

ЭКСПРЕССИЯ микроРНК MIR146A В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС С ОЖИРЕНИЕМ И АРТРОЗОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА

А. С. Иванов^{1,2} ✉, Т. П. Тананакина¹, С. А. Кащенко¹, И. А. Погорелова¹

¹ ФГБОУ ВО ЛГМУ имени Святителя Луки, Россия

² Негосударственное частное учреждение Научно-диагностический центр «Поликлиника на Смоленской»

МикроРНК не поддаются действию РНКаз и высокоспецифичны для различных патологических состояний, в частности воспаления, что позволило рассматривать их как биомаркеры данного патологического процесса. Обнаружить их удалось во всех жидкостях организма, в патогенезе воспаления ключевую роль играют микроРНК miR146a. Целью работы было определить уровень экспрессии miR146a у крыс с гонартрозом, сочетанным ожирением и коррекцией дексаметазоном с целью разработки дальнейших патогенетических механизмов лечения остеоартроза. Для исследования отобрали 180 самцов белых крыс линии Вистар в возрасте 8–10 недель массой 200–250 г. Животные были разделены на пять групп по 36 в каждой: в первой группе вводили физиологический раствор хлорида натрия внутримышечно, остальным экспериментально смоделировано ожирение и артроз коленного сустава. Особям второй группы вводили 1,0 мл раствора хлорида натрия внутримышечно, третьей, четвертой и пятой — дексаметазон в дозе 1 нг/мл, 10 нг/мл и 100 нг/мл соответственно. Забор крови для проведения исследования проводили на 3, 5, 10 сутки. Полученные показатели исследовали при уровне статистической значимости ($p < 0,05$). Установлено повышение уровня miR146a у животных второй группы в сравнении с остальными, за счет развития воспаления на фоне ожирения и сопутствующего гонартроза. В третьей группе уровень экспрессии незначительно снижился, но оставался высоким. В четвертой группе на фоне применения 10 нг/мл дексаметазона уровень экспрессии miR-146a снижился максимально на 3 и 5 сутки. В пятой группе изменения практически отсутствовали, показатель снижился незначительно. Наибольшую эффективность в процессе эксперимента выявлена при дозе дексаметазона 10 нг/мл — она обладала наибольшей противовоспалительной активностью по отношению к остальным.

Ключевые слова: гонартроз, дексаметазон, микроРНК, воспаление, ожирение, экспрессия, miR146a

Вклад авторов: А. С. Иванов — дизайн исследования, проведение экспериментальной части работы; Т. П. Тананакина — дизайн исследования, проведение экспериментальной части, научное сопровождение; С. А. Кащенко — редактирование, научное сопровождение, участие в подготовке эксперимента; И. А. Погорелова — техническое редактирование, участие в подготовке эксперимента.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Свт. Луки» МЗ РФ (протокол № 1 от 23 сентября 2025 г.), проведено в соответствии с нормами приказа Минздрава России № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, а также директивой Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных экспериментах.

✉ **Для корреспонденции:** Алексей Сергеевич Иванов
ул. А. Дикого, д. 16А, кв. 73, 111396, г. Москва, Россия; sashatravmatolog1985@mail.ru

Статья получена: 04.10.2025 **Статья принята к печати:** 30.10.2025 **Опубликована онлайн:** 11.11.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.056

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

EXPRESSION OF microRNA MIR146A IN THE BLOOD PLASMA OF RATS WITH OBESITY AND KNEE ARTHROSIS AFTER ADMINISTRATION OF DEXAMETHASONE

Ivanov AS^{1,2} ✉, Tananakina TP¹, Kashchenko SA¹, Pogorelova IA¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "LSMU named St. Luke", Russia

² Non-governmental private institution Scientific Diagnostic Center "Polyclinic on Smolenskaya"

MicroRNAs are resistant to RNases and are highly specific for various pathological conditions, particularly inflammation, allowing them to be considered inflammation biomarkers. They were detected in all body fluids, and miR146a plays a key role in the pathogenesis of inflammation. A total of 180 male white Wistar rats were selected for the study. All animals were 8–10 weeks old and weighed 200–250 grams. The animals were divided into five groups of 36 each. The first received saline solution intramuscularly, while the others underwent experimental modeling of obesity and knee arthrosis. The second group received 1.0 ml of saline solution intramuscularly, while the third, fourth, and fifth groups received dexamethasone at doses of 1 ng/ml, 10 ng/ml, and 100 ng/ml, respectively. Blood samples for the study were collected on days 3, 5, and 10. The obtained parameters were analyzed at the statistical significance level ($p < 0.05$). Increased miR146a levels were observed in animals in the second group compared to the others, due to the development of inflammation associated with obesity and concomitant gonarthrosis. In the third group, expression levels decreased slightly, remaining high. In the fourth group, with the use of 10 ng/ml dexamethasone, miR146a expression levels decreased most significantly on days 3 and 5. In the fifth group, virtually no changes were observed, with the parameter decreasing only slightly. The 10 ng/ml dexamethasone dose demonstrated the greatest efficacy during the experiment, possessing the greatest anti-inflammatory activity compared to the other doses.

Keywords: gonarthrosis, dexamethasone, microRNA, inflammation, rats, obesity, expression, miR146a

Author contribution: Ivanov AS — study design development, experimental design; Tananakina TP — study design development, participation in the experimental design, and scientific supervision; Kashchenko SA — scientific editing, scientific supervision, and participation in the experimental design; Pogorelova IA — technical proofreading, participation in the experimental design.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the St. Luke's Lugansk State Medical University of the Russian Ministry of Health (protocol No 1 dated 23 September 2025). When working with laboratory animals, the conditions of care and experimentation were fully compliant with the standards of Order No. 199n of the Russian Ministry of Health "On Approval of the Rules of Good Laboratory Practice" 1, adhering to the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes, and strictly adhering to the Directive of the European Parliament and of the Council of the European Union on the Protection of Animals used for Scientific Purposes.

