

Свободная циркулирующая микроРНК как потенциальный диагностический маркер при рассеянном склерозе

Омарова М.А.^{1,2}, Козин М.С.^{1,3}, Бойко А.Н.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), которая омывает всю центральную нервную систему и часто находится в прямом контакте с участком повреждения, может служить ценным источником биомаркеров различных состояний нервной системы. В то же время известно, что микроРНК — малые некодирующие РНК, участвующие в процессе посттранскрипционной регуляции экспрессии белок-кодирующих генов, — присутствуют в ЦСЖ и могут рассматриваться в качестве потенциальных маркеров. В настоящее время в литературе опубликовано несколько исследований, посвященных оценке различий концентрации микроРНК в ЦСЖ больных рассеянным склерозом (РС) и пациентов с другими неврологическими заболеваниями (ДНЗ), а также возможности использования микроРНК в качестве прогностических маркеров для оценки вероятности перехода радиологически и клинически изолированных синдромов (РИС и КИС соответственно) в РС.

Проведен анализ уже имеющихся работ по вопросу возможности использования микроРНК для диагностики РС и прогнозирования его течения.

Поиск статей по теме ассоциации ликворной микроРНК с развитием РС осуществлялся при помощи ресурсов PubMed, Elsevier, Medline, Google Scholar. Для анализа были использованы оригинальные статьи. В каждой статье отбирались данные о микроРНК в ликворе пациентов с РС, КИС и лиц с РИС.

При сравнении содержания микроРНК в ЦСЖ в группах РС и ДНЗ у пациентов с РС выявлено повышение содержания miR-181c, miR-633, miR-150, miR-328, miR-30a-5p, miR-645, miR-922 и снижение — miR-21, miR-199a-3p, miR-191, miR-365, miR-106a, miR-146a; miR-219 в ликворе пациентов с РС отсутствовал. При аналогичном сравнении в группах КИС и ДНЗ у пациентов с КИС отмечено повышение концентрации miR-150; при сравнении между группами пациентов с КИС, у которых впоследствии развился ремиттирующий РС (РРС), и тех, у кого длительное время оставался КИС, получены следующие результаты: для группы КИС—РРС было характерно повышение концентрации miR-922, miR-181c. При сравнении в группах РИС—РС и РИС—РИС в группе РИС—РС (переход за 5 лет наблюдения) отмечалось повышение содержания miR-144-3p, miR-448, miR-653-3p. При сравнении в группах РРС и вторично-прогрессирующего РС у пациентов с РРС отмечено повышение концентрации miR-181c, miR-633. При сравнении в группах РС Gd+ и Gd- группа РС Gd+ характеризовалась более высоким содержанием miR-21, miR-146a/b. При сравнении групп РРС и первично-прогрессирующего РС в группе РРС отмечено повышение уровня let-7b-5p, а при сравнении в группах РРС в стадии обострения и РРС в ремиссии в группе с обострениями отмечено снижение концентрации этой микроРНК, из чего был сделан вывод, что let-7b-5p может являться защитным фактором при РС. Также интересен факт, что терапевтический ответ пациентов с низким содержанием miR-142-3p в ЦСЖ на диметилфумарат был выше, чем у пациентов с высоким уровнем miR-142-3p.

Опубликованные на настоящий момент данные позволяют заключить, что микроРНК действительно может быть перспективным маркером для диагностики и прогнозирования течения РС. Но в данное время эти исследования находятся в зачаточном состоянии. На текущий момент для РС не исследован весь пул микроРНК (miRNome) ЦСЖ, в том числе одновременно с помощью высокопроизводительных методов, в частности методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS). Необходимо расширение пула микроРНК, дальнейшее исследование с использованием более крупных групп пациентов и данных более длительного периода наблюдения.

Ключевые слова: рассеянный склероз; радиологически изолированный синдром; клинически изолированный синдром; цереброспинальная жидкость; ликвор; микроРНК.

