

МИКРОРНК – БИОМАРКЕРЫ ПОДТИПОВ МИАСТЕНИИ ГРАВИС: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Васильева А.А., Парамонова А.И., Тимечко Е.Е., Якимов А.М.,
Северина М.И., Исаева Н.В.

*Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, e-mail: drroptimusprime@gmail.com*

Миастения гравис – заболевание, опосредованное антителами, при котором нарушена нервно-мышечная передача и возникает слабость поперечнополосатых мышц. Это заболевание характеризуется несколькими клиническими фенотипами (подтипами), из-за чего в диагностике, прогнозировании развития и лечении миастении гравис возникают трудности. Существует потребность в биомаркерах риска генерализации легких форм, наличия и определения степени злокачественности тимомы, а также реакции на различные препараты при лечении миастении гравис. МикроРНК – это малые эндогенные некодирующие молекулы РНК, которые могут связываться с одной или несколькими мРНК, в основном индуцируя их деградацию и репрессию трансляции. В этом обзоре рассматривается роль микроРНК как эпигенетически вовлеченных в патогенез миастении гравис. Проведен анализ публикаций на платформах MDPI, PubMed, ScienceDirect, Web of Science за период с 2013 по 2025 г., проанализировано около 110 публикаций, из них 48 было использовано для написания обзора. Структурированы и описаны имеющиеся исследования экспрессии микроРНК в биологических жидкостях и тканях тимуса. Обозначены кластеры микроРНК, характерные для определенного подтипа миастении гравис. Понимание взаимосвязи между микроРНК и различными формами миастении гравис позволит расширить возможности персонализированной медицины в плане диагностики и лечения данного заболевания.

Ключевые слова: миастения гравис, биомаркер, микроРНК, тимус.

MICRORNA – BIOMARKERS OF MYASTHENIA GRAVIS SUBTYPES: A SYSTEMATIC REVIEW

Vasilieva A.A., Paramonova A.I., Timechko E.E., Yakimov A.M.,
Severina M.I., Isaeva N.V.

*Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University,
Krasnoyarsk, e-mail: drroptimusprime@gmail.com*

Myasthenia gravis is an antibody-mediated disease with impaired neuromuscular transmission and striated muscle weakness. The disease has several clinical phenotypes (subtypes), which makes the diagnosis, prognosis, and treatment of myasthenia gravis challenging. There is a need for biomarkers of the risk of generalization of mild forms, the presence and grade of thymoma, and response to various drugs in the treatment of myasthenia gravis. MicroRNAs are small endogenous noncoding RNA molecules that can bind to one or more mRNAs, primarily inducing their degradation and translational repression. This review discusses the role of microRNAs as epigenetically involved in the pathogenesis of myasthenia gravis. An analysis of publications on the MDPI, PubMed, ScienceDirect, Web of Science platforms was conducted for the period 2013-2025. About 110 publications were analyzed, 48 of which were used to write the review. The existing studies of microRNA expression in biological fluids and thymus tissues are structured and described. MicroRNA clusters characteristic of a certain subtype of myasthenia gravis are identified. Understanding the relationship between microRNA and various forms of myasthenia gravis will expand the possibilities of personalized medicine in terms of diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: myasthenia gravis, biomarker, microRNA, thymus.

Введение

Миастения (myasthenia gravis, тяжелая миастения, МГ) – это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся слабостью и усталостью поперечнополосатых мышц. Это заболевание возникает из-за выработки антител, которые

нарушают нормальную передачу нервных импульсов в мышцы, что приводит к ограниченной функциональности [1]. Согласно обзору 2018 г., распространенность данного заболевания в различных регионах России, а также ближнего и дальнего зарубежья растет и составляет от 2,17-32,0 на 100 тыс. населения. Однако ввиду немногочисленности подобных эпидемиологических исследований показатель может быть сильно занижен [2].

Патогенез МГ является гетерогенным. Классическое развитие заболевания ассоциировано с аутоиммунным разрушением или ингибированием ацетилхолиновых рецепторов (АХР) на постсинаптической мембране нейромышечных соединений [3]. Около 85% пациентов с генерализованным МГ имеют антитела к АХР, однако у пациентов с глазной миастенией этот показатель составляет 50%, а при наличии антител к мышечно-специфической тирозинкиназе – 40% [3].

Диагностика миастении включает в себя сочетание клинического обследования, лабораторных исследований, электрофизиологических тестов и других методов, которые позволяют подтвердить наличие заболевания и оценить его тяжесть. Несмотря на расширенный спектр диагностических возможностей, в данный момент не существует быстрого и легкодоступного метода для ранней дифференциальной диагностики различных подтипов и прогнозирования дальнейшего развития заболевания. Правильно выбранная стратегия лечения также занимает особое место в изучении миастении.

МикроРНК - эндогенные некодирующие молекулы РНК, длина которых составляет около 18-25 нуклеотидов. Они могут связываться с одной или несколькими мРНК, в основном индуцируя их деградацию и трансляционную репрессию [4]. Достоинства применения микроРНК заключаются в стабильности в биологических жидкостях, высокой специфичности, а также в простоте и дешевизне применяемых методов. Несмотря на существующие ограничения, микроРНК имеют огромный потенциал в качестве универсального биомаркера для персонализированного контроля за состоянием пациента [5].

Цель исследования: представить обзор литературы, освещающий современные представления о возможной роли различных микроРНК в патогенезе МГ, а также обозначить кластеры микроРНК, характерные для подтипов данного заболевания.

