

Значение микроРНК гельминтов в развитии патологии

В.В. Побяржин, Е.С. Пашинская, В.М. Семенов

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

The importance of helminthic microRNAs in pathology

V.V. Pobyarjin, E.S. Pashinskaya, V.M. Semenov

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Гельминтозы являются одними из наиболее распространенных заболеваний человека и животных. Универсальным механизмом, который используют паразиты для создания оптимальных условий существования в организме хозяина, является изменение экспрессии его генов с участием микроРНК, которые обладают мультитаргетностью. С одной стороны микроРНК может участвовать в регуляции большого количества белок-кодирующих генов, а с другой – структурный ген является мишенью для многих микроРНК. У паразитов встречаются микроРНК аналогичные синтезирующимся в организме человека. Воздействие паразитов на процессы молекулярного синтеза посредством позитивной и негативной регуляции микроРНК могут привести к нарушению пролиферации клеток и их дифференцировки с последующим запуском бластомогенных механизмов, развитием неврологических расстройств, а также служить отягчающим фактором в прогрессии инфекционных заболеваний. Дальнейшая оценка посттранскрипционных микроРНК позволит выяснить механизмы управления отношениями паразит-хозяин.

Ключевые слова

Гельминты, микроРНК, механизмы, рак.

Введение

Паразиты являются причиной возникновения паразитарных заболеваний человека, которые могут проявляться различной симптоматикой. Это обусловлено не только их механическим влиянием на органы и ткани хозяина, но и генотоксическим, цитотоксическим, эмбриотоксическим воздействиями. Показано, что как одноклеточные, так и многоклеточные паразитарные представители, являясь чужеродными агентами для организма, способны запускать аутоиммунные,

Summary

Helminthiasis is one of the most common diseases of humans and animals. Universal mechanism that parasites use to create optimal living conditions in the host organism, is the change in the expression of its genes with the participation of microRNAs, which are multitargeted. On the one hand, miRNA can participate in the regulation of a large number of protein-coding genes, and on the other – the structural gene is a target for many microRNAs. Parasites have microRNAs similar to those synthesized in the human body. The impact of parasites on the processes of molecular synthesis through positive and negative regulation of microRNAs can lead to disruption of cell proliferation and differentiation, followed by the launch of blastomogenic mechanisms, the development of neurological disorders, as well as serve as an aggravating factor in the progression of infectious diseases. Further evaluation of post-transcriptional microRNAs will reveal the mechanisms of parasite-host relationship management.

Keywords

Helminths, microRNAs, mechanisms, cancer.

воспалительные процессы, а в ряде случаев, при длительном воздействии инициировать онкологический процесс.

МикроРНК (miRNA) – относятся к небольшим некодирующим молекулам рибонуклеиновой кислоты (РНК), основная роль которых – участие в процессе посттранскрипционной репрессии генов. Известно, что эти молекулы, являются ключевыми регуляторами многих центральных биологических процессов, таких как развитие, пролиферация клеток, дифференци-

ация и клеточный цикл [1]. На данный момент, полученные данные указывают на роль этих молекул в патогенезе таких заболеваний человека, как злокачественные опухоли, неврологические расстройства, инфекционные заболевания [2].

Целью настоящей работы является обобщение данных современной литературы о роли микроРНК в формировании взаимоотношений в системе паразит-хозяин при наиболее распространенных гельминтозах человека.

Роль микроРНК гельминтов взаимоотношениях паразит-хозяин

По данным Всемирной организации здравоохранения около 17 миллионов человек в год погибают по причине инфекционных и паразитарных заболеваний. В структуре заболеваний населения гельминтозы уступают лишь гриппу и острым респираторным заболеваниям. К наиболее распространенным многоклеточным паразитам человека и животных относят представителей типа Plathelminthes (трематоды и цестоды) и типа Nematelminthes (нематоды). В связи со сложностью и многогранностью патогенетических механизмов, развивающихся в организме хозяина, особую актуальность приобретает изучение иммунологических и молекулярно-генетических аспектов паразитозов.

