

# Различие профилей микроРНК в цереброспинальной жидкости пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом и пациентов с другими неврологическими заболеваниями



Омарова М.А.<sup>1,2</sup>, Козин М.С.<sup>1,3</sup>, Бойко А.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский институт им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; <sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва  
<sup>1</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>2</sup>Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;  
<sup>3</sup>Россия, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15А

**Цель исследования** — сравнение профилей микроРНК в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС) в стадии ремиссии и пациентов с другими неврологическими заболеваниями.

**Материал и методы.** В исследование включены восемь пациентов с РРС в стадии ремиссии (четыре мужчины и четыре женщины) и восемь пациентов с другими неврологическими заболеваниями (четыре мужчины и четыре женщины). Проведено сравнение профилей микроРНК в ликворе между исследуемыми группами пациентов. Профилирование выполняли методом секвенирования малых РНК на приборе MGISEQ-200. Анализ различий уровня микроРНК осуществляли при помощи пакета DESeq2 для языка программирования R. Для микроРНК, содержание которых в ЦСЖ различалось между исследуемыми группами пациентов, при помощи веб-сервиса miRNet была построена сеть взаимодействий с их генами-мишенями. Среди всего набора мишеней были выделены общие; для полученного набора мишеней проведен анализ перепредставленности в наборах генов, аннотированных в базе KEGG.

**Результаты.** Уровень 30 микроРНК значимо ( $\text{adj} < 0,05$ ;  $|\log_2 \text{FC}| > 1$ ) различался в исследуемых группах пациентов; концентрация 13 микроРНК была выше, а 17 — ниже в ликворе пациентов с рассеянным склерозом (РС). Поиск общих мишеней этих микроРНК позволил выделить восемь белок-кодирующих генов, каждый из которых является мишенью не менее чем пяти микроРНК из выделенного набора: MIDN, MDM2, CDKN1A, TMEM184B, TAOK1, HNRNPA, NFIC и ZNF460.

**Заключение.** Профили микроРНК в ЦСЖ отличают пациентов с РС от пациентов с другими неврологическими заболеваниями. Возможность использовать изменения концентрации выявленных микроРНК в ликворе в качестве диагностического маркера РС требует подтверждения на независимых выборках.

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

**Контакты:** Мадина Алиевна Омарова; [omarova.neurology@mail.ru](mailto:omarova.neurology@mail.ru)

**Для ссылки:** Омарова МА, Козин МС, Бойко АН. Различие профилей микроРНК в цереброспинальной жидкости пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом и пациентов с другими неврологическими заболеваниями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(2):49–54. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-49-54

**Differences in cerebrospinal fluid microRNA profiles in patients with remitting multiple sclerosis and patients with other neurological diseases**  
Omarova M.A.<sup>1,2</sup>, Kozin M.S.<sup>1,3</sup>, Boyko A.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow;

<sup>3</sup>E.I. Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>1, Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117513, Russia; <sup>3</sup>15A, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552, Russia

**Objective:** to compare microRNA profiles in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with remitting multiple sclerosis (RMS) in remission and patients with other neurological diseases.

**Material and methods.** Eight patients with RMS in remission (4 males and 4 females) and 8 patients with other neurological diseases (4 males and 4 females) were included in the study. We compared the microRNA profiles in the CSF of the patients in the two study groups. Profiling was performed by sequencing small RNAs with the MGISEQ-200 device. The differences in microRNA levels were analyzed using the DESeq2 package for the R programming language. For microRNAs whose levels in CSF differed between the analyzed patient groups, a network of interactions with their target genes was created using the miRNet web service. Common targets were identified from the whole set of targets; for the resulting set of targets, an overrepresentation analysis of the pathways annotated in the KEGG database was performed.

**Results.** The level of 30 microRNAs differed significantly ( $p < 0.05$ ;  $|\log_2 FC| > 1$ ) in the analyzed patient groups, the concentration of 13 microRNAs was higher and of 17 – lower in the CSF of patients with multiple sclerosis (MS). The search for common targets of these microRNAs allowed us to identify 8 protein-coding genes, each of which is a target of at least 5 microRNAs from the selected group: MIDN, MDM2, CDKN1A, TMEM184B, TAOK1, HNRNPA, NFIC and ZNF460.