Материалы и методы исследования

При написании систематического обзора были использованы следующие платформы: MDPI, PubMed, ScienceDirect, Web of Science. Для запроса использовались ключевые слова «миастения гравис», «миастения», «биомаркер», «микроРНК». Проанализированы оригинальные исследования и обзорные публикации за 2013-2024 гг., посвященные экспрессии микроРНК у пациентов с различными формами миастении гравис. В первую очередь в работе учитывались человеческие модели, но исследования на животных также

были упомянуты в обзоре. Данный обзор был произведён в соответствии с пунктами отчётности для систематического обзора и метаанализа (PRISMA) [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Информация о дифференциально экспрессирующихся микроРНК в биологических жидкостях представлена в таблице 1, аналогичная информация с тканевой экспрессией отображена в таблице 2.

Уровни микроРНК могут отличаться в зависимости от типа исследуемого биоматериала. Например, было обнаружено значительное снижение регуляции miR-146a в сыворотке пациентов с МГ, не принимавших кортикостероиды, по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, тогда как в периферических мононуклеарных клетках крови (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) паттерны экспрессии у этой группы были значительно повышены [7]. Стоит также обратить внимание на гендерно ассоциированные различия в экспрессии микроРНК, в особенности потому, что подтипы МГ зависимы от пола [8].

Важным свойством биомаркера является стабильность в биологических объектах с течением времени. Y.F. Huang et.al. [9] исследовали краткосрочные колебания miR-150-5p, miR-30e-5p и miR-21-5p в течение 4 недель у пациентов с МГ, находящихся под наблюдением. MiR-30e-5p и miR-150-5p были более стабильны наряду с неменяющейся клинической оценкой состояния. Экспрессия miR-21-5p различалась в течение короткого времени независимо от клинического состояния пациентов и наличия/отсутствия терапии, это указывает на отсутствие взаимосвязи и, предположительно, невозможности использовать данную микроРНК в качестве биомаркера.

Таблица 1

Циркулирующие микроРНК при миастении гравис

Дизайн исследования	Тип образца	МикроРНК	Предполагаемая мишень	AUC	p-value	Год	Ссылка
МГ разной степени/контроль	Сыворотка	miR-15b↓	IL-15		<0,001	2015	[10]
МГ /контроль	Сыворотка	miR-20b↓	IL-8, IL-25		<0,01	2015	[11]
МГ /контроль	Сыворотка	miR-150-5p↑ miR-21-5p↑			< 0,0001	2015	[12]
генерализованная МГ;	PBMC	miR-15a↓	CXCL10		<0.001	2016	[13]

глазная МГ /контроль							
MuSK+ МГ/контроль	Сыворотка	miR-151a-3p↑ miR-423-5p↑ let-7f-5p ↑ let-7a-5p ↑		0,740 0,740 0,726 0,659		2016	[14]
МГ /контроль	PBMC	miR-181c ↓	IL-7, IL-17		<0,001	2016	[15]
МГ с ранним началом/конт роль	PBMC	miR-612↑ miR-3654↑ miR-3651↑	ABCA1, A KAp12, FU S, HRH4 NR3C1 CRISP3		< 0.001 < 0.001 <0.001	2016	[16]
Генерализова нная МГ с тимомой/МГ контроль	Сыворотка	miR-150-5p↓ miR-21-5p↓			< 0,001	2018	[17]
Генерализова нная МГ /глазная МГ с поздним началом	Сыворотка	miR-21-5p miR-150-5p miR-30e-5p			<0,05	2018	[18]
MuSK+МГ/ко нтроль	Плазма	miR-210-3p↓ miR-324-3p↓			0,006 0,02	2018	[19]
Генерализова нная МГ/ глазная МГ с поздним началом контроль	Сыворотка	miR-30e-5p↑ miR-150-5p			< 0,0001 0,01	2019	[20]
МГ, не отвечающие/ отвечающие на терапию	PBMC	miR-323b-3p↓ miR -409-3p↓ miR -485-3p ↓			0.784 0.750 0.805	2019	[21]

иммуносупрессорами							
МГ /К	Сыворотка	miR-150-5p↑	IL-2, IL-17↓ IL-10, IL-19, IL-20, IL-35↑	0.8617	<0.05	2020	[22]
МГ /К	Плазма	miR-106a-5p↓		0,728 0,813		2020	[23]
МГ+кортикостероиды/ МГ-кортикостероиды /К	Сыворотка PBMC	miR-146a↑	IRAK1, FAS		<0,05 <0,01	2020	[7]
МГ/МГ лечение ритуксимабом	Сыворотка	miR-150-5p↑				2020	[24]
MuSK+МГ /контроль	PBMC	miR-340-5p, miR-106b-5p miR-27a-3p miR-15a-3p				2021	[25]
МГ /К	PBMC	miR-181a↓	TRIM9		< 0,01	2021	[26]
MuSK+МГ, лечение ритуксимабом/ МГ/К	Сыворотка	miR-151a-3p↓				2021	[27]
МГ/ другие аутоиммунные неврологические расстройства/ К	Сыворотка	miR-30e-5p miR-150-5p miR-21-5p				2022	[28]
МГ/К	PBMC	miR-181c-5p	OIP5-AS1			2022	[29]

МГ/К	PBMC	miR-23a↑	GAS5			2022	[30]
МГ/К	PBMC	hsa-miR-155-5p↑	BCL10			2023	[31]
Глазная МГ/ генерализованная МГ	Экзосомы	miR-320d↓ miR-4712-3p↓ miR-3614-3p↓ miR-130a-3p↑		0,78 0,79 0,79 0,680		2024	[32]
Детская МГ/контроль	Малые внеклеточные везикулы	miR-143-3p		0,920		2024	[33]
МГ/контроль	PBMC	miR-144-3p↓				2024	[34]

Примечания: МГ – миастения гравис; К – группа контроля; PBMC – мононуклеарные клетки периферической крови; MuSK+МГ – миастения гравис с положительными антителами к мышечной специфической киназе; ↑ – повышенная экспрессия в сравнении с группой контроля; ↓ – сниженная экспрессия в сравнении с группой контроля

Источник: составлено авторами.