В настоящее время большое внимание уделяется рассмотрению роли микроРНК (miRNA) паразитов в формировании взаимоотношений паразит-хозяин. МикроРНК относятся к классу коротких рибонуклеотидных последовательностей, не принимающих участия в синтезе белка, однако регулирующих посттранскрипционный процесс экспрессии генов. Регуляция осуществляется путем связывания их с комплементарными участками целевых матричных РНК. Первая miRNA (lin-4) была открыта в 1993 году V. Ambros и G. Ruvkun при изучении механизмов развития нематоды *Caenorhabditis elegans*, которая влияет на экспрессию и репрессию 10 % генов этой свободноживущей нематоды [3].

Установлено, что miRNA принимают участие во всех фундаментальных клеточных процессах: эмбриональном развитии, апоптозе, дифференцировке клеток и тканей, пролиферации, белковой экспрессии, регуляции метаболизма, иммунных реакциях. Микро РНК может ингибировать экспрессию генов и вызывать гиперэкспрессию, регулировать процесс копияной активности генов (доза гена).

Показано, что снижение или полная блокировка экспрессии генов непосредственно молекулой

микроРНК, является уникальным механизмом, который применяют паразиты при поддержании выгодных для них условий существования в организме хозяина. В настоящее время учеными рассматриваются микроРНК в качестве проводника сигналов и регулятора адекватного ответа организма хозяина. Установлено, что микроРНК паразитов может как резко отличаться, так и быть аналогичными синтезирующимся в организме человека и других млекопитающих.

Актуальным остается изучение молекулярных механизмов защиты паразитов от уничтожения организмом хозяина для разработки таргетного воздействия на них.

К наиболее распространенным трематодозам относится шистосомоз (шистосоматоз, билгарциоз) - паразитарное заболевание, распространенное чаще всего в тропическом климате, возникающее при паразитировании кровяных сосальщиков из рода *Schistosoma*.

Экспериментальным путем показано, что у мышей, зараженных шистосомой, микроРНК принимают участие в развитии патологических изменений печени [4, 5]. Cai et al. [6] было установлено, что при шистосомозе изменяется экспрессия *mtu-miR-146b*, *mtu-miR-155*, *mtu-miR-223*, *mtu-miR-142-3p*, *mtu-miR-15b* и *mtu-miR-126-5p*. Большинство из них известны как супрессоры Toll-like рецепторов и цитокинов.

Rodriguez et al. [7, 8] показали, что miR-155 также связана с транскрипционным фактором c-Maf который ослабляет ответ Th2 в CD4 + Т-клетках. В этом же опыте выявлена гиперэкспрессия *miR-34c*, *miR-199*, *miR-134*, *miR-223* и *miR-214*.

В то же время, другим коллективом авторов при изучении сывороток крови хозяина, были открыты видоспецифичные для шистосом микроРНК: miR-277, miR-3479-3p (*S. mansoni*) и miR-10-5p, miR-3479-3p (*S. japonicum*), которые могут быть использованы в качестве биомаркеров [9, 10].

Известно, что miR-34 является одним из важных компонентов системы активности факторов, которая управляет действиями опухолевого ингибитора p53. Белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли TP53, экспрессия которого отмечается во всех клетках без исключения. Предшественник miR-34a у человека транскрибируется на хромосоме 1, а miR-34b и miR-34c - с локуса хромосомы 11 в составе транскрипта BC021736 [3].

Показано, самый высокий уровень экспрессии *miR-34a* отмечен в мозгу у мышей, при этом в

большинстве типов тканей экспрессия этого гена также имеет не малые показатели. В свою очередь, дисрегуляция экспрессии молекул семейства miR-34 может быть связана с развитием blastomогенных процессов, так как транскрипт p53 нацелен на контакт с miR-34a, что подразумевает образование между молекулами положительной обратной связи. К примеру, в человеческих клетках рака кишечника, для которых характерен недостаток p53-фактора, при реконструкции молекул miR-34 наблюдается ингибция роста раковых клеток, и индукция к развитию состояния восприимчивости к препаратам химиотерапии и апоптозу. Таким образом, miR-34a выполняет функцию как опухолевого супрессора [9, 10].

Установлено, что у пациентов, страдающих синдромом Альцгеймера, в ЦНС miR-34a гиперэкспрессируется по сравнению с контрольными образцами [11, 12].

Основной функцией miR-199a является регуляция экспрессии IκB киназы-β (IKKβ). Обнаружено, что при плоскоклеточной карциноме miR-199a гиперэкспрессирована, а в тканях глиомы – гипохэкспрессирована [11].

