



Эпигенетические факторы в формировании гипоксически-ишемических поражений головного мозга у детей

П.Л. Соколов¹, Н.В. Чебаненко^{2, 3}, П.А. Романов¹

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям имени Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ Медико-генетический центр «Геномед»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести анализ современных данных о влиянии эпигенетических факторов на формирование гипоксии-ишемии головного мозга у детей.

Основные положения. Эпигенетические модификаторы, регулирующие метилирование ДНК и ремоделирование гистонов, имеют решающее значение для нормального развития мозга. Они регулируются стимулами окружающей среды, такими как гипоксия, либо приводя к прямому повреждению мозга, либо формируя «мозговой фенотип, чувствительный к перинатальному поражению центральной нервной системы». Приведенные данные указывают на влияние эпигенетических факторов на устойчивость мозга, в том числе мозга новорожденных, и на формирование гипоксии-ишемии. Влияние их разноплановое — одни запускают реакции формирования поражения мозга, другие оказывают нейропротективное действие.

Заключение. Исследования в указанном направлении определяют будущую стратегию диагностики и лечения гипоксически-ишемических поражений головного мозга у детей.

Ключевые слова: эпигенетика, нейроонтогенез, метилирование, гистоновые модификации, некодирующие РНК.

Вклад авторов: Соколов П.Л. — разработка концепции обзора, редактирование, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации, написание текста статьи; Чебаненко Н.В. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных; Романов П.А. — написание текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Романов П.А. Эпигенетические факторы в формировании гипоксически-ишемических поражений головного мозга у детей. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 68–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-68-72



Epigenetic Factors in Hypoxic-Ischemic Brain Affections in Children

P.L. Sokolov¹, N.V. Chebanenko^{2, 3}, P.A. Romanov¹

¹ N.V. Voino-Yasenetsky Scientific Practical Centre for Specialised Medical Aid to Children at Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov Str., Moscow, Russian Federation 119619

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

³ Medical and Genetics Centre Genomed; 8/5 Podolskoye Shosse, Moscow, Russian Federation 115093

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse the available data on the role of epigenetic factors in hypoxic-ischemic brain affections in children.

Key Points. Epigenetic modifiers regulating DNA methylation and histone remodelling are essential for normal brain development. They are regulated by environmental stimuli, such as hypoxia, and either cause direct brain damage, or form “a brain phenotype sensitive to perinatal damages of the central nervous system.” The data are indicative of the impact from epigenetic factors on brain stability, including brain of newborns, and hypoxia-ischemia. Their impact is multi-faceted: some of them trigger brain damages, other have neuroprotective action.

Conclusion. Studies in this area determine the future strategy of diagnostics and management of children with hypoxic-ischemic brain affections.

Keywords: epigenetics, neural development, methylation, histone modifications, non-coding RNA.

Соколов Павел Леонидович (**автор для переписки**) — д. м. н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 6579-9234. <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>. E-mail: psok.sci@gmail.com

Чебаненко Наталья Владимировна — к. м. н., доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-невролог МГЦ «Геномед». 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4615-1423. <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>. E-mail: nataqwe@yandex.ru

Романов Павел Анатольевич — заведующий отделом лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 5383-2770. E-mail: nrc_romanov@mail.ru

Contributions: Sokolov, P.L. — review concept, editing, review of critically important material, approval of the manuscript for publication, text of the article; Chebanenko, N.V. — review of thematic publications, data analysis and interpretation; Romanov, P.A. — text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Romanov P.A. Epigenetic Factors in Hypoxic-Ischemic Brain Affections in Children. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 68–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-68-72

Известно, что мозг плода адаптирован к условиям гипоксии, присутствующим при нормальном внутриутробном развитии. Воздействие, интенсивность которого выходит за рамки нормы, вызывает гипоксически-ишемическое поражение [1].

Эпигенетические модификаторы, регулирующие метилирование ДНК и ремоделирование гистонов, имеют решающее значение для нормального развития мозга [2]. Соответственно, они сами регулируются стимулами окружающей среды, такими как гипоксия, либо приводя к прямому повреждению мозга, либо формируя «мозговой фенотип, чувствительный к перинатальному поражению ЦНС» [3].