Контакты: Максим Сергеевич Козин; kozinmax1992@gmail.com

Для ссылки: Омарова МА, Козин МС, Бойко АН. Свободная циркулирующая микроРНК как потенциальный диагностический маркер при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(Прил. 1):29–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-29-33

*Free circulating miRNA as a potential diagnostic marker in multiple sclerosis (review)*Omarova M.A.^{1,2}, Kozin M.S.^{1,3}, Boyko A.N.^{1,2}¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow; ³National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia;³15A, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552, Russia

Cerebrospinal fluid (CSF), which bathes the entire central nervous system and is often in direct contact with the site of injury, can serve as a valuable source of biomarkers for various conditions of the nervous system. At the same time, miRNAs, small noncoding RNAs involved in post-transcriptional regulation of the expression of protein coding genes, are known to be present in CSF and can be considered as potential markers. Currently, in the literature several studies have been published on the assessment of differences in the concentration of miRNAs in the CSF of patients with multiple sclerosis (MS) and patients with other neurological diseases (OND), as well as the possibility of using miRNAs as prognostic markers to assess the likelihood of transition from radiologically and clinically isolated syndromes (RIS and CIS respectively) to MS. An analysis of the existing works on the possibility of using miRNAs for the diagnosis of MS and the prediction of its course was carried out. The search for articles on the association of CSF microRNA with the development of MS was carried out using PubMed, Elsevier, Medline, Google Scholar resources. The original articles were used for the analysis. In each article, data on miRNAs in the CSF of patients with MS, CIS, and individuals with RIS were selected.

When comparing the content of microRNA in CSF in the MS and OND groups, in patients with MS was found an increase in the content of miR-181c, miR-633, miR-150, miR-328, miR-30a-5p, miR-645, miR-922 and a decrease in miR-21, miR-199a-3p, miR-191, miR-365, miR-106a, miR-146a; miR-219 was absent in the CSF of patients with MS. In a similar comparison in the CIS and OND groups, patients with CIS showed an increase in the concentration of miR-150; when compared between groups of patients with CIS who subsequently developed RMS – remitting multiple sclerosis, and those who had CIS for a long time, the following results were obtained: for the CIS-RMS group, an increase in the concentration of miR-922, miR-181c was characteristic. When compared in the RIS-MS and RIS-RIS groups, in the RIS-MS group (transition over 5 years of observation), an increase in the content of miR-144-3p, miR-448, miR-653-3p was noted. When compared in the groups of RMS and secondary progressive multiple sclerosis, patients with RMS showed an increase in the concentration of miR-181c, miR-633. When compared in the MS Gd+ and Gd- groups, the MS Gd+ group was characterized by a higher content of miR-21, miR-146a/b. When comparing the groups of RMS and primary progressive multiple sclerosis an increase in the level of let-7b-5p was noted in the RMS group, and when compared in the groups of RMS in the acute stage and RMS in remission, a decrease in the concentration of this miRNA was noted in the group with exacerbations, from which it was concluded that let-7b-5p may be a protective factor in MS. Also of interest is the fact that the therapeutic response of patients with low levels of miR-142-3p in CSF to dimethyl fumarate was higher than in patients with high levels of miR-142-3p.

The data published so far allow us to conclude that miRNA can indeed be a promising marker for diagnosing and predicting the course of MS. However, these studies are currently in their infancy. At the moment, the entire pool of CSF microRNAs (miRNome) has not been studied for MS, including simultaneously using high-throughput methods, in particular the next generation sequencing (NGS) method. It is necessary to expand the microRNA pool, and further study of the subject using larger groups of patients and data from a longer follow-up period.

Keywords: multiple sclerosis; radiologically isolated syndrome; clinically isolated syndrome; cerebrospinal fluid; liquor; miRNA.

Contact: Maxim Sergeevich Kozin; kozinmax1992@gmail.com

For reference: Omarova MA, Kozin MS, Boyko AN. Free circulating miRNA as a potential diagnostic marker in multiple sclerosis (review). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(Suppl 1):29–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1S-29-33

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое является одной из самых частых неврологических причин инвалидизации среди лиц молодого и среднего возраста [1]. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению распространенности заболевания: так, в 2016 г. в мире было зарегистрировано более 2 млн случаев РС, что на 10% больше, чем в 1990 г. [2].