MiR-134 может использоваться как потенциальный маркер для диагностики эпилепсии. На экспериментальной модели показано - изменение экспрессии miR-134 in vivo в меньшую сторону оказывает нейропротекторное действие. Противоположные результаты получены при изучении шизофрении [13, 14].

MiR-223 играет важную роль в дифференцировке гранулоцитов и эритроцитов. Выявлено, что MiR-223 обычно репрессируется при гепатоцеллюлярной карциноме и лейкемии [15, 16, 17, 18]. Гиперэкспрессия наблюдается при рецидивирующем раке яичников, ревматоидном артрите, сепсисе [19, 20, 21].

MiR-214 репрессируется при раке шейки матки человека. При раке поджелудочной железы гиперэкспрессия miR-214 может приводить к резистентности химиотерапии. Было показано, что при глиоме у человека восстановление нормального уровня экспрессии miR-214 уменьшает пролиферацию опухолевых клеток [22, 23, 24].

Клонорхоз – это гельминтоз, который характеризуется хроническим течением заболевания. Трематода семейства Opisthorchidae - Clonorchis sinensis (двуустка китайская), является возбудителем клонорхоза. Клонорхис поражает преимущественно билиарную систему и поджелудочную железу. Международным агентством по исследованию рака (IARC) это паразит был отнесен к I группе биологических канцерогенов человека.

Этим паразитом поражено примерно 35 миллионов людей, главным образом проживающих в странах Азии, таких как Китай, Япония, Вьетнам и Корея [10].

Xu et al. [25] методом ПЦР-анализа в реальном времени идентифицировали в общей сложности более 500 консервативных микроРНК клонорхиса, которые принадлежат 284 семействам. В количественном отношении преобладали miR-71, miR-277 и miR-215. Среди уже известных выявлено шесть новых генов, кодирующих микроРНК паразита – *cis-miR-001*, *cis-miR-2*, *cis-miR-6*, *cis-miR-10*, *cis-miR-18* и *cis-miR-19*. Ученые считают, что вновь выявленные последовательности могут быть использованы для оценки риска развития рака.

Pak et al. [26] при изучении воздействия секреторно-экскреторного продукта *C. sinensis* на клеточную линию рака легких H-69 in vitro, зарегистрировали гиперэкспрессию *miR-16-2*, *miR-93*, *miR-95*, *mir-153*, *mir-195*, *miR-199a-3p* и гипохэкспрессию *miR-let-7a*, *let-7i*, *miR-124a*. Известно, что семь из них (*miR-16-2*, *miR-93*, *miR-95*, *miR-136*, *miR-153*, *miR-195* и *miR-199a-3p*) гиперэкспрессированы при аденокарциноме пищевода, раке молочной железы и колоректальной карциноме, что указывает на их роль в клеточной пролиферации и передаче сигналов от клетки к клетке.

Yan et al. [27] в 2016 году провели сравнение профилей экспрессии микроРНК в клетках печени мышей на 2, 8 и 16 неделе после заражения *C. sinensis*. При помощи микрочипов и ПЦР в реальном времени удалось дифференцировать 349 микроРНК в разных степенях изменения активности. Все обнаруженные дисрегулированные молекулы являются потенциальными участниками развития патологических процессов за счет нарушения регуляции сигнальных путей TGF-β, MAPK, TLR, PI3K/AKT.

Фасциолез – представляет собой внекишечный гельминтоз, зооноз, обусловленный патологическим влиянием паразита *Fasciola hepatica* или *Fasciola gigantica* на паренхиму печени и желчевыводящие протоки млекопитающих. По оценкам, во всем мире около 17 миллионов человек заражены фасциолами [28].

Xu et al. [25] с помощью секвенирования, биоинформационного анализа и ПЦР Real time выявили 13 видоспецифичных микроРНК для этих паразитов. Самой распространенной была *fhe-mir-125b*.

Известно, что у человека miR-125 играет большую роль в развитии иммунной системы, соз-

дании иммунного ответа хозяина, а также при раке [29]. Кроме того, при сравнении учеными этих молекул обнаружены сходства между *fhe-mir-2b-A*, *fhe-mir-2a-B* и двумя ортологами *mir-27 - bta-mir-27a* и *bta-mir-27b*, функцией которых является контроль над факторами дифференциации роста 8 или GDF-8 (миостатин) и инсулина (IGF) у крупного рогатого скота и человека. Показано, что снижение уровня миостатина может быть связано с атипичным делением клеток [30, 31].