Кроме того, эпигенетический эффект гипоксического воздействия на ранних этапах онтогенеза может вызывать риски «избыточного веса и ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни» [4].

Эпигенетические модификаторы, продолжая свое воздействие, не только способствуют формированию картины острой фазы гипоксически-ишемического поражения мозга, но и определяют будущие расстройства нейроонтогенеза.

Q. Meng и соавт. в эксперименте показали, что культуры микроглии с блокированной гистон-деацетилазой (то есть блокированной возможностью модификации гистонов) оказывают защитное действие на олигодендроциты, причем одна фракция микроглии (M1) подавляет активность олигодендроцитов после экспериментальной гипоксии-ишемии, а другая (M2) ее усиливает, и переход микроглии в субпопуляцию M2 позволяет снижать экспрессию провоспалительных факторов и повышать экспрессию противовоспалительных цитокинов [5].

Баланс метилирования и деметилирования гистонов определяет доступность хроматина (генома). Метилирование и деметилирование осуществляются большим количеством ферментов, включая гистонацетилтрансферазы (НАТ), деацетилазы (НДАС), гистоновые метилтрансферазы и деметилазы. Каждый из этих белков регулирует гистоновый код посредством ассоциации с активаторами или репрессорами транскрипции [6, 7]. Данные процессы позволяют регулировать транскрипцию в ответ на стимулы развития и окружающей среды.

Так, экспериментальным путем установлено влияние ингибитора деацетилаз гистонов трихостатина А на усиление экспрессии глюкокортикоидных рецепторов при экспериментальной гипобарической гипоксии в структурах переднего мозга [8].

Кроме того, паттерны доступности хроматина изменяются в процессе развития, причем в нейронах и глии по-разному [9].

В частности, во время раннего развития клеток происходит всплеск повышенной доступности хроматина, видимо, за счет деметилирования в эмбриональных стволовых клетках. По мере созревания клеток менее доступными становятся локусы с генами, участвующими в процессах нейрональной дифференцировки или пролиферации, и более доступными — участки ДНК с регуляторами синаптической активности, то есть в процессе роста и развития клетки «эстафета активности» генома переходит от обеспечения самого роста и развития к исполняемым клеткой функциям [9].

Играют свою модулирующую роль эпигенетические механизмы и в регулировании нейровоспаления. В условиях эксперимента зафиксированы стойкое повышение степени метилирования генов, связанных с развитием нервной системы, и снижение степени метилирования генов, связанных с формированием воспалительной реакции в нервной ткани. Поскольку метилирование есть механизм ограничения активности генома, мы можем вполне обоснованно говорить о том, что в условиях процесса воспаления доступность к «геному развития» ограничивается [10]. Этот феномен можно рассматривать как один из механизмов дизонтогенеза после перенесенного патологического воздействия, к примеру гипоксии-ишемии или внутриутробной нейроинфекции.

На неонатальных моделях животных показано, что при экспериментальной гипоксии-ишемии в неонатальном периоде возрастает экспрессия каспазы 3, снижается экспрессия синаптина и уменьшается содержание меток метилирования гистонов H3K4me2, -me3 и H3K27me2, -me3, в результате чего увеличиваются объемы индуцированных каспазой 3 некрозов нейронов в ипсилатеральном гиппокампе [11].

L. Provenzi и соавт. рассматривают преждевременные роды и пребывание в отделении интенсивной терапии как «ранний неблагоприятный опыт», определяющий многогранное стрессорное воздействие на организм ребенка, приводящее к нарушениям в дальнейшем его развитии. В качестве «носителя» эпигенетической информации они проанализировали длину теломера и показали ее зависимость от воздействия стресса на раннем этапе развития [12].

Одними из наиболее значимых факторов эпигенетического влияния считаются микроРНК. Известно, что микроРНК представляют собой класс небольших некодирующих РНК, обеспечивающих посттранскрипционную модуляцию экспрессии генов [13]. Регулируя одну треть кодируемых генов, они все чаще признаются главными регуляторами клеточных процессов.