Течение РС характеризуется выраженной клинической гетерогенностью. В большинстве случаев у больных наблюдается ремиттирующий вариант РС (РРС), характеризующийся сменой периодов обострения и ремиссии [3]. Однако у 10–15% пациентов непрерывное нарастание неврологического дефицита наблюдается с самого начала болезни – первично-прогрессирующий вариант РС (ППРС)

[4]. Без своевременной эффективной медикаментозной терапии почти у 50% пациентов с РРС в течение 10 лет от манифестации заболевания и еще у 30–40% больных в течение последующих 20 лет развивается вторично-прогрессирующий вариант РС (ВПРС), при котором происходит непрерывное нарастание неврологического дефицита независимо от обострений [5]. Также необходимо упомянуть о радиологически и клинически изолированных синдромах (РИС и КИС соответственно); оба состояния зачастую предшествуют РС, но не всегда переходят в него. При современном уровне развития медицины правильная оценка состояния пациента и своевременное начало лечения препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), позволяют сдерживать прогрессирование заболевания, что помогает больным существенно дольше вести активную жизнь. Принципиаль-

ной задачей становится поиск новых маркеров для диагностики и прогнозирования течения заболевания.

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), которая омывает всю ЦНС и часто находится в прямом контакте с участком повреждения, может служить ценным источником биомаркеров различных состояний нервной системы, а микроРНК — малые некодирующие РНК, участвующие в процессе посттранскрипционной регуляции экспрессии белок-кодирующих генов, — потенциально могут рассматриваться в качестве таких маркеров. Уже неоднократно показано, что микроРНК, присутствующие в биологических жидкостях, могут быть полезны в качестве биомаркеров при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, опухолях ЦНС. Для РС в литературе также представлено несколько работ, исследующих концентрации микроРНК в ЦСЖ в сравнении с другими воспалительными и невоспалительными неврологическими заболеваниями, а также на разных этапах развития патологического процесса. Особый интерес представляют работы, посвященные возможности использования микроРНК в качестве маркеров перехода РИС и КИС в клинически достоверный РС.

Целью данного обзора стал анализ уже имеющихся работ по вопросу возможности использования микроРНК для диагностики РС и прогнозирования его течения.

Поиск статей по теме ассоциации ликворной микроРНК с развитием РС осуществлялся при помощи ресурсов PubMed, Elsevier, Medline, Google Scholar. Поиск в данных базах осуществлялся с использованием следующих ключевых слов и комбинаций: рассеянный склероз и циркулирующие микроРНК; исследование микроРНК ликвора. Для анализа были использованы оригинальные статьи, из общего числа найденных статей были исключены обзорные и неанглоязычные статьи. В каждой статье отбирались данные по полученным микроРНК в ликворе пациентов с РС, КИС и лиц с РИС.

В настоящее время опубликовано десять оригинальных работ, посвященных исследованию изменений концентрации свободной циркулирующей микроРНК в ЦСЖ больных РС, КИС и лиц с РИС. Все эти исследования можно разделить на три категории: 1) исследования, в которых проводится сравнение концентрации нескольких микроРНК в ЦСЖ больных РС и пациентов с другими неврологическими заболеваниями (ДНЗ); 2) работы, в которых микроРНК рассматривается в качестве прогностического маркера для перехода РИС в РС, КИС в РС и ожидаемого ответа на лечение диметилфумаратом (ДМФ); 3) исследования, в которых сравнивалась концентрация микроРНК в ЦСЖ у больных РС с разными вариантами клинического течения.

В таблице суммированы результаты этих исследований.

А. Haghighi и соавт. [6] в работе 2020 г. сравнивали содержание 380 микроРНК в составе miRNome microRNA Profilers QuantiMir Human PCR array между ЦСЖ больных РС и ЦСЖ группы пациентов, страдающих от 19 ДНЗ. Были показаны статистически значимые различия в концентрации для miR-922, miR-181c и miR-633 между ЦСЖ больных РС и группы больных ДНЗ. Также была показана разница в концентрации miR-181c и miR-633 при РРС и ВПРС.

В работе Р. Bergman и соавт. [7] при сравнении концентрации микроРНК между совокупной группой, включающей больных РС и с КИС, против группы, включающей

больных с ДНЗ (воспалительными и невоспалительными), было показано, что для больных РС и с КИС характерна повышенная концентрация miR-150 в ЦСЖ.