Нематоды (Nematoda) - это самый многочисленный класс, включающий как свободноживущих, так паразитов человека и животных. Среди наиболее распространенных паразитарных заболеваний человека можно выделить аскаридоз, филяриоз, трихинеллез, ангиостронгилиоз, стронгилоидоз. По данным ВОЗ этими геогельминтами заражено около 24% населения во всем мире.

Аскаридоз - кишечная инвазия из группы нематодозов. При изучении *Ascaris spp.* на молекулярно-генетическом уровне Wang et al. [32] выявили, что развитие яиц аскарид в большей степени находится под контролем малых интерферирующих РНК (siRNA), тогда как дальнейшее развитие личинок зависит от микроРНК. Показано, что экспрессия микроРНК у самцов и самок различается: *Asu-miR-share-391* и *Asu-miR-share-404*, *miR-391* более выражена у самцов [10].

Результаты эксперимента Jianbin Wang et al. [33] говорят о том, что микроРНК аскарид и свободно живущей нематоды *C. elegans* сходны в своем большинстве: *Ascaris spp.* - *miR-36a / 36b / 36c / 36d / 36e / 36f / 5348* (*C. elegans miR - 35/36/37/38/39/40/41/42*); *miR-791 / 5350a / 5350b / 5350c / 5350d / 5351/5367* (*C. elegans miR-790/791*); *miR-44a / 279a / 279b / 279c* (*C. elegans - miR-44/45/61/247*) и *miR-2a / 2b / 43a / 43b / 43c / 43d / 43e / 250* (*C. elegans - miR-2/43/250/797*).

Alvarez-Saavedra and Horvitz [34] выявили наличие *lin-4* и *let-7* микроРНК, которые нужны для правильного развития личинок в яйце. Исследователями показано, что *miR-36* и *miR-51* играет большую роль на этапе позднего эмбрионального развития, а семейство *miR-58* регулирует рост и развитие вышедших из яиц личинок.

Показано, что члены семейства *miR-36* обладают определенной гельминтозной спецификой и максимально экспрессируются на эмбриональной и личиночной стадиях развития. Удаление кластера *miR-36* у паразитов приводит к повышению эмбриональной и личиночной гибели [35, 36].

M. Kato et al. [37] идентифицировали у аскарид *miR-34*. Авторы подчеркивают, что эта микроРНК играет большую роль в дифференцировке тканей паразита, закладке органов пищеварения (глотки, кишечника), нервной системы, половой и выделительной.

Trichinella spiralis - относится к биогельминтам, является возбудителем трихинеллеза. Заболевание распространено повсеместно, имеет характерную очаговость. Республика Беларусь также относится к одному из эндемичных очагов трихинеллеза. Вспышки трихинеллеза, групповой характер возникновения заболевания, чаще всего связан с источником заражения - убоем свиней из домашних хозяйств или отстрелом диких кабанов [38, 39, 40].

Chen et al. [41] с использованием полногеномного секвенирования в сочетании с анализом ПЦР в реальном времени идентифицировали микроРНК личинок *T. spiralis*. Учеными определено, что *miR-1*, *let-7*, *miR-72*, *miR-87* и *miR-124* были экспрессированы в мышечной личинке, а это указывает на их потенциальную роль в росте и метаболизме паразита. Вовремя эксперимента также была выявлена новая *trs-mir-0001*, функции которой нуждаются в дальнейшем изучении.

В свою очередь, по результатам Dyavegowda Padmashree и Narayanaswamy Ramachandraswamy [42] можно сделать вывод, что для трихинелл также характерны следующие зрелые последовательности микроРНК: *miR-9*, *miR-34*, *miR-72*, *miR-79*, *miR-86*, *miR-100*, *miR-124*, *miR-125*, *miR-153*, *miR-252*, *miR-263*.

Ангиостронгилёз (*Angiostrongylus cantonensis*) - гельминтоз из группы нематодозов, характеризующийся поражением головного мозга. Заболевание распространено во многих странах Юго-Восточной Азии, в Тихоокеанском регионе, Центральной и Южной Америке, Африке, Ближнем Востоке.

Человек заражается при употреблении в пищу мяса моллюсков, крабов и креветок в сыром или полусыром виде.

