

---

ОБЗОРНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

---

УДК 616.72-007.248

## ВЗАИМОСВЯЗЬ микроРНК С ТРАНСПОЗОНАМИ В РАЗВИТИИ ОСТЕОАРТРИТА

© 2025 г. Р. Н. Мустафин<sup>1</sup>, \*, Э. К. Хуснутдинова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450008 Россия

<sup>2</sup>Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

\*e-mail: ruji79@mail.ru

Поступила в редакцию 12.05.2024 г.

После доработки 14.06.2024 г.

Принята к публикации 18.06.2024 г.

Согласно проведенным GWAS, остеоартрит ассоциирован с более 100 различными SNP, большинство из которых локализованы в инtronных и межгенных областях, где расположены гены транспозонов и произошедших от них некодирующих РНК. В ряде исследований определена также активация ретротранспозонов в тканях суставов и в периферической крови пациентов с остеоартритом. Сделано предположение о влиянии на этиопатогенез остеоартрита активированных транспозонов, вызывающих старение и связанное с ним воспаление. Для подтверждения данной гипотезы проведен поиск данных об изменении экспрессии специфических микроРНК, произошедших от мобильных генетических элементов при старении и остеоартрите. В результате найдено 23 таких микроРНК, участие которых в развитии болезни связано с воздействием на гены и сигнальные пути регуляции пролиферации и апоптоза клеток, воспалительные и метаболические процессы, механизмы деградации хряща. Изменение экспрессии данных микроРНК свидетельствует о том, что эпигенетические механизмы старения вовлечены в этиопатогенез остеоартрита вследствие патологической активации транспозонов, комплементарных последовательностям некодирующих РНК, произошедших от них в эволюции.

**Ключевые слова:** иммунная система, микроРНК, мобильные генетические элементы, ретроэлементы, транспозоны, остеоартрит.

**DOI:** 10.31857/S0016675825010023 **EDN:** VFLMDB

Остеоартрит (OA) является самым распространенным типом артрита [1] и представляет собой гетерогенное многофакторное заболевание, характеризующееся ассоциацией более чем со 100 различными однонуклеотидными полиморфизмами (SNP – single nucleotide polymorphism), большинство из которых расположены в интронах генов и в межгенных областях [2, 3]. Болезнь характеризуется развитием воспаления в синовиальной оболочке сустава с деградацией хряща [4]. Помимо генетических факторов, на риск OA влияют возраст, женский пол, семейный анамнез, курение, профессиональное воздействие избыточных нагрузок и ожирение, в большей степени остеоартриту подвержены женщины [5]. Глобальная распространенность OA в мире, согласно статистическим данным за 2020-й год, составляет 7.6% всего населения, возрастая до 14.8% для людей старше 30 лет. Отмечена выраженная ассоциация OA со старением [1]. Так, частота встречаемости OA у людей старше 50 лет составляет уже 29.3% [6], а старше

70 лет – 40% [7]. Поскольку старение характеризуется развитием аутоиммунного асептического воспаления и гиперпродукцией интерферона в ответ на прогрессирующую гиперактивацию мобильных генетических элементов (МГЭ) [8, 9], можно сделать предположение о влиянии этих механизмов и на этиопатогенез OA. Действительно, в тканях пораженных OA суставов определяются транскрипты эндогенных ретровирусов HERV-E2 и HERV-WE1 [10], а в лейкоцитах крови больных OA выявлено значительное снижение метилирования ретроэлементов (РЭ) LINE1 по сравнению со здоровым контролем, что свидетельствует об их активации [11].

МГЭ занимают не менее 45% генома человека и представляют собой генетические элементы, которые перемещаются внутри генома и подразделяются на РЭ (класс I) и ДНК-транспозоны (класс II). К РЭ относятся содержащие длинные концевые повторы (LTR – long terminal repeats) и не содержащие их элементы (включают автономные LINE и

неавтономные SINE и SVA) [12]. О вероятной роли МГЭ в развитии OA свидетельствует расположение ассоциированных с болезнью SNP главным образом в инtronных и межгенных областях [2, 3], где находятся большинство МГЭ, а также произошедшие от них в эволюции гены микроРНК [13–15]. Кроме того, в опытах на мышах было показано, что при синовиальном воспалении суставов, пораженных OA, выявляется снижение концентрации деацетилазы гистонов SIRT6. В результате индуцируется поляризация M1-макрофагов с высвобождением в них провоспалительных цитокинов [16]. Истощение SIRT6 наблюдается при старении и считается одним из эпигенетических драйверов данного процесса в связи со снижением сайленсинга МГЭ [17], продукты экспрессии которых стимулируют интерфероновый ответ [8]. Последний в свою очередь активирует M1-макрофаги, вызывая продукцию ими интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), активных форм кислорода и индуцильной синтетазы оксида азота (iNOS) [18]. В плазме крови и в синовиальной жидкости больных OA определено также достоверное повышение концентрации CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10) – индуцильного интерфероном- $\gamma$  белка (Interferon gamma-induced protein 10, IP-10) по сравнению со здоровым контролем [19]. Перечисленные факты свидетельствуют о вероятной роли патологической экспрессии МГЭ при старении как драйверного процесса для развития OA. Поскольку МГЭ являются регуляторами эпигенетических факторов [20], следует рассмотреть особенности их изменений при OA.

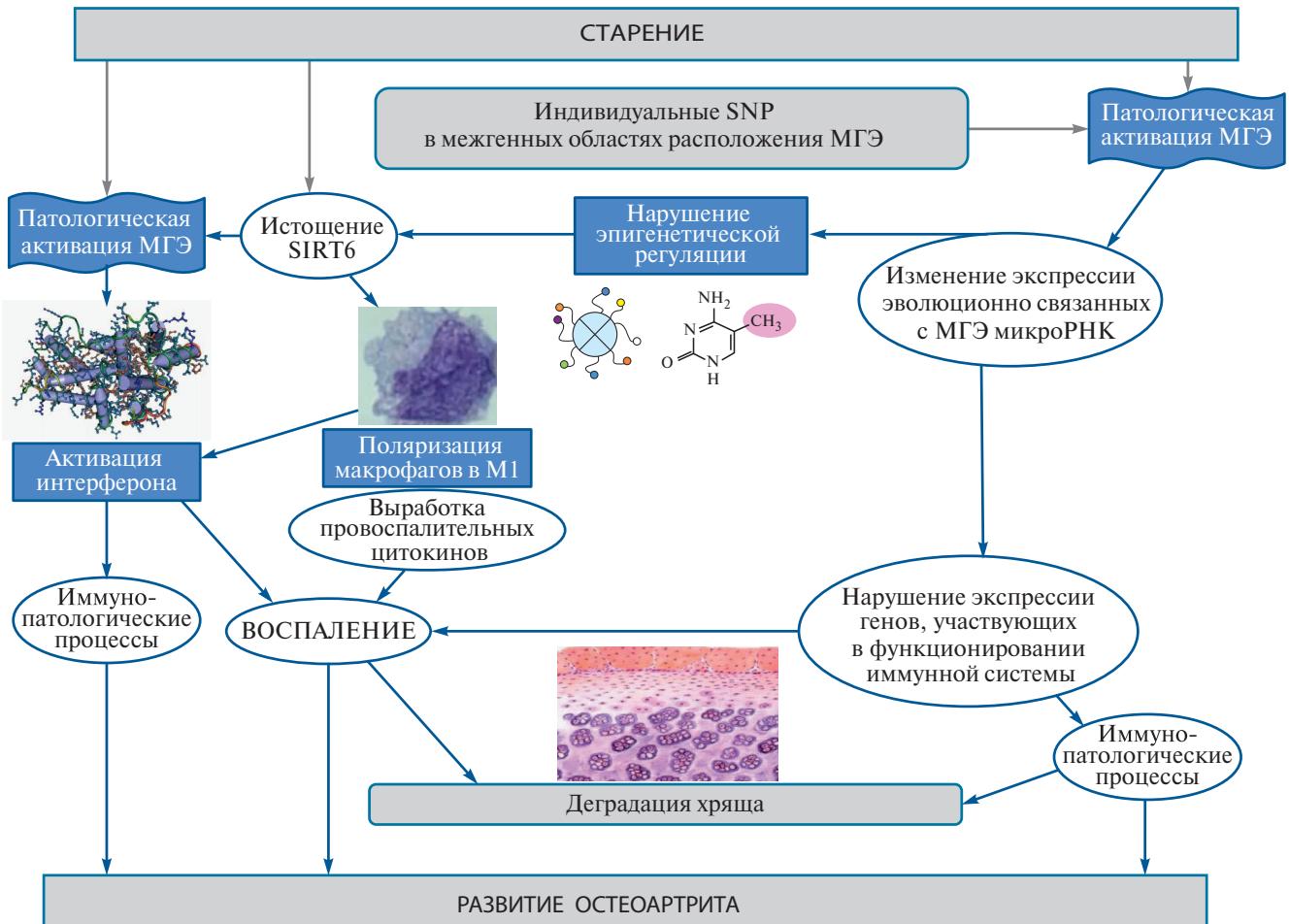
Проведенный в 2021 г. GWAS с использованием образцов ДНК от 826 690 больных с различными типами OA позволил определить независимую ассоциацию 100 различных SNP [2]. GWAS отдельных типов OA также идентифицировали множество различных SNP, ассоциированных с болезнью. Например, с OA тазобедренного сустава, согласно проведенному GWAS в 2023 г., ассоциированы 42 SNP [3]. Объяснить влияние такого количества генетических вариантов даже при помощи современных биоинформационных технологий очень сложно. В то же время результаты проведенных мета-анализов показывают достоверную ассоциацию OA с аллельными вариантами лишь нескольких генов иммунной системы: *IL17A* [21], *IL1RN* [22], *IL6* [23] и компонента соединительной ткани *COL11A1* [24]. Данные ассоциации не могут объяснить сложную гетерогенную природу OA. Однако расположение большинства ассоциированных с болезнью SNP в инtronах и некодирующих частях генома [2, 3] подтверждает предположение о роли МГЭ в этиопатогенезе OA, поскольку МГЭ находятся главным образом в инtronах и межгенных областях [13–15]. На рис. 1 представлена схема