Е. Quintana и соавт. [8] в своем исследовании воспроизвели повышение содержания miR-150 в ЦСЖ больных РС. Наряду с miR-150 в этой работе выявлено увеличение концентрации miR-328, miR-30a-5p и miR-645, а также снижение miR-21, miR-199a-3p, miR-191, miR-365, miR-106a и miR-146a.

В работе S. Kramer и соавт. [9] проведена попытка валидации результатов А. Haghighi и соавт. [6]. Концентрации miR-181c, miR-633 и miR-922 были проанализированы в ликворе 218 пациентов с РС и 211 пациентов с ДНЗ. Подтверждено повышение концентрации miR-181c и miR-633 в ЦСЖ пациентов с РС. Использование этих микроРНК для построения классификатора дало чувствительность 62% и специфичность 89% для дифференцировки РС от ДНЗ, т. е. miR-181c и miR-633, полученные из ликвора, позволяют отличать пациентов с РС от пациентов с ДНЗ. Результаты А. Haghighi и соавт. в отношении miR-922 воспроизвести не удалось.

В исследовании I.B. Bruinsma и соавт. [10] определяли содержание miR-219 в ЦСЖ больных РС и лиц контрольной группы; miR-219 была выбрана для исследования в связи с тем, что она является фактором, необходимым для дифференцировки клеток-предшественников в зрелые миелинообразующие клетки (фактор ремиелинизации). В работе показано отсутствие этой микроРНК на детектируемом уровне в ЦСЖ пациентов с РС.

Ј. Ahlbrecht и соавт. [11] исследовали связь между miR-181c, miR-633 и miR-922 и переходом КИС в РРС. Авторы сравнили концентрации этих микроРНК в ЦСЖ и сыворотке крови у пациентов с КИС с переходом в РРС (КИС—РРС) и без перехода в РРС (КИС—КИС) в течение 1 года. По результатам исследования, у 30 из 58 пациентов развился РРС. Концентрации miR-922 в ЦСЖ, miR-922 в сыворотке и miR-181c в ЦСЖ были значительно выше в группе КИС—РРС по сравнению с группой КИС—КИС.

В исследовании 2020 г. М. Munoz-San Martin и соавт. [12] оценивали содержание 216 микроРНК у 15 пациентов с РИС с целью прогнозирования перехода последнего в РС через 5 лет наблюдения и обнаружили специфический профиль дерегуляции циркулирующих микроРНК. Концентрации в ЦСЖ miR-144-3p, miR-448 и miR-653-3p были ниже у пациентов, у которых за 5 лет наблюдения развился РС.

Е. De Vito и соавт. [13] провели анализ концентрации miR-142-3p в ЦСЖ 151 пациента с РС и обнаружили положительную корреляцию между уровнями miR-142-3p в ЦСЖ и клиническим прогрессированием заболевания. Также было показано, что терапевтический ответ на ДМФ у пациентов с «низким уровнем miR-142-3p» был выше, чем у пациентов с «высоким уровнем miR-142-3p». Авторы сделали вывод, что miR-142-3p является потенциальным негативным прогностическим маркером ЦСЖ при РС и может влиять на эффективность терапии ДМФ.

М. Munoz-San Martin и соавт. [14] в 2019 г. предприняли попытку исследовать микроРНК в ЦСЖ больных РС в качестве маркера активности заболевания. При сравнении концентраций в ликворе 28 микроРНК между группами больных РС с очагами, накапливающими контрастное вещество, и пациентов без накопления в очагах

Результаты опубликованных в настоящее время исследований микроРНК в ЦСЖ пациентов с РС
Results of currently published studies about miRNA in the CSF of MS patients