Таблица 2

Тканеспецифичные микроРНК при миастении гравис

Дизайн исследования	Тип образца	МикроРНК	Предполагаемая мишень	p-value	Год	Ссылка
Тимома МГ /тимома без МГ/К	Ткани тимомы	miR-19b-5p↑	TSLP	0,05	2015	[35]
Тимома МГ/МГ /К	Ткани тимомы; сыворотка	miR-20b↓ Тимома↓↓	NFAT5, CAMTA1	0,001	2016	[36]
МГ/К	Биоптат тимуса	MiR-125a-5↑	foxp3	<0.001	2016	[37]
МГ/К	Биоптат тимуса	miR-7-5p ↓ miR-125a-5p↑	CCL21 WDR1	≤ 0.05	2018	[38]
МГ с гиперплазией тимуса/К	Биоптат тимуса	miR-548k	CXCL13	0.0009	2018	[39]

Генерализованная МГ	Образцы тимуса с гиперплазией зародышевых центров/без гиперплазии; РВМС	miR-139-5p miR-452-5p	RGS13	<0,05	2018	[40]
МГ /К	Биоптат тимуса	Подтипы miR-29↓		<0,05	2020	[41]

Примечания: МГ – миастения гравис; К – группа контроля; ↑ – завышенная экспрессия в сравнении с группой контроля; ↓ – заниженная экспрессия в сравнении с группой контроля.

Источник: составлено авторами.

Возраст дебюта МГ и микроРНК. Согласно данному критерию, МГ была разделена на раннюю (МГ с ранним началом) и позднюю (МГ с поздним началом). Хотя до сих пор нет консенсуса по поводу определения возраста начала, классическим возрастом деления считается 50 лет [8]. Доказано, что уровни экспрессии микроРНК зависят от возрастных изменений и не обязательно ассоциируются с заболеванием, необходимо учитывать этот фактор при изучении [42].

В исследовании Shi L., Liu T. и соавторы показали, что сывороточные уровни miR-15b у пациентов с МГ с ранним началом значительно ниже, чем у групп с поздним началом МГ и тимомой при сравнении с контрольной. Также обнаружена обратная корреляция между уровнями miR-15b и IL-15 [10].

Связь микроРНК с их целевыми мишенями играет важную роль при установлении патогенетических механизмов МГ. Секвенирование всего транскриптома для РВМС пациентов с ранним началом АХР-позитивной МГ было проведено Barzago C. et al. [16]. Авторы сосредоточились на взаимосвязи МГ и экспрессии мРНК, относящихся к категории «инфекционные заболевания» и «воспалительные процессы», и выделили ряд генов, которые потенциально могут быть задействованы в патогенезе МГ. Обнаружено, что уровни мРНК CLC и IL4, AKAP12, HRH4 были значительно снижены у пациентов с ранней АХР+МГ. Напротив, уровни транскриптов NFkB2, PLK3, PPP1R15A, ETF1, ABCA1, FUS и RELB были значительно повышены в образцах по сравнению с контрольной группой. Из идентифицированных предшественников микроРНК несколько были выбраны для проверки вместе с их предсказанными целевыми транскриптами. Проверка при помощи ПЦР показала повышенную экспрессию miR-612, miR-3654 и miR-3651. Результирующий интерес данной работы направлен на обратную корреляцию miR-612 и мРНК HRH4 и AKAP12. Ген HRH4

ассоциирован с некоторыми воспалительными заболеваниями, включая рассеянный склероз, ревматоидный артрит и системную красную волчанку.

Также, по данным одного из исследований, было обнаружено, что дисрегуляция miR-320d, miR-4712-3p, miR-3614-3p с различными уровнями экспрессии между группой с ранним и поздним началом наряду с контрольной группой, однако дифференциации между группами с ранним и поздним началом МГ не наблюдалось [32].

Диагностика ранней МГ в детском возрасте может быть затруднительна, в особенности при отсутствии типичной картины заболевания. Экспрессия miR-143-3p была значительно снижена в малых внеклеточных везикулах из плазмы пациентов (возрастом до 10 лет) с отрицательным серотипом АХР+МГ по сравнению с контрольной группой, что согласуется с результатами секвенирования из данного исследования [33]. Авторы предполагают наличие потенциала у данной микроРНК в качестве биомаркера серонегативной по аутоантителам МГ у детей [33].

Тимома и микроРНК при миастении. Тимус служит органом для созревания Т-клеток из незрелых предшественников и напрямую связан с эффекторным влиянием на мышечную ткань при МГ. Воспалительные, атрофические и неопластические изменения тимуса прочно ассоциированы с АХР+МГ [43]. У этих пациентов наблюдаются гистологические и функциональные аномалии тимуса, включая гиперплазию и тимому, и в большом проценте случаев тимэктомия приводит к симптоматическому улучшению [43]. Понимание паттернов экспрессии микроРНК в биологических жидкостях пациентов с нарушениями функций тимуса откроет новые возможности в диагностике и терапии МГ.