Chen et al. [43, 44] изучили разнообразие микроРНК половозрелых паразитов и их личинок *A. cantonensis*. Ими обнаружены *miR-71*, *miR-1* и *miR-60*, *miR-77* и *miR-44*.

Рядом исследователей при ангиостронгилезе обнаружена гиперэкспрессия *miR-146a* и *miR-132* в астроцитах. Показано, что повышение уровня *miR-146a* и *miR-132* ассоциируется с хроническими неврологическими расстройствами, выраженной иммунной реакцией и регуляцией воспалительных процессов [45, 46, 47, 48].

Цестодозы – гельминтозы человека и животных, вызванные паразитической формой плоских червей. К ним относятся такие организмы, как *Echinococcus spp.*, *Taenia spp.* и *Diphyllobothrium spp.*

Возбудителями эхинококкоза являются *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis* и *Echinococcus canadensis*. У человека, как у промежуточного хозяина, паразитируют *E. granulosus* и *E. multilocularis*.

Cucher et al. [49], изучив экспрессию микроРНК *E. granulosus* на разных стадиях развития, выявили наибольшую выраженность *miR-2*, *miR-9*, *miR-10*, *miR-27*, *let-7* и *miR-71*, *miR-125* у личиночной формы паразита. Эти молекулы участвуют в метаморфозе паразита вместе с *let-2*.

Параллельно было идентифицировано четыре новых микроРНК, а именно *miR-4988*, *miR-4989*, *miR-4990* и *miR-4991*. Показано, что *let-7* и *mir-36*, *mir-67*, *miR-71*, *mir-92*, *mir-184*, *mir-281*, *miR-307*, *mir-1992* и *miR-3479*, которые играют весомую роль во взаимоотношениях паразита и промежуточного хозяина [48, 49, 50, 51]. Результаты, полученные Jiang et al. [52] в 2016 году показали, что у овец, инвазированных *E. granulosus*, наблюдается гиперэкспрессия *miR-21-3p*, *miR-134-5p*, *miR-542-5p* и *miR-671*.

В свою очередь, *miR-10*, *let-7*, *miR-71*, *miR-4989* определены как потенциальные диагностические биомаркеры эхинококкоза [51].

Тениидоз – это паразитарное заболевание, вызванное ленточными червями рода *Taenia spp.* Человек инвазируется гельминтами при употреблении в пищу плохо проваренного либо мяса слабого посола, содержащего инвазионные цистицерки.

Токсико-аллергические реакции, вызываемые воздействием метаболитов паразитов, раздражение нервных окончаний тканей кишечника имеют не последнее значение в патогенезе тениидозов. Клиника заболевания чаще всего характеризуется: снижением веса, тошнотой, рвотой, понижением аппетита, неустойчивым стулом, раздражительностью, рассеянностью, бессонницей, головокружением.

Дифиллоботриоз – это паразитарная инвазия, возникающая при паразитировании *Diphyllobothrium latum* или других цестод рода *Diphyllobothrium*. Сразу после заражения заболевание может не проявляться до окончания инкубационного периода, который может длиться до 2 месяцев. После его окончания могут появиться слабо выраженные признаки болезни, которые нарастают очень медленно (по мере роста гел-

минта в просвете кишечника). Пациентов могут беспокоить тошнота, рвота, боли в животе, нарушения стула, иногда повышается температура тела до 37,5°C. При больших размерах широкого лентеца или скоплении большого количества гельминтов в просвете кишечника может развиться обтурационная кишечная непроходимость – состояние, требующее экстренной хирургической помощи. Развитие мегалобластной анемии является визитной карточкой этого заболевания. Она возникает за счет недостатка витаминов В12 или фолиевой кислоты, так как паразиты используют их в процессе своей жизнедеятельности.

Для изучения патогенного влияния вышеперечисленных цестод в качестве модели чаще всего используют *Mesocestoide corti*, который паразитирует у крыс или мышей. *M. corti* тоже имеет две стадии – это личиночная и половозрелая (ленточная).