**Conclusion.** MicroRNA profiles in CSF distinguish patients with MS from patients with other neurological diseases. The possibility of using changes in the concentration of detected microRNAs in CSF as a diagnostic marker for MS needs to be confirmed in independent samples.

**Keywords:** multiple sclerosis; radiologically isolated syndrome; clinically isolated syndrome; cerebrospinal fluid; microRNA.

**Contact:** Madina Alievna Omarova; [omarova.neurology@mail.ru](mailto:omarova.neurology@mail.ru)

**For reference:** Omarova MA, Kozin MS, Boyko AN. Differences in cerebrospinal fluid microRNA profiles in patients with remitting multiple sclerosis and patients with other neurological diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2025;17(2):49–54. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-2-49-54

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое заболевание центральной нервной системы, при котором на нее воздействует иммунная система, вызывая нейровоспаление и запуская нейродегенеративные повреждения. Среди неврологических причин инвалидности у лиц молодого и среднего возраста РС занимает одно из ведущих мест [1]. В последние годы отмечается рост числа случаев этого заболевания: в 2016 г. в мире насчитывалось свыше 2 млн пациентов с РС, что на 10% больше уровня 1990 г. [2].

РС может протекать в разных формах, что обусловлено клинической разнородностью заболевания. Наиболее часто встречается ремиттирующий РС (РРС), характеризующийся чередованием обострений и периодов ремиссии [3]. Однако у 10–15% пациентов болезнь с самого начала протекает в виде непрерывного нарастания неврологического дефицита – это первично-прогрессирующий РС [4]. При отсутствии адекватной медикаментозной терапии у 50% пациентов с РРС в течение 10–15 лет от начала заболевания (а еще у 30–40% – в следующие 20 лет) развивается вторично-прогрессирующий РС, при котором наблюдается устойчивое ухудшение состояния [5]. Следует также упомянуть о клинически и радиологически изолированных синдромах, которые могут предшествовать РС, но не всегда переходят в него. Своевременное использование препаратов, изменяющих течение РС, позволяют замедлить развитие болезни и продлить активную жизнь пациентов.

Течение РС определяется взаимодействием факторов окружающей среды и генетической предрасположенности, в том числе посредством эпигенетических механизмов [6]. Одним из таких механизмов являются микроРНК – малые одноцепочечные некодирующие РНК, зрелая и биологически активная форма которых состоит из 18–25 нуклеотидов [7]. МикроРНК осуществляют посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов [8]. Большинство микроРНК находятся внутри клеток, но они могут высвободиться и циркулировать в различных биологических жидкостях, таких как плазма, сыворотка, моча или цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), где они остаются стабильными даже в очень жестких условиях, таких как многочисленные циклы замораживания-размораживания, экстремальные значения pH или обработка РНКазой [9, 10].

Исследование нарушений регуляции микроРНК может дать новое представление о развитии патологического процесса, помочь в поиске терапевтических мишеней, а также биомаркеров активности РС. ЦСЖ напрямую

взаимодействует с внеклеточным пространством мозга и, таким образом, может лучше отражать уровень его повреждения [11]. В настоящее время в литературе представлено несколько работ, посвященных исследованию профилей микроРНК в ЦСЖ пациентов с РС. Выявлен ряд микроРНК, концентрация которых изменяется у пациентов с РС [12], однако, за исключением исследования Г.Ю. Железняковой и соавт. [13], в этих работах не использовались высокопроизводительные методы, такие как секвенирование нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS), и исследовался ограниченный набор микроРНК.

**Целью** исследования было сравнение профилей микроРНК в ЦСЖ пациентов с РРС в стадии ремиссии и пациентов с другими неврологическими заболеваниями методом секвенирования микроРНК.

**Материал и методы.** В исследование включены восемь неродственных индивидов (четыре мужчины и четыре женщины), которым в соответствии с критериями Макдональда 2017 г. был установлен диагноз РС. В контрольную группу вошли также восемь пациентов (четыре мужчины и четыре женщины) с невоспалительными заболеваниями нервной системы (НЗНС). Клинические и демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Набор пациентов для исследования и наблюдение за пациентами осуществлялись в ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва).