вероятных путей влияния МГЭ на развитие ассоциированного со старением OA.

Представляют интерес результаты исследования нарушений экспрессии генов в тканях пораженных OA суставов, поскольку это отражает влияние изменений эпигенетических факторов. Причиной таких изменений могут быть воздействия микроРНК, регулирующих экспрессию генов, кодирующих участвующие в воспалении факторы, стимуляция которых характерна также для старения под влиянием активированных МГЭ, вызывающих иммунный ответ. Согласно результатам ряда исследований, при OA под влиянием микроРНК повышается экспрессия генов различных провоспалительных белков (табл. 1) [25–30], таргетное ингибирование которых с помощью регуляции эпигенетических факторов перспективно в лечении OA [31]. Кроме того, согласно результатам анализа экспрессии генов в тканях пораженных OA суставов, при болезни снижается экспрессия участвующих в иммунных реакциях генов *KLF2*, *KLF4* [32], *KLF9* [33], белковые продукты которых, крупель-подобные транскрипционные факторы, ингибируют воспаление, *JUN*, кодирующего транскрипционный фактор, который стимулирует апоптоз иммunoцитов. При OA определена также низкая экспрессия *MYC*, подавляющего пролиферацию клеток, стимулирующего их апоптоз и ингибирующего *IL-1 $\beta$* , TNF- $\alpha$ , IL-6, MMP-13. У больных OA в тканях суставов выявлено снижение экспрессии генов: *NFKBIA*, ингибитора NFKB, предотвращающего образование комплексов NFKB/REL, связанных с воспалением [34]; *TFNAIP3*, кодирующего индуцируемый фактором некроза опухолей белок цинковых пальцев, редактирующего убиквитин и участвующего в иммунных и воспалительных реакциях [35]; *MCL1*, регулятора апоптоза, необходимого для выживания фибробластов, макрофагов и лимфоцитов [36]; *CEACAM-1*, иммунного регулятора Т-лимфоцитов, подавляющего воспаление; *TNFRSF18*, кодирующего белок GITRL, индуцированного глюкокортикоидами лиганда рецептора TNF, регулирующего воспаление и оказывающего противовоспалительный эффект [26]. Причиной нарушения экспрессии этих генов может служить эпигенетическая дисрегуляция, обусловленная воздействием микроРНК вследствие патологической активации МГЭ.

#### Взаиморегуляция транспозонов и микроРНК

Патологическая активация МГЭ при старении, отражающаяся на развитии OA, может быть обусловлена различными механизмами воздействия транспозонов на эпигенетическую регуляцию (рис. 2). Данные механизмы обусловлены наличием комплементарных последовательностей между МГЭ и микроРНК в связи с возникновением микроРНК от МГЭ в эволюции или



**Рис. 1.** Схема вероятных путей влияния активированных при старении мобильных генетических элементов (МГЭ) на эпигенетические механизмы развития остеоартрита.

непосредственным образованием микроРНК из транскриптов МГЭ [15]. Еще в 2016 г. G. Wei и соавт. была создана база данных о происхождении микроРНК от специфических МГЭ, названная MDTE DB (*miRNAs derived from transposable elements database*), в которую вошли 661 микроРНК человека [15]. Активированные МГЭ могут оказывать влияние на произошедшие от них микроРНК за счет связывания с ними продуктов транскрипции МГЭ, действующих как “губки” для микроРНК путем комплементарного связывания с нуклеотидными последовательностями по причине их эволюционного родства. Так блокируется влияние РНК-интерференции на мРНК генов-мишеней этих микроРНК [37]. Такой принцип регуляции определен не только у животных, но и у растений. Например, транскрипт LTR-содержащего ретроэлемента *MIKKI* (переводится с корейского языка как “приманка”), экспрессируемый в корнях риса, является имитатором для miR-171, которая дестабилизирует мРНК транскриptionных факторов корня, подобных SCARECROW. Процессированные транскрипты *MIKKI* действуют как ловушки

для miR-171, запуская их деградацию и обеспечивая накопление специфичных для корня мРНК транскрипционных факторов [38]. Транскрипты LTR-содержащих РЭ [39] и LINE1 функционируют в качестве молекул длинных некодирующих РНК, взаимодействуя со специфическими участками хроматина и регулируя экспрессию генов (в том числе контролируемых микроРНК) [40].

Некоторые миРНК образуются непосредственно из генов МГЭ, которые являются основой для шпилечных структур пре-миРНК. В результате формируются различные миРНК, образующие регуляторную сеть управления экспрессией генов, меняющейся в ходе онтогенеза в тканях и органах человека. (Для анализа таких процессов было создано веб-приложение Brain miRTExplorer [41]). Поэтому патологическая активация МГЭ приводит к образованию различных миРНК из их транскриптов, влияющих на регуляторные сети других миРНК в организме. МГЭ оказывают регуляторное воздействие на миРНК за счет образования малых интерферирующих РНК (миРНК, siRNA – small interfering

**Таблица 1.** Гены, повышение экспрессии которых вовлечено в иммунные реакции при остеоартрите

Название гена	Название белка – продукта экспрессии гена	Функция белка [автор]
<i>C5AR1</i>	рецептор анафилотоксина C5a, экспрессируемый иммунными клетками	химический аттрактант и медиатор воспаления [25]
<i>CTLA4</i>	клеточный рецептор иммуноглобулинов	стимулирует иммунный ответ [26]
<i>EDNRB</i>	рецептор эндотелина типа B, связанный с G-белком	активирует фосфатидилинозитол-кальциевую систему [27]
<i>FSH</i>	фолликуло-стимулирующий гормон	стимулирует воспаление в суставе [26]
<i>HLA-DMB</i>	белки главного комплекса гистосовместимости класса II, DM beta	участвуют в иммунных реакциях [28]
<i>IL1B</i>	интерлейкин-1-бета	провоспалительный цитокин, вырабатываемый иммунными клетками [25]
<i>IL1R1</i>	рецептор интерлейкина 1	передача провоспалительных сигналов [27]
<i>IL4R</i>	рецептор интерлейкина 4	передача иммунных сигналов [29]
<i>IL6R</i>	рецептор интерлейкина 6	передача противовоспалительных сигналов [29]
<i>IL10</i>	интерлейкин 10	противовоспалительный цитокин, вырабатываемый иммунными клетками [25]
<i>IRAK3</i>	ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 киназа	способствует передаче провоспалительных сигналов [30]
<i>RHOB</i>	малая везикулярная ГТФаза RhoB	активирует провоспалительные IL-1β, LPS, TNFα [30]
<i>SOX13</i>	транскрипционный фактор SRY-related HMG-box	автоиммунный антиген, модулирующий воспалительный ответ [30]
<i>TNFSF11</i>	член семейства факторов некроза опухолей	стимулирует активацию В- и Т-лимфоцитов и их инфильтрацию тканей сустава [27]

RNA) из транскриптов МГЭ. При этом миРНК являются конкурентными молекулами для связывания с мРНК-мишениями для микроРНК, нивелируя их воздействие на экспрессию генов. Этот эффект связан с защитными системами клеток-хозяев против активированных МГЭ в их геномах, запуская деградацию транскриптов МГЭ рибонуклеазами до миРНК. Последние оказывают посттранскрипционное ингибирование мРНК генов, которые не содержат фрагментов МГЭ в своем составе за счет частичной комплементарности последовательностей нуклеотидов [42].

