспертизе

Гареев И.Ф.[1], Бейлерли О.А.[1], Измайлов А.А.[2]

[1] Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ)
Россия, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3

[2] Республиканский клинический онкологический диспансер
Россия, 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, 73/1

РЕЗЮМЕ

Применение молекулярно-генетических подходов для идентификации тканей и биологических жидкостей организма, которые часто дают важную информацию для реконструкции потенциального преступления, является актуальной темой судебно-медицинских исследований. МикроРНК – это короткие, в среднем 18–22 нуклеотида, одноцепочечные некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем связывания с 3'-нетранслируемой областью (3'-НТО) специфических мРНК-мишеней, что приводит к уменьшению экспрессии белка посредством блокады трансляции и (или) способствуя деградации мРНК-мишеней. МикроРНК участвуют практически во всех биологических процессах, включая клеточную пролиферацию, апоптоз и дифференцировку клеток. Через воздействие на гены-мишени микроРНК участвуют в регуляции многих патологических процессов. Кроме того, во многих биологических жидкостях организма человека, таких как кровь, были обнаружены многочисленные микроРНК, называемые циркулирующими микроРНК. Молекулярно-генетические подходы, несомненно, превосходят гистологические и иммунологические анализы в характеристике тканей, и микроРНК, благодаря характерной для них тканеспецифичности и стабильности в биологических жидкостях, несомненно, имеют потенциал в применении в судебно-медицинской практике и заслуживают внимания экспертов.

Ключевые слова: микроРНК, биологические жидкости, судебно-медицинская экспертиза, экспрессия, циркулирующие.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и ГФЕН (проект № 21-51-53001).

Для цитирования: Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Измайлов А.А. Потенциал использования микроРНК в судебно-медицинской экспертизе. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20 (3): 129–140. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-129-140.

The potential use of miRNAs in forensic science

Gareev I.F.[1], Beylerli O.A.[1], Izmailov A.A.[2]

[1]Bashkir State Medical University (BSMU)
3, Lenina Str., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russian Federation

✉ *Гареев Ильгиз Фанилевич,* e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

[2] *Republican Clinical Oncological Dispensary*
73/1, Oktyabrya Av., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russian Federation

ABSTRACT

The use of molecular genetic approaches to identification of tissues and biological fluids of the body, which often provide important information for reconstruction of a potential crime, is relevant for forensic studies. MicroRNAs (miRNAs) are short, single-stranded noncoding RNAs (containing on average 18–22 nucleotides) that regulate gene expression at the post-transcriptional level by binding to the 3'-untranslated region (3'-UTR) of specific mRNA targets, which results in a decrease in protein expression by blocking translation and / or promotes degradation of target mRNAs. MiRNAs are involved in virtually all biological processes, including cell proliferation, apoptosis, and differentiation. By acting on target genes, miRNAs are involved in regulation of many pathological processes. In addition, numerous miRNAs called circulating miRNAs were found in many biological fluids of the human body, for example, in blood. Molecular genetic approaches undoubtedly outperform histological and immunological tests in tissue characterization, and miRNAs, due to their characteristic tissue specificity and stability in biological fluids, have potential for application in forensic practice and are of great interest for experts.

Key words: microRNA, biological fluids, forensic science, expression, circulating.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by Russian Foundation for Basic Research and National Natural Science Foundation (Project No. 21-51-53001).

For citation: Gareev I.F., Beylerli O.A., Izmailov A.A. The potential use of miRNAs in forensic science. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021; 20 (3): 129–140. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-129-140.

ВВЕДЕНИЕ

МикроРНК короткие, в среднем 18–22 нуклеотида, одноцепочечные некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем связывания с 3'-нетранслируемой областью (3'-НТО) специфических матричных РНК (мРНК)-мишеней, что приводит к уменьшению экспрессии белка посредством блокады трансляции и (или) способствуя деградации мРНК-мишеней [1]. Имеется множество работ, доказывающих важность микроРНК в регуляции многих биологических процессов, таких как нейрогенез, пролиферация и дифференцировка клеток, апоптоз, регуляция иммунных процессов, метаболизм жиров, гомеостаз глюкозы и т.д. [1, 2].

Показано, что нарушение регуляции или аберрантная экспрессия микроРНК, связанная с этими процессами, приводит к развитию различных заболеваний человека, таких как онкология, сердечно-сосудистые, аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания [3]. Кроме того, во многих биологических жидкостях организма человека, таких как кровь, моча, спинномозговая жидкость, слюна, были обнаружены многочисленные микроРНК, называемые циркулирующими микроРНК [4]. Благодаря связи с различными носителями эти циркулирующие микроРНК оказались чрезвычайно стабильными: устойчивыми к воздействию РНКаз, циклам замораживания/оттаивания и значительным колебаниям pH [5]. Кроме того, содержание циркулирующих микроРНК существенно не изменялось при длительной инкубации плазмы при комнатной температуре [6, 7].

Первоначально было показано, что различные внеклеточные везикулы (ВВ) служат носителями циркулирующих микроРНК. Действительно, почти все типы клеток образуют и выделяют несколько типов ВВ, включая микровезикулы и экзосомы [4, 8]. Микровезикулы образуются путем выпячивания плазматической мембраны из клетки наружу с последующим отделением образовавшегося пузырька от мембраны и имеют размер 100–1 000 нм. Экзосомы же имеют гораздо меньший размер (40–100 нм) и высвобождаются после слияния фракции мультивезикулярных телец с плазматической мембраной [9]. Следовательно, размеры некоторых микровезикул и экзосом могут быть очень похожими.

Учитывая это, многие авторы используют термин «внеклеточные везикулы» для обозначения смешанной популяции микровезикул и экзосом. Помимо ВВ, в биологических жидкостях мож-

но обнаружить апоптотические тельца размером 1–4 нм, которые также содержат микроРНК. Циркулирующие микроРНК были обнаружены и в составе липопротеинов высокой плотности, размер которых варьируется от 9 до 12 нм. Наконец, большая доля циркулирующих микроРНК была обнаружена в виде комплексов с Argonaute 2-белками (Ago2-микроРНК) [4, 10].

Идеальный биомаркер должен обладать рядом характеристик, такими как доступность с помощью неинвазивных методов, дешевизна для количественного определения, специфичность для заболевания или физиологического состояния и, в случае при патологических состояниях, должен быть надежным предиктором заболевания еще до появления клинических симптомов. Поскольку циркулирующие микроРНК обладают этими характеристиками, они являются очень перспективными, когда речь идет о разработке новых неинвазивных биомаркеров. Кроме того, по сравнению с ДНК и мРНК малый размер микроРНК делает их более стабильными и, следовательно, менее подверженными к деградации, что делает их хорошим вариантом для разработки биомаркеров [5].

Другим фактором, который играет ключевую роль в их стабильности, являются белки Ago2. Они являются каталитическим компонентом РНК-индуцируемого комплекса выключения гена (RISC). Взаимодействие Ago2 белков со зрелыми микроРНК делает их намного более устойчивыми к деградации [10]. По этим причинам и с учетом того, что микроРНК показывают разные профили экспрессии в зависимости от ткани или исследуемой жидкости, эта возможность была изучена не только в качестве ресурса для диагностики различных патологических состояний, но также и в качестве метода идентификации тканей или биологических жидкостей в условиях судебно-медицинской экспертизы [11].