Пациенты с РС проходили неврологический осмотр с оценкой степени инвалидизации по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Всем участникам проводили МРТ-исследование с магнитным полем 1,5 Тл. Протокол был одинаковым для всех пациентов, он включал последовательность режимов FLAIR, T1, T2, SWAN, DWI и STIR. Всем участникам исследования выполняли люмбальную пункцию. Для обнаружения олигоклональных антител ЦСЖ и сыворотку анализировали с использованием изоэлектрического фокусирования и иммунофиксации. Результаты интерпретировали в соответствии с Международным консенсусом по обнаружению олигоклональных IgG [14].

Все участники подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России.

У всех пациентов с РС была наиболее распространенная его форма – РРС. Пациенты ранее и на момент начала исследования не получали терапию препаратами, изменяющими течение РС.

**Выделение РНК.** ЦСЖ пациентов собирали в стерильные пробирки без наполнителя методом люмбальной пункции. Для очистки от дедрикса образцы центрифугировали в течение 10 мин при 400 g и 4 °С, после чего с помощью стерильной пипетки супернатант переносился в стерильные пробирки. Образцы замораживали при температуре -80 °С и хранили до выделения РНК. Тотальную РНК, содержащую фракцию микроРНК, выделяли при помощи наборов miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit – microRNA Isolation (Qiagen, Германия) согласно протоколу производителя.

**Секвенирование РНК и анализ данных.** Подготовка библиотек малых РНК проводилась с помощью набора MGIEasy Small RNA Library Prep Kit (MGI Tech Co., Китай) в соответствии с инструкциями производителя. Секвенирование проводилось на приборе DNBSEQ-G400. Контроль качества сырых прочтений (ридов), полученных в ходе секвенирования, проводился при помощи программного обеспечения (ПО) FastQC версии 0.11.9. Чтения низкого качества фильтровались при помощи ПО SOAPluke версии 2.1.8 и были исключены из дальнейшего анализа. Риды выравнивались на базу данных последовательностей зрелых микроРНК miRBase (Release 22.1) [15]. Выравнивание проводилось при помощи ПО Bowtie1 версии 1.3.1. Подсчет числа ридов, выравнивающихся на последовательность отдельной микроРНК, производился при помощи функции idxstats ПО Samtools. Для анализа дифференциальной экспрессии использовался пакет DESeq2 языка R версии 1.32.0. Величина изменения экспрессии представлялась в формате логарифма кратности изменения (Fold change, FC).

**Статистический анализ.** Значимость различий клинических и демографических показателей между группами оценивали при помощи U-критерия Манна–Уитни. При анализе дифференциальной экспрессии с помощью DESeq2 значимыми считали различия, характеризующиеся значением  $p < 0,05$  и отношением уровней экспрессии  $> 2$ . Для учета проблемы множественных сравнений использовали поправку Бенджамини–Хохберга. Дополнительным условием при отборе значимых микроРНК было отличное от нуля количество ридов, выравнивающихся на последовательность этой микроРНК, в семи из восьми образцов от пациентов с РС для микроРНК с повышенной экспрессией и отличное от нуля количество ридов, выравнивающихся на последовательность этой микроРНК, в семи из восьми образцов от пациентов с НЗНС для микроРНК с пониженной экспрессией.

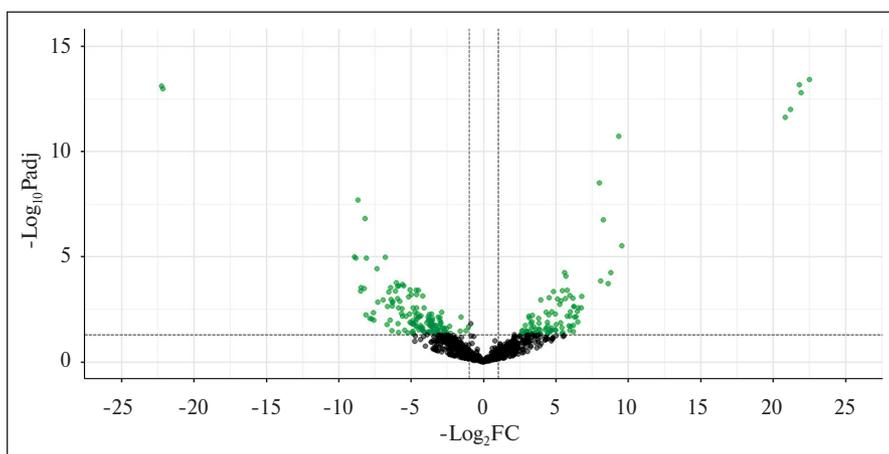
**Биоинформатический анализ данных.** При помощи веб-сервиса базы данных miRNet версии 2.0 [16] строили сеть взаимодействия микроРНК