Basika et al. [53, 54] в 2016 при изучении экспрессии микроРНК были выделены новые *miR-12071*, *miR-2b*, *miR-7a* и *miR-3479b*. Помимо этих микроРНК отмечены гиперэкспрессирующиеся молекулы, характерные для млекопитающих и вышеперечисленных паразитов: *miR-2*, *let-7-5p*, *miR-10-5p*, *miR-71-5p*, *miR-36b*, *miR-125* и *miR-4989-3p*. Однако других, видоспецифичных микроРНК, которые можно использовать в качестве биомаркеров, выявлено не было. Дальнейшая оценка посттранскрипционных микроРНК позволит выяснить механизмы управления паразитохозяйинными отношениями.

Заключение

Таким образом, микроРНК обладают широкой мультитаргетностью. Это выражается в том, что с одной стороны микроРНК может участвовать в регуляции большого количества белок-кодирующих генов, а с другой – структурные гены являются мишенью для многих микроРНК. Учитывая тот факт, что у паразитов встречаются микроРНК, аналогичные синтезирующимся в организме человека, то можно предположить, что микроРНК паразитов будут оказывать влияние на различные физиологические и патологические процессы, происходящие в организме хозяина. Воздействие паразитов на процессы молекулярного синтеза посредством позитивной и негативной регуляции микроРНК могут привести к нарушению пролиферации клеток и их дифференцировки с последующим запуском бластомогенных механизмов, развитием неврологических расстройств, а также служить отягча-

ющим фактором в прогрессии инфекционных заболеваний. Дальнейшая оценка функциональной активности посттранскрипционных микроРНК

позволит выяснить основные механизмы, принимающие участие в регуляции отношений в системе паразит-хозяин.