Во время судебно-медицинской экспертизы правильная идентификация возможных обнаруженных тканей или биологических жидкостей имеет решающее значение для выявления возможных источников ДНК, которые впоследствии будут использоваться при идентификации донора биологического материала. За прошедшие годы разработано несколько методов идентификации биологического материала, например серологические тесты [11]. Однако эти методы демонстрируют низкие уровни чувствительности и специфичности. Таким образом, благодаря характеристикам микроРНК, недавно они были изучены в качестве альтернативы традиционным методам идентификации биологического материала при судебно-медицинских экспертизах.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ микроРНК И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЖИДКОСТИ

В 2009 г. E.K. Hanson и соавт. были первыми, кто представил результаты по профилированию экспрессии циркулирующих микроРНК в области судебной медицины [12]. В хорошо спроектированном и всеобъемлющем исследовании авторы продемонстрировали, что циркулирующие микроРНК могут быть извлечены из различных биологических жидкостей человека и изучены. В итоге было исследовано 452 циркулирующих микроРНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Для крови, слюны, семенной жидкости, вагинального секрета и менструальной крови авторы разработали определенный анализ, состоящий из двух дифференциально экспрессируемых циркулирующих микроРНК, которые были использованы для успешного выявления и различения той или иной биологической жидкости организма.

В недавнем исследовании C. Courts и соавт. изучили изменение экспрессии у 800 циркулирующих микроРНК в венозной крови и слюне с помощью микрочипов и идентифицировали шесть дифференциально экспрессируемых циркулирующих микроРНК (miR-126, miR-150, miR-451, miR-200c, miR-203 и miR-205) для потенциальной идентификации определенной биологической жидкости организма [13]. В дальнейшем авторы исследовали изменение экспрессии у данных циркулирующих микроРНК с помощью ПЦР в реальном времени. Результаты продемонстрировали следующее: учитывая тот факт, что панель исследуемых циркулирующих микроРНК в работе E.K. Hanson и соавт. содержала примерно вдвое меньше микроРНК, одна из шести кандидатных микроРНК для крови (miR-451) и слюны (miR-205) также была идентифицирована для соответствующей биологической жидкости.

В другом исследовании семь циркулирующих микроРНК были идентифицированы как потенциально специфичные микроРНК для той или иной биологической жидкости организма, которые могут быть использованы в качестве значимых маркеров в условиях судебно-медицинской экспертизы: miR-16 и miR-486 – для венозной крови, miR-888 и miR-891a – для семенной жидкости, miR-214 – для менструальной крови, miR-124a – для вагинального секрета и miR-138-2 для слюны [14]. По результатам исследования Z. Wang и соавт. было предложено пять специфичных циркулирующих микроРНК для биологических жидкостей организма: miR-16 и miR-486 – для венозной крови, miR-888 и miR-891a – для семенной жидкости и miR-214 – для менструальной крови).

Хотя текущее исследование подтверждает потенциальное использование этих микроРНК для определения происхождения той или иной биологической жидкости для последующих экспертиз, авторы не смогли идентифицировать циркулирующие микроРНК, специфичные для слюны и вагинального секрета.

E. Sauer и соавт. подтвердили истинно специфичный для семенной жидкости циркулирующую miR-891a-5p как маркер среди пяти исследованных биологических жидкостей организма (венозная кровь, слюна, семенная жидкость, вагинальный секрет и менструальная кровь) [15]. Кроме того, циркулирующие miR-10a-5p, miR-10b-5p и miR-135-5p оказались сверхэкспрессированными в образцах семенной жидкости по сравнению с образцами венозной и менструальной крови, слюны и вагинального секрета, что делает их дополнительно подходящими маркерами. К тому же циркулирующая miR-144-3p продемонстрировала специфический профиль экспрессии для отделения образцов крови от образцов, не относящихся к ней.

E. Sauer и соавт. также был предложен алгоритм принятия решения для обнаружения каждой из пяти биологических жидкостей с использованием как можно меньше комбинаций циркулирующих микроРНК, чтобы упростить процедуру анализа. Для идентификации семенной жидкости был использован miR-891a-5p, miR-144-3p – для отделения крови от образцов, не относящихся к крови, а затем комбинация miR-144-3p и miR-203a-3p для различения образцов венозной крови от менструальной крови и аналогичная комбинация miR-203a-3p и miR-124-3p, чтобы различать образцы слюны от вагинального секрета.

В табл. 1 представлены результаты работ по дифференциально экспрессируемым циркулирующим микроРНК в биологических жидкостях организма человека, наиболее важных для судебно-медицинского исследования [12–20].

Таблица 1

Биологические жидкости и специфические для них циркулирующие микроРНК

Метод исследования	Биологическая жидкость					Источник
	Венозная кровь	Менструальная кровь	Вагинальный секрет	Семенная жидкость	Слюна	
ПЦР в реальном времени	miR-451, miR-16	miR-451 и miR-412	miR-124a и miR-372	miR-135b и miR-10b	miR-658 и miR-205	[12]
Микрочипы, ПЦР в реальном времени	miR-126, miR-150 и miR-451	–	–	–	miR-200c, miR-203 и miR-205	[13]
Микрочипы, ПЦР в реальном времени	miR-16 и miR-486	miR-214	–	miR-888 и miR-891a	–	[14]
ПЦР в реальном времени	miR -144-3p и miR-144-3p + miR-203a-3p	miR -144-3p	miR-124-3p	miR-891a-5p	miR- 203a-3p + miR-124-3p	[15]
ПЦР в реальном времени	–	–	–	–	miR-200c-3p, miR-203a и miR-205-5p	[16]
ПЦР в реальном времени	miR-16 и miR-451	–	miR-1280 и miR-4286	miR-10b	–	[17]
ПЦР в реальном времени	miR-451	miR-412	miR-124a	miR-891a	miR-205	[18]
ПЦР в реальном времени	miR-451	–	–	–	miR-205	[19]
ПЦР в реальном времени	miR-144-3p и miR-451a-5p	–	miR-1260b	miR-888-5p и miR-891a-5p	miR-203a-3p и miR-223-3p	[20]

Примечание. miR – микроРНК; ПЦР – полимеразная цепная реакция (здесь и в табл. 3, 4); «–» – биологические жидкости, которые не были исследованы в данной работе или не было найдено для них специфических циркулирующих микроРНК; «+» – комбинация циркулирующих микроРНК.

МикроРНК И ИХ ТКАНЕСПЕЦИФИЧНОСТЬ

Было обнаружено, что некоторые ткане- или органоспецифичные циркулирующие микроРНК могут быть идентифицированы в основном в кровотоке [21–23]. В частности, из органов с высокой степенью васкуляризации, таких как почки, печень, головной мозг и легкие, происходит секреция специфических для них микроРНК в кровоток, и их обнаружение представляется важным в судебно-медицинской экспертизе.