Источник	Исследованные группы пациентов	Группа сравнения	Полученные результаты
Сравнение концентрации микроРНК между пациентами с РС и ДНЗ			
A. Haghighi и соавт. (2012) [6]	РС	ДНЗ	miR-922 ↑ miR-181c ↑ miR-633 ↑
P. Bergman и соавт. (2016) [7]	РС КИС	ДНЗ ДНЗ	miR-150 ↑ miR-150 ↑
E. Quintana и соавт. (2017) [8]	РС	ДНЗ	miR-150 ↑ miR-328 ↑ miR-30a-5p ↑ miR-645 ↑ miR-21 ↓ miR-199a-3p ↓ miR-191 ↓ miR-365 ↓ miR-106a ↓ miR-146a ↓
S. Kramer и соавт. (2019) [9]	РС	ДНЗ	miR-181c ↑ miR-633 ↑ Повышение концентрации miR-922 у больных РС, полученное в исследовании [6], не было подтверждено
I.B. Bruinsma и соавт. (2020) [10]	РС	ДНЗ	Отсутствие miR-219 в ЦСЖ у пациентов с РС

Исследование концентрации микроРНК в ЦСЖ в качестве прогностического маркера

J. Ahlbrecht и соавт. (2016) [11]	КИС–РРС	КИС–КИС	miR-922 ↑ miR-181c ↑
M. Munoz-San Martin и соавт. (2020) [12]	РИС–РС	РИС–РИС	miR-144-3p ↑ miR-448 ↑ miR-653-3p ↑
F. De Vito и соавт. (2022) [13]	РС прогрессирующие варианты	РС	Повышение содержания miR-142-3p в ЦСЖ пациентов с прогрессирующими вариантами РС; терапевтический ответ пациентов с «низким уровнем miR-142-3p» на ДМФ был выше, чем у пациентов с «высоким уровнем miR-142-3p»

Сравнение концентрации микроРНК в ЦСЖ у больных РС с разными вариантами клинического течения

A. Haghighi и соавт. (2012) [6]	РРС	ВПРС	miR-181c ↑ miR-633 ↑
M. Munoz-San Martin и соавт. (2019) [14]	РС Gd+	РС Gd-	miR-21 ↑ miR-146a/b ↑
G. Mandolesi и соавт. (2021) [15]	РРС РРС обострение	ППРС РРС ремиссия	let-7b-5p ↑ let-7b-5p ↓

Примечания. ↑ — повышение содержания данной микроРНК в ЦСЖ исследованной группы пациентов по отношению к группе сравнения; ↓ — снижение содержания данной микроРНК в ЦСЖ исследованной группы пациентов по отношению к группе сравнения. РС Gd+ — пациенты с РС с контраст-позитивными очагами на МРТ; РС Gd- — пациенты с РС с контраст-негативными очагами на МРТ.

контрастного вещества обнаружено, что для первых характерно стабильное повышение концентраций miR-21 и miR-146a/b.

G. Mandolesi и соавт. [15] сравнивали уровень микроРНК let-7b-5p в ликворе пациентов с РС: сравнивались группы пациентов с РРС и ППРС, а также пациентов в стадии обострения и с ремиссией. Уровень let-7b-5p в ЦСЖ был

значительно ниже у пациентов с ППРС по сравнению с пациентами с РРС, а также в фазу обострения при РРС, в сравнении с ремиссией. Предполагают, что let-7b-5p является защитным фактором при РС — как при нейровоспалении, так и с точки зрения нейродегенерации и инвалидизации.

Как видно из приведенных данных, в последние годы уделяется большое внимание идентификации микроРНК в

биологических жидкостях для диагностики и прогнозирования РС, но исследования в данном направлении все еще находятся в зачаточном состоянии.

Практически все приведенные исследования выполнены с использованием одного и того же набора методов. На первом этапе авторы на ограниченной выборке искали микроРНК с измененной концентрацией в ЦСЖ при помощи «чипов низкой плотности», на втором этапе на расширенной выборке проводилась валидация результатов методами количественной ПЦР. Таким образом, разнообразие исследованных микроРНК весьма ограничено. На текущий момент для РС не опубликовано ни одной работы, в которой весь пул микроРНК (miRNome) в ЦСЖ исследовался одновременно с помощью высокопроизводительных методов, в частности методом секве-

нирования нового поколения (next generation sequencing, NGS).