✉ **Correspondence should be addressed:** Aleksey S. Ivanov
A. Dikogo, 16A, kv. 73, 111396, Moskva, Rossiya: sashatravmatolog1985@mail.ru

Received: 04.10.2025 **Accepted:** 30.10.2025 **Published online:** 11.11.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.056

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

В 2008 г. в плазме крови было экспериментально обнаружено присутствие некоторых форм микро-РНК в стабильной форме, исключающей воздействие РНКаз, что послужило началом их исследования в качестве биомаркеров воспалительного процесса [1–5]. Стабильность обусловлена дисрегуляцией клеточной экспрессии микроРНК, что можно наблюдать при инфекции, кроме того, клетка способна высвобождать некоторые формы во внеклеточное пространство. Дальнейшие исследования показали наличие биомаркеров не только в плазме крови, но и в слюне, моче, желчи, грудном молоке и других жидкостях организма [6]. На сегодняшний день имеются данные о специфических изменениях профиля экспрессии микроРНК при различных патологических состояниях, например, при онкологии, заболеваниях сердца и сосудов, воспалении, старении организма и др. [7–8].

Прогресс, наступивший в изучении взаимосвязи различных генов, их продуктов и факторов окружающей среды, привел к очевидности роли эпигенетической изменчивости, состоящей в изменении экспрессии генов, которые не влияют на структуру ДНК, но способны передаваться в ряду поколений. Есть три уровня эпигенетической регуляции — геномный (метилирование ДНК), протеомный (отвечает за модификацию гистонов), а также транскриптомный (регуляция РНК). МикроРНК представляют собой большой класс малых некодирующих информацию РНК-молекул длиной 18–25 нуклеотидов, регулирующих экспрессию генов за счет комплементарного взаимодействия с 3'-нетранслируемыми участками мРНК, что приводит к разрушению молекулы РНК или угнетению процессов трансляции [9].

Известно большое количество микроРНК, которые специфичны для каждого патологического состояния и дают возможность начать наиболее раннюю диагностику с целью начала своевременного лечения. По последним данным, в патогенезе воспалительных заболеваний задействованы микроРНК miR21 и miR146a [10]. Выяснена роль miR146a в регуляции клеточного цикла, процессов апоптоза, пролиферации и дифференцировке клеток, роль в патогенезе инфекционных заболеваний [11–13].

За последние 10 лет выявлена роль микроРНК в качестве специфических факторов остеоартроза и ревматических заболеваний [14–18]. Обнаружение miR146a в синовиальной жидкости и плазме при остеоартрите является потенциальным диагностическим и прогностическим маркером [18]. Повышение уровня miR146a в плазме крови свидетельствует о развитии и прогрессировании гонартроза, который в подавляющем большинстве случаев сочетается с наличием избыточной массы тела [20]. MiR146a считают маркером ожирения, и повышение его уровня в плазме крови является признаком его развития и прогрессирования. Физическая активность способствует снижению массы тела, в результате чего снижается уровень экспрессии miR146a [21].

Использование при лечении гонартроза нестероидных и стероидных противовоспалительных средств (например, целекоксиба, ибупрофена, дексаметазона, метотрексата и др.) способствует подавлению синтеза провоспалительных цитокинов и miR-146a за счет усиления экспрессии miR149-5p и miR-let-7c-5p [22, 23]. Среди глюкокортикостероидов для лечения воспалительных заболеваний суставов, в том числе и остеоартроза, одним из наиболее часто применяемых препаратов является дексаметазон [24]. По данным метаанализа за 2018 г., уровень экспрессии

miR146a выше у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартрозом, чем у здоровой группы пациентов, поскольку он служит регулятором первичного иммунного ответа и участвует в патогенезе остеоартроза [22]. Остается недостаточно изученным уровень экспрессии miR146a на фоне ожирения, сочетанного с артрозом, на фоне коррекции глюкокортикостероидами.

Исследование уровня экспрессии miR146a у крыс на фоне ожирения и остеоартроза дает возможность понять патогенетические механизмы развития заболевания и разработать оптимальные схемы лечения. Целью данного исследования было разработать патогенетическую схему лечения остеоартроза, сочетанного с ожирением на фоне применения дексаметазона с учетом уровня экспрессии miR146a, дать оценку влияния различных доз дексаметазона (1 нг/мл, 10 нг/мл и 100 нг/мл) на уровень экспрессии miR-146a у крыс с экспериментальной моделью ожирения и гонартроза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент был проведен на базе Научно-исследовательского центра «Аск-Хэлс» (Болгария) и ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Свт. Луки» МЗ РФ. Для проведения эксперимента было отобрано 180 белых лабораторных крыс-самцов линии Вистар, возрастом 8–10 недель, массой 200–250 г. Животных содержали в условиях вивария при температуре 22 ± 2 °C и 12-часовом цикле дня и ночи при свободном доступе к воде и пище. Путем случайного отбора животные были разделены на пять групп ($n = 36$). Особям первой (контрольной) группы вводили внутримышечно 1,0 мл физиологического раствора хлорида натрия, второй (ожирение + гонартроз) — 1,0 мл физиологического раствора хлорида натрия, третьей, четвертой и пятой (ожирение + гонартроз) — 1,0 нг/мл, 10 нг/мл и 100 нг/мл внутримышечно раствора дексаметазона соответственно.