Y. Sun и соавт. обнаружили пять микроРНК (miR-192, miR-194, miR-204, miR-215 и miR-216), которые были преимущественно экспрессированы в тканях почки человека по сравнению с другими органами/тканями, такими как сердце, селезенка, легкое, поперечнополосатая мускулатура и предстательная железа [24].

Позже K. Chandrasekaran и соавт. также выявили эти пять микроРНК в тканях почки и пришли к выводу, что данные микроРНК являются одними из немногих микроРНК, которые были признаны специфичными для почек [25]. К тому же данные микроРНК были обнаружены в стабильной форме в плазме/сыворотке, и, поскольку они преимущественно высоко экспрессируются в почках, этот орган может секретировать их в кровоток, следовательно, они имеют почечное происхождение. В случае с головным мозгом считаются специфичными miR-124 и miR-128, где также данные микроРНК были обнаружены в плазме и сыворотке у здоровых людей [26, 27].

Подобными микроРНК являются miR-129-5p, miR-191 и miR-342-3p, поскольку они могут быть обнаружены в плазме и демонстрируют высокий уровень экспрессии в ткани головного мозга по сравнению с другими тканями согласно miRNAMap [28]. Согласно miRNAMap miR-21, miR-30b, miR-30c-1 и miR-146b-5p высоко экспрессируются в легких по сравнению с другими органами и тканями [29]. Эти микроРНК также присутствуют в плазме и сыворотке. Исходя из их профиля экспрессии, в кровотоке они, вероятно, происходят из легочной ткани в результате процесса ирригации легких [30]. Что касается печени человека, то известно, что miR-122 является специфичной для печени микроРНК, которая может быть обнаружена также в стабильной форме в плазме, и, следовательно, ее происхождение в плазме происходить из клеток печени [31]. Аналогично miR-148, которая также может быть обнаружена в плазме, сверхэкспрессирована в печени, и результаты экспериментальной работы подтвердили специфичность miR-148 для печени [32].

В табл. 2 представлены микроРНК с их специфическим профилем экспрессии по отношению к той или иной клетке, ткани или органу человека [24–38].

Таблица 2

Специфические микроРНК для определенного типа клетки, органа или ткани

Клетка, орган или ткань	МикроРНК	Источник
Почка	miR-192, miR-194, miR-204, miR-215 и miR-216	[24], [25]
	miR-10b-5p и miR-204-5p	[33]
Головной мозг	miR-124	[26]
	miR-128	[27]
	miR-129-5p, miR-191 и miR-342-3p	[28]
	miR-9-5p, miR-124-3p и miR-219a-5p	[33]
Легкие	miR-21, miR-30b, miR-30c-1 и miR-146b-5p	[29], [30]
	miR-146b-5p и miR-233-3p	[33]

Окончание табл. 2

Клетка, орган или ткань	МикроРНК	Источник
Печень	miR-122	[31, [33]
	miR-148	[32]
Скелетная мышечная ткань	miR-1-3p, miR-133a-3p и miR-206	[33]
Кожа	miR-203a-3p и miR-205-5p	[33]
	miR-943	[34]
Сердце	miR-208b-3p and miR-499a-5p	[33]
Эндотелиальная клетка	miR-126	[35]
Сосудистая гладкомышечная клетка	miR-143/145	[36]
Эритроциты	miR-16	[36], [37]
Тромбоциты	miR-223	[36], [38]

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Повреждение головного мозга при различных патологиях представляет собой тяжелое состояние, где задействовано множество процессов [39]. По этой причине идентификация специфических циркулирующих и (или) тканевых биомаркеров, которые могут указывать на тот или иной процесс повреждения головного мозга, является актуальной. В своей работе F. Sessa и соавт. изучили изменение профиля экспрессии пяти микроРНК (miR-21, miR-34, miR-124, miR-132 и miR-200b) в аутопсийном материале головного мозга из трех отобранных групп: наркоманы (кокаин); смертельные случаи, связанные с ишемическим инсультом; пожилые люди [40].

Результаты данного исследования показали: более высокая экспрессия miR-132 и miR-34 может использоваться в качестве маркера повреждения головного мозга от употребления наркотиков (кокаина); сверхэкспрессия miR-200b и miR-21 может указывать на случаи возрастных когнитивных нарушений и, наконец, последствия ишемического инсульта могут быть связаны с изменениями уровня экспрессии miR-200b, miR-21 и miR-124, причем значительно более высокий уровень экспрессии имела miR-124. Изменение профиля экспрессии данных микроРНК могут быть очень полезны в качестве легкодоступных тканевых биомаркеров в судебно-медицинских исследованиях, чтобы установить точную причину смерти в случаях с патологией головного мозга. Эти результаты предполагают, что изменение профиля экспрессии данных циркулирующих микроРНК в биологических жидкостях человека можно изучать у живых людей с повреждением головного мозга, связанным со старением, злоупотреблением наркотиками и инсультом.

В другом предварительном исследовании C. Lux и соавт. предположили, что дифференцирование между выстрелами в голову или другими областями тела может быть выполнено путем обнаружения микроРНК (или ее отсутствия), специфически или преимуще-

ственно экспрессируемых определенных микроРНК в веществе головного мозга (см. раздел «МикроРНК и их тканеспецифичность») [41]. Цель данного исследования состояла в том, чтобы изучить возможности и ограничения в отношении идентификации мозговой ткани от крови, мышечной и жировой ткани посредством анализа дифференциально экспрессируемых miR-124a и miR-124 в данных образцах, а также убедиться в том, были ли эти микроРНК достаточно устойчивыми, чтобы выдерживать физическое воздействие, связанное с огнестрельным ранением.

Сравнительный анализ уровня экспрессии этих микроРНК, представленных в [41], позволил надежно определять ткань мозга и дифференцировать ее от крови, мышечной и жировой ткани. При этом данные микроРНК не только демонстрировали специфичность к ткани мозга, но также, как и ожидалось, были гораздо менее подвержены деградации по сравнению с геном *C1orf61*. Если в дальнейших исследованиях может быть установлена специфичность к тканям мозга, анализ экспрессии miR-124/miR-124a может использоваться в качестве дополнительного инструмента для идентификации мозговой ткани при судебно-медицинских экспертизах.

P. Menathung и соавт. отметили, что циркулирующие miR-133a, miR-208b и miR-499 могут быть обнаружены и находиться в стабильной форме в крови человека после смерти от инфаркта миокарда (ИМ) в течение 18 ч [42]. Данное исследование непосредственно было основано на уже обнаруженных данных микроРНК в образцах ткани из зоны инфаркта, фиксированной формалином и заключенной в парафин, экспрессия которых сохранялась в течение недели после смерти. Известно, что miR-133a выполняет антиапоптическую функцию поврежденного кардиомиоцита [43]. Сверхэкспрессия данной микроРНК ингибирует функцию проапоптотических генов, например каспазы-9 и фактора активации апоптотической протеазы 1 (*APAF1*), защищая поврежденные клетки от апоптоза [43]. Авторы наблюдали подавление экспрессии miR-133a в кардиомиоцитах во время острого периода ИМ, но с высоким уровнем экспрессии в кровотоке (возможно, в составе апоптических телец). Известно, что miR-208b расположен в интроне гена *MYH7* [44].