Литература

1. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004; 116 (2): 281–297.
2. Soifer HS., Rossi JJ., Saetrom P. MicroRNAs in disease and potential therapeutic applications. *Mol Ther*. 2007; 15 (12): 2070–2079.
3. Аушев В. Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением. *Клин. онкогематол*. 2015; 8 (1) : 1–12.
4. Judice C.C., Bourgard C., Ana C.A.V. [et al.] Host-*Apicomplexan Parasites Interactions: A Review of Immunopathological Aspects*. *Front. in Cel. and Infect. Microbiol*. 2016; 6: 1- 9.
5. Zhu L., Liu J., Cheng, G. Role of microRNAs in schistosomes and schistosomiasis. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2014; 4:165.
6. Cai Y., Chen H., Jin L. et al. STAT3-dependent trans activation of miRNA genes following *Toxoplasma gondii* infection in macrophage. *Parasit. Vectors*. 2013; 6, 356.
7. Rodriguez A., Vigorito E., Clare S. et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science*. 2007; 316: 608–611.
8. Niederer F., Trenkmann M., Ospelt C. et al. Down-regulation of microRNA-34a* in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts promotes apoptosis resistance. *Arthritis & Rheumatism*. 2012; 64, 6 : 1771–1779.
9. Шулунина Л.В. Изучение экспрессии микроРНК, модулирующих функциональную активность р53- зависимой системы защиты генома, при формировании отдаленных последствий радиационного воздействия у экспериментальных животных и человека. 2015; 140 с.
10. Naina A., Shweta T., Aloukick K. Singh Micromanagement of Immune System: Role of miRNAs in Helminthic Infections. *Frontiers in Microbiology*. 2017; 8, Art., 586.
11. Хальчицкий С.Е., Комов В.П., Насырова Р.Ф. Нарушения регуляции микроРНК при психических и неврологических расстройствах. *Обзор психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева*. 2014; 23-29.
12. Rong H., Liu T.B., Yang K.J. et al. MicroRNA-134 plasma levels before and after treatment for bipolar mania. *J. Psychiatr. Res*. 2011; 45: 92–95.
13. Eva M. Jimenez-Mateos, Tobias Engel, Paula Merino-Serrais et al. Silencing microRNA-134 produces neuroprotective and prolonged seizure-suppressive effects. *Nature Medicine*. 2012; 18: 1087–1094.
14. Danielle M. Santarelli, Natalie Jane Beveridge, Paul A. Tooney et al. Upregulation of dicer and microRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex brodmann area 46 in schizophrenia January. *Society of Biological Psychiatry*. 2011; 69, 2: 180–187.
15. Eyholzer M., Schmid S., Schardt JA. et al. Complexity of miR-223 regulation by CEBPA in human AML. *Leuk Res*. 2010; 34 (5): 672–6.
16. Stamatopoulos B., Meuleman N., Haibe-Kains B. et al. MicroRNA-29c and microRNA-223 down-regulation has in vivo significance in chronic lymphocytic leukemia and improves disease risk stratification. *Blood*. 2009; 113 (21) : 5237–45.
17. Chiaretti S., Messina M., Tavaloro S. et al. Gene expression profiling identifies a subset of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia with myeloid-like gene features and over-expression of miR-223. *Haematologica*. 2010; 95 (7): 1114–21.
18. Pulikkan JA., Dengler V., Peramangalam PS. et al. Cell-cycle regulator E2F1 and microRNA-223 comprise an autoregulatory negative feedback loop in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010; 115 (9): 1768–78.
19. Liu TY., Chen SU., Kuo SH. et al. E2A-positive gastric MALT lymphoma has weaker plasmacytoid infiltrates and stronger expression of the memory B-cell-associated miR-223: possible correlation with stage and treatment response. *Mod Pathol*. 2010; 23 (11): 1507–17.
20. Fulci V., Scappucci G., Sebastiani GD. et al. miR-223 is overexpressed in T-lymphocytes of patients affected by rheumatoid arthritis. *Hum Immunol*. 2010; 71 (2): 206–11.
21. Wang JF., Yu ML., Yu G. et al. Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2010; 394 (1): 184–8.
22. Yang Zuozhen, Chen Shuang, Luan Xuejing et al. MicroRNA-214 is aberrantly expressed in cervical cancers and inhibits the growth of HeLa cells. *IUBMB Life*. 2009; 61 (11): 1075–82.
23. Zhang Xing J., Ye Hua, Zeng Cheng W. et al. Dysregulation of miR-15a and miR-214 in human pancreatic cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. 2010; 3: 46.
24. Zhao Zhiqiang, Tan Xiaochao, Zhao Ani et al. MicroRNA-214-mediated UBC9 expression in glioma". *BMB Reports*. 2012; 45 (11) : 641–6.
25. Xu M.J., Ai L., Fu J. H. et al. Comparative characterization of microRNAs from the liver flukes *Fasciola gigantica* and *F. hepatica*. *PLoS ONE*. 2013a; 7:e53387.
26. Pak J.H., Kim I.K., Kim S.M. et al. Induction of cancer-related microRNA expression profiling using excretory-secretory products of *Clonorchis sinensis*. *Parasitol. Res*. 2014; 113, 4447–4455.
27. Yan C., Shen L.P., Ma R. et al. Characterization and identification of differentially expressed microRNAs during the process of the peribiliary fibrosis induced by *Clonorchis sinensis*. *Infect. Genet. Evol*. 2016; 43, 321–328.
28. Keiser J., Utzinger, J. Emerging foodborne trematodiasis. *Emerg. Infect. Dis*. 2005; 11, 1507–1514.
29. Sun Y.M., Lin K.Y., Chen Y.Q. Diverse functions of miR-125 family in different cell contexts. *J. Hematol. Oncol*. 2013; 6: 6.
30. Watts R., Ghazlan M., Hughey C.C. et al. Myostatin inhibits proliferation and insulin-stimulated glucose uptake in mouse liver cells. *Biochem. Cell Biol*. 2014; 92: 226–234.
31. Loumaye A., de Barys M., Nachit M. et al. Role of Activin A and myostatin in human cancer cachexia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015; 100: 2030–2038.
32. Wang J., Czech B., Crunk A. et al. Deep small RNA sequencing from the nematode *Ascaris* reveals conservation, functional diversification, and novel developmental profiles. *Genome Res*. 2011; 21: 1462–1477.
33. Jianbin Wang, Benjamin Czech, Amanda Crunk et al. Deep small RNA sequencing from the nematode *Ascaris* reveals conservation, functional diversification, and novel developmental profiles. *Genome Research*. 2011; 21: 1462–1477.
34. Alvarez-Saavedra E., Horvitz H.R. Many families of *C. elegans* microRNAs are not essential for development or viability. *Curr. Biol*. 2010; 20: 367–373.