Одним из путей взаимодействий микроРНК с МГЭ в регуляции активности генов является также подавление их экспрессии при связывании микроРНК со специфическими структурами ДНК, образованными благодаря встроенным в эти области МГЭ. В геноме человека Z-форма ДНК образуется

эндогенными ретровирусами, которые обеспечивают функциональные гены альтернативными промоторами [43]. Так, Z-форма ДНК, расположенная в промоторной области гена простагландинредуктазы (*PTGR1*), образована MER4 ретроэлементом. С последовательностями 5'-CACACACA-3' данной области связывается miR-6867-5p (содержащая комплементарные повторы 5'-GUGUGUG-3'), подавляя экспрессию гена *PTGR1* за счет ингибирования образования Z-формы (которая предполагает активацию экспрессии) [12]. Кроме того, у человека описан феномен РНК-направленного метилирования ДНК (RdDM – RNA-dependent DNA methylation), при помощи которого образованные из транскриптов МГЭ микроРНК [41] и миРНК [42] могут воздействовать на экспрессию произошедших от них в эволюции микроРНК за счет наличия комплементарных последовательностей в

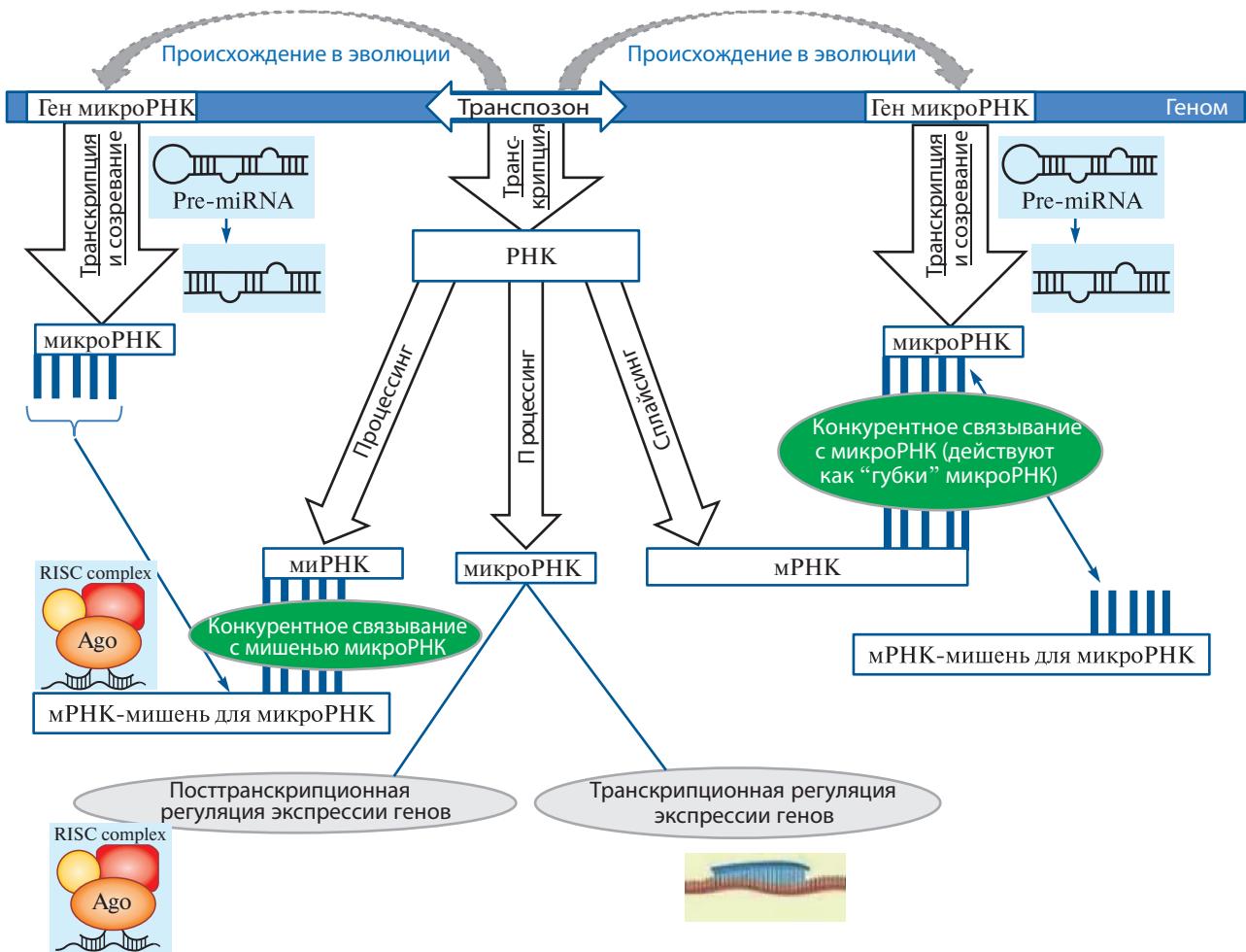


Рис. 2. Механизмы влияния транспозонов на эпигенетическую регуляцию миРНК с участием малых интерферирующих РНК (миРНК).

структуре генома [44]. В то же время сами МГЭ являются мишениями для эпигенетической регуляции как произошедшими от них микроРНК [15], так и не имеющими с ними эволюционного родства за счет частичной комплементарности последовательностей. Например, микроРНК let-7 ингибирует экспрессию различных LINE1 за счет связывания с продуктом транскрипции ORF2p их генов, подавляя трансляцию на рибосомах [45].

#### *Влияние произошедших от транспозонов микроРНК, ассоциированных с механизмами старения, на развитие остеоартрита*

Вышеописанные механизмы воздействия активированных МГЭ на регуляторные эффекты произошедших от них микроРНК позволяют предположить, что дисрегуляция МГЭ при старении оказывает влияние на такие микроРНК, вовлеченные в патогенез ОА. Согласно данным научной литературы, 23 произошедшие от МГЭ микроРНК из базы данных MDTE DB [15] вовлечены в

механизмы старения и ОА (табл. 2). Действительно, у пациентов с ОА в макрофагах синовиальной жидкости пораженных суставов определена повышенная экспрессия miR-1246, произошедшей от LTR-ERVL [15]. Данная микроРНК подавляет экспрессию генов GSK3 $\beta$ , киназы гликогенсинтазы-3 $\beta$  и Axin2, Axis inhibition protein 2, белка ингибирования оси 2 у человека, способствуя активации путей Wnt/ $\beta$ -катенина и обусловленному этим воспалению [46]. Увеличение уровней miR-1246 выявлено также при старении фибробластов человека [47]. В суставах при ОА повышенная экспрессия miR-1271 [48], произошедшая от LINE2 [15], вызывает апоптоз хондроцитов за счет ингибирования митоген-активируемой протеинкиназы MAPK [49]. В экзосомах пациентов с ОА определена повышенная экспрессия miR-1290 [50], которая ингибирует ген CCNG2, кодирующий циклин, регулирующий клеточный цикл [51]. Высокий уровень miR-1271 и miR-1290 определен также при старении фибробластов человека [47].