Уровень экспрессии miR-19b-5p был заметно выше у пациентов с МГ с тимомой, чем у здоровых людей. Экспрессия miR-19b-5p имела восходящую тенденцию по мере степени увеличения тимомы. Эти данные свидетельствуют о потенциале miR-19b-5p в качестве показателя злокачественности опухоли. Авторы полагают, что miR-19b-5p может регулировать экспрессию гена тимического стромального лимфопоэтина и, следовательно, влиять на развитие клеток Th17 и экспрессию связанных с Th17 цитокинов, включая IL-17, IL-1 β , IL-6 и IL-23 [35].

Сывороточные уровни miR-20b были ниже у пациентов с МГ в сравнении с контрольной группой. Примечательно, что уровни экспрессии были еще ниже у пациентов с тимомой. Авторы связывают функции miR-20b с подавлением опухоли в тимоме путем ингибирования сигнализации NFAT через экспрессии NFAT5 и SAMTA1 – генов, принимающих участие в регуляции пролиферации Т-клеток [36].

Анализ микрочипов показал 137 дисрегулируемых микроРНК в биоптатах тимуса у пациентов с МГ в сравнении с контрольной группой, из них только miR-125a-5p была

завышена, что было подтверждено при помощи ПЦР-РВ. По мнению авторов, предполагаемая мишень данной микроРНК – ген *foxp3*, регулятор развития и функционирования Т-клеток [37].

В исследовании Molin C.J. и соавторов изучались уровни сывороточной экспрессии *miR-150-5p* и *miR-21-5p* у пациентов с генерализованной МГ после тимэктомии и без нее, обе когорты принимали преднизолон в качестве лечения. По сравнению с исходным уровнем *miR-150-5p* были явно снижены через 24 месяца у пациентов после тимэктомии. Снижение сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов и снижением требуемой дозы преднизолона. В группе без тимэктомии подобного не наблюдалось. Тем не менее в более поздней временной точке в 36 месяцев у пациентов с тимэктомией были относительно более высокие уровни как *miR-150-5p*, так и *miR-21-5p*, чем у пациентов, получавших только преднизолон. Авторы подмечают отсутствие когорты пациентов, не получавших преднизолон в качестве лечения. Однако работа показывает значительные перспективы в использовании *miR-150-5p* в качестве биомаркера клинического состояния и исхода тимэктомии [17].

В другом исследовании сравнивался мирном биоптатов тимуса у пациентов с ранним началом МГ и контрольной когорты, перенесших сердечно-сосудистую операцию. Было обнаружено 74 дифференциально экспрессирующихся микроРНК. В дальнейшем внимание было сфокусировано на *miR-7-5p*, *miR-125a-5p* и *miR-20b-3p**. *miR-7-5p* являлась наиболее пониженной *miRNA* в тимусах пациентов с МГ, и еще ниже в образцах с высокой степенью гиперплазии. Подобный паттерн был подтвержден в семисуточной культуре тимусных эпителиальных клеток из полученных биоптатов группы МГ и контроля. Результаты также подтвердили, что *miR-7* влияет на экспрессию белка *CCL21*, снижение экспрессии *miR-7-5p* может отвечать за сверхэкспрессию *CCL21* в тимусах МГ [38].

При анализе микрочипов в тканях тимуса с гиперплазией были обнаружены 33 дисрегулируемых микроРНК. Для дальнейшего исследования была выбрана *miR-548k*, которая была заметно снижена у пациентов с МГ. Обнаружена её обратная взаимосвязь с мРНК гена *CXCL13* [39].

В биоптатах тимуса наблюдалось снижение экспрессии *miR-29a-3p* у пациентов с МГ в сравнении с контрольной группой, аналогичный паттерн прослеживался в культивируемых эпителиальных клетках тимуса при лечении *IFN-β* [41].

Глазная и генерализованная МГ. МГ во всех возрастных группах можно разделить в соответствии с клиническими проявлениями и вовлеченными мышцами, более распространены глазная МГ и генерализованная МГ. Считается [8], что МГ преимущественно дебютирует с глазной формой, которая в течение 2-3 лет и с вероятностью 75% перерастает в генерализованную. Обнаружено, что уровни *miR-20b* были резко снижены у пациентов с МГ. При этом уровень *miR-20b* у пациентов с генерализованной МГ был намного ниже, чем у

пациентов с глазной МГ [11]. MiR-15a показала сниженный уровень экспрессии в сравнении с контрольной группой. К тому же при глазной МГ уровни были еще ниже [13].

MiR-181c показал значительное снижение в РВМС у пациентов с МГ по сравнению со здоровыми контролями, с более низкой экспрессией у генерализованных пациентов, чем у глазных. Уровни miR-181c коррелировались с уровнями IL-7 и IL-17 в сыворотке либо у пациентов как с генерализованной МГ, так и с глазной [15].

Уровни miR-150-5p и miR-21-5p были ниже в сыворотке у пациентов с глазной по сравнению с генерализованной МГ с поздним началом [18]. Также miR-150-5p, miR-21-5p и miR-30e-5p снижались параллельно с улучшением состояния пациентов с МГ. В другом исследовании уровни miR-150-5p у пациентов с генерализованной МГ, в сравнении с контрольной группой, положительно коррелировали с IL-10 и отрицательно с IL-17 [22].

L. Sabre и соавторы изучали микроРНК в качестве биомаркеров риска перехода от глазной миастении к генерализованной. При сравнении уровней циркулирующей miRNA среди всей когорты пациентов с глазной МГ и вторично генерализованной МГ (развитие после глазной) уровни miR-30e-5p были значительно выше среди пациентов вторично генерализованной МГ. Анализ подгрупп у пациентов с МГ с поздним началом показал, что две микроРНК значительно различались между пациентами с глазной МГ и вторично генерализованной: miR-30e-5p и miR-150-5p [20]. MiR-30e-5p связывалась с течением заболевания а также коррелировала с тяжестью симптомов МГ, однако авторы настаивают на более обширных исследованиях [28].