В исследовании M.F. Corsten и соавт. обнаружено, что у пациентов с ИМ уровень экспрессии циркулирующей miR-208b был повышен в 1 600 раз. В исследовании P. Menathung и соавт. отмечено, что уровень был довольно низким после 18 ч, тем не менее, возможно, его следует рассматривать как эффект посмертной деградации этой циркулирующей микроРНК [44]. Недавние работы продемонстрировали, что miR-499 является специфичной для повреждения миокарда, уровень экспрессии которой в кровообращении после острого ИМ был высоким [45]. В соответствии с этим циркулирующая miR-499 также присутствовала с высоким уровнем экспрессии в образцах посмертной крови у пациентов после ИМ. Это исследование подчеркивает стабильность некоторых микроРНК в постмортальной ткани, подтверждая их использование во время патолого-анатомического исследования. Кроме того, данный результат был дополнительно подтвержден при использовании miR-499 для диагностики или определения ИМ как причины смерти в посмертной крови.

Утопление представляет собой дилемму для судебной медицины. Несомненно, что значительная часть случаев утопления происходит из-за убийств. Тем не менее есть случаи, когда утопление происходит в результате несчастного случая. Имеются исследования, где была продемонстрирована связь между изменениями микроокружения клеток, особенно активацией ионного канала/транспорта, и определенными уровнями экспрессии микроРНК [46]. В своем исследовании S. Yu и соавт. идентифицировали 158 дифференциально экспрессируемых микроРНК в тканях мозга мышей с помощью микрочипов, используемых в их экспериментальной модели утопления [47]. Среди них авторы классифицировали четыре микроРНК (miR-6394, miR-706, miR-30c-1-3p и miR-6238), экспрессия которых была значительно повышена при моделях утопления пресной водой, и четыре микроРНК (miR-494-3p, miR-669h-3p, miR-135a-1-3p и miR-5109) с пониженной экспрессией при модели утопления соленой водой.

Данные результаты предполагают, что разные модели утопления вызывают изменения в профиле экспрессии микроРНК в ткани мозга мышей. Другой вопрос заключался в том, почему эти микроРНК были по-разному экспрессированы при различных моделях утопления. Чтобы ответить на этот вопрос, авторы проанализировали целевые гены дифференциально экспрессируемых микроРНК и изучили их экспрессию в мозге мышей. Среди восьми микроРНК-кандидатов идентифицировали ген аквапорина 4 (*AQP4*) в качестве мишени для miR-30c-1-p и ген *HCN1* в качестве мишени для miR-706 с использованием анализа генов-мишеней *TargetScan, miRDB* и *MGI*. Однако только изменение экспрессии miR-706 статистически различалось ($p < 0,01$) между моделью утопления пресной водой и моделью утопления соленой водой, что измерялось с помощью ПЦР в реальном времени.

Экспрессия гена *HCN1* была проверена с помощью ПЦР в реальном времени, и она была понижена в тканях мозга мышей модели утопления пресной во-

дой и повышена в модели утопления соленой водой. Управляемые циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемые каналы (HCN) относятся к семейству катионных каналов с поровой петлей и состоят из четырех представителей (HCN1–4). Каналы HCN активируются мембранной гиперполяризацией и проницаемы для Na^+ и K^+.

В головном мозге *HCN1* экспрессируется в неокортексе, гиппокампе, коре мозжечка и стволе мозга [48]. Фактически концентрация натрия в крови увеличивается при утоплении в соленой воде, а в условиях гипернатриемии возрастает осмолярность мозга и внутриклеточная концентрация натрия. Повышенная экспрессия гена *HCN1* и различия в экспрессии miR-706 могут быть объяснены этими изменениями микросреды в данной модели утопления. Наконец, miR-706 был сверхэкспрессирован в нейронах коркса и гиппокампа, которые являются известными областями экспрессии *HCN1*. Все это подтверждает, что miR-706 может помочь в расследовании на месте преступления и помочь понять патобиологические процессы в мертвом теле.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является наиболее частой причиной инвалидности и смерти среди населения в возрасте до 45 лет во всем мире [49]. Выявление ЧМТ становится одной из основных задач в судебно-клинической медицине. Многие выжившие после ЧМТ в той или иной степени остаются с некоторыми функциональными нарушениями, особенно когнитивными, в том числе нарушением памяти. Гиппокамп имеет решающее значение для обучения и памяти, и он довольно уязвим при ЧМТ, показывая более существенные и более ранние патологические изменения, чем другие области мозга [49]. В одном из исследований анализ микрочипов показал, что 205 микроРНК продемонстрировали значительные изменения экспрессии в гиппокампе крыс модели контролируемого коркового повреждения (ККП) [50].

Это свидетельствует о том, что ЧМТ резко изменяет большое количество транскриптов зрелой микроРНК, показывая чрезвычайно чувствительные реакции изменения экспрессии микроРНК при ЧМТ. К тому же данные анализа микрочипов показали, что miR-142-3p и miR-221 были единственными микроРНК, экспрессия которых либо увеличивалась, либо уменьшалась во всех трех временных промежутках после ЧМТ (1-, 2- и 5-е сут). Специфические микроРНК, такие как miR-142-3p и miR-221, могут потенциально использоваться в качестве чувствительных и информативных биомаркеров для судебно-медицинской экспертизы ЧМТ и, таким образом, внести некоторые улучшения в исследования по когнитивным расстройствам, связанных с ЧМТ.

Другая группа исследователей также использовала модель ККП на крысах для анализа изменения экспрессии микроРНК через 1 и 7 сут после ЧМТ [51]. В этой экспериментальной работе 60-дневные крысы были подвергнуты ККП, а затем умерщвлены через 1 и 7 сут для извлечения тотальной РНК из нейронов дорсального гиппокампа. Методы исследования, такие как секвенирование нового поколения (NGS) в сочетании с биоинформатическим анализом, были использованы для обнаружения сигнатур микроРНК, измененные после ККП, и сигнальных путей, регулируемые этими микроРНК. В частности, было предсказано, что микроРНК (например, miR-21 и miR-23b), которые показали изменение в экспрессии во время острого посттравматического периода (1-е сут после ККП), будут нацелены на гены-мишени, участвующие в апоптозе, фолдинге белка и аэробном гликолизе. Напротив, предполагается, что эти же микроРНК, экспрессия которых будет изменена через 7 сут после травмы, будут нацелены на гены-мишени, связанные с процессами репарации.

Судебно-медицинская экспертиза самопроизвольных абортов является недостаточно изученной, весьма сложной и потому вызывает значительные трудности у экспертов при разрешении ряда специфических вопросов. Этиология самопроизвольных абортов сложна и многофакторна. Хотя исследователи определили некоторые причины, включая хромосомные аномалии плода, ответ иммунной системы матери, эндокринные факторы, аномалии репродуктивного тракта, инфекции половых путей и факт экологического риска, примерно половина этих случаев остается необъяснимой [52]. Возникновение и развитие самопроизвольных абортов включает и эпигенетические нарушения, а именно дисрегуляцию микроРНК [53].