**Таблица 2.** Особенности экспрессии микроРНК, произошедших от транспозонов, при старении и ОА

МикроРНК (транспозон-источник)	Механизм действия микроРНК при остеоартрите	Изменение экспрессии при старении (повышение – ↑; снижение – ↓) [автор]	Изменение экспрессии при остеоартрите (повышение – ↑; снижение – ↓) [автор]
miR-1246 (LTR-ERVL)	подавляет экспрессию GSK3β и Axin2, способствуя активации путей Wnt/β-катенина и воспалению [46]	↑ [47]	↑ [46]
miR-1271 (LINE2)	ингибитирует MAPK [49]	↑ [47]	↑ [48, 49]
miR-1290 (SINE/MIR)	подавляет CCNG2 [51]	↑ [47]	↑ [50]
miR-151a (LINE2)	ингибитирует экспрессию агматиназы, нарушая метаболизм полиаминов [49]	↓ [52]	↓ [5]
miR-192 (LINE2)	повреждает хондроциты в ответ на липополисахариды, вызывая воспаление [54]	↑ [55]	↑ [54]
miR-211 (LINE2)	подавляет экспрессию фибулина-4 и провоспалительных цитокинов [57]	↓ [56]	↓ [57]
miR-224 (MER-135)	ингибитирует экспрессию провоспалительного хемокина CCL1 [58]	↓ [60]	↓ [58]
miR-28 (LINE2)	ингибитирует экспрессию IL-34 [63]	↓ [62]	↓ [61]
miR-31 (LINE2)	подавляет мРНК генов <i>PAPOLG</i> , <i>SP1</i> , <i>SRC</i> , <i>ZC3H12C</i> [64]	↑ [65]	↑ [64]
miR-320b (LINE2)	участвует в генных сетях регуляции апоптоза с участием <i>YWHAZ</i> , <i>YWHAQ</i> , <i>YWHAH</i> , <i>YWAHE</i> , <i>YWHAZB</i> , <i>YWHAQG</i> , <i>SFN</i> [66]	↑ [67]	↑ [66]
miR-326 (hAT-Tip100)	ингибитирует SIRT1 с активацией воспаления и ангиогенеза [68]	↑ [70]	↑ [68]
miR-335 (SINE/MIR)	ингибитирует экспрессию генов <i>MMP13</i> , <i>VCAM1</i> [71], подавляет энхондральную оссификацию хряща [72]	↑ [73]	↑ [71, 72]
miR-340 (DNA-TE/TcMar)	воздействует на мРНК генов <i>YTHDF3</i> , <i>IGF2BP3</i> , ингибитирует сигнал ERK посредством подавления <i>FMOD</i> [74]	↓ [75]	↓ [74]
miR-374 (LINE2)	препятствует индуцированному липополисахаридами разрушению хряща за счет ингибирования Wnt5b [77]	↓ [76]	↓ [77]

Таблица 2. Окончание

МикроРНК (транспозон-источник)	Механизм действия микроРНК при остеоартрите	Изменение экспрессии при старении (повышение – ↑; снижение – ↓) [автор]	Изменение экспрессии при остеоартрите (повышение – ↑; снижение – ↓) [автор]
miR-378a (SINE/MIR)	ингибитирует мРНК генов <i>Sox6</i> и <i>Atg2a</i> [78]	↑ [79]	↑ [78]
miR-384 (LINE-Dong-R4)	подавляет экспрессию <i>S<sub>OX9</sub></i> и сигналинг NF-кБ, препятствуя пролиферации хрящевых клеток [80]	↑ [81]	↑ [80]
miR-421 (LINE2)	препятствует вызванному IL-1β апоптозу и воспалению [82]	↓ [83]	↓ [82]
miR-450b (LINE1)	регулирует экспрессию гена <i>SKAP2</i> в макрофагах [84]	↓ [85]	↓ [84]
miR-487b (SINE/MIR)	целевое ингибирование Wnt5a-пути [92]	↑ [92]	↓ [93, 94]
miR-495 (ERV-L/MaLR)	ингебирует мРНК гена <i>AKT1</i> , с подавлением p-S6, p-mTOR и пролиферации хондроцитов [86]	↑ [87]	↑ [86]
miR-576 (LINE1)	целевое ингибирование Wnt5a-пути [97]	↑ [96]	↓ [95]
miR-708 (LINE2)	связывается с мРНК гена <i>SATB2</i> , ингебируя регенерацию хряща [88]	↑ [89]	↑ [88]
miR-885 (SINE/MIR)	подавляет экспрессию генов <i>IGF1R</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>OXR1</i> [90]	↑ [91]	↑ [90]

Проведенный в 2021 г. комплексный анализ регуляторной сети развития ОА показал снижение экспрессии miR-151a [5], которая произошла от LINE2 [15]. Уровень данной микроРНК в сыворотке крови значительно выше у пожилых людей по сравнению с молодыми [52]. Прямой мишенью miR-151a является мРНК гена *AGMAT*, кодирующего агматиназу – ключевой фермент метаболизма агматина, который выполняет роль нейротрансмиттера. Соответственно, подавление экспрессии агматиназы под влиянием miR-151a может стать причиной нарушений иннервации тканей и органов при старении, в том числе и суставов при ОА [53]. Уровень miR-192, возникшей от LINE2 [15], повышается при ОА и оказывает повреждающее действие на хондроциты за счет ингибирования экспрессии гена *GDF11*, кодирующего секретируемый лиганд суперсемейства трансформирующих факторов роста бета, рекрутирующего транскрипционные факторы SMAD, необходимые для

роста и размножения клеток [54]. При старении в тканях почек также повышается уровень miR-192 [55]. Низкая экспрессия miR-211, произошедшей от LINE2 [15], ассоциирована с короткой продолжительностью жизни, что свидетельствует о ее протективном действии в отношении старения [56]. При ОА уровень miR-211 также снижен. MiR-211 способствует дифференцировке хондроцитов путем подавления экспрессии гена *EFEMP2*, EGF containing fibulin extracellular matrix protein 2, который кодирует фибулин-4, препятствующий выработке провоспалительных цитокинов и разрушающих хрящ протеиназ [57].

MiR-224, произошедшая от ДНК-транспозона MER-135 [15], ингибирует экспрессию провоспалительного хемокина CCL1, препятствуя также деградации хряща [58]. Были разработаны наночастицы с miR-224 в качестве перспективного метода лечения ОА [59]. MiR-224 ассоциирована со

старением головного мозга. Ее мишенью является ген *CHOP*, C/EBP homologous protein, который участвует в регуляции митохондриальных белков [60]. В сыворотке крови больных ОА определен сниженный уровень miR-28 [61]. При физиологическом старении также уменьшена экспрессия miR-28 [62]. Мишенью miR-28 является мРНК гена *IL-34*, интерлейкина-34. Соответственно низкий уровень miR-28 при старении и ОА способствует воспалению в связи с усилением выработки IL-34 [63].

При тяжелом ОА определена повышенная экспрессия miR-31, мишениями которой являются мРНК генов: *PAPOLG*, кодирующего полиадениловую полимеразу; *SP1*, specificity protein 1, кодирующего транскрипционный фактор цинкового пальца; *SRC*, кодирующегоprotoонкоген нерекцепторной тирозинкиназы; *ZC3H12C*, кодирующего эндорибонуклеазу. Продуктом гена *SP1* является транскрипционный фактор, играющий важную роль в дифференцировке костей и хондроцитов, регуляции роста клеток [64]. Повышенный уровень miR-31 определен при старении эндотелиальных клеток человека [65]. Произошедшая от LINE2 miR-320b [15] ассоциирована с быстрым прогрессированием ОА и была предложена в качестве прогностического биомаркера болезни [66]. Данная микроРНК вовлечена в генные сети с участием генов – регуляторов апоптоза. К ним относятся гены путей сигнальной трансдукции: *YWHAZ*, 14-3-3 protein zeta/delta; *YWHAQ*, 14-3-3 protein theta; *YWHAH*, 14-3-3 protein eta; *YWAHE*, 14-3-3 protein epsilon; *YWHAB*, 14-3-3 protein beta/alpha; *YWHAG*, 14-3-3 protein gamma и *SFN*, супрессора опухоли стратифина [66]. Повышенная экспрессия miR-320b ассоциирована со старением фибробластов человека [67]. Возникшая от ДНК-транспозона hAT-Tip100 miR-326 [15] способствует развитию ОА путем ингибирования экспрессии гена *SIRT1*, сиртуина-1, НАД-зависимой деацетилазы и стимуляции *VEGF*, сосудистого эндотелиального фактора роста с активацией воспаления и ангиогенеза [68]. Уровень miR-326 значительно повышен у больных ревматоидным артритом с положительным ревматоидным фактором [69]. Экспрессия miR-326 повышена в фибробlastах кожи при старении [70].