и их мишеней. Для выделения общих мишеней исследуемых микроРНК из полученного графа были удалены вер-

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики пациентов  
Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients

Характеристика	Пациенты с РРС	Пациенты с НЗНС
Число пациентов	8	8
Возраст, годы, $M \pm SD^*$	29,16 $\pm$ 8,80	53,38 $\pm$ 15,82
Отношение мужчины/женщины	4/4	4/4
Олигоклональные IgG присутствуют в ЦСЖ, но не в плазме (II тип синтеза), число пациентов	7	–
Оценка по EDSS, баллы, $M \pm SD$	1,93 $\pm$ 1,50	–
Состав исследуемых групп, число пациентов:		
РРС	8	–
энцефалополиневропатия	–	1
смешанного генеза	–	–
цереброваскулярная болезнь	–	1
миопатия неуточненная	–	1
дорсопатия	–	2
нормотензивная гидроцефалия	–	1
болезнь двигательного нейрона	–	1
хроническая ишемия головного мозга	–	1

**Примечание.**  $M \pm SD$  – среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. \* –  $p = 0,0028$  в U-тесте.



**Рис. 1.** Различия профилей микроРНК в ЦСЖ пациентов с РС и пациентов с НЗНС (представлено в виде Volcano-plot). Зеленым отмечены микроРНК, содержание которых значимо ( $padj < 0,05$ ) отличается более чем в 2 раза (Fold change, FC;  $-1 < \log_2 FC > 1$ )

**Fig. 1.** The difference in microRNA profiles in the CSF of patients with MS and patients with NDNS (shown in the form of Volcano plot). In green marked microRNA whose content differs significantly ( $padj < 0.05$ ) by more than twofold (Fold change, FC;  $-1 < \log_2 FC > 1$ )

<sup>1</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

шины генов-мишеней со значением степени (Degree) <5. Для набора оставшихся мишеней при помощи гипергеометрического теста проведен анализ перепредставленности в наборах генов, аннотированных в базе KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes).

**Результаты.** На базе ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России проведено клиническое обследование восьми пациентов с РС и восьми пациентов с НЗНС. Группы совпадали по соотношению мужчин и женщин. У семи из восьми пациентов с РС выявлено наличие олигоклональных IgG в ЦСЖ, но не в плазме (II тип синтеза в соответствии с [14]), что является одним из дополнительных критериев РС (заменяет критерий диссеминации во времени Макдональда 2017 г.). В группе пациентов с НЗНС олигоклональных IgG в ЦСЖ не выявлено ни у кого. Различие в возрасте исследуемых групп пациентов с РС и пациентов с НЗНС было статистически значимым ( $p=0,0028$ ).

Проведено сравнение профилей микроРНК в ЦСЖ между группами пациентов с РС и пациентов с НЗНС. Изменение уровня 74 микроРНК значимо различалось в сравниваемых группах пациентов и удовлетворяло условию ( $\text{padj} < 0,05; |\log_2\text{FC}| > 1$ )<sup>2</sup> (рис. 1).

Среди них для 30 микроРНК отличное от нуля количество ридов присутствовало по меньшей мере в семи из восьми образцов от пациентов с РС или с НЗНС. У пациентов с РС содержание 13 микроРНК было выше, а 17 – ниже, чем у пациентов с НЗНС (табл. 2). Логарифм кратности изменения экспрессии,  $\log_2\text{FC}$ , для этих генов лежит в диапазоне от -8,7 до 9,3.

При помощи веб-сервиса базы данных miRNet версии 2.0 построена сеть взаимодействий выявленных микроРНК и их генов-мишеней. Для поиска общих мишеней исследуемых микроРНК из сети удалены вершины с менее чем пятью связями, т. е. гены, которые регулируются менее чем пятью микроРНК. Результирующая сеть содержала восемь белок-кодирующих генов: *MIDN*, *MDM2*, *CDKN1A*, *TMEM184B*, *TAOK1*, *HNRNPA*, *NFIC* и *ZNF460* (рис. 2).