Уровни miR-106a-5p в плазме были значительно снижены у пациентов с глазной МГ и генерализованной МГ по сравнению с уровнями у субъектов группы контроля и, кроме того, были значительно снижены у пациентов с генерализованной МГ по сравнению с глазной МГ. Также была обнаружена связь этой микроРНК с тяжестью заболевания [23].

MuSK+МГ. Миастения гравис с положительным результатом на мышечно-специфическую тирозинкиназу (MuSK+МГ) – это иммунологический подтип с отличительными патогенными механизмами и клиническими признаками. Данный подтип составляет 5-8% от общего количества пациентов с МГ, часто начинается в раннем возрасте и в основном затрагивает женский пол (около 70%) [19]. Исследований, сконцентрированных на специфике антител и их связи с микроРНК, достаточно мало. Главным их минусом является отсутствие сравнительной когорты пациентов с наличием иного типа антител.

Панельное профилирование сывороточных микроРНК у пациентов с MuSK+МГ показало 12 дисрегулированных микроРНК. Последующий ПЦР-РВ анализ показал, что let-7a-5p, let-7f-5p, miR-151a-3p и miR-423-5p были повышены у пациентов с MuSK+МГ в сравнении с контрольной группой [14]. Аналогичное профилирование плазменной микроРНК

MuSK+ МГ в сравнении с контрольной группой показало пониженную экспрессию miR-210-3p и miR-324-3p. Корреляций с иными клиническими характеристиками, такими как возраст, наличие/отсутствие иммуносупрессивной терапии, клиническая тяжесть симптомов и расовая принадлежность, обнаружено не было [19]. Было проведено секвенирование у пациентов MuSK+МГ и здоровых лиц контроля HCs, в дальнейшем 6 дифференцируемых микроРНК было проверено с помощью ОТ-ПЦР. Четыре из них (miR-340-5p, miR-106b-5p, miR-27a-3p и miR-15a-3p) были значимо понижены в группе MuSK+МГ [25].

МикроРНК и терапия при МГ. Подбор правильного лечения МГ часто занимает продолжительное время, а некоторые предупреждающие (профилактические) препараты могут спровоцировать ухудшение симптоматики [44]. Международное руководство по лечению МГ от 2020 года предоставило список лекарств, которых пациентам с МГ следует избегать или использовать с осторожностью [45]. Существует также рефрактерная МГ, которая не поддается лечению классическими методами, поэтому применяются технологии моноклональных антител, имеющие определенные риски для здоровья пациента [46]. В связи с этими тезисами существует потребность в подборе правильной терапии, а также в разработке новых перспективных методов лечения МГ. В последние годы интерес к микроРНК как к терапевтическому агенту активно возрастает, однако существует ряд недостатков: трудности в установлении чувствительности и специфичности к предполагаемым мишеням, разработке методов доставки, оптимизации необходимой дозировки, а также потенциальное наличие иммуногенных и неспецифических реакций [47].

Полное секвенирование с последующей проверкой микроРНК с помощью ПЦР в реальном времени было проведено в РВМС с МГ, классифицированных как реагирующие и не реагирующие на иммуносупрессивную терапию [21]. Была обнаружена 41 микроРНК, дифференциально экспрессируемая у не реагирующих по сравнению с реагирующими на терапию пациентами. Дальнейшая валидация выявила дифференциальную экспрессию miR-323b-3p, miR-409-3p, miR-485-3p, miR-181d-5p и miR-340-3p в качестве потенциальных биомаркеров эффективности лекарственного средства [21].

MiR-150-5p были на 41% снижены у пациентов с текущим лечением иммуносупрессивными препаратами по сравнению с пациентами без лечения. В подгруппе АХР+ пациентов разница была более выраженной с 55% более низкими значениями в группе с иммуносупрессией. Циркулирующая miR-21-5p была повышена аналогичным образом у пациентов с МГ по сравнению со здоровыми контрольными группами и группой с другими аутоиммунными заболеваниями [12]. В другом исследовании ритуксимаб снизил уровень экзосомальной miR-150-5p в сыворотке, клиническую тяжесть симптомов и потребность

пациентов в преднизолоне [24]. Этот же препарат снижал экспрессию miR-151a-3p наряду с более низкой дозой преднизолона у пациентов с MuSK+МГ [27].

Потенциальные биомаркеры подтипов МГ. С исследовательской точки зрения МГ является крайне гетерогенным и трудным для изучения заболеванием. Зачастую отношения к тому или иному подтипу пересекаются, отчего дифференциация микроРНК как биомаркера конкретного состояния крайне затруднительна. Кроме того, МГ ассоциируют с воспалительными процессами [16], а связь микроРНК с иммунными и воспалительными процессами достаточно разнообразна и неспецифична [48]. Несмотря на имеющиеся затруднения, существуют некоторые перспективы для микроРНК как биомаркеров МГ.

Стоит обратить внимание на miR-150-5p и miR-30e-5p в качестве индикаторов клинического состояния пациентов с МГ параллельно с лечением и/или оперативным вмешательством, результаты многочисленных исследований показывают определенную закономерность для этих микроРНК [18; 20; 28]. Как было упомянуто ранее, эти микроРНК проявляют свою стабильность при неизменяющемся клиническом статусе пациентов с МГ, что также является преимуществом.