H. Chen и соавт. идентифицировали несколько генов и микроРНК, которые потенциально могут участвовать в развитии и прогрессировании самопроизвольных абортов, включая *FCGR1A, FCGR3A, CXCL8, HCK, PLEK, IL10, EVI2A, GMFG, ESR1, MMP10*, miR-498 и miR-4530 [54]. Хотя требуются дальнейшее изучение *in vivo* и *in vitro*, данные результаты предоставляют важную информацию для выяснения патологического процесса самопроизвольных абортов и могут обеспечить теоретическую основу для будущих исследований в области судебной медицины.

В области биомедицины старение человека представляет большой интерес, в частности, с точки зрения выявления диагностических предикторов возрастных заболеваний, таких как онкология. Существует потенциал для перевода результатов биомедицинских исследований в судебной медицине для оценки возраста донора конкретного биологического образца с

помощью анализа микроРНК. H. Noren Hooten и соавт. профилировали экспрессию 800 микроРНК в периферической крови с помощью анализа микрочипов и ПЦР в реальном времени как в молодых (~30 лет), так и в старых (~64 лет) когортах и сообщили, что экспрессия большинства микроРНК уменьшается с возрастом [55]. Это предполагает, что изменения в экспрессии циркулирующих микроРНК могут иметь потенциал в качестве индикатора возраста донора.

В другой работе для определения оценки посмертных интервалов (PMI) авторы также исследовали изменение экспрессии микроРНК (miR-122 и miR-133a в тканях сердца, miR-122 – в тканях печени и miR-133a – в тканях поперечнополосатой мускулатуры) *in vivo* [56]. PMI определяется как период времени, прошедший с момента смерти. В настоящее время для оценки PMI используются различные методы (например, физические, физико-химические, биохимические, микробиологические и энтомологические), однако все они имеют свои ограничения.

Как было отмечено, микроРНК имеют высокую стабильность в различных типах тканей, в том числе постмортальных. Это говорит о том, что микроРНК менее чувствительны к условиям окружающей среды и поэтому подходят в качестве стабильных маркеров. Хотя результаты исследования многообещающие, существует множество переменных, которые следует учитывать при оценке PMI [56]. Они намного сложнее в реальных сценариях с людьми, чем в лабораторных условиях с использованием моделей животных.

Основные экспериментальные исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3

Исследования, посвященные изучению микроРНК в судебно-медицинской экспертизе

Автор	Направление исследования	Метод исследования	Модель исследования	МикроРНК	Тип образца	Экспрессия
F. Sessa и соавт. [40]	Повреждение головного мозга	ПЦР в реальном времени	Люди	miR-132, miR-34, miR-124, miR-200b и miR-21	Аутопсийный материал головного мозга	Повышена
G. Lux и соавт. [41]	Идентификация выстрелов в голову путем обнаружения микроРНК, преимущественно экспрессируемой в ткани мозга	ПЦР в реальном времени	Люди	miR-124a и miR-124	Аутопсийный материал: периферическая кровь, мышечная и жировая ткань из ЧЛО, мозговая ткань	Повышена
P. Menathung и соавт. [42]	Инфаркт миокарда	ПЦР в реальном времени	Люди	miR-133a, miR-208b и miR-499	Постмортальная периферическая кровь	Повышена
S. Yu и соавт. [47]	Утопление	Микрочипы, ПЦР в реальном времени	*In vivo*	miR-6394, miR-706, miR-30c-1-3p и miR-6238 miR-494-3p, miR-669h-3p, miR-135a-1-3p и miR-5109	Ткань головного мозга	Повышена Понижена
T.Y. Sun и соавт. [50]	ЧМТ	Микрочипы, ПЦР в реальном времени	*In vivo*	miR-142-3p miR-221	Ткань головного мозга (гиппокамп)	Понижена (1-е и 3-и сут) и повышена (5-е сут) Повышена (1-, 3- и 5-е сут)
B. Martinez и соавт. [51]	ЧМТ	Микрочипы, ПЦР в реальном времени	*In vivo*	miR-21 miR-23b	Ткань головного мозга (гиппокамп)	Повышена (1-е и 7-е сут) Понижена (1-е и 7-е сут)
H. Chen и соавт. [40]	Самопроизвольный аборт	Микрочипы, биоинформатический анализ	Люди	miR-498 и miR-4530	Ворсины хориона	Повышена
H. Noren Hooten и соавт. [55]	Возраст донора	ПЦР в реальном времени	Люди	miR-103, miR-107, miR-128, miR-130a, miR-155, miR-24, miR-221, miR-496 и miR-1538	Периферическая кровь	Понижена
C. Tu и соавт. [56]	Оценка посмертных интервалов	ПЦР в реальном времени	*In vivo*	miR-122, miR-133a, miR-122 и miR-133a	Сердце, печень и поперечно-полосатая мускулатура	Повышена

МикроРНК И ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ В СУДЕБНОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ

Было подтверждено, что микроРНК участвуют в развитии нервной системы и ее функциях [2]. Исследования показали, что они также участвуют в возникновении нейропсихиатрических расстройств, включая шизофрению [57]. Судебно-психиатрическая оценка шизофрении включает оценку по многим аспектам, но эффективной биологической идентификации шизофрении не существует. Ряд данных свидетельствует о том, что этиология шизофрении может включать как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [58].

Таким образом, вклад окружающей среды в прогрессировании шизофрении осуществляется через эпигенетические механизмы, и изучение психических заболеваний с точки зрения эпигенетики информирует и освещает ее патогенез [58]. Доказано, что некоторые аберрантно экспрессируемые микроРНК были недавно выделены из ткани мозга, цельной периферической крови, сыворотки и плазмы и признаны потенциальными биомаркерами в диагностике шизофрении [59–65]. Данные работы подтверждают, что изменение профиля экспрессии некоторых микроРНК в биологических жидкостях можно использовать для определения биомаркеров шизофрении и дифференцировать от других психических заболеваний. Это может помочь выяснить этиологию шизофрении с неоднозначными клиническими симптомами и выявить потенциальные различия между другими психическими расстройствами со схожими клиническими симптомами [66].

В табл. 4 представлены исследования по изучению циркулирующих микроРНК как потенциальных биомаркеров при шизофрении, преимущественно опубликованные за последние 5 лет.