Для полученного списка генов проведен анализ перепредставленности компонентами наборов, аннотированных в базе KEGG. Компоненты 12 наборов KEGG значимо перепредставлены в полученном списке генов (табл. 3).

**Обсуждение.** В литературе представлено более 10 работ, посвященных исследованию изменений концентрации микроРНК в ЦСЖ пациентов с РС. Для ряда микроРНК уже показано изменение концентрации в ЦСЖ для больных РС [12], включая относительно редкую форму – первично-прогрессирующий РС [17]. Выявлены микроРНК, повышенное содержание которых в ЦСЖ свидетельствует о скором переходе клинически изолированного синдрома в РРС [18] или радиологически изолированного синдрома в РРС [19], а также микроРНК, концентрация которых увеличивается у пациентов с РС с контраст-позитивными очагами [20].

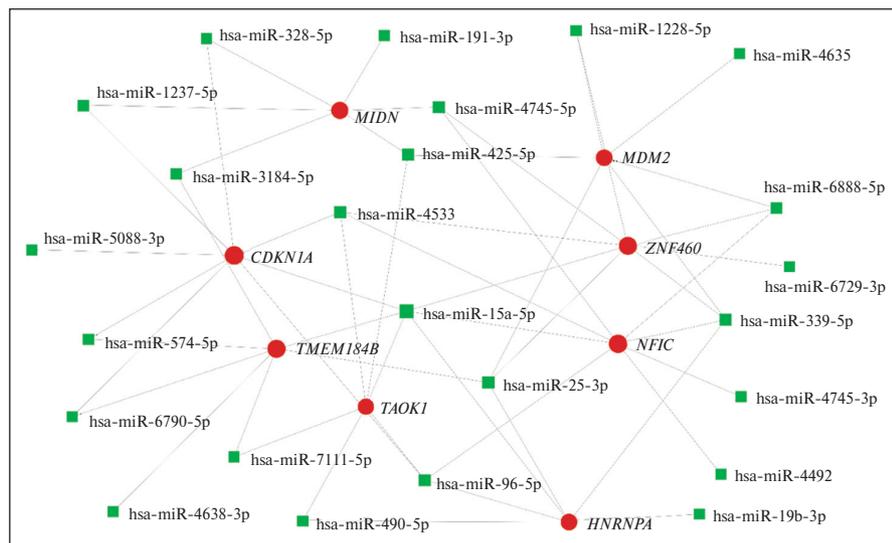
Целью настоящей работы было сравнение профилей микроРНК в ЦСЖ пациентов с РРС в стадии ремиссии и пациентов с другими неврологическими заболеваниями-

Таблица 2. МикроРНК, содержание которых значимо различалось между группами пациентов с РС и НЗНС, удовлетворяющих дополнительному условию фильтрации (см. статистический анализ)

Table 2. MicroRNA levels that differed significantly between the groups of patients with MS and non-inflammatory diseases of the nervous system (NDNS) who fulfilled the additional filtration condition (see statistical analysis)