Детекция нарушений функций тимуса при МГ имеет диагностическую и прогностическую потребность. Сывороточная MiR-20b изучалась в ассоциации с риском генерализации и коррелировала с положительным эффектом от лечения глюкокортикоидами [11], её экспрессия также зависима от наличия тимомы [36]. Mir-19b-5p четко ассоциирована со степенью злокачественности тимомы [35], это делает её достаточно перспективным биомаркером.

Заключение

В последние годы роль микроРНК в патогенезе МГ активно изучается, так как присутствует интерес к патогенезу заболевания с точки зрения молекулярных механизмов. Вышеперечисленные исследования подчеркивают вовлеченность микроРНК в развитие и прогрессирование МГ. При этом их функции сложны и не до конца понятны. Понимание функциональной роли микроРНК в формировании МГ может открыть новые возможности в дифференциации подтипов заболевания, а также для разработки персонализированного подхода в его терапии. По мнению авторов, перечисленные выше микроРНК представляют особый интерес в качестве биомаркеров МГ различных подтипов. Однако необходимо больше исследований, учитывающих многофакторность данного заболевания.

Список литературы

1. Gilhus N.E. Myasthenia Gravis // *New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 375. № 26. P. 2570-2581. DOI: 10.1056/NEJMra1602678.
2. Алексеева Т.М., Крючкова В.В., Стучевская Т.Р., Халмурзина А.Н. Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы // *Нервно-мышечные болезни*. 2018. Vol. 8. № 3. P. 12-18. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-12-18.
3. Drachman D.B. Myasthenia Gravis // *Semin Neurol*. 2016. Vol. 36. № 5. P. 419-424. DOI: 10.1055/s-0036-1586265.
4. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation // *Front Endocrinol*. 2018. Vol. 9. № AUG. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402.
5. Condrat C.E. Thompson D.C., Barbu M.G., Bugnar O.L., Boboc A., Cretoiu D., Suciuc N., Cretoiu S.M., Voinea S.C. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis // *Cells*. 2020. Vol. 9. № 2. P. 276. DOI: 10.3390/cells9020276.
6. Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., McKenzie J.E. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews // *British Medical Journal Publishing Group*. 2021. Vol. 372. DOI: 10.1136/bmj.n160.
7. Bortone F., Scandiffio L., Marcuzzo S., Bonanno S., Frangiamore R., Motta T., Antozzi C., Mantegazza R., Cavalcante P., Bernasconi P. miR-146a in Myasthenia Gravis Thymus Bridges Innate Immunity With Autoimmunity and Is Linked to Therapeutic Effects of Corticosteroids // *Front Immunol.*, 2020. Vol. 11. P. 142. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00142.
8. Fan L., Ma S., Yang Y., Yan Z., Li J., Li Z. Clinical differences of early and late-onset myasthenia gravis in 985 patients // *Neurol Res*. 2019. Vol. 41. № 1. P. 45-51. DOI: 10.1080/01616412.2018.1525121.
9. Huang Y.F. Bhandage A.K., Adestrom L.D., Punga A.R. Short-term changes in serum miRNA levels and patient-reported clinical outcomes in myasthenia gravis // *Muscle Nerve*. 2024. Vol. 70. № 2. P. 284-289. DOI: 10.1002/mus.28177.
10. Shi L. Liu T., Zhang M., Guo Y., Song C., Song D., Liu H. miR-15b is Downregulated in Myasthenia Gravis Patients and Directly Regulates the Expression of Interleukin-15 (IL-15) in Experimental Myasthenia Gravis Mice // *Med Sci Monit*. 2015. Vol. 21. P. 1774. DOI: 10.12659/MSM.893458.

11. Chunjie N. Huijuan N., Zhao Y., Jianzhao W., Xiaojian Z. Disease-specific signature of serum miR-20b and its targets IL-8 and IL-25, in myasthenia gravis patients // *Eur Cytokine Netw.* 2015. Vol. 26. № 3. P. 61-66. DOI: 10.1684/ecn.2015.0367.
12. Punga A.R. Andersson M., Alimohammadi M., Punga T. Disease specific signature of circulating miR-150-5p and miR-21-5p in myasthenia gravis patients // *J Neurol Sci.* 2015. Vol. 356. № 1–2. P. 90-96. DOI: 10.1016/j.jns.2015.06.019.
13. Liu X.F. Wang R.Q., Hu B., Luo M.C., Zeng Q.M., Zhou H., Huang K., Dong X.H., Luo Y.B., Luo Z.H., Yang H. MiR-15a contributes abnormal immune response in myasthenia gravis by targeting CXCL10 // *Clinical Immunology.* 2016. Vol. 164. P. 106-113. DOI: 10.1016/j.clim.2015.12.009.
14. Punga T. Bartoccioni E., Lewandowska M., Damato V., Evoli A., Punga A.R. Disease specific enrichment of circulating let-7 family microRNA in MuSK+ myasthenia gravis // *J Neuroimmunol.* 2016. Vol. 292. P. 21-26. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.01.003.
15. Zhang Y., Guo M., Xin N., Shao Z., Zhang X., Zhang Y., Chen J., Zheng S., Fu L., Wang Y., Zhou D., Chen H., Huang Y., Dong R., Xiao C., Liu Y., Geng D. Decreased microRNA miR-181c expression in peripheral blood mononuclear cells correlates with elevated serum levels of IL-7 and IL-17 in patients with myasthenia gravis // *Clin Exp Med.* 2016. Vol. 16. № 3. P. 413-421. DOI: 10.1007/s10238-015-0358-1.
16. Barzago C., Lum J., Cavalcante P., Srinivasan K. G., Faggiani E., Camera G., Bonanno S., Andreetta F., Antozzi C., Baggi F., Calogero R. A., Bernasconi P., Mantegazza R., Mori L., Zolezzi F. A novel infection- and inflammation-associated molecular signature in peripheral blood of myasthenia gravis patients // *Immunobiology.* 2016. Vol. 221. № 11. P. 1227-1236. DOI:10.1016/j.imbio.2016.06.012.
17. Molin C.J., Sabre L., Weis C.A., Punga T., Punga A.R. Thymectomy lowers the myasthenia gravis biomarker miR-150-5p // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018. Vol. 5. № 3. P. 450. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000450.
18. Sabre L., Maddison P., Sadalage G., Ambrose P.A., Punga A.R. Circulating microRNA miR-21-5p, miR-150-5p and miR-30e-5p correlate with clinical status in late onset myasthenia gravis // *J Neuroimmunol.* 2018. Vol. 321. P. 164-170. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.05.003.
19. Sabre L., Guptill J.T., Russo M., Juel V.C., Massey J.M., Howard J.F., Hobson-Webb L.D., Punga A.R. Circulating microRNA plasma profile in MuSK+ myasthenia gravis // *J Neuroimmunol.* 2018. Vol. 325. P. 87. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.10.003.
20. Sabre L., Maddison P., Wong S.H., Sadalage G., Ambrose P.A., Plant G.T., Punga A.R. miR-30e-5p as predictor of generalization in ocular myasthenia gravis // *Ann Clin Transl Neurol.* 2019. Vol. 6. № 2. P. 243. DOI: 10.1002/acn3.692.