МикроРНК играют очень важную роль в развитии мозга и патогенезе неврологических заболеваний, в том числе ишемического инсульта [14]. При этом в качестве мишени патогенетических факторов рассматривается гематоэнцефалический барьер [15].

Участие микроРНК в регулировании функции гематоэнцефалического барьера происходит во многом за счет влияния на цитоскелет эндотелиоцитов и на функциональное состояние белков клеточной адгезии. В условиях гипоксии-ишемии нарушение структуры и организации этих белков в наружной мембране эндотелиальных клеток приводит к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера (показано снижение уровней белков клеточной адгезии, таких как клаудин 5, окклюдин и ZO-1) [16]. Повышенная адгезия иммунных клеток к поврежденному эндотелию дополнительно способствует их инфильтрации в окружающую ткань [17].

Недавно на экспериментальных моделях подтверждено, что деградация гематоэнцефалического барьера может вызвать раннее развитие инфаркта мозга, а ее блокирование обеспечивает защиту паренхимы [18].

Дегградация так называемых белков плотных соединений, или белков клеточной адгезии, под действием металлопротеиназы (ММР) напрямую регулируется микроРНК. Например, экспрессия miR-132 была увеличена в крови пациентов, перенесших инсульт. Выявлена также повышенная экспрессия miR-539 в ткани головного мозга у крыс после перенесенной ишемии, напрямую ингибирующая экспрессию MMP-9 и защищающая эндотелиальные клетки от экспериментальной кислородно-глюкозной депривации (OGD), предотвращающая повышение проницаемости их монослоя [19].

Более того, обнаружено, что другие микроРНК непосредственно нацелены на сигнальные пути, которые регулируют экспрессию, распределение и дегградацию соединительных белков (белков плотных соединений). Например, miR-150 увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера, воздействуя на тирозин-киназный рецептор Tie-2 [20] и рецептор ангиопоэтина, который положительно регулирует функцию сосудистого барьера [21].

MiR-143 активируется после ишемического инсульта на моделях человека и животных, она нацелена на E3 убиквитин-протеин лигазу Nectd1 и усиливает эндотелиально-мезенхимальный переход, связывающийся с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера [22].

MiR-130a, уровень которой преимущественно увеличивается в эндотелиальных клетках после ишемии, снижает экспрессию белков плотных контактов за счет связывания с фактором транскрипции Гомеобокс A5 [23].

MiR-210 активирует экспрессию ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, хемокиновые лиганды CCL1 и CCL2, которые связаны с провоспалительным ответом в мышинной модели ишемического инсульта [24].

MiR-155 сильно индуцируется цитокинами и опосредует индуцированную цитокинами гиперпроницаемость в монослое эндотелиальных клеток, тогда как ингибирование miR-155 частично предотвращает это явление.

Некоторые микроРНК могут защищать целостность гематоэнцефалического барьера за счет снижения адгезии иммунных клеток и экспрессии провоспалительных цитокинов. Например, сверхэкспрессия miR-126-3p и -5p в ишемизированном мозге мышей подавляет провоспалительные цитокины и молекулы адгезии, сохраняя целостность гематоэнцефалического барьера и улучшая исход инсульта [25].

Экспрессия MiR-146a была увеличена в ткани мозга на мышинной модели ишемического инсульта. Показано, что ингибирование этой микроРНК способствует повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера после перенесенной ишемии. MiR-98, уровень которой значительно снижается в эндотелиоцитах после гипоксически-ишемического воздействия, уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера, инфильтрацию лейкоцитов и активацию микроглии [26].

MiR-34a активируется в эндотелиальных клетках после эпизода острой гипоксии-ишемии, что отрицательно влияет на функцию митохондрий в эндотелиоцитах, воздействуя на цитохром C. При этом «нокаут» miR-34a снижает проницаемость гематоэнцефалического барьера, выраженность нарушений плотных межклеточных контактов и улучшает исходы инсульта [27, 28].