№	МикроРНК	Геномная локализация	$\log_2\text{FC}$	$\text{padj}$
<i>МикроРНК, уровень которых повышен у пациентов с РС</i>				
1	hsa-miR-4635	5p15.33	9,34	$2,08 \cdot 10^{-9}$
2	hsa-miR-6729-3p	1p36.22	8,28	$1,28 \cdot 10^{-5}$
3	hsa-miR-4321	19p13.3	8,00	$3,06 \cdot 10^{-7}$
4	hsa-miR-4745-5p	19p13.3	5,78	0,0097
5	hsa-miR-4492	11q23.3	5,70	0,0035
6	hsa-miR-4533	20q13.33	5,68	0,017
7	hsa-miR-891a-5p	Xq27.3	5,61	0,0025
8	hsa-miR-4638-3p	5q35.3	5,45	0,0097
9	hsa-miR-1228-5p	12q13.3	5,28	0,027
10	hsa-miR-4454	4q32.2	5,11	0,017
11	hsa-miR-328-5p	16q22.1	4,83	0,010
12	hsa-miR-6888-5p	2q24.2	4,53	0,017
13	hsa-miR-1237-5p	11q13.1	3,95	0,019
<i>МикроРНК, уровень которых снижен у пациентов с РС</i>				
14	hsa-miR-7111-5p	6p21.31	-4,18	0,014
15	hsa-miR-191-3p	3p21.31	-4,48	0,0097
16	hsa-miR-6790-5p	19p13.3	-4,60	0,013
17	hsa-miR-4745-3p	19p13.3	-4,65	0,0097
18	hsa-miR-5088-3p	19q13.33	-4,86	0,034
19	hsa-miR-339-5p	7p22.3	-4,99	0,013
20	hsa-miR-1249-3p	22q13.31	-5,06	0,0097
21	hsa-miR-19b-3p	13q31.3	-5,15	0,015
22	hsa-miR-25-3p	7q22.1	-5,51	0,0080
23	hsa-miR-15a-5p	13q14.2	-5,60	0,0072
24	hsa-miR-3184-5p	17q11.2	-5,84	0,0080
25	hsa-miR-96-5p	7q32.2	-5,85	0,034
26	hsa-miR-181c-5p	19p13.12	-6,40	0,0086
27	hsa-miR-574-5p	4p14	-6,76	0,00061
28	hsa-miR-135b-5p	1q32.1	-7,36	0,0018
29	hsa-miR-490-5p	7q33	-8,16	$1,21 \cdot 10^{-5}$
30	hsa-miR-425-5p	3p21.31	-8,67	$1,75 \cdot 10^{-6}$

<sup>2</sup> $\text{padj}$  (adjusted p value) – значение p с поправкой Бонферрони на множественные сравнения;  $\log_2\text{FC}$  – логарифм кратности изменения экспрессии.



**Рис. 2.** *Сеть взаимодействия выявленных микроРНК и их мишеней*  
**Fig. 2.** *The interaction network of the identified microRNA and their targets*

Таблица 3. *Наборы генов, аннотированные в базе KEGG, значимо перепредставленные мишенями выявленных микроРНК с различным уровнем в ЦСЖ пациентов с РС и пациентов с НЗНС*

Table 3. *Gene sets annotated in the KEGG database that are significantly overrepresented by the targets of the detected microRNA with a different level in CSF of patients with MS and patients with NDNS*

Набор генов KEGG	p	padj
Bladder cancer	0,000037	0,00048
Glioma	0,00019	0,00062
p53 signaling pathway	0,00021	0,00062
Melanoma	0,00021	0,00062
Chronic myeloid leukemia	0,00024	0,00062
Prostate cancer	0,00034	0,00070
Epstein-Barr virus infection	0,00037	0,00070
Cell cycle	0,00070	0,0011
Pathways in cancer	0,0044	0,0063
ErbB signaling pathway	0,037	0,046
Hepatitis C	0,042	0,046
Endocytosis	0,043	0,046

ми. Показано различие в содержании 30 микроРНК. Среди них для двух — hsa-miR-181c-5p и hsa-miR-191-3p — изменения концентрации в ЦСЖ пациентов с РС были описаны в литературе ранее [18, 21–23], для остальных данные получены впервые.

Анализ локализации в геноме человека показывает, что у четырех из тридцати выявленных микроРНК (hsa-miR-6790-5p, hsa-miR-4745-3p, hsa-miR-4321 и hsa-miR-4745-5p) гены расположены в одном локусе — 19p13.3, причем они не образуют компактного кластера и удалены друг от друга. Это может быть маловероятным совпадением или иметь биологическую причину — возможно, общую регуляцию экспрессии. Данный факт требует дополнительного исследования.