При ОА определен повышенный уровень miR-335 [71], которая подавляет энхондральную оссификацию суставного хряща [72] путем ингибирования генов: *MMP13*, matrix metallopeptidase 13, кодирующего матриксную металлопептидазу, участвующую в деградации хряща; *ICAM1*, vascular cell adhesion molecule 1, кодирующего белок суперсемейства иммуноглобулинов, участвующий в регуляции адгезии лейкоцитов [71]. Высокий уровень miR-335 определен при старении в целом, а также при старении культуры астроцитов человека и гиппокампа головного мозга мышей по сравнению с

молодыми клетками и гиппокампом молодых мышей и ведет к нарушению консолидации памяти в гиппокампе головного мозга за счет ингибирования мРНК гена *PSD95*, который кодирует белок постсинаптической плотности [73]. При ОА снижение экспрессии произошедшей от ДНК-транспозона TcMar miR-340 [15] активирует гены *YTHDF3* (кодирует РНК-связывающий белок), *IGF2BP3* (ген мРНК-связывающего белка инсулиноподобного фактора роста), *FMOD* (ген интерстициального протеогликана фибромодулина) и сигнал ERK, extracellular signal-regulated kinase, способствующий пролиферации, подвижности и выживанию клеток [74]. При старении уровень miR-340 в сыворотке крови снижается [75].

Уровень miR-374, произошедшей от LINE2 [15], снижен при старении [76], а также в хрящевой ткани пораженных суставов при ОА [77]. MiR-374 препятствует индуцированному липополисахаридами разрушению хряща за счет ингибирования *Wnt5b*. Название гена образовано из слов Wingless и Int-1. Ген *Wnt5b* кодирует белки семейства сигнальных белков WNT, передающих сигналы в клетку через рецепторы клеточной поверхности, стимулируя пролиферацию и дифференцировку клеток, в том числе физиологическую регенерацию хондроцитов. Соответственно, ингибирование *Wnt5b* ведет к деградации хряща [77]. У пациентов с ОА в синовиальной оболочке пораженных суставов экспрессируется на высоком уровне miR-378, особенно на поздней стадии заболевания. Мишениями miR-378 являются мРНК генов *Sox6*, sex determining region Y-box 6, кодирующего регулятор хондрогенеза, и *Atg2a*, autophagy related 2A, кодирующего связанный с аутофагией белок [78]. На моделях мышей внутрисуставные инъекции анти-miR-378 лентивируса замедляли прогрессирование ОА, способствуя регенерации и подавлению патологической гипертрофии [78]. При старении тимуса также выявлено повышение уровней miR-378 [79]. MiR-384, возникшая в эволюции от LINE-DONG-R4 [15], подавляет экспрессию генов *Sox9*, SRY-box transcription factor 9, и сигнал NF-kB, nuclear factor kappa B, препятствуя пролиферации хрящевых клеток. Белок *Sox9* регулирует транскрипцию гена антиミュллерова гормона во время дифференцировки хондроцитов. NF-kB является регулятором транскрипции, стимулирующим экспрессию генов, участвующих в иммунных реакциях, в том числе регуляцию воспаления [80]. MiR-384 негативно регулирует возрастную остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, способствуя старению [81].

Экспрессия произошедшей от LINE2 miR-421 [15] в хондроцитах пораженных ОА суставов снижена. Данная микроРНК препятствует вызванному IL-1 $\beta$  апоптозу и воспалению [82]. Старение также

ассоциировано с уменьшением уровней miR-421 [83]. В фибробластоподобных клетках при ОА снижена экспрессия miR-450b, мишенью которой является мРНК гена *SKAP2*, кодирующий с Src-киназой фосфопротеин 2, который играет важную роль в сигнальных путях киназы в макрофагах [84]. Поскольку активация макрофагов при ОА [16] способствует прогрессированию заболевания за счет продукции ими интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , активных форм кислорода и iNOS [18], нарушение сигнальных путей киназы в данных клетках имеет значение в патогенезе ОА [84]. В экспериментах снижение miR-450b выявлено при старении фибробластов мышей. Фибробlastы являются необходимыми клеточными компонентами суставов, поэтому их старение способствует дегенеративным процессам и прогрессированию ОА [85]. У больных ОА определен повышенный уровень miR-495 в хрящевой ткани пораженных суставов [86]. MiR-495 ингибирует мРНК гена *AKT1*, RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, кодирующую протеинкиназу регуляции роста и пролиферации клеток с опосредованным подавлением *p-S6*, ribosomal protein S6, p-mTOR, phosphorylated mammalian target of rapamycin и пролиферации клеток [86]. Данная микроРНК произошла от ERV-L/MaLR [15]. MiR-495 блокирует клеточный цикл в S-фазе и способствует апоптозу клеток, индуцируя старение мезенхимальных стволовых клеток человека [87].

При остеоартрите повышение уровня miR-708 вызывает ингибирование гена *SATB2*, special AT-rich sequence-binding protein 2, белковый продукт которого способствует регенерации хряща при ОА. Поэтому снижение экспрессии *SATB2* под влиянием miR-708 вызывает нарушение регенерации и как результат – деградацию хряща [88]. Усиленная экспрессия miR-708 ассоциирована также со старением [89]. Эволюционным источником гена miR-708 является LINE2 [15]. Повышенная экспрессия miR-885, произошедшей от SINE/MIR [15], ассоциирована с ОА [90] и старением. Мишенью miR-885 является мРНК гена *IGF1R*, insulin-like growth factor 1 receptor, вовлеченного в клеточную интернализацию IGF-1 и активацию сигнальных каскадов PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$ , phosphoinositide 3-kinases/ AKT serine/threonine kinase/ glycogen synthase kinase-3 beta. MiR-885 нацелена также на мРНК генов: *CTNNB1*, catenin beta-1, регулятор канонической передачи сигналов Wnt; *MAN1C1*, mannosidase alpha class 1C member 1, белковый продукт которого участвует в N-гликозилировании белков; *OXR1*, oxidation resistance 1, кодирующего белок регуляции чувствительности к окислительному стрессу [91].

Для некоторых произошедших от МГЭ микроРНК определено противоположное изменение экспрессии идентичных микроРНК при старении

и ОА, что свидетельствует о том, что не все механизмы старения пересекаются с этиопатогенезом ОА, но изменение МГЭ влияет на нарушение экспрессии микроРНК, содержащих идентичные последовательности. Так, произошедшая от SINE/MIR miR-487b [15], являющаяся прямой мишенью длинной нкРНК MAR1 (muscle anabolic regulator 1), оказывает целевое ингибирование мРНК гена *Wnt5a*, что ведет к подавлению путей регуляции миогенеза, способствуя старению мышечной ткани [92]. Активация путей *Wnt5a* при ОА способствует прогрессированию заболевания в связи с низкой экспрессией miR-487b [93], которая способствует хондрогенной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток [94]. Сходные изменения определены в отношении экспрессии произошедшей от LINE1 [15] miR-576, уровень которой снижен в хондроцитах при ОА по сравнению с нормой [95]. У пожилых людей определена ассоциация повышенной экспрессии miR-576 с гериатрическим синдромом дряхлости (прогрессирующее ухудшение физического здоровья) [96]. Мишенью miR-576 также является *Wnt5a* [97]. Таким образом, анализ научной литературы позволил выявить 23 микроРНК, произошедших от МГЭ и участвующих в патогенезе ОА (см. табл. 2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложена гипотеза, согласно которой патологическая активация МГЭ при старении способствует развитию ОА при наличии индивидуальных особенностей SNP в межгенных и инtronных областях, где расположены гены МГЭ. Этим можно объяснить значительную распространность ОА, увеличивающуюся с возрастом, а также влияние факторов внешней среды на развитие заболевания, поскольку МГЭ являются высокочувствительными сенсорами генома к стрессовым воздействиям. При старении в организме происходят воспалительно-дегенеративные процессы, обусловленные активацией интерферонового ответа на продукты экспрессии МГЭ. Сходные механизмы описаны в патогенезе ОА. Кроме того, произошедшие от МГЭ микроРНК, характеризующиеся взаиморегуляцией со своими эволюционными источниками за счет комплементарности нуклеотидных последовательностей, оказались вовлечеными в развитие ОА. Было выявлено 23 таких микроРНК, участие которых в патогенезе ОА обусловлено ингибированием экспрессии генов, вовлеченных в иммунные, воспалительные и дегенеративные процессы. В перспективе возможно использование таких микроРНК для таргетной терапии ОА.