MiR-26b ингибирует аутофагию и выживание эндотелиоцитов при OGD (остром падении содержания кислорода и глюкозы), а его эндогенная губка malat1 оказывает обратное действие [29]. MiR-15a активируется в эндотелиоцитах церебрального сосудистого русла мыши после OGD и вызывает гибель

клеток. Эта микроРНК негативно регулируется δ -рецептором, активируемым пролифератором пероксисом (PPAR), потенциальным нейропротектором при ишемическом инсульте [30].

Конечно, основной вклад в сохранение проницаемости гематоэнцефалического барьера вносит эндотелий. При этом нельзя не отметить участие в данном процессе перicyтов. Показано, что при гипоксически-ишемическом поражении перicyты отделяются и мигрируют от базальной мембраны, способствуя повышению проницаемости. Данный процесс позитивно регулируется miR-149-5p. Кроме того, эта микроРНК увеличивает экспрессию N-кадгерина и снижает миграцию клеток за счет негативной регуляции сфингозин-1-фосфатного рецептора (S1PR) 2 и его нижележащего пути NF- κ B/p65 в культивируемых перicyтах, подвергнутых воздействию острой OGD [31].

Аквапорин 4 (AQP-4) — активный регулятор трансмембранного потока молекул воды, который в первую очередь экспрессируется на концах астроцитов и играет важную роль в формировании отеков. Активность AQP-4 в основном связана с уменьшением отека в неонатальном мозге [32]. Документально подтверждено, что сверхэкспрессия miR-29b подавляет AQP-4 и снижает отек мозга на мышинных моделях ишемического инсульта [33]. Более того, miR-130a и miR-320 также являются репрессорами транскрипции и ингибиторами AQP-4 [34].

Уязвимость гематоэнцефалического барьера к гипоксически-ишемическому воздействию в развивающемся мозге варьирует в зависимости от стадии развития. В головном мозге недоношенных детей гематоэнцефалический барьер в зародышевом матриксе имеет относительно низкое покрытие перicyтов, небольшое количество астроцитов, незрелую базальную мембрану и высокую локальную продукцию фактора роста эндотелия (VEGF), ангиопоэтина 2 (angpt2) и MMP, которые обеспечивают высокую готовность сосудистой системы недоношенных к кровотечению [35].

У доношенных детей гематоэнцефалический барьер более устойчив к развитию ишемического поражения [36], но до определенного уровня гипоксии. Тем не менее интенсивное гипоксически-ишемическое воздействие приводит к дегградации гематоэнцефалического барьера и отеку головного мозга [37].

MiR-210 признана одним из важнейших регуляторов неонатальной гипоксии-ишемии [38]. Эта микроРНК активирована в крови матерей новорожденных с внутриутробной гипотрофией [39]. Сообщалось, что miR-210 проявляет широкий спектр биологической активности, распространяющийся на митохондриальный обмен и дифференцировку клеток [38]. В норме сверхэкспрессия miR-210 способствует ангиогенезу и нейрогенезу [15]. При этом острая гипоксия-ишемия приводит к усилению сверхэкспрессии miR-210 (как указывалось ранее, «за грань нормы»), что увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера за счет подавления экспрессии окклюдина и β -катенина [39].

Ингибирование miR-210 оказывает обратное, нейропротекторное, а также противовоспалительное влияние в головном мозге новорожденных и взрослых [39]. Она обеспечивает защитный эффект стимуляции блуждающего нерва при ишемическом инсульте и способствует накоплению нервных клеток-предшественников вокруг ишемизированной области [40, 41]. Возможно, что для выполнения столь многообразных функций miR-210 имеет несколько мишеней в головном мозге, которые различаются на стадии повреждения и восстановления при ишемическом инсульте и перинатальном гипоксически-ишемическом поражении мозговой ткани.

Помимо miR-210, другие микроРНК, включая miR-21, miR-374a, miR-424, miR-199a и miR-20b, тоже потенциально участвуют в патогенезе перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга [42, 43]. MiR-21 активирует белки плотных контактов в модели на животных [44] и оказывает нейропротективное действие при экспериментальном ишемическом инсульте [45]. Кроме того, изучалось участие в патогенезе ишемического инсульта miR-374a, miR-199a и miR-424, однако их заинтересованность в патогенезе гипоксически-ишемического поражения мозга у новорожденных еще предстоит определить.