Суммируя данные опубликованных работ, мы имеем основания предположить, что микроРНК действительно может быть перспективным маркером для диагностики и прогнозирования течения РС. Несомненно, необходимы расширение пула исследованных микроРНК, дальнейшая проверка уже имеющихся в литературе данных, проведение исследований с использованием более крупных групп пациентов и данных более длительного периода наблюдения.

Отдельным направлением исследований должно стать выяснение биологической функции наблюдаемых изменений. Необходимо проведение биоинформатического анализа сетей молекулярных взаимодействий, в которые вовлечены белковые продукты генов-мишеней найденных микроРНК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Beer S, Khan F, Kesselring J. Rehabilitation in multiple sclerosis: an overview. *J Neurol*. 2012 Sep;259(9):1994–2008. doi: 10.1007/s00415-012-6577-4. Epub 2012 Jul 8.
- GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Mar;18(3):269–85. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5
- Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology*. 2021 Aug 24;97(8):378–88. doi: 10.1212/WNL.00000000000012323. Epub 2021 Jun 4.
- Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Dec 8;73(23):1996–2002. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c5b47f
- Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H; UBC MS Clinic Neurologists. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Sep;81(9):1039–43. doi: 10.1136/jnnp.2010.208173. Epub 2010 Jul 16.
- Haghikia A, Haghikia A, Hellwig K, et al. Regulated microRNAs in the CSF of patients with multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology*. 2012 Nov 27;79(22):2166–70. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182759621. Epub 2012 Oct 17.
- Bergman P, Piket E, Khademi M, et al. Circulating miR-150 in CSF is a novel candidate biomarker for multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Apr 20;3(3):e219. doi: 10.1212/NXI.0000000000000219. eCollection 2016 Jun.
- Quintana E, Ortega FJ, Robles-Cedeno R, et al. miRNAs in cerebrospinal fluid identify patients with MS and specifically those with lipid-specific oligoclonal IgM bands. *Mult Scler*. 2017 Nov;23(13):1716–26. doi: 10.1177/1352458516684213. Epub 2017 Jan 9.
- Kramer S, Haghikia A, Bang C, et al. Elevated levels of miR-181c and miR-633 in the CSF of patients with MS: A validation study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Oct 1;6(6):e623. doi: 10.1212/NXI.0000000000000623. Print 2019 Nov.
- Bruinsma IB, van Dijk M, Bridel C, et al. Regulator of oligodendrocyte maturation, miR-219, a potential biomarker for MS. *J Neuroinflammation*. 2017 Dec 4;14(1):235. doi: 10.1186/s12974-017-1006-3
- Ahlbrecht J, Martino F, Pul R, et al. Deregulation of microRNA-181c in cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome is associated with early conversion to relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Aug;22(9):1202–14. doi: 10.1177/1352458515613641. Epub 2015 Oct 22.
- Munoz-San Martin M, Torras S, Robles-Cedeno R, et al. Epigenomics. Radiologically isolated syndrome: targeting miRNAs as prognostic biomarkers. *Epigenomics*. 2020 Dec;12(23):2065–76. doi: 10.2217/epi-2020-0172. Epub 2020 Dec 8.
- De Vito F, Musella A, Fresegna D, et al. MiR-142-3p regulates synaptopathy-driven disease progression in multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2022 Feb;48(2):e12765. doi: 10.1111/nan.12765. Epub 2021 Oct 6.
- Munoz-San Martin M, Reverter G, Robles-Cedeno R, et al. Analysis of miRNA signatures in CSF identifies upregulation of miR-21 and miR-146a/b in patients with multiple sclerosis and active lesions. *J Neuroinflammation*. 2019 Nov 14;16(1):220. doi: 10.1186/s12974-019-1590-5
- Mandolesi G, Rizzo FR, Balletta S, et al. The microRNA let-7b-5p Is Negatively Associated with Inflammation and Disease Severity in Multiple Sclerosis. *Cells*. 2021 Feb 5;10(2):330. doi: 10.3390/cells10020330

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.03.2022/17.05.2022/18.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме Российского научного фонда № 22-15-00284. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work received budget financing within Russian Science Foundation state task № 22-15-00284. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Омарова М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6744-2191>

Козин М.С. <https://orcid.org/0000-0001-6587-1243>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>