Дозы дексаметазона подбирали из такого расчета: 1 нг/мл — низкая, отражает минимально эффективную концентрацию с целью моделирования минимального противовоспалительного эффекта без выраженной иммуносупрессии; 10 нг/мл — терапевтическая доза, которую применяют с целью подавления цитокин-индуцированного воспаления у крыс; 100 нг/мл — высокая доза, использована с целью моделирования возможного «парадоксального» эффекта при гиперэкспозиции глюкокортикоидов. Диапазон доз подбирали с целью оценки дозозависимых ответов miR146a от минимальной до супертерапевтической. Физиологический раствор и дексаметазон вводили внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно на протяжении 10 дней. На 3, 5 и 10 сутки проводили забор крови из хвостовой вены с последующим центрифугированием с целью получения сыворотки для определения динамики экспрессии miR146a. Такая схема полностью соответствует ранее опубликованным работам по моделированию противовоспалительного эффекта дексаметазона у лабораторных крыс [24]. Побочные эффекты дексаметазона оценивали на основе поведенческой активности (тест «открытое поле»), массы тела, и индекса Ли, состояния шерсти и кожных покровов, уровня глюкозы крови (выраженных дозозависимых побочных эффектов при введении 1 и 10 нг/мл не наблюдалось, при 100 нг/мл наблюдали признаки гипергликемии и снижение активности, что согласуется с известными побочными эффектами высоких доз глюкокортикостероидов).

Ожирение на животных моделировали с помощью высококалорийной диеты путем добавления в рацион повышенного количества жиров (45%) растительного и животного происхождения и углеводов (35%) на протяжении 8 недель. Для оценки результата использовали индекс Ли ($Li = 1000 \times (\text{масса тела (г)}) / (\text{длина от кончика носа до ануса (см)})$). О наличии ожирения свидетельствовал показатель более 310 и повышение массы тела на 25–40% по сравнению с исходной величиной, что свидетельствует о средней степени ожирения [25]. Гонартроз был смоделирован по авторской методике путем многократного повреждения суставного хряща малоинвазивным методом с последующей иммобилизацией на протяжении 2–4 недель с использованием авторского устройства до достижения достоверных рентгенологических признаков артроза при помощи высокочастотного портативного стоматологического рентген-аппарата Posdion Rextar X, 70 кВ (Posdion, Южная Корея).

Определение микроРНК (miR146a) проводили методом количественной обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в режиме реального времени. Сыворотку получили путем центрифугирования 1,0 мл венозной крови крыс, отобранной из хвостовой вены, при 12 000 об./мин, на протяжении 15 мин при температуре 4 °С. Полученные образцы были подвергнуты немедленному замораживанию при температуре –80 °С до момента исследования.

Выделение тотальной РНК проводили с использованием набора miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, Германия; № 217184) в соответствии с протоколом производителя. Контроль эффективности экстракции проводили путем добавления внешнего синтетического контроллера (cel-miR-39, Qiagen, Германия), РНК очищали на силикагелевых колонках и путем элюирования в объеме 14 мкл без-RNase воды. Для синтеза кДНК использовали реагенты TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, США; № 4366596) совместно со специфическими штаммами праймеров TaqMan™ MicroRNA Assays (США) для miR146a (№ 000468).

Выполнение количественной ПЦР проводили на 96-луночных планшетах на амплификаторе QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием реагентов TaqMan™ Universal PCR Master Mix, No AmpErase UNG, США, № 4324018). В качестве референсной РНК использовали U6 snRNA, уровень экспрессии которой оставался стабильным во всех исследуемых группах.

Для выполнения каждой реакции использовали три технических повторности, для оценки относительной экспрессии микроРНК применяли метод Ливака ($2^{-(\Delta\Delta Ct)}$).

Статистическая обработка результатов

После получения цифрового материала рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, статистически

анализировали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) в пакете программ SPSS (v.16.0 для Windows, 2007; SPSS, Inc., Чикаго, Иллинойс). Значимые различия обозначены как $p < 0,05$, при подсчете процентного соотношения данные первой группы принимали за 100%. Для проверки одномерности распределения результатов использовали диаграммы по типу «ящик с усами» [26]. Статистическую обработку и построение диаграмм и графиков проводили с помощью программы Statistica10.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования установлена зависимость экспрессии микроРНК miR146a на фоне ожирения, гонартроза и применения дексаметазона. В организме miR146a принимает участие в регуляции иммунного ответа и воспалительного процесса путем подавления последнего. MiR146a приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и TNF α), принимает активное участие в регуляции дифференцировки Т-клеток, в нейровоспалительных процессах.

Исследованием установлено возрастание miR146a в группе 2, что дает право предполагать развитие воспаления в организме, которое вызывают цитокины, продуцируемые адипоцитами, и дополнительно провоцируемое гонартрозом. Использование в эксперименте дексаметазона приводит к снижению показателей miR146a в плазме крови во всех исследуемых группах на фоне его длительного применения в качестве противовоспалительного средства с целью лечения гонартроза, сочетанного с избыточной массой тела (табл. 1).

По результатам исследования установлено повышение показателя miR146a на третьи сутки в группе 2 на 188,6% ($p < 0,05$), на пятые сутки — на 184,5% ($p < 0,05$), на 10 сутки — на 146,6% ($p < 0,05$), в сравнении с группой 1, что может отражать развитие ответной реакции организма на воспаление, к которому приводит ожирение, сочетанное с гонартрозом. В группе 3 наблюдали снижение показателя miR146a в сравнении с группой 2, однако показатель оставался высоким. На третьи сутки miR146a выросла на 151,1% ($p < 0,05$), на пятые — на 156,7% ($p < 0,05$), спустя 10 суток эксперимента наблюдали повышение на 146,6% ($p < 0,05$) в сравнении с группой 1. При сравнении показателей групп 1 и 3 установлено повышение уровня miR146a на 151,5% ($p < 0,05$) на третьи сутки, на 156,7% ($p < 0,05$) — на пятые сутки, на 146,6% ($p < 0,05$) — 10 суток.