МикроРНК miR-146a, miR-155, miR-124 и let-7f участвуют в регуляции нейровоспаления, в основном на уровне микро-


глиальных реакций в головном мозге новорожденных [46]. При этом miR-146a и let-7f оказывают нейропротекцию при гипоксии-ишемии [47, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время очень интенсивно изучается влияние эпигенетических факторов на устойчивость мозга, в том числе мозга новорожденных, и на формирование гипоксии-ишемии. Влияние их разноплановое — одни запускают реакции формирования поражения мозга, другие оказывают нейропротективное действие. Исследования в данном направлении определяют будущую стратегию диагностики и лечения гипоксически-ишемических поражений головного мозга у детей и взрослых.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Соколов П.Л., Притыко А.Г., Чебаненко Н.В. и др. Непрямой путь генетического влияния на формирование фенотипа церебрального паралича: геном и толерантность к гипоксии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5–6): 328–34. [Sokolov P.L., Prityko A.G., Chebanenko N.V. et al. An indirect pathway for genetic influence on the formation of the cerebral palsy phenotype: genome and hypoxia tolerance. *Russian Medical Journal*. 2019; 25(5–6): 328–34. (in Russian)]. DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-328-334
- Ванюшин Б.Ф. Метилирование ДНК и эпигенетика. *Генетика*. 2006; 42(9): 1186–99. [Vanyushin B.F. DNA methylation and epigenetics. *Genetics*. 2006; 42(9): 1186–99. (in Russian)]
- Тюлькова Е.И., Ватаева Л.А. Формирование патологических реакций мозга при действии экстремальных факторов среды в различные сроки пренатального онтогенеза. *Педиатр*. 2017; 8(S1): M332–3. [Tuykova E.I., Vataeva L.A. Pathological brain reactions to extreme environmental factors at various stages of prenatal development. *Pediatrician*. 2017; 8(S1): M332–3. (in Russian)]
- Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А., Грибакин С.Г. Метаболическое программирование и эпигенетика в педиатрии. *Лечение и профилактика*. 2020; 10(1): 29–35. [Netrebenko O.K., Scheplyagina L.A., Gribakin S.G. Metabolic programming and epigenetics in pediatrics. *Treatment and Prevention*. 2020; 10(1): 29–35. (in Russian)]
- Meng Q., Yang G., Yang Y. et al. Protective effects of histone deacetylase inhibition by Scriptaid on brain injury in neonatal rat models of cerebral ischemia and hypoxia. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2020; 13(2): 179–91.
- Yao B., Jin P. Unlocking epigenetic codes in neurogenesis. *Genes*. 2014; 28(12): 1253–71. DOI: 10.1101/gad.241547.114
- Jambhekar A., Dhall A., Shi Y. Roles and regulation of histone methylation in animal development. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2019; 20(10): 625–41. DOI: 10.1038/s41580-019-0151-1
- Чурилова А.В., Глушкова Т.С., Рыбникова Е.А. и др. Влияние ингибитора ацетилаз гистонов на экспрессию глюкокортикоидных рецепторов в структурах переднего мозга крыс при действии гипоксии. *Цитология*. 2018; 60(12): 1016–21. [Churilova A.V., Gluschenko T.S., Rybnikova E.A. et al. The effect of histone deacetylase inhibitor on the expression level of glucocorticoid receptor in rat forebrain under hypoxia. *Tsitologiya*. 2018; 60(12): 1016–21. (in Russian)]. DOI: 10.1134/S00413771181120088
- Trevino A.E., Sinnott-Armstrong N., Andersen J. et al. Chromatin accessibility dynamics in a model of human forebrain development. *Science*. 2020; 367(6476): eaay1645. DOI: 10.1126/science.aay1645
- Pierre W.C., Legault L.-M., Londono I. et al. Alteration of the brain methylation landscape following postnatal inflammatory injury in rat pups. *FASEB J*. 2020; 34(1): 432–45. DOI: 10.1096/fj.201901461R