Таблица 4

Циркулирующие микроРНК как потенциальные биомаркеры при шизофрении

МикроРНК	Образец	Экспрессия	Кол-во участников «шизофрения /контроль»	Метод исследования	Источник
miR-22-3p, miR-92a-3p и miR-137	Периферическая кровь	Повышена	10/10	ПЦР в реальном времени	[60]
miR-34a-5p miR-432-5p miR-449a	Сыворотка	Повышена Понижена Повышена	40/40	ПЦР в реальном времени	[61]
miR-30a-5p	Мононуклеарные клетки периферической крови	Понижена	38/50	ПЦР в реальном времени	[62]
miR-223	Плазма	Повышена	21/21	Микрочипы, ПЦР в реальном времени	[63]
miR9-5p, miR29a-3p, miR106b-5p, miR125a-3p, и miR125b-3p	Периферическая кровь	Повышена	16/16	ПЦР в реальном времени	[64]
miR-132, miR-195, miR30e, miR-212, miR-34a, miR-30e и miR-7	Мононуклеарные клетки периферической крови и плазма	Повышена	25/13	ПЦР в реальном времени	[65]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МикроРНК как тканевые и (или) жидкостные биомаркеры обладают огромным потенциалом в судебно-медицинской экспертизе и имеют несколько применений. В случае идентификации жидкостей организма обнаружение специфичных для них циркулирующих микроРНК может быть очень полезным для идентификации донора образца. Кроме того, микроРНК обладают высокой стабильностью и могут быть обнаружены в поврежденных образцах и в отдаленные сроки посмертального периода. Более того, микроРНК с дифференцированным профилем экспрессии между здоровыми людьми и людьми с определенными патологиями могут быть очень полезны при идентификации подозреваемых и (или) жертв, помогая при этом сократить список подозреваемых.

Несмотря на то, что анализ экспрессии микроРНК широко изучается во всем мире, эти поиски в основном сосредоточены на его применении в области биомедицинских/онкологических исследований. Чтобы по-настоящему раскрыть весь потенциал микроРНК в области судебной медицины, очень важно понять молекулярную сложность имеющихся образцов. Внедрение анализа микроРНК в рабочий процесс судебной экспертизы поможет решить несколько проблем, с которыми в настоящее время сталкиваются судебные эксперты. Обеспечивая стабильную работу в неблагоприятных условиях,

анализ микроРНК дает надежный доступ к информации, который ранее был невозможен.

Как упоминалось ранее, судебно-медицинское применение анализа микроРНК только начинает реализовываться. Опубликованных исследований в этой области не очень много, но их количество растет. В судебной медицине методы, которые когда-то казались современными, теперь устаревают. Крайне важно, чтобы исследователи работали над разработкой методов для использования в судебно-медицинских расследованиях, которые дают результаты в рекордно короткие сроки, обеспечивают более высокую степень дискриминации и являются достаточно надежными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lu T.X., Rothenberg M.E. MicroRNA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 141 (4): 1202–1207. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.034.
2. Van Meter E.N., Onyango J.A., Teske K.A. A review of currently identified small molecule modulators of microRNA function. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 188: 112008. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.112008.
3. Vishnoi A., Rani S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview. *Methods in Molecular Biology*. 2017; 1509: 1–10. DOI: 10.1007/978-1-4939-6524-3_1.
4. Valihrach L., Androvic P., Kubista M. Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019; 72: 100825. DOI: 10.1016/j.mam.2019.10.002
5. Sanz-Rubio D., Martin-Burriel I., Gil A., Cubero P., Forner M., Khalyfa A., Marin J.M. Stability of circulating exosomal miRNAs in healthy subjects. *Scientific Reports*. 2018; 8 (1): 10306. DOI: 10.1038/s41598-018-28748-5.
6. Matias-Garcia P.R., Wilson R., Mussack V., Reischl E., Waldenberger M., Gieger C., Anton G., Peters A., Kuehn-Steven A. Impact of long-term storage and freeze-thawing on eight circulating microRNAs in plasma samples. *PLoS One*. 2020; 15 (1): e0227648. DOI: 10.1371/journal.pone.0227648.
7. Ward Gahlawat A., Lenhardt J., Witte T., Keitel D., Kaufhold A., Maass K.K., Pajtler K.W., Sohn C., Schott S. Evaluation of storage tubes for combined analysis of circulating nucleic acids in liquid biopsies. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019; 20 (3): 704. DOI: 10.3390/ijms20030704.
8. Desmond B.J., Dennett E.R., Danielson K.M. Circulating extracellular vesicle microRNA as diagnostic biomarkers in early colorectal cancer – a review. *Cancers (Basel)*. 2019; 12 (1): 52. DOI: 10.3390/cancers12010052.
9. Lv Y., Tan J., Miao Y., Zhang Q. The role of microvesicles and its active molecules in regulating cellular biology. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019; 23 (12): 7894–7904. DOI: 10.1111/jcmm.14667.
10. Fuji T., Umeda Y., Nyuya A., Taniguchi F., Kawai T., Yasui K., Toshima T., Yoshida K., Fujiwara T., Goel A., Nagasaka T. Detection of circulating microRNAs with Ago2 complexes to monitor the tumor dynamics of colorectal cancer patients during chemotherapy. *International Journal of Cancer*. 2019; 144 (9): 2169–2180. DOI: 10.1002/ijc.31960.
11. Silva S.S., Lopes C., Teixeira A.L., Carneiro de Sousa M.J., Medeiros R. Forensic miRNA: potential biomarker for body fluids? *Forensic Science International: Genetics.* 2015; 14: 1–10. DOI: 10.1016/j.fsigen.2014.09.002.
12. Hanson E.K., Lubenow H., Ballantyne J. Identification of forensically relevant body fluids using a panel of differentially expressed microRNAs. *Analytical Biochemistry*. 2009; 387 (2): 303–314. DOI: 10.1016/j.ab.2009.01.037.
13. Courts C., Madea B. Specific micro-RNA signatures for the detection of saliva and blood in forensic body-fluid identification. *Journal of Forensic Sciences*. 2011; 56 (6): 1464–1470. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2011.01894.x.
14. Wang Z., Zhang J., Luo H., Ye Y., Yan J., Hou Y. Screening and confirmation of microRNA markers for forensic body fluid identification. *Forensic Science International: Genetics*. 2013; 7 (1): 116–123. DOI: 10.1016/j.fsigen.2012.07.006.
15. Sauer E., Reinke A.K., Courts C. Differentiation of five body fluids from forensic samples by expression analysis of four microRNAs using quantitative PCR. *Forensic Science International: Genetics*. 2016; 22: 89–99. DOI: 10.1016/j.fsigen.2016.01.018.
16. Wang Z., Zhang J., Wei W., Zhou D., Luo H., Chen X., Hou Y. Identification of saliva using microRNA biomarkers for forensic purpose. *Journal of Forensic Sciences*. 2015; 60 (3): 702–706. DOI: 10.1111/1556-4029.12730.
17. Sirker M., Fimmers R., Schneider P.M., Gomes I. Evaluating the forensic application of 19 target microRNAs as biomarkers in body fluid and tissue identification. *Forensic Science International: Genetics*. 2017; 27: 41–49. DOI: 10.1016/j.fsigen.2016.11.012.
18. O·Leary K.R., Glynn C.L. Investigating the isolation and amplification of microRNAs for forensic body fluid identification. *Microrna*. 2018; 7 (3): 187–194. DOI: 10.2174/2211536607666180430153821.
19. Lewis C.A., Layne T.R., Seashols-Williams S.J. Detection of microRNAs in DNA extractions for forensic biological source identification. *Journal of Forensic Sciences.* 2019; 64 (6): 1823–1830. DOI: 10.1111/1556-4029.14070.
20. Fujimoto S., Manabe S., Morimoto C., Ozeki M., Hamano Y., Hirai E., Kotani H., Tamaki K. Distinct spectrum of microRNA expression in forensically relevant body fluids and probabilistic discriminant approach. *Scientific Reports*. 2019; 9 (1): 14332. DOI: 10.1038/s41598-019-50796-8.
21. Sehgal A., Chen Q., Gibbings D., Sah D.W., Bumcrot D. Tissue-specific gene silencing monitored in circulating RNA. *RNA*. 2014; 20 (2): 143–149. DOI: 10.1261/rna.042507.113.
22. Thomou T., Mori M.A., Dreyfuss J.M., Konishi M., Sakaguchi M., Wolfrum C., Rao T.N., Winnay J.N., Garcia-Martin R., Grinspoon S.K., Gorden P., Kahn C.R. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*. 2017; 542 (7642): 450–455. DOI: 10.1038/nature21365.
23. Siracusa J., Koulmann N., Banzet S. Circulating myomiRs: a new class of biomarkers to monitor skeletal muscle in physiology and medicine. *Journal Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9 (1): 20–27. DOI: 10.1002/jcsm.12227.