При динамическом анализе экспрессии miR146a в группе 1 на пятые сутки увеличения не произошло, на 10 сутки уровень повысился на 106,1% ($p < 0,05$). В группе 2 на пятые сутки наблюдалось снижение miR146a на 2,2% ($p < 0,05$), на 10 сутки — на 3,3% ($p < 0,05$) в сравнении с третьими сутками и на 1,2% ($p < 0,05$) при сравнении с пятыми сутками эксперимента. В группе 3 на пятые сутки в сравнении с третьими сутками произошло повышение на

Таблица 1. Динамика показателей экспрессии miR146a сыворотки крыс в группах 1, 2 и 3 на 3, 5, 10 сутки

Показатель	miR146a			p		
	3	5	10	3	5	10
Группа 1, n = 36	0,97	0,97	1,03	0,07	0,03	0,07
Группа 2, n = 36	1,83	1,79	1,77	0,08	0,08	0,02
Группа 3, n = 36	1,47	1,52	1,51	0,05	0,05	0,05

Примечания: p — средняя квадратическая ошибка на уровне значений 0,05.

Таблица 2. Динамика показателей экспрессии miR146a сыворотки крыс в группах 1, 2 и 4 на 3, 5, 10 сутки

Показатель	miR146a			p		
	3	5	10	3	5	10
Группа 1, $n = 36$	0,97	0,97	1,03	0,07	0,03	0,07
Группа 2, $n = 36$	1,83	1,79	1,77	0,08	0,08	0,02
Группа 4, $n = 36$	1,09	1,05	1,17	0,04	0,07	0,04

Примечания: p — средняя квадратическая ошибка на уровне значений 0,05.

103,4% ($p < 0,05$), на 10 сутки — на 102,7% ($p < 0,05$) в сравнении с третьими сутками и снижение на 0,7% ($p < 0,05$) в сравнении с пятыми сутками.

Введение в организм 10 нг/мл дексаметазона оказало более выраженный противовоспалительный эффект в группе 3 по сравнению с остальными. Показатель микроРНК miR146a был достоверно выше в сравнении с группой 1, но наблюдали его снижение по отношению к группе 2 (табл. 2).

Экспериментально установили повышение уровня экспрессии miR146a на третьи сутки эксперимента на 112,3% ($p < 0,05$), на пятые сутки — на 108,2% ($p < 0,05$), а на 10 сутки — на 113,5% ($p < 0,05$) в сравнении с группой 1, что было статистически меньше, чем в группе 2. При сравнении уровня экспрессии miR146a в группе 4 с показателями группы 2 установлено снижение на 40,5% ($p < 0,05$) на третьи сутки, на 41,4% ($p < 0,05$) — на пятые сутки, на 39,9% ($p < 0,05$) — на 10 сутки.

Динамический анализ показателя в пределах группы 4 дает понять четкую тенденцию к снижению уровня экспрессии miR146a на пятые сутки на 3,7% ($p < 0,05$) в сравнении с третьими сутками, на 10 сутки уровень вырос на 107,3% ($p < 0,05$) в сравнении с третьими сутками и на 111,4% ($p < 0,05$) в сравнении с пятыми сутками.

Иной результат наблюдали при повышении дозы дексаметазона до 100 нг/мл. Показатель микроРНК miR146a был достоверно выше, чем в группе 1. В сравнении с группой 2 показатели незначительно отличались, но были достоверно ниже (табл. 3).

Наблюдали достоверное повышение показателя miR146a в группе 5 на третьи сутки на 176,2% ($p < 0,05$) в сравнении с группой 1. При исследовании микроРНК в плазме крови животных из группы 5 на пятые сутки показатель увеличился на 178,3% ($p < 0,05$) по отношению к группе 1. На 10 сутки эксперимента наблюдали достоверное повышение концентрации miR146a в группе 5 на 159,2% ($p < 0,05$) в сравнении с группой 1. При сопоставлении показателей в группе 5 с группой 3 установили снижение концентрации на фоне введения дексаметазона, на третьи сутки на 6,6% ($p < 0,05$), на пятые сутки — на 3,4% ($p < 0,05$), на 10 сутки — на 5,7% ($p < 0,05$).

Динамика показателя внутри группы 5 продемонстрировала изменение уровня экспрессии miR146a на фоне введения дексаметазона, на пятые сутки показатель вырос на 101,1% ($p < 0,05$) в сравнении с третьими сутками, на 10 сутки он снизился на 2,4% ($p < 0,05$) в сравнении с

третьими сутками и на 3,5% ($p < 0,05$) в сравнении с пятыми сутками.

Динамика изменения miR146a в плазме крови во всех исследуемых группах представлена на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенного исследования установлено повышение концентрации микроРНК miR146a в плазме крови крыс во всех группах под действием дексаметазона в сравнении с группой контроля. У животных группы 2 показатель был максимален, что свидетельствует в пользу воспалительного процесса, вызываемого группой цитокинов, выделяемых адипоцитами, и одновременным развитием, а также последующим прогрессированием гонартроза [27]. Это обстоятельство подтверждается повышением экспрессии miR146a у животных группы 3. На фоне введения дексаметазона в дозе 1 нг/мл наблюдалось снижение уровня экспрессии miR146a у животных группы 3 в сравнении с группой 2, что указывает на противовоспалительные свойства дексаметазона даже в минимальной дозе. Уровень экспрессии miR146a в группе 3 оставался высоким по отношению к группе 1, что дает возможность предполагать низкую эффективность 1 нг/мл дексаметазона в отношении анализируемого показателя на протяжении всего периода исследования в сравнении с дозой в 10 нг/мл [28].