- Deniz B.F., Confortim H.D., Miguel P.M. et al. High gestational folic acid supplementation prevents hypoxia-ischemia-induced caspase-3 augmenting without changing synapsin and H3 methylation levels in the rat hippocampus. *Int. J. Dev. Neurosci*. 2021; 81(6): 510–19. DOI: 10.1002/jdn.10132
- Provenzi L., di Minico G.S., Giorda R. et al. Telomere length in preterm infants: a promising biomarker of early adversity and care in the neonatal intensive care unit? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017; 8: 295. DOI: 10.3389/fendo.2017.00295
- Рогаяев Е.И., Боринская С.А., Исламгулов Д.В. и др. МикроРНК человека в норме и патологии. *Молекулярная биология*. 2008; 42(5): 751–64. [Rogaev E.I., Borinskaya S.A., Islamgulov D.V. et al. Human microRNA in norm and pathology. *Molecular Biology*. 2008; 42(5): 751–64. (in Russian)]
- Rink C., Khanna S. MicroRNA in ischemic stroke etiology and pathology. *Physiol. Genomics*. 2011; 43(10): 521–8. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00158.2010
- Ma Q., Zhang L., Pearce W.J. MicroRNAs in brain development and cerebrovascular pathophysiology. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2019; 317(1): C3–19. DOI: 10.1152/ajpcell.00022.2019
- Ek C.J., D'Angelo B., Baburamani A.A. et al. Brain barrier properties and cerebral blood flow in neonatal mice exposed to cerebral hypoxia-ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2015; 35(5): 818–27. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.255
- Cerutti C., Ridley A.J. Endothelial cell-cell adhesion and signaling. *Exp. Cell Res*. 2017; 358(1): 31–8. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.06.003
- Shi Y., Jiang X., Zhang L. et al. Endothelium-targeted overexpression of heat shock protein 27 ameliorates blood-brain barrier disruption after ischemic brain injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 114(7): E1243–52. DOI: 10.1073/pnas.1621174114
- Fan F., Yang J., Xu Y. et al. MiR-539 targets MMP-9 to regulate the permeability of blood-brain barrier in ischemia/reperfusion injury of brain. *Neurochem. Res*. 2018; 43(12): 2260–7. DOI: 10.1007/s11064-018-2646-0
- Fang Z., He Q.W., Li Q., Chen X.L., Baral S., Jin H.J., Zhu Y.Y., Li M., Xia Y.P., Mao L., Hu B. MicroRNA-150 regulates blood-brain barrier permeability via Tie-2 after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *FASEB J*. 2016; 30(6): 2097–107. DOI: 10.1096/fj.201500126
- Milam K.E., Parikh S.M. The angiotensin-Tie2 signaling axis in the vascular leakage of systemic inflammation. *Tissue Barriers*. 2015; 3(1–2): e957508. DOI: 10.4161/21688362.2014.957508
- Bai Y., Zhang Y., Han B. et al. Circular RNA DLGAP4 ameliorates ischemic stroke outcomes by targeting miR-143 to regulate endothelial-mesenchymal transition associated with blood-brain barrier integrity. *J. Neurosci*. 2018; 38(1): 32–50. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1348-17.2017
- Wang Y., Wang M.D., Xia Y.P. et al. MicroRNA-130a regulates cerebral ischemia-induced blood-brain barrier permeability by targeting Homeobox A5. *FASEB J*. 2018; 32(2): 935–44. DOI: 10.1096/fj.201700139RRR
- Huang L., Ma Q., Li Y. et al. Inhibition of microRNA-210 suppresses pro-inflammatory response and reduces acute brain injury of ischemic stroke in mice. *Exp. Neurol*. 2018; 300: 41–50. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.10.024
- Pan J., Qu M., Li Y. et al. MicroRNA-126-3p/-5p overexpression attenuates blood-brain barrier disruption in a mouse model of middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2020; 51(2): 619–27. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027531
- Bernstein D.L., Zuluaga-Ramirez V., Gajghate S. et al. miR-98 reduces endothelial dysfunction by protecting blood-brain barrier (BBB) and improves neurological outcomes in mouse ischemia/reperfusion stroke model. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2020; 40(10): 1953–65. DOI: 10.1177/0271678X19882264