Исследование проведено без внешнего финансирования.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта людей и животных.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators.* Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // Lancet Rheumatol. 2023. V. 5. e508–e522.  
[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00163-7)
2. *Boer C.G., Hatzikotoulas K., Southam L. et al.* Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations // Cell. 2021. V. 184. P. 4784–4818.e17.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.038>
3. *Faber B.G., Frysz M., Boer C.G. et al.* The identification of distinct protective and susceptibility mechanisms for hip osteoarthritis: Findings from a genome-wide association study meta-analysis of minimum joint space width and Mendelian randomisation cluster analyses // EBioMedicine. 2023. V. 95.  
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104759>
4. *Chen X., Wu Q., Cao X. et al.* Menthone inhibits type-I interferon signaling by promoting Tyk2 ubiquitination to relieve local inflammation of rheumatoid arthritis // Int. Immunopharmacol. 2022. V. 112.  
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109228>
5. *Jiang Y., Shen Y., Ding L. et al.* Identification of transcription factors and construction of a novel miRNA regulatory network in primary osteoarthritis by integrated analysis // BMC Musculoskelet. Disord. 2021. V. 22. P. 1008.  
<https://doi.org/10.1186/s12891-021-04894-2>
6. *Allen K.D., Thoma L.M., Golightly Y.M.* Epidemiology of osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2022. V. 30. P. 184–195.  
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>
7. *Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2012. V. 380. P. 2163–2196.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
8. *De Cecco M., Ito T., Petrushen A.P. et al.* L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation // Nature. 2019. V. 566. P. 73–78.
9. *Gorbunova V., Seluanov A., Mita P. et al.* The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases // Nature. 2021. V. 596. P. 43–53.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03542-y>
10. *Bendiksen S., Martinez-Zubiavrra I., Tümmeler C. et al.* Human endogenous retrovirus W activity in cartilage of osteoarthritis patients // Biomed. Res. Int. 2014. V. 2014.  
<https://doi.org/10.1155/2014/698609>
11. *Teerawattanapong N., Udomsinprasert W., Ngarmukos S. et al.* Blood leukocyte LINE-1 hypomethylation and oxidative stress in knee osteoarthritis // Heliyon. 2019. V. 5.  
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01774>
12. *Lee D.H., Bae W.H., Ha H. et al.* The human PTGR1 gene expression is controlled by TE-derived Z-DNA forming sequence cooperating with miR-6867-5p // Sci. Rep. 2024. V. 14. P. 4723.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-55332-x>
13. *Conley A.B., Jordan I.K.* Cell type-specific termination of transcription by transposable element sequences // Mob. DNA. 2012. V. 3. P. 15.  
<https://doi.org/10.1186/1759-8753-3-15>
14. *Daniel C., Behm M., Öhman M.* The role of Alu elements in the cis-regulation of RNA processing // Cell. Mol. Life Sci. 2015. V. 72. P. 4063–4076.  
<https://doi.org/10.1007/s00018-015-1990-3>
15. *Wei G., Qin S., Li W. et al.* MDTE DB: A database for microRNAs derived from Transposable element // IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform. 2016. V. 13. P. 1155–1160.  
<https://doi.org/10.1109/TCBB.2015.2511767>
16. *Chen J., Chen S., Cai D. et al.* The role of Sirt6 in osteoarthritis and its effect on macrophage polarization // Bioengineered. 2022. V. 13. P. 9677–9689.  
<https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2059610>
17. *Van Meter M., Kashyap M., Rezazadeh S. et al.* SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age // Nat. Commun. 2014. V. 5. P. 5011.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms6011>
18. *Zhou F., Mei J., Han X. et al.* Kinsenoside attenuates osteoarthritis by repolarizing macrophages through inactivating NF- $\kappa$  B/MAPK signaling and protecting chondrocytes // Acta. Pharm. Sin. B. 2019. V. 9. P. 973–985.  
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.01.015>
19. *Saetan N., Honsawek S., Tanavalee S. et al.* Association of plasma and synovial fluid interferon- $\gamma$  inducible protein-10 with radiographic severity in knee osteoarthritis // Clin. Biochem. 2011. V. 44. P. 1218–1222.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.07.010>
20. *Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К.* Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности // Вавил. журн. генетики и селекции. 2017. V. 21. P. 742–749.
21. *Lu F., Liu P., Zhang Q. et al.* Association between the polymorphism of IL-17A and IL-17F gene with knee osteoarthritis risk: A meta-analysis based on case-control studies // J. Orthop. Surg. Res. 2019. V. 14. P. 445.  
<https://doi.org/10.1186/s13018-019-1495-0>

22. Budhiparama N.C., Lumban-Gaol I., Sudoyo H. Interleukin-1 genetic polymorphisms in knee osteoarthritis: What do we know? A meta-analysis and systematic review // *J. Orthop. Surg.* (Hong Kong). 2022. V. 30. <https://doi.org/10.1177/23094990221076652>
23. Deng X., Ye K., Tang J., Huang Y. Association of *rs1800795* and *rs1800796* polymorphisms in *interleukin-6* gene and osteoarthritis risk: Evidence from a meta-analysis // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2023. V. 42. P. 328–342. <https://doi.org/10.1080/15257770.2022.2147541>
24. Rodriguez-Fontenla C., Calaza M., Evangelou E. et al. Assessment of osteoarthritis candidate genes in a meta-analysis of nine genome-wide association studies // *Arthritis Rheumatol.* 2014. V. 66. P. 940–949. <https://doi.org/10.1002/art.38300>
25. Liu Y., Lu T., Liu Z. et al. Six macrophage-associated genes in synovium constitute a novel diagnostic signature for osteoarthritis // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.936606>
26. Yang L., Chen Z., Guo H. et al. Extensive cytokine analysis in synovial fluid of osteoarthritis patients // *Cytokine*. 2021. V. 143. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155546>
27. Pan L., Yang F., Cao X. et al. Identification of five hub immune genes and characterization of two immune subtypes of osteoarthritis // *Front. Endocrinol* (Lausanne). 2023. V. 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1144258>
28. Xu J., Chen K., Yu Y. et al. Identification of immune-related risk genes in osteoarthritis based on bioinformatics analysis and machine learning // *J. Pers. Med.* 2023. V. 13. P. 367. <https://doi.org/10.3390/jpm13020367>
29. Cheng P., Gong S., Guo C. et al. Exploration of effective biomarkers and infiltrating Immune cells in Osteoarthritis based on bioinformatics analysis // *Artif. Cells. Nanomed. Biotechnol.* 2023. V. 51. P. 242–254. <https://doi.org/10.1080/21691401.2023.2185627>
30. Li J., Wang G., Xv X. et al. Identification of immune-associated genes in diagnosing osteoarthritis with metabolic syndrome by integrated bioinformatics analysis and machine learning // *Front. Immunol.* 2023. V. 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134412>
31. Grandi F.C., Bhutani N. Epigenetic therapies for osteoarthritis // *Trends. Pharmacol. Sci.* 2020. V. 41. P. 557–569. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.05.008>
32. Knights A.J., Redding S.J., Maerz T. Inflammation in osteoarthritis: The latest progress and ongoing challenges // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2023. V. 35. P. 128–134.
33. Zhang J., Zhang S., Zhou Y. et al. KLF9 and EPYC acting as feature genes for osteoarthritis and their association with immune infiltration // *J. Orthop. Surg. Res.* 2022. V. 17. P. 365. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03247-6>
34. Zhang Q., Sun C., Liu X. et al. Mechanism of immune infiltration in synovial tissue of osteoarthritis: A gene expression-based study // *J. Orthop. Surg. Res.* 2023. V. 18. P. 58. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03541-x>
35. Xia D., Wang J., Yang S. et al. Identification of key genes and their correlation with immune infiltration in osteoarthritis using integrative bioinformatics approaches and machine-learning strategies // *Medicine (Baltimore)*. 2023. V. 102. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035355>
36. Xu L., Wang Z., Wang G. Screening of biomarkers associated with osteoarthritis aging genes and immune correlation studies // *Int. J. Gen. Med.* 2024. V. 17. P. 205–224. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S447035>
37. Cornec A., Poirier E.Z. Interplay between RNA interference and transposable elements in mammals // *Front. Immunol.* 2023. V. 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1212086>
38. Cho J., Paszkowski J. Regulation of rice root development by a retrotransposon acting as a microRNA sponge // *eLife*. 2017. V. 6. <https://doi.org/10.7554/eLife.30038>
39. Lu X., Sachs F., Ramsay L. et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2014. V. 21. P. 423–425. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/nsmb.2799>
40. Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like role for LINE1s in development // *Dev. Cell.* 2018. V. 46. P. 132–134. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.06.022>
41. Playfoot C.J., Sheppard S., Planet E., Trono D. Transposable elements contribute to the spatiotemporal microRNA landscape in human brain development // *RNA*. 2022. V. 28. P. 1157–1171. <https://doi.org/10.1261/rna.079100.122>
42. McCue A.D., Nuthikattu S., Slotkin R.K. Genome-wide identification of genes regulated in trans by transposable element small interfering RNAs // *RNA Biol.* 2013. V. 10. P. 1379–1395. <https://doi.org/10.4161/rna.25555>
43. Lee D.H., Bae W.H., Ha H. et al. Z-DNA-containing long terminal repeats of human endogenous retrovirus families provide alternative promoters for human functional genes // *Mol. Cells*. 2022. V. 45. P. 522–530. <https://doi.org/10.14348/molcells.2022.0060>
44. Chalertpet K., Pin-On P., Apornthewan C. et al. Argonaute 4 as a effector protein in RNA-directed DNA methylation in human cells // *Front. Genet.*