В группе 4 на фоне введения дексаметазона наблюдали более выраженное снижение уровня экспрессии miR146a, что можно также объяснить ингибированием цитокинов, угнетением воспаления, которое вызывает ожирение и избыточную массу тела [24]. Максимальный результат в этой группе наблюдался на пятые сутки эксперимента, что может свидетельствовать о накопительном эффекте препарата за счет его ежедневного использования или о блокировке рецепторов клеток, чувствительных к цитокинам [29]. На 10 сутки при сохранении противовоспалительного эффекта уровень экспрессии miR146a незначительно повышается, что может быть связано со снижением восприимчивости рецепторов к препарату или повышенным его метаболизмом.

В группе 5 на фоне применения дексаметазона не наблюдали значительного изменения показателей miR146a в сравнении с группой 2, что говорит в пользу низкой эффективности дозы 100 нг/мл дексаметазона на протяжении всего периода эксперимента. Подобное может свидетельствовать о гибели рецепторов к

Таблица 3. Динамика показателей экспрессии miR146a сыворотки крыс в группах 1, 2 и 5 на 3, 5, 10 сутки

Показатель	miR146a			p		
	3	5	10	3	5	10
Группа 1, $n = 36$	0,97	0,97	1,03	0,07	0,03	0,07
Группа 2, $n = 36$	1,83	1,79	1,77	0,08	0,08	0,02
Группа 5, $n = 36$	1,71	1,73	1,67	0,03	0,04	0,03

Примечания: p — средняя квадратическая ошибка на уровне значений 0,05.

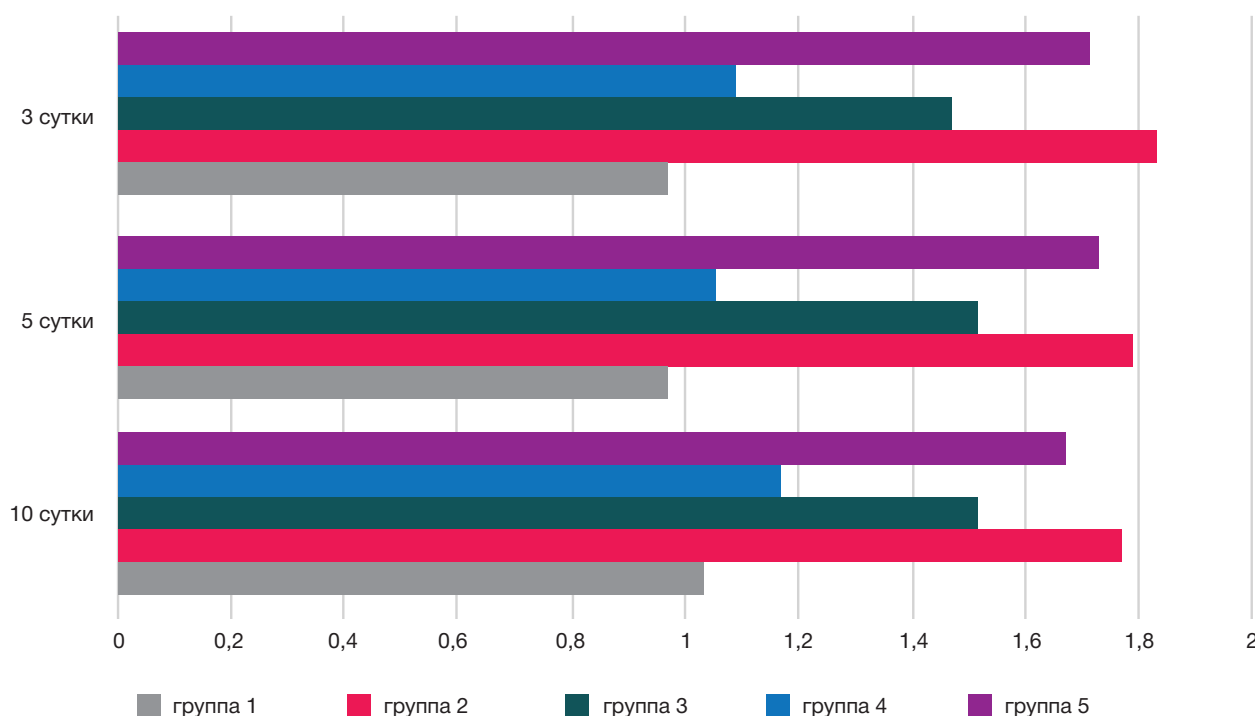


Рис. Динамика изменения показателя miR146a плазмы крови крыс в группах 1–5 на 3, 5, 10 сутки

дексаметазону за счет его высокой концентрации или невосприимчивости к нему в высокой дозе, несмотря на противовоспалительные свойства препарата [30].