35. Collette Britton, Alan D. Winter, Victoria Gillan et al. MicroRNAs of parasitic helminths – Identification, characterization and potential as drug targets. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 2014; 4: 85–94.
36. Alvarez-Saavedra, E., Horvitz, H.R. Many families of *C. elegans* microRNAs are not essential for development or viability. *Curr. Biol.* 2010; 20: 367–373.
37. Kato M. Paranjape T., Ullrich R. The mir-34 microRNA is required for the DNA damage response in vivo in *C. elegans* and in vitro in human breast cancer cells. *Oncogene*. 2009; 28 (25): 2419–2424.
38. Murrell K.D. Zoonotic foodborne parasites and their surveillance. *Rev. Sci. Tech.* 2013; 32: 559–569.
39. Murrell K.D., Pozio E. Worldwide occurrence and impact of human trichinellosis, 1986–2009. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17: 2194–2202.
40. Wang X.L., Fu B. Q., Yang S. J. et al. *Trichinella spiralis* - a potential anti-tumor agent. *Vet. Parasitol.* 2009; 159: 249–252.
41. Chen M.X., Ai L., Xu, M.J. et al. Identification and characterization of microRNAs in *Trichinella spiralis* by comparison with *Brugia malayi* and *Caenorhabditis elegans*. *Parasitol. Res.* 2011a; 109: 553–558.
42. Dyavegowda P., Narayanaswamy R. Identification and characterization of conserved miRNAs with its targets mRNA in *Trichinella Spiralis*. *Bioinformatics*. 2016; 12 (5): 279–284.
43. Chen M.X., Ai L., Xu M.J. et al. *Angiostrongylus cantonensis*: identification and characterization of microRNAs in male and female adults. *Exp. Parasitol.* 2011b; 128: 116–120.
44. Chang, S.H., Tang, P., Lai, C.H. et al. Identification and characterisation of microRNAs in young adults of *Angiostrongylus cantonensis* via a deep-sequencing approach. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2013; 108: 699–706.
45. Shaked I., Meerson A., Wolf Y. et al. MicroRNA-132 potentiates cholinergic anti-inflammatory signaling by targeting acetylcholinesterase. *Immunity*, 2009; 965–973.
46. Xie Y.F., Shu R., Jiang, S.Y. et al. MicroRNA-146 inhibits pro-inflammatory cytokine secretion through IL-1 receptor-associated kinase 1 in human gingival fibroblasts. *J. Inflamm.* 2013; 10: 1–9.
47. Fromm B., Worren M.M., Hahn C. et al. Substantial loss of conserved and gain of novel microRNA families in flatworms. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30: 2619–2628.
48. Jin X., Lu L. Su H. et al. Comparative analysis of known miRNAs across platyhelminths. *FEBS J.* 2013; 280: 3944–3951.
49. Cucher M., Macchiaroli N., Kamenetzky L. et al. High-throughput characterization of *Echinococcus* spp. metacystode miRNomes. *Int. J. Parasitol.* 2015; 45: 253–267.
50. Macchiaroli N., Cucher M., Zarowiecki M. et al. MicroRNA profiling in the zoonotic parasite *Echinococcus canadensis* using a high-throughput approach. *Parasit. Vectors*. 2015; 8: 83.
51. Zheng Y., Guo X., He W. et al. Effects of *Echinococcus multilocularis* miR-71 mimics on murine macrophage RAW264.7 cells. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 34: 259–262.
52. Jiang S., Li X., Wang X. et al. MicroRNA profiling of the intestinal tissue of Kazakh sheep after experimental *Echinococcus granulosus* infection, using a high-throughput approach. *Parasite*. 2016; 23: 23.
53. Basika T., Macchiaroli N., Cucher M. et al. Identification and profiling of microRNAs in two developmental stages of the model cestode parasite *Mesocostoides corti*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 2016; 210: 37–49.
54. Boulias K., Horvitz H.R. The *C. elegans* microRNA mir-71 acts in neurons to promote germline-mediated longevity through regulation of DAF-16/FOXO. *Cell Metab.* 2012; 15: 439–450.

Сведения об авторах

Побяржин Вячеслав Войтехович, к.б.н., доцент, докторант кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», тел. моб. 8-029-7110027, e-mail: tulovo22@rambler.ru, 210023, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27.

Пашинская Екатерина Сергеевна, к.б.н., доцент, докторант кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; тел. моб. 8-033-6960036, e-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru, 210023, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27.

Семенов Валерий Михайлович, Заслуженный деятель науки Республики Беларусь, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», тел. моб. 8-033-3460520, e-mail: vmsemenov@mail.ru, 210023, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27.

Поступила 19.12.2018 г.