21. Cavalcante P., Mizrachi T., Barzago C., Scandiffio L., Bortone F., Bonanno S., Frangiamore R., Mantegazza R., Bernasconi P., Brenner T., Vaknin-Dembinsky A., Antozzi C. MicroRNA signature associated with treatment response in myasthenia gravis: A further step towards precision medicine // *Pharmacol Res.* 2019. Vol. 148. P. 104388. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104388.
22. Ao W., Tian C., He X., Hu Y., Wang W., Liu Y. Upregulation of miR150-5p in generalized myasthenia gravis patients is associated with decreased serum levels of IL-17 and increased serum levels of IL-10 // *Biomedical Papers.* 2020. Vol. 164. № 1. P. 57-62. DOI: 10.5507/bp.2019.009.
23. Xu H., Bao Z., Liang D., Li M., Wei M., Ge X., Liu J., Li J. Plasma exosomal miR-106a-5p expression in myasthenia gravis // *Muscle Nerve.* 2020. Vol. 61. № 3. P. 401-407. DOI: 10.1002/mus.26785.
24. Zhong H., Lu J., Jing S., Xi J., Yan C., Song J., Luo S., Zhao C. Low-dose rituximab lowers serum Exosomal miR-150-5p in AChR-positive refractory myasthenia gravis patients // *J Neuroimmunol.* 2020. Vol. 348. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577383.
25. Tan Y., Zhu L., Cui L., Guan Y. Differential Expression of miRNA in the Peripheral Blood Mononuclear Cells in Myasthenia Gravis with Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase Antibodies // *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2021. Vol. 31. № 2. P. 1-15. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2021037369.
26. Wang Q., Liu Y., Kuang S., Li R., Weng N., Zhou Z. miR-181a Ameliorates the Progression of Myasthenia Gravis by Regulating TRIM9 // *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021. Vol. 20. P. 1303375. DOI: 10.1155/2021/1303375.
27. Zhou Y., Yan C., Gu X., Zhou L., Lu J., Zhu W., Huan X., Luo S., Zhong H., Lin J., Lu J., Zhao C., Xi J. Short-term effect of low-dose rituximab on myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine kinase antibody // *Muscle Nerve.* 2021. Vol. 63. № 6. P. 824-830. DOI: 10.1002/mus.27233.
28. Beretta F., Huang Y.F., Punga A.R. Towards Personalized Medicine in Myasthenia Gravis: Role of Circulating microRNAs miR-30e-5p, miR-150-5p and miR-21-5p // *Cells.* 2022. Vol. 11. № 4. P. 740. DOI: 10.3390/cells11040740.
29. Wang X., Zhang H., Lu X., Li S., Kong X., Liu L., Li L., Xu S., Wang T., Wang J., Wang L. LncRNA OIP5-AS1 modulates the proliferation and apoptosis of Jurkat cells by sponging miR-181c-5p to regulate IL-7 expression in myasthenia gravis // *PeerJ.* 2022. Vol. 10. P. e13454. DOI: 10.7717/peerj.13454.
30. Xu Y., Ouyang Y. Long non-coding RNA growth arrest specific 5 regulates the T helper 17/regulatory T balance by targeting miR-23a in myasthenia gravis // *J Int Med Res.* 2022. Vol. 50. № 6. P. 03000605211053703. DOI: 10.1177/03000605211053703.