ВЫВОДЫ

В процессе исследования установлено, что максимальный положительный эффект был достигнут в группе 4, о чем говорит стойкое и наиболее значимое снижение уровня экспрессии miR146a. Данное обстоятельство дает возможность рекомендовать дозу 10 нг/мл в качестве патогенетически обоснованного лечения гонартроза, сочетанного с ожирением на протяжении длительного периода времени. Незначительный положительный эффект от введения дексаметазона наблюдался в группе 3, поскольку дексаметазон приводил к снижению уровня экспрессии miR146a, однако показатель оставался высоким по отношению к группе 1. Дексаметазон в дозе 1 нг/мл может быть рекомендован в качестве патогенетической терапии болевого синдрома или при

наличии минимального воспалительного процесса, а также при лечении гонартроза, не сочетанного с ожирением. Установлено, что доза 100 нг/мл дексаметазона не проявляет эффективность на протяжении всего периода введения и не приводит к выраженному снижению уровня экспрессии miR146a в группе 5: уровень оставался высоким, колебания показателя были незначительны на протяжении всего периода эксперимента. В связи с этим нельзя говорить о дозозависимом эффекте дексаметазона 100 мг на показатель miR146a, что требует дальнейшего клинического изучения. Перспектива дальнейших исследований состоит в изучении эффекта от применения других разновидностей микроРНК плазмы крови на фоне гонартроза, сочетанного с ожирением, а также уровня глюкозы крови на фоне применения дексаметазона, функции рецепторов клеток к дексаметазону и концентрации провоспалительных цитокинов, состояния коры надпочечников. Вызывают интерес дальнейшее изучение и подбор дозы дексаметазона в зависимости от уровня экспрессии miR146a в клинической практике.

Литература

- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogossova Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105 (30): 10513–8. DOI: 10.1073/pnas.0804549105.
- Ширшова А. Н., Шамовская Д. А., Боярских У. А., Апалько С. В., Лесков Л. С., Соколов А. В., и др. Оценка значимости определения количества miR-146a в плазме крови человека для диагностики колоректального рака. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017; 4: 31–36.
- Гареев И. Ф., Бейлерли О. А. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры: какие перспективы? *Профилактическая медицина*. 2018; 21 (6): 142–50. DOI: 10.17116/profmed201821061142.
- Васильев С. В., Аксельрод А. С., Желанкин А. В., Щекочихин Д. Ю., Генерозов Э. В., Шарова Е. И., и др. Циркулирующие микроРНК-21-5p, микроРНК146a-5p, микроРНК320a3p у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21(1): 2814. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-2814.
- Li Y, Tan W, Ye F, et al. Identification of microRNAs and genes as biomarkers of atrial fibrillation using a bioinformatics approach. *J Intern Med Res*. 2019; 47 (8): 3580–9. DOI:10.1177/0300060519852235.
- Duan X, Wang L, Sun G, Yan W, Yang Y. Understanding the cross-talk between host and virus in poultry from the perspectives of microRNA. *Poult Sci*. 2020; 99 (4): 1838–46. DOI: 10.1016/j.psj.2019.11.053.
- Shang R, Lee S. Senavirathne G, Lai EC. MicroRNAs in action: Biogenesis, function and regulation. *Na. Rev Genet*. 2023; 24: 816–33. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00611-y>.
- Nemeth K, Bayraktar R, Ferracin M, Calin GA. Non-coding RNAs in disease: From mechanisms to therapeutics. *Nat Rev Genet*. 2024; 25:

- 211–32. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00662-1>.
9. Дьяченко Н. А., Улитина А. С., Лукина О. В., Пчелина С. Н., Трофимов В. И., Миронова Ж. А. Экспрессия микроРНК miR-21 и miR-146a у пациентов мужского пола с перекрестным фенотипом бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2020; 30 (3): 263–69. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-263-269.
10. Гареев И. Ф., Бейлерли О. А., Павлов В. Н. и др. Потенциальная роль микроРНК в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Урология. 2021; 112–19. Доступно по ссылке: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.1.112-119>.
11. Zhou Y, Chen L, Du J, Hu X, Xie Y, Wu J, et al. MicroRNA-7 Inhibits Rotavirus Replication by Targeting Viral NSP5 In Vivo and In Vitro. Viruses. 2020; 12 (2). pii: E209. DOI: 10.3390/v12020209.
12. Chen L, Ming X, Li W, Bi M, Yan B, Wang X, Yang P, Yang B. The microRNA-155 mediates hepatitis B virus replication by reinforcing SOCS1 signalling-induced autophagy. Cell Biochem Funct. 2020. DOI: 10.1002/cbf.3488.
13. Fioravanti A, Cheleschi S, Cavalier E, Reginster J-Y, Alokail M, Ladang A, et al. Can Circulating MicroRNAs, Cytokines, and Adipokines Help to Differentiate Psoriatic Arthritis from Erosive Osteoarthritis of the Hand? A Case-Control Study. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26 (10): 4621. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms26104621>.
14. Ali SA, Peffers MJ, Ormseth MJ, Jurisica I, Kapoor M. The non-coding RNA interactome in joint health and disease. Nat. Rev. Rheumatol. 2021; 17: 692–705. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00687-y>.
15. Shaikh FS, Siegel RJ, Srivastava A, Fox DA, Ahmed S. Challenges and promise of targeting miRNA in rheumatic diseases: A computational approach to identify miRNA association with cell types, cytokines, and disease mechanisms. Front Immunol. 2023; 14: 1322806. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1322806>.
16. Wade SM, McGarry T, Wade SC, Fearon U, Veale DJ. Serum MicroRNA Signature as a diagnostic and therapeutic marker in patients with Psoriatic Arthritis. J Rheumatol. 2020; 47: 1760–7. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.190602>.
17. Motta F, Pederzani A, Carena MC, Ceribelli A, Wordsworth PB, De Santis M, et al. MicroRNAs in Axial Spondylarthritis: An overview of the recent progresses in the field with a focus on Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2021; 23: 59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01027-5>.
18. Bonek K, Kuca Wamawin E, Komatka A, Plebanczyk M, Burakowski T, Maslinski W, et al. Circulating miRNA Correlates with lipid profile and disease activity in psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis patients. Biomedicines. 2022; 10: 893. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040893>.
19. Haschka J, Simon D, Bayat S, Messner Z, Kampylafka E, Fagni F, et al. Identification of circulating microRNA patterns in patients in psoriasis and psoriatic arthritis. Rheumatology. 2023; 62: 3448–58. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead059>.
20. Baloun J, Pekacova A, Svec X, Kropackova T, Horvathova V, Hulejova H, et al. Circulating miRNAs in hand osteoarthritis. Osteoarthritis Cartil. 2023; 31: 228–37. DOI: 10.1016/j.joca.2022.10.021.
21. Cheleschi S, Tenti S, Bedogni G, Fioravanti A. Circulating Mir-140 and leptin improve the accuracy of the differential diagnosis between psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: A case-control study. Transl Res. 2022; 239: 18–34. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.08.001.
22. Мустафин Р. Н. Идентичность патогенеза, генетических и эпигенетических механизмов развития остеоартрита и ревматоидного артрита. Казанский медицинский журнал. 2024; 105 (5): 797–812. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.17816/KMJ627530>.
23. Law YY, Lee WF, Hsu CJ, Lin YY, Tsai CH, Huang CC, et al. miR-let-7c-5p and miR-149-5p inhibit proinflammatory cytokine production in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. Aging (Albany NY). 2021; 13 (13): 17227–36. DOI: 10.18632/aging.203201.
24. Madamsetty Vijay Sagar Mohammadinejad, Reza Uzielienė, Ilona Nabavi, et al. Dexamethasone: insights into pharmacological aspects, therapeutic mechanisms, and delivery systems. ACS biomaterials science & engineering. 2022; 8 (5): 1763–90. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.2c00026>.
25. Байрашева В. К., Пчелин В. Ю., Егорова А. Э., Василькова О. Н., Корнюшин О. В. Экспериментальные модели алиментарного ожирения у крыс. Juvenis scientia. 2019; 9–10: 8–13. DOI: 10.32415/jscientia.2019.09-10.02.
26. Russo A, Bartolini D, et al. Physical Activity Modulates the Overexpression of the Inflammatory miR-146a-5p in Obese Patients. IUBMB Life. 2018; 70 (10): 1012–22. DOI: 10.1002/iub.1926.
27. Воротников А. В., Стафеев Ю. С., Меньшиков М. Ю., Шестакова М. В., Парфенова Е. В. Латентное воспаление и нарушение обновления жировых депо как механизм развития резистентности к инсулину при ожирении. Биохимия. 2019; 84 (11): 1649–67. DOI: 10.1134/S0320972519110095.
28. Chae BS. Effect of low-dose corticosterone pretreatment on the production of inflammatory mediators in super-low-dose LPS-primed immune cells. Toxicol Res. 2021; 37: 47–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43188-020-00051-4>.
29. Rajen Dey, Biswadev Bishayi. Dexamethasone exhibits its anti-inflammatory effects in S. aureus induced microglial inflammation via modulating TLR-2 and glucocorticoid receptor expression. International Immunopharmacology. 2019; 75: 105806. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105806>.
30. Волошин Н. И., Пугач В. А., Салухов В. В., Тюнин М. А. Ильинский Н. С., Левчук Е. В., Минаков А. А. Экспериментальное исследование эффективности дексаметазона на модели липополисахарид-индуцированного острого повреждения легких у крыс. Бюллетень сибирской медицины. 2023; 22 (4): 22–30. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-4-22-30.

References

1. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105 (30): 10513–8. DOI: 10.1073/pnas.0804549105.
2. Shirshova AN, Shamovskaja DA, Bojarskih UA, Apalko SV, Leskov LS, Sokolov AV, et al. Ocenka znachimosti opredelenija kolichestva miR-146a v plazme krvi cheloveka dlja diagnostiki kolorektal'nogo raka. Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2017; 4: 31–36. Russian.
3. Gareev IF, Bejlerli OA. Cirkulirujushhie mikroRNK kak biomarkery: kakie perspektivy? Profilakticheskaja medicina. 2018; 21 (6): 142–50. Russian.
4. Vasilev SV, Akselrod AS, Zhelankin AV, Shhekochihin DYU, Generozov JeV, Sharova EI, et al. Cirkulirujushhie mikroRNK-21-5r, mikroRNK146a-5r, mikroRNK320a3r u pacientov s fibriljacij predserdij v sochetanii s gipertonicheskoj bolezn'ju i ishemichejskoj bolezn'ju serdca. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2022; 21 (1): 2814. Russian.
5. Li Y, Tan W, Ye F, et al. Identification of microRNAs and genes as biomarkers of atrial fibrillation using a bioinformatics approach. J Intern Med Res. 2019; 47 (8): 3580–9. DOI:10.1177/0300060519852235.
6. Duan X, Wang L, Sun G, Yan W, Yang Y. Understanding the cross-talk between host and virus in poultry from the perspectives of microRNA. Poult Sci. 2020; 99 (4): 1838–46. DOI: 10.1016/j.psj.2019.11.053.
7. Shang R, Lee S. Senavirathne G, Lai EC. MicroRNAs in action: Biogenesis, function and regulation. Na. Rev Genet. 2023; 24: 816–33. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00611-y>.
8. Nemeth K, Bayraktar R, Ferracin M, Calin GA. Non-coding RNAs in disease: From mechanisms to therapeutics. Nat Rev Genet. 2024; 25: 211–32. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00662-1>.
9. Djachenko NA, Ulitina AS, Lukina OV, Pchelina SN, Trofimov VI, Mironova ZhA. Jekspressija mikroRNK miR-21 i miR-146a u pacientov muzhskogo pola s perekrestnym fenotipom bronhial'noj astmy i hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'i legkih. Pul'monologija. 2020; 30 (3): 263–69. Russian.
10. Gareev IF, Bejlerli OA, Pavlov VN i dr. Potencial'naja rol' mikroRNK v patogeneze gemorragicheskoj lihoradki s pochechnym sindromom. Urologija. 2021; 112–19. Russian. Available from:

- <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.1.112-119>.
11. Zhou Y, Chen L, Du J, Hu X, Xie Y, Wu J, et al. MicroRNA-7 Inhibits Rotavirus Replication by Targeting Viral NSP5 In Vivo and In Vitro. *Viruses*. 2020; 12 (2). pii: E209. DOI: 10.3390/v12020209.
 12. Chen L, Ming X, Li W, Bi M, Yan B, Wang X, Yang P, Yang B. The microRNA-155 mediates hepatitis B virus replication by reinforcing SOCS1 signalling-induced autophagy. *Cell Biochem Funct*. 2020. DOI: 10.1002/cbf.3488.
 13. Fioravanti A, Cheleschi S, Cavalier E, Reginster J-Y, Alokail M, Ladang A, et al. Can Circulating MicroRNAs, Cytokines, and Adipokines Help to Differentiate Psoriatic Arthritis from Erosive Osteoarthritis of the Hand? A Case-Control Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26 (10): 4621. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms26104621>.
 14. Ali SA, Peffers MJ, Ormseth MJ, Jurisica I, Kapoor M. The non-coding RNA interactome in joint health and disease. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021; 17: 692–705. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00687-y>.
 15. Shaikh FS, Siegel RJ, Srivastava A, Fox DA, Ahmed S. Challenges and promise of targeting miRNA in rheumatic diseases: A computational approach to identify miRNA association with cell types, cytokines, and disease mechanisms. *Front Immunol*. 2023; 14: 1322806. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1322806>.
 16. Wade SM, McGarry T, Wade SC, Fearon U, Veale DJ. Serum MicroRNA Signature as a diagnostic and therapeutic marker in patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2020; 47: 1760–7. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.190602>.
 17. Motta F, Pederzani A, Carena MC, Ceribelli A, Wordsworth PB, De Santis M, et al. MicroRNAs in Axial Spondylarthritis: An overview of the recent progresses in the field with a focus on Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021; 23: 59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01027-5>.
 18. Bonek K, Kuca W, Warnawin E, Kornatka A, Plebanczyk M, Burakowski T, Maslinski W, et al. Circulating miRNA Correlates with lipid profile and disease activity in psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis patients. *Biomedicines*. 2022; 10: 893. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040893>.
 19. Haschka J, Simon D, Bayat S, Messner Z, Kampylafka E, Fagni F, et al. Identification of circulating microRNA patterns in patients in psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2023; 62: 3448–58. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead059>.
 20. Baloun J, Pekacova A, Svec X, Kropackova T, Horvathova V, Hulejova H, et al. Circulating miRNAs in hand osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2023; 31: 228–37. DOI: 10.1016/j.joca.2022.10.021.
 21. Cheleschi S, Tenti S, Bedogni G, Fioravanti A. Circulating Mir-140 and leptin improve the accuracy of the differential diagnosis between psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: A case-control study. *Transl Res*. 2022; 239: 18–34. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.08.001.
 22. Mustafin RN. Identichnost' patogeneza, geneticheskikh i epigeneticheskikh mekhanizmov razvitiya osteoartrita i revmatoidnogo artrita. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2024; 105(5): 797–812. Russian. Available from: <https://doi.org/10.17816/KMJ627530>.
 23. Law YY, Lee WF, Hsu CJ, Lin YY, Tsai CH, Huang CC, et al. miR-let-7c-5p and miR-149-5p inhibit proinflammatory cytokine production in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13 (13): 17227–36. DOI: 10.18632/aging.203201.
 24. Madamsetty Vijay Sagar Mohammadinejad, Reza Uzielienė, Ilona Nabavi, et al. Dexamethasone: insights into pharmacological aspects, therapeutic mechanisms, and delivery systems. *ACS biomaterials science & engineering*. 2022; 8 (5): 1763–90. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.2c00026>.
 25. Bairasheva VK, Pchelin BYu, Egorova AE, Vasilkova ON, Kornyushin OV. Eksperimental'nye modeli alimentarnogo ozhireniya u kryss. *Juvenis scientia*. 2019; 9–10: 8–13. DOI: 10.32415/jscientia.2019.09-10.02. Russian.
 26. Russo A, Bartolini D, et al. Physical Activity Modulates the Overexpression of the Inflammatory miR-146a-5p in Obese Patients. *IUBMB Life*. 2018; 70 (10): 1012–22. DOI: 10.1002/iub.1926.
 27. Vorotnikov AV, Stafeev YuS, Menshikov MYu, Shestakova MV, Parfenova EV. Latentnoe vospalenie i narushenie obnovleniya zhirovykh depo kak mekhanizm razvitiya rezistentnosti k insulinu pri ozhireнии. *Biokhimiya*. 2019; 84 (11): 1649–67. DOI: 10.1134/S0320972519110095. Russian.
 28. Chae BS. Effect of low-dose corticosterone pretreatment on the production of inflammatory mediators in super-low-dose LPS-primed immune cells. *Toxicol Res*. 2021; 37: 47–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43188-020-00051-4>.
 29. Rajen Dey, Biswadev Bishayi. Dexamethasone exhibits its anti-inflammatory effects in *S. aureus* induced microglial inflammation via modulating TLR-2 and glucocorticoid receptor expression. *International Immunopharmacology*. 2019; 75: 105806. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105806>.
 30. Voloshin NI, Pugach VA, Salukhov VV, Tyunin MA, Ilinskii NS, Levchuk EV, et al. Eksperimental'noe issledovanie effektivnosti deksametazona na modeli lipopolisakharid-indutsirovannogo ostrogo povrezhdeniya legkikh u kryss. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2023; 22 (4): 22–30. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-4-22-30. Russian.