Для определения функционального значения найденных микроРНК была построена сеть их взаимодействия с генами-мишенями. Исходя из предположения о том, что найденные микроРНК должны совместно участвовать в регуляции определенных процессов, в сеть были включены только гены, которые являются мишенью не менее чем для пяти из тридцати найденных микроРНК одновременно. Полученный набор включал гены *MIDN*, *MDM2*, *CDKN1A*, *TMEM184B*, *TAOK1*, *HNRNPA*, *NFIC* и *ZNF460*. Анализ перепредставленности данного набора генов компонентами наборов, аннотированных в базе KEGG, показал, что среди этих восьми генов избыточно представлены компоненты путей Bladder cancer, Glioma, p53 signaling pathway, Melanoma, Chronic myeloid leukemia, Prostate cancer, Epstein-Barr virus infection, Cell cycle, Pathways in cancer, ErbB signaling pathway, Hepatitis C, Endocytosis. Во всех случаях этими компонентами были гены *CDKN1A* и/или *MDM2*. В связи с тем что наборы генов всех перечисленных путей сильно пересекаются и известно, что заражение вирусом Эпштейна–Барр существенно повышает риск развития РС [24], можно предположить, что одной из причин наблюдаемых изменений содержания микроРНК является реакция на патологический процесс, сопровождающий инфекцию вирусом Эпштейна–Барр, а остальные наборы представляют собой статистический артефакт.

**Заключение.** В настоящем исследовании показаны различия концентрации тридцати микроРНК в ЦСЖ между пациентами с РС в стадии ремиссии и пациентами с другими неврологическими заболеваниями. Возможность использования измерения уровня экспрессии этих микроРНК в качестве маркера РС требует исследований на независимых более крупных выборках.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beer S, Khan F, Kesselring J. Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *J Neurol.* 2012 Sep;259(9):1994–2008. doi: 10.1007/s00415-012-6577-4. Epub 2012 Jul 8.

2. 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. Epub 2019 Jan 21.

3. 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.0000000000012323. Epub 2021 Jun 4.
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
5. 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.
6. Huynh JL, Casaccia P. Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis: implications for pathogenesis and treatment. *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2):195-206. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70309-5
7. Bhaskaran M, Mohan M. MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease. *Vet Pathol*. 2014 Jul;51(4):759-74. doi: 10.1177/0300985813502820. Epub 2013 Sep 17.
8. Dexheimer PJ, Cochella L. MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jun 3;8:409. doi: 10.3389/fcell.2020.00409
9. Zhang L, Ding H, Zhang Y, et al. Circulating MicroRNAs: Biogenesis and Clinical Significance in Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol*. 2020 Sep 3;11:1088. doi: 10.3389/fphys.2020.01088
10. Marabita F, de Candia P, Torri A, et al. Normalization of circulating microRNA expression data obtained by quantitative real-time RT-PCR. *Brief Bioinform*. 2016 Mar;17(2):204-12. doi: 10.1093/bib/bbv056. Epub 2015 Aug 3.
11. Jagot F, Davoust N. Is It worth Considering Circulating microRNAs in Multiple Sclerosis? *Front Immunol*. 2016 Apr 5;7:129. doi: 10.3389/fimmu.2016.00129
12. Омарова МА, Козин МС, Бойко АН. Свободная циркулирующая микроРНК как потенциальный диагностический маркер при рассеянном склерозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1S):29-33. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1S-29-33 [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(1S):29-33. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1S-29-33 (In Russ.)
13. Zheleznyakova GY, Piket E, Needhamsen M, et al. Small noncoding RNA profiling across cellular and biofluid compartments and their implications for multiple sclerosis immunopathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Apr 27;118(17):e2011574118. doi: 10.1073/pnas.2011574118
14. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005 Jun;62(6):865-70. doi: 10.1001/archneur.62.6.865
15. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jan 8;47(D1):D155-D162. doi: 10.1093/nar/gky1141
16. Chang L, Xia J. MicroRNA Regulatory Network Analysis Using miRNet 2.0. *Methods Mol Biol*. 2023;2594:185-204. doi: 10.1007/978-1-0716-2815-7\_14
17. Munoz-San Martin M, Gomez I, Quiroga-Varela A, et al. miRNA Signature in CSF From Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Dec 9;10(1):e200069. doi: 10.1212/NXI.000000000200069
18. 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.
19. Munoz-San Martin M, Torras S, Robles-Cedeno R, et al. 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.
20. 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
21. 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.
22. 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.
23. 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
24. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jan;21(1):51-64. doi: 10.1038/s41579-022-00770-5. Epub 2022 Aug 5.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

22.01.2025 / 12.03.2025 / 13.03.2025

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ, грант № 22-15-00284. Исследование не имело спонсорской поддержки. 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 study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00284. The investigation has not been sponsored. 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>