24. Sun Y., Koo S., White N., Peralta E., Esau C., Dean N.M., Perera R.J. Development of a micro-array to detect human and mouse microRNAs and characterization of expression in human organs. *Nucleic Acids Research*. 2004; 32 (22): e188. DOI: 10.1093/nar/gnh186.
25. Chandrasekaran K., Karolina D.S., Sepramaniam S., Armugam A., Wintour E.M., Bertram J.F., Jeyaseelan K. Role of microRNAs in kidney homeostasis and disease. *Kidney International*. 2012; 81 (7): 617–627. DOI: 10.1038/ki.2011.448.
26. Sun Y., Luo Z.M., Guo X.M., Su D.F., Liu X. An updated role of microRNA-124 in central nervous system disorders: a review. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2015; 9: 193. DOI: 10.3389/fncel.2015.00193.
27. McSweeney K.M., Gussow A.B., Bradrick S.S., Dugger S.A., Gelfman S., Wang Q., Petrovski S., Frankel W.N., Boland M.J., Goldstein D.B. Inhibition of microRNA 128 promotes excitability of cultured cortical neuronal networks. *Genome Research*. 2016; 26 (10): 1411–1416. DOI: 10.1101/gr.199828.115.
28. Wang K., Yuan Y., Cho J.H., McClarty S., Baxter D., Galas D.J. Comparing the microRNA spectrum between serum and plasma. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e41561. DOI: 10.1371/journal.pone.0041561.
29. Ludwig N., Leidinger P., Becker K., Backes C., Fehlmann T., Pallasch C., Rheinheimer S., Meder B., Stähler C., Meese E., Keller A. Distribution of miRNA expression across human tissues. *Nucleic Acids Research*. 2016; 44 (8): 3865–3877. DOI: 10.1093/nar/gkw116.
30. Weber J.A., Baxter D.H., Zhang S., Huang D.Y., Huang K.H., Lee M.J., Galas D.J., Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clinical Chemistry*. 2010; 56 (11): 1733–1741. DOI: 10.1373/clinchem.2010.147405.
31. Stojkovic S., Koller L., Sulzgruber P., Hülsmann M., Huber K., Mayr M., Hengstenberg C., Wojta J., Niessner A. Liver-specific microRNA-122 as prognostic biomarker in patients with chronic systolic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2020; 303: 80–85. DOI: 10.1016/J.IJCARD.2019.11.090.
32. Ponsuksili S., Trakooljul N., Hadlich F., Haack F., Murani E., Wimmers K. Genetic architecture and regulatory impact on hepatic microRNA expression linked to immune and metabolic traits. *Open Biology*. 2017; 7 (11): 170101. DOI: 10.1098/rsob.170101.
33. Sauer E., Extra A., Cachée P., Courts C. Identification of organ tissue types and skin from forensic samples by microRNA expression analysis. *Forensic Science International: Genetics*. 2017; 28: 99–110. DOI: 10.1016/j.fsigen.2017.02.002.
34. Sirker M., Fimmers R., Schneider P.M., Gomes I. Evaluating the forensic application of 19 target microRNAs as biomarkers in body fluid and tissue identification. *Forensic Science International: Genetics*. 2017; 27: 41–49. DOI: 10.1016/j.fsigen.2016.11.012.
35. Van Solingen C., Bijkerk R., de Boer H.C., Rabelink T.J., van Zonneveld A.J. The role of microRNA-126 in vascular homeostasis. *Current Vascular Pharmacology.* 2015; 13 (3): 341–351. DOI: 10.2174/15701611113119990017.
36. Gareev I., Yang G., Sun J., Beylerli O., Chen X., Zhang D., Zhao B., Zhang R., Sun Z., Yang Q., Li L., Pavlov V., Safin S., Zhao S. Circulating microRNAs as potential noninvasive biomarkers of spontaneous intracerebral hemorrhage. *World Neurosurgery*. 2020; 133: e369–e375. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.09.016.
37. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры: какие перспективы? *Профилактическая медицина*. 2018; 21 (6): 142–150. DOI: 10.17116/profmed201821061142.
38. Taghizadeh M., Ahmadizad S., Naderi M. Effects of endurance training on hsa-miR-223, P2RY12 receptor expression and platelet function in type 2 diabetic patients. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2018; 68 (4): 391–399. DOI: 10.3233/CH-170300.
39. Corraliza-Gomez M., Sanchez D., Ganfornina M.D. Lipid-binding proteins in brain health and disease. *Frontiers in Neurology*. 2019; 10: 1152. DOI: 10.3389/fneur.2019.01152.
40. Sessa F., Maglietta F., Bertozzi G., Salerno M., Di Mizio G., Messina G., Montana A., Ricci P., Pomara C. Human Brain Injury and miRNAs: An Experimental Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (7): 1546. DOI: 10.3390/ijms20071546.
41. Lux C., Schyma C., Madea B., Courts C. Identification of gunshots to the head by detection of RNA in backspatter primarily expressed in brain tissue. *Forensic Science International*. 2014; 237: 62–69. DOI: 10.1016/j.forsciint.2014.01.016.
42. Menathung P., Saengkaeotrakul P., Rasmeepaisarn K., Vongpaisarnsin K. Circulatory microrna in acute myocardial infarction: A candidate biomarker for forensic investigation. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series.* 2017; 6: e294–e295. DOI: 10.1016/j.fsigss.2017.09.136.
43. Li N., Zhou H., Tang Q. miR-133: A suppressor of cardiac remodeling? *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9: 903. DOI: 10.3389/fphar.2018.00903.
44. Corsten M.F., Dennert R., Jochems S., Kuznetsova T., Devaux Y., Hofstra L., Wagner D.R., Staessen J.A., Heymans S., Schroen B. Circulating microRNA-208b and microRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2010; 3 (6): 499–506. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.957415.
45. Chen X., Zhang L., Su T., Li H., Huang Q., Wu D., Yang C., Han Z. Kinetics of plasma microRNA-499 expression in acute myocardial infarction. *Journal of Thoracic Disease*. 2015; 7 (5): 890–896. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.32.
46. Gomes A., da Silva I.V., Rodrigues C.M.P., Castro R.E., Soveral G. The emerging role of microRNAs in aquaporin regulation. *Frontiers in Chemistry*. 2018; 6: 238. DOI: 10.3389/fchem.2018.00238.
47. Yu S., Na J.Y., Lee Y.J., Kim K.T., Park J.T., Kim H.S. Forensic application of microRNA-706 as a biomarker for drowning pattern identification. *Forensic Science International*. 2015; 255: 96–101. DOI: 10.1016/j.forsciint.2015.06.011.
48. Luo P., He G., Liu D. HCN channels: new targets for the design of an antidepressant with rapid effects. *Journal of Affective Disorders*. 2019; 245: 764–770. DOI: 10.1016/j.jad.2018.11.081.
49. Capizzi A., Woo J., Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Medical Clinics of North America.* 2020; 104 (2): 213–238. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.11.001.