2019. V. 10. P. 645.  
<https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00645>
45. Tristán-Ramos P., Rubio-Roldan A., Peris G. et al. The tumor suppressor microRNA let-7 inhibits human LINE-1 retrotransposition // Nat. Commun. 2020. V. 11. P. 5712.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19430-4>
46. Peng S., Yan Y., Li R. et al. Extracellular vesicles from M1-polarized macrophages promote inflammation in the temporomandibular joint via miR-1246 activation of the Wnt/β-catenin pathway // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2021. V. 1503. P. 48–59.  
<https://doi.org/10.1111/nyas.14590>
47. Dhahbi J.M., Atamna H., Boffelli D. et al. Deep sequencing reveals novel microRNAs and regulation of microRNA expression during cell senescence // PLoS One. 2011. V. 6.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020509>
48. Lu M.Y., Yang Y.H., Wu X. et al. Effect of needle-knife on chondrocyte apoptosis of knee joint in rabbits with knee osteoarthritis based on CircSERPINE2-miR-1271-5P-ERG axis // Zhongguo Zhen Jiu. 2023. V. 43. P. 447–453.  
<https://doi.org/10.13703/j.0255-2930.20220411-k0001>
49. Xie W.P., Ma T., Liang Y.C. et al. Cangxi Tongbi Capsules promote chondrocyte autophagy by regulating circRNA\_0008365/miR-1271/p38 MAPK pathway to inhibit development of knee osteoarthritis // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2023. V. 48. P. 4843–4851.  
<https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20230510.708>
50. Ju C., Liu R., Zhang Y. et al. Exosomes may be the potential new direction of research in osteoarthritis management // Biomed. Res. Int. 2019. V. 3.  
<https://doi.org/10.1155/2019/7695768>
51. Qin W.J., Wang W.P., Wang X.B. et al. MiR-1290 targets CCNG2 to promote the metastasis of oral squamous cell carcinoma // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2019. V. 23. P. 10332–10342.  
[https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201912\\_19671](https://doi.org/10.26355/eurrev_201912_19671)
52. Noren Hooten N., Fitzpatrick M., Wood W.H. 3<sup>rd</sup> et al. Age-related changes in microRNA levels in serum // Aging (Albany NY). 2013. V. 5. P. 725–740.  
<https://doi.org/10.18632/aging.100603>
53. Xie Y., Zhang Y., Liu X. et al. miR-151-5p promotes the proliferation and metastasis of colorectal carcinoma cells by targeting AGMAT // Oncol. Rep. 2023. V. 49. P. 50.  
<https://doi.org/10.3892/or.2023.8487>
54. Wang Y., Yu C., Zhang H. Lipopolysaccharides-mediated injury to chondrogenic ATDC5 cells can be relieved by Sinomenine via downregulating microRNA-192 // Phytother. Res. 2019. V. 33. P. 1827–1836.  
<https://doi.org/10.1002/ptr.6372>
55. Sataranatarajan K., Feliers D., Mariappan M.M. et al. Molecular events in matrix protein metabolism in the aging kidney // Aging Cell. 2012. V. 11. P. 1065–1073.  
<https://doi.org/10.1111/acel.12008>
56. Smith-Vikos T., Liu Z., Parsons C. A serum miRNA profile of human longevity: Findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) // Aging (Albany NY). 2016. V. 8. P. 2971–2987.  
<https://doi.org/10.18632/aging.101106>
57. Liu H., Luo J. miR-211-5p contributes to chondrocyte differentiation by suppressing Fibulin-4 expression to play a role in osteoarthritis // J. Biochem. 2019. V. 166. P. 495–502.  
<https://doi.org/10.1093/jb/mvz065>
58. Liu Y., Zhang Y. Hsa\_circ\_0134111 promotes osteoarthritis progression by regulating miR-224-5p/CCL1 interaction // Aging (Albany NY). 2021. V. 13. P. 20383–20394.  
<https://doi.org/10.18632/aging.203420>
59. Chen H., Chen F., Hu F. et al. MicroRNA-224-5p nanoparticles balance homeostasis via inhibiting cartilage degeneration and synovial inflammation for synergistic alleviation of osteoarthritis // Acta Biomater. 2023. V. 167. P. 401–415.  
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.06.010>
60. Francisco S., Martinho V., Ferreira M. et al. The role of microRNAs in proteostasis decline and protein aggregation during brain and skeletal muscle aging // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. P. 3232.  
<https://doi.org/10.3390/ijms23063232>
61. Beyer C., Zampetaki A., Lin N.Y. et al. Signature of circulating microRNAs in osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2015. V. 74. e18.  
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204698>
62. Morsiani C., Bacalini M.G., Collura S. et al. Blood circulating miR-28-5p and let-7d-5p associate with premature ageing in Down syndrome // Mech. Ageing Dev. 2022. V. 206.  
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111691>
63. Zhou S.L., Hu Z.Q., Zhou Z.J. et al. miR-28-5p-IL-34-macrophage feedback loop modulates hepatocellular carcinoma metastasis // Hepatology. 2016. V. 63. P. 1560–1575.  
<https://doi.org/10.1002/hep.28445>
64. Costa V., De Fine M., Carina V. et al. How miR-31-5p and miR-33a-5p regulates SP1/CX43 expression in osteoarthritis disease: preliminary insights // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. P. 2471.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22052471>
65. Dellago H., Preschitz-Kammerhofer B., Terlecki-Zaniewicz L. et al. High levels of oncomiR-21 contribute to the senescence-induced growth arrest in normal human cells and its knock-down increases the replicative lifespan // Aging Cell. 2013. V. 12. P. 446–458.  
<https://doi.org/10.1111/acel.12069>
66. Ali S.A., Espin-Garcia O., Wong A.K. et al. Circulating microRNAs differentiate fast-progressing from slow-progressing and non-progressing knee osteoarthritis