31. Sun J., Sun M., Li X., Xie Q., Zhang W., Wang M. MicroRNA-155-5p affects regulatory T cell activation and immunosuppressive function by targeting BCL10 in myasthenia gravis // *Exp Ther Med*. 2023. Vol. 27, № 1. P. 6. DOI: 10.3892/etm.2023.12293.
32. Mu Y., Huang X., Yang Y., Huang Z., Chen J., Li S., Dong Y., Chen F., Zhang R., Chen J., Feng H., Zhou Q. Study of serum exosome miRNA as a biomarker for early onset adult ocular myasthenia gravis // *Gene*. 2024. Vol. 896. P. 148034. DOI: 10.1016/j.gene.2023.148034.
33. Zhu M., Wang, Y., Xu, X., Guo, X., Mao, Y., Gao, F. Small extracellular vesicle microRNAs in pediatric myasthenia gravis plasma and skeletal muscle // *Postgrad Med J*. 2024. Vol. 100. № 1185. P. 488-495. DOI: 10.1093/postmj/qgae015.
34. Ye Q., Gu C., Yan W. Circ_0076490 silencing inhibits MAPK1 expression to decrease the proliferation and increase apoptosis of Jurkat cells by regulating miR-144-3p in myasthenia gravis // *Neurol Res*. 2024. Vol. 46. № 11. P. 1083-1093. DOI: 10.1080/01616412.2024.2394324.
35. Wang Z., Chen Y, Xu S, Yang Y, Wei D, Wang W, Huang X. Aberrant decrease of microRNA19b regulates TSLP expression and contributes to Th17 cells development in myasthenia gravis related thymomas // *J Neuroimmunol*. 2015. Vol. 288. P. 34-39. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.08.013.
36. Xin Y., Cai H., Lu T., Zhang Y., Yang Y., Cui Y. miR-20b Inhibits T Cell Proliferation and Activation via NFAT Signaling Pathway in Thymoma-Associated Myasthenia Gravis // *Biomed Res Int*. 2016. Vol. 2016. P. 9595718. DOI: 10.1155/2016/9595718.
37. Li J., Qiu D., Chen Z., Du W., Liu J., Mo X. Altered expression of miR-125a-5p in thymoma-associated myasthenia gravis and its down-regulation of foxp3 expression in Jurkat cells // *Immunol Lett*. 2016. Vol. 172. P. 47-55. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.02.005.
38. Cron M.A., Maillard S., Delisle F., Samson N., Truffault F., Foti M., Fadel E., Guihaire J., Berrih-Aknin S., Le Panse R. Analysis of microRNA expression in the thymus of Myasthenia Gravis patients opens new research avenues // *Autoimmun Rev*. 2018. Vol. 17. № 6. P. 588-600. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.01.008.
39. Li J. Qiu D., Chen Z., Du W., Liu J., Mo X. MiR-548k regulates CXCL13 expression in myasthenia gravis patients with thymic hyperplasia and in Jurkat cells // *J Neuroimmunol*. 2018. Vol. 320. P. 125-132. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.03.021.
40. Sengupta M., Wang B.D., Lee N.H., Marx A., Kusner L.L., Kaminski H.J. MicroRNA and mRNA expression associated with ectopic germinal centers in thymus of myasthenia gravis // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. № 10. P. e0205464. DOI: 10.1371/journal.pone.0205464.
41. Cron M.A., Payet C.A., Fayet O.M., Maillard S., Truffault F., Fadel E., Guihaire J., Berrih-Aknin S., Liston A., Le Panse R. Decreased expression of miR-29 family associated with autoimmune

myasthenia gravis // J Neuroinflammation. 2020. Vol. 17. № 1. P. 294. DOI: 10.1186/s12974-020-01958-3.

42. Noren Hooten N., Fitzpatrick M., Wood W.H., De S., Ejioogu N., Zhang Y., Mattison J.A., Becker K.G., Zonderman A.B., Evans MK. Age-related changes in microRNA levels in serum // Aging. 2013. Vol. 5, № 10. P. 725. DOI: 10.18632/aging.100603.

43. Marx A. Yamada Y., Simon-Keller K., Schalke B., Willcox N., Ströbel P., Weis C.A. Thymus and autoimmunity // Seminars in Immunopathology 2021. 2021. Vol. 43. № 1. P. 45-64. DOI: 10.1007/s00281-021-00842-3.

44. Han H.J., Kim S.W., Lee M., Kim H.R., Roh Y.H., Shin H.Y. Effect of the Administration of Cautionary Drugs on the Risk of Worsening Myasthenia Gravis: A Retrospective Matched Case-Control Study // Yonsei Med J. 2025. Vol. 66. № 4. P. 218. DOI: 10.3349/ymj.2024.0017.

45. Narayanaswami P., Sanders D.B., Wolfe G., Benatar M., Cea G., Evoli A., Gilhus N.E., Illa I., Kuntz N.L., Massey J., Melms A., Murai H., Nicolle M., Palace J., Richman D., Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update // Neurology. 2021. Vol. 96. № 3. P. 114-122. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011124.

46. Cortes-Vicente E., Alvarez-Velasco R., Pla-Junca F., Rojas-Garcia R., Paradas C., Sevilla T., Casasnovas C, Gomez-Caravaca M.T., Pardo J., Ramos-Fransi A., Pelayo-Negro A.L., Gutierrez-Gutierrez G., Turon-Sans J, Lopez de Munain A., Guerrero-Sola A., Jerico I., Martin M.A., Mendoza M.D., Moris G., Velez-Gomez B., Garcia-Sobrinho T., Pascual-Goñi E., Reyes-Leiva D., Illa I., Gallardo E. Drug-refractory myasthenia gravis: Clinical characteristics, treatments, and outcome // Ann Clin Transl Neurol. 2022. Vol. 9. № 2. P. 122. DOI: 10.1002/acn3.51492.

47. Seyhan A.A. Trials and Tribulations of MicroRNA Therapeutics // Int J Mol Sci. 2024. Vol. 25. № 3. P. 1469. DOI: 10.3390/ijms25031469.

48. Artimovič P., Špaková I., Macejková E., Pribulová T., Rabajdová M., Mareková M., Zavacká M. The ability of microRNAs to regulate the immune response in ischemia/reperfusion inflammatory pathways // Genes & Immunity. 2024. Vol. 25. № 4. P. 277-296. DOI: 10.1038/s41435-024-00283-6.