50. Sun T.Y., Chen X.R., Liu Z.L., Zhao L.L., Jiang Y.X., Qu G.Q., Wang R.S., Huang S.Z., Liu L. Expression profiling of microRNAs in hippocampus of rats following traumatic brain injury. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences)*. 2014; 34 (4): 548–553. DOI: 10.1007/s11596-014-1313-1.
51. Martinez B., Peplow P.V. MicroRNAs as diagnostic markers and therapeutic targets for traumatic brain injury. *Neural Regeneration Research*. 2017; 12 (11): 1749–1761. DOI: 10.4103/1673-5374.219025.
52. Inzani E., Marshall H.H., Thompson F.J., Kalema-Zikusoka G., Cant M.A., Vitikainen E.I.K. Spontaneous abortion as a response to reproductive conflict in the banded mongoose. *Biology Letters*. 2019; 15 (12): 20190529. DOI: 10.1098/rsbl.2019.0529.
53. Barchitta M., Maugeri A., Quattrocchi A., Agrifoglio O., Agodi A. The Role of miRNAs as biomarkers for pregnancy outcomes: a comprehensive review. *International Journal of Genomics*. 2017; 2017: 8067972. DOI: 10.1155/2017/8067972.
54. Chen H., Cheng S., Liu C., Fu J., Huang W. bioinformatics analysis of differentially expressed genes, methylated genes, and mirnas in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Journal of Computational Biology*. 2019; 26 (12): 1418–1426. DOI: 10.1089/cmb.2019.0158.
55. Noren Hooten N., Abdelmohsen K., Gorospe M., Ejiogu N., Zonderman A.B., Evans M.K. microRNA expression patterns reveal differential expression of target genes with age. *PLoS One*. 2010; 5 (5): e10724. DOI: 10.1371/journal.pone.0010724.
56. Tu C., Du T., Ye X., Shao C., Xie J., Shen Y. Using miRNAs and circRNAs to estimate PMI in advanced stage. *Legal Medicine (Tokyo)*. 2019; 38: 51–57. DOI: 10.1016/j.legalmed.2019.04.002.
57. Ivanova E., Bozhilova R., Kaneva R., Milanova V. The dysregulation of microRNAs and the role of stress in the pathogenesis of mental disorders. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2018; 18 (21): 1893–1907. DOI: 10.2174/1568026619666181130135253.
58. Cao T., Zhen X.C. Dysregulation of miRNA and its potential therapeutic application in schizophrenia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2018; 24 (7): 586–597. DOI: 10.1111/cns.12840.
59. Santarelli D.M., Carroll A.P., Cairns H.M., Tooney P.A., Cairns M.J. Schizophrenia-associated microRNA-gene interactions in the dorsolateral prefrontal cortex. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019; 17 (6): 623–634. DOI: 10.1016/j.gpb.2019.10.003.
60. Ma J., Shang S., Wang J., Zhang T., Nie F., Song X., Zhao H., Zhu C., Zhang R., Hao D. Identification of miR-22-3p, miR-92a-3p, and miR-137 in peripheral blood as biomarker for schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2018; 265: 70–76. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.03.080.
61. He K., Guo C., Guo M., Tong S., Zhang Q., Sun H., He L., Shi Y. Identification of serum microRNAs as diagnostic biomarkers for schizophrenia. *Hereditas*. 2019; 156: 23. DOI: 10.1186/s41065-019-0099-3.
62. Liu S., Zhang F., Shugart Y.Y., Yang L., Li X., Liu Z., Sun N., Yang C., Guo X., Shi J., Wang L., Cheng L., Zhang K., Yang T., Xu Y. The early growth response protein 1-miR-30a-5pneurogenic differentiation factor 1 axis as a novel biomarker for schizophrenia diagnosis and treatment monitoring. *Translational Psychiatry*. 2017; 7 (1): e998. DOI: 10.1038/tp.2016.268.
63. Zhao Z., Jinde S., Koike S., Tada M., Satomura Y., Yoshikawa A., Nishimura Y., Takizawa R., Kinoshita A., Sakakibara E., Sakurada H., Yamagishi M., Nishimura F., Inai A., Nishioka M., Eriguchi Y., Araki T., Takaya A., Kan C., Umeda M., Shimazu A., Hashimoto H., Bundo M., Iwamoto K., Kakiuchi C., Kasai K. Altered expression of microRNA-223 in the plasma of patients with first-episode schizophrenia and its possible relation to neuronal migration-related genes. *Translational Psychiatry*. 2019; 9 (1): 289. DOI: 10.1038/s41398-019-0609-0.
64. Camkurt M., Karababa F., Erdal M., Bayazit H., Kandemir S., Ay M., Kandemir H., Ay O., Cicek E., Selek S., Tasdelen B. Investigation of dysregulation of several microRNAs in peripheral blood of schizophrenia patients. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2016; 14 (3): 256–260. DOI: 10.9758/cpn.2016.14.3.256.
65. Sun X.Y., Lu J., Zhang L., Song H.T., Zhao L., Fan H.M., Zhong A.F., Niu W., Guo Z.M., Dai Y.H., Chen C., Ding Y.F., Zhang L.Y. Aberrant microRNA expression in peripheral plasma and mononuclear cells as specific blood-based biomarkers in schizophrenia patients. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015; 22 (3): 570–574. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.08.018.
66. Kalia M., Costa E., Silva J. Biomarkers of psychiatric diseases: current status and future prospects. *Metabolism*. 2015; 64 (3): S11–S15. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.026.

Сведения об авторах

Гареев Ильгиз Фанилевич, канд. мед. наук, науч. сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, БГМУ, г. Уфа. ORCID 0000-0002-4965-0835.

Бейлерли Озал Арзуман оглы, науч. сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, БГМУ, г. Уфа. ORCID 0000-0002-6149-5460.

Измайлов Адель Альбертович, д-р мед. наук, профессор, гл. врач, Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа. ORCID 0000-0002-8461-9243.

(✉) **Гареев Ильгиз Фанилевич,** e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru

Поступила в редакцию 28.04.2020
Подписана в печать 28.12.2020