- in the Osteoarthritis Initiative cohort // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2022. V. 14.  
<https://doi.org/10.1177/1759720X221082917>
67. *Dalmasso B., Hatse S., Brouwers B. et al.* Age-related microRNAs in older breast cancer patients: biomarker potential and evolution during adjuvant chemotherapy // BMC Cancer. 2018. V. 18. P. 1014.  
<https://doi.org/10.1186/s12885-018-4920-6>
  68. *Lin Z., Ma Y., Zhu X. et al.* Potential predictive and therapeutic applications of small extracellular vesicles-derived circPARD3B in osteoarthritis // Front. Pharmacol. 2022. V. 13.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.968776>
  69. *Paradowska-Gorycka A., Wajda A., Rzeszotarska E. et al.* miR-10 and Its negative correlation with serum IL-35 concentration and positive correlation with STAT5a expression in patients with rheumatoid arthritis // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. P. 7925.  
<https://doi.org/10.3390/ijms23147925>
  70. *Yang X., Tan J., Shen J. et al.* Endothelial cell-derived extracellular vesicles target TLR4 via miRNA-326-3p to regulate skin fibroblasts senescence // J. Immunol. Res. 2022. V. 2022. P. 3371982.  
<https://doi.org/10.1155/2022/3371982>
  71. *Wilson T.G., Baghel M., Kaur N. et al.* Characterization of miR-335-5p and miR-335-3p in human osteoarthritic tissues // Arthritis Res. Ther. 2023. V. 25. P. 105.  
<https://doi.org/10.1186/s13075-023-03088-6>
  72. *Xia S., Zhao J., Zhang D. et al.* MiR-335-5p inhibits endochondral ossification by directly targeting SP1 in TMJ OA // Oral Dis. 2023. V. 20.  
<https://doi.org/10.1111/odi.14736>
  73. *Raihan O., Brishti A., Molla M.R. et al.* The age-dependent elevation of miR-335-3p leads to reduced cholesterol and impaired memory in brain // Neuroscience. 2018. V. 390. P. 160–173.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.08.003>
  74. *Duan Y., Yu C., Yan M. et al.* m6A regulator-mediated RNA methylation modification patterns regulate the immune microenvironment in osteoarthritis // Front. Genet. 2022. V. 13.  
<https://doi.org/fgene.2022.921256>
  75. *Zhang H., Yang H., Zhang C. et al.* Investigation of microRNA expression in human serum during the aging process // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2015. V. 70. P. 102–109.  
<https://doi.org/10.1093/gerona/glu145>
  76. *ElSharawy A., Keller A., Flachsbart F. et al.* Genome-wide miRNA signatures of human longevity // Aging Cell. 2012. V. 11. P. 607–616.  
<https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00824.x>
  77. *Shi F.L., Ren L.X.* Up-regulated miR-374a-3p relieves lipopolysaccharides induced injury in CHON-001 cells via regulating Wingless-type MMTV integration site family member 5B // Mol. Cell. Probes. 2020. V. 51.  
<https://doi.org/10.1016/j.mcp.2020.101541>
  78. *Feng L., Yang Z., Li Y. et al.* MicroRNA-378 contributes to osteoarthritis by regulating chondrocyte autophagy and bone marrow mesenchymal stem cell chondrogenesis // Mol. Ther. Nucleic Acids. 2022. V. 28. P. 328–341.  
<https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.03.016>
  79. *Guo D., Ye Y., Qi J. et al.* Age and sex differences in microRNAs expression during the process of thymus aging // Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). 2017. V. 49. P. 409–419.  
<https://doi.org/10.1093/abbs/gmx029>
  80. *Zhang W., Cheng P., Hu W. et al.* Inhibition of microRNA-384-5p alleviates osteoarthritis through its effects on inhibiting apoptosis of cartilage cells via the NF-κB signaling pathway by targeting SOX9 // Cancer Gene Ther. 2018. V. 25. P. 326–338.  
<https://doi.org/10.1038/s41417-018-0029-y>
  81. *Li X., Wu J., Zhang K. et al.* MiR-384-5p targets Gli2 and negatively regulates age-related osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells // Stem. Cells Dev. 2019. V. 28. P. 791–798.  
<https://doi.org/10.1089/scd.2019.0044>
  82. *Zhang H., Xiang X., Zhou B. et al.* Circular RNA SLTM as a miR-421-competing endogenous RNA to mediate HMGB2 expression stimulates apoptosis and inflammation in arthritic chondrocytes // J. Biochem. Mol. Toxicol. 2023. V. 37.  
<https://doi.org/10.1002/jbt.23306>
  83. *Li G., Song H., Chen L. et al.* TUG1 promotes lens epithelial cell apoptosis by regulating miR-421/caspase-3 axis in age-related cataract // Exp. Cell. Res. 2017. V. 356. P. 20–27.  
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.04.002>
  84. *Chen Y.J., Chang W.A., Wu L.Y. et al.* Identification of novel genes in osteoarthritic fibroblast-like synoviocytes using next-generation sequencing and bioinformatics approaches // Int. J. Med. Sci. 2019. V. 16. P. 1057–1071.  
<https://doi.org/10.7150/ijms.35611>
  85. *Nidadavolu L.S., Niedernhofer L.J., Khan S.A.* Identification of microRNAs dysregulated in cellular senescence driven by endogenous genotoxic stress // Aging (Albany NY). 2013. V. 5. P. 460–473.  
<https://doi.org/10.18632/aging.100571>
  86. *Zhao X., Wang T., Cai B. et al.* MicroRNA-495 enhances chondrocyte apoptosis, senescence and promotes the progression of osteoarthritis by targeting AKT1 // Am. J. Transl. Res. 2019. V. 11. P. 2232–2244.
  87. *Li X., Song Y., Liu D. et al.* MiR-495 promotes senescence of mesenchymal stem cells by targeting Bmi-1 // Cell Physiol. Biochem. 2017. V. 42. P. 780–796.  
<https://doi.org/10.1159/000478069>
  88. *Wang Y., Su Q., Tang H. et al.* Microfracture technique combined with mesenchymal stem cells inducer represses miR-708-5p to target special at-rich sequence-binding protein 2 to drive cartilage repair and regeneration in rabbit knee osteoarthritis //

- Growth Factors. 2023. V. 41. P. 115–129.  
<https://doi.org/10.1080/08977194.2023.2227269>
99. Lee B.P., Buric I., George-Pandeth A. et al. MicroRNAs miR-203-3p, miR-664-3p and miR-708-5p are associated with median strain lifespan in mice // Sci. Rep. 2017. V. 7.  
<https://doi.org/10.1038/srep44620>
90. Kwak Y.H., Kwak D.K., Moon H.S. et al. Significant changes in serum microRNAs after high tibial osteotomy in medial compartmental knee osteoarthritis: potential prognostic biomarkers // Diagnostics (Basel.). 2021. V. 11. P. 258.  
<https://doi.org/10.3390/diagnostics11020258>
91. Behbahaniour M., Peymani M., Salari M. et al. Expression profiling of blood microRNAs 885, 361, and 17 in the Patients with the Parkinson's disease: Integrating interatction data to uncover the possible triggering age-related mechanisms // Sci. Rep. 2019. V. 9. P. 13759.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-50256-3>
92. Zhang Z.K., Li J., Guan D. et al. A newly identified lncRNA MaR1 acts as a miR-487b sponge to promote skeletal muscle differentiation and regeneration // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018. V. 9. P. 613–626.  
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12281>
93. Chang L., Yao H., Yao Z. et al. Comprehensive analysis of key genes, signaling pathways and miRNAs in human knee osteoarthritis: based on bioinformatics // Front. Pharmacol. 2021. V. 12.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.730587>
94. Alizadeh A.H., Lively S., Lepage S. et al. MicroRNAs as prognostic markers for chondrogenic differentiation potential of equine mesenchymal stromal cells // Stem Cells Dev. 2023. V. 32. P. 693–702.  
<https://doi.org/10.1089/scd.2022.0295>
95. Diaz-Prado S., Cicione C., Muiños-López E. et al. Characterization of microRNA expression profiles in normal and osteoarthritic human chondrocytes // BMC Musculoskelet. Disord. 2012. V. 13. P. 144.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-144>
96. Ipson B.R., Fletcher M.B., Espinoza S.E., Fisher A.L. Identifying exosome-derived microRNAs as candidate biomarkers of frailty // J. Frailty Aging. 2018. V. 7. P. 100–103.  
<https://doi.org/10.14283/jfa.2017.45>
97. Luo J., Liu L., Shen J. et al. MiR-576-5p promotes epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer by targeting the Wnt5a-mediated Wnt/β-catenin signaling pathway // Mol. Med. Rep. 2021. V. 23. P. 94.  
<https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11733>

## Relationship of microRNAs with Transposons in Osteoarthritis Development

R. N. Mustafin<sup>1,\*</sup>, E. K. Khusnutdinova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, 450008 Russia

<sup>2</sup>Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre,  
 Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

\*e-mail: ruji79@mail.ru

Conducted GWAS identified the association of osteoarthritis with more than 100 different SNPs, most of which are located in intronic and intergenic regions where genes encoding transposable elements and non-coding RNAs derived from them are located. A number of studies have also determined the activation of retroelements in joint tissues and in peripheral blood of patients with osteoarthritis. An assumption has been made that activated transposons, which cause aging and associated inflammation, influence the etiopathogenesis of osteoarthritis. To confirm this hypothesis, a search was conducted for data on changes in the expression of specific microRNAs derived from transposons during aging and osteoarthritis. As a result, 23 such microRNAs were found, the participation of which in the development of the disease is associated with an impact on genes and signaling pathways regulating cell proliferation and apoptosis, inflammatory and metabolic processes, and mechanisms of cartilage degradation. Changes in expression of these microRNAs indicate that the epigenetic mechanisms of aging are involved in osteoarthritis etiopathogenesis due to pathological activation of transposable elements complementary to the sequences of non-coding RNAs derived from them in evolution.

**Keywords:** immune system, microRNA, transposable elements, retroelements, osteoarthritis.