27. Bukeirat M., Sarkar S.N., Hu H. et al. MiR-34a regulates blood-brain barrier permeability and mitochondrial function by targeting cytochrome c. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(2): 387–92. DOI: 10.1177/0271678X15606147
28. Hu H., Hone E.A., Provencher E.A.P. et al. MiR-34a interacts with cytochrome c and shapes stroke outcomes. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 3233. DOI: 10.1038/s41598-020-59997-y
29. Li Z., Li J., Tang N. Long noncoding RNA Malat1 is a potent autophagy inducer protecting brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury by sponging miR-26b and upregulating ULK2 expression. *Neuroscience.* 2017; 354: 1–10. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.04.017
30. Yin K.J., Deng Z., Hamblin M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta regulation of miR-15a in ischemia-induced cerebral vascular endothelial injury. *J. Neurosci.* 2010; 30(18): 6398–408. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0780-10.2010
31. Wan Y., Jin H.J., Zhu Y.Y. et al. MicroRNA-149-5p regulates blood-brain barrier permeability after transient middle cerebral artery occlusion in rats by targeting S1PR2 of pericytes. *FASEB J.* 2018; 32(6): 3133–48. DOI: 10.1096/fj.201701121R
32. Badaut J., Ashwal S., Tone B. et al. Temporal and regional evolution of aquaporin-4 expression and magnetic resonance imaging in a rat pup model of neonatal stroke. *Pediatr. Res.* 2007; 62(3): 248–54. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3180db291b
33. Wang Y., Huang J., Ma Y. et al. MicroRNA-29b is a therapeutic target in cerebral ischemia associated with aquaporin 4. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; 35(12): 1977–84. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.156
34. Sepramaniam S., Ying L.K., Armugam A. et al. MicroRNA-130a represses transcriptional activity of aquaporin 4 M1 promoter. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(15): 12006–15. DOI: 10.1074/jbc.M111.280701
35. Kratzer I., Chip S., Vexler Z.S. Barrier mechanisms in neonatal stroke. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 359. DOI: 10.3389/fnins.2014.00359
36. Fernández-López D., Faustino J., Daneman R. et al. Blood-brain barrier permeability is increased after acute adult stroke but not neonatal stroke in the rat. *J. Neurosci.* 2012; 32(28): 9588–600. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5977-11.2012
37. Chen X., Threlkeld S.W., Cummings E.E. et al. Ischemia-reperfusion impairs blood-brain barrier function and alters tight junction protein expression in the ovine fetus. *Neuroscience.* 2012; 226: 89–100. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.043
38. Chan Y.C., Banerjee J., Choi S.Y. et al. miR-210: the master hypoxamir. *Microcirculation.* 2012; 19(3): 215–23. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00154.x
39. Ma Q., Dasgupta C., Li Y. et al. MicroRNA-210 suppresses junction proteins and disrupts blood-brain barrier integrity in neonatal rat hypoxic-ischemic brain injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(7): E1356. DOI: 10.3390/ijms18071356
40. Jiang Y., Li L., Tan X. et al. miR-210 mediates vagus nerve stimulation-induced antioxidant stress and anti-apoptosis reactions following cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *J. Neurochem.* 2015; 134(1): 173–81. DOI: 10.1111/jnc.13097
41. Meng Z.Y., Kang H.L., Duan W. et al. MicroRNA-210 promotes accumulation of neural precursor cells around ischemic foci after cerebral ischemia by regulating the SOCS1-STAT3-VEGF-C pathway. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7(5): e005052. DOI: 10.1161/JAHA.116.005052
42. Garberg H.T., Huun M.U., Baumbusch L.O. et al. Temporal profile of circulating microRNAs after global hypoxia-ischemia in newborn piglets. *Neonatology.* 2017; 111(2): 133–9. DOI: 10.1159/000449032
43. Whitehead C.L., Teh W.T., Walker S.P. et al. Circulating MicroRNAs in maternal blood as potential biomarkers for fetal hypoxia in-utero. *PLoS One.* 2013; 8(11): e78487. DOI: 10.1371/journal.pone.0078487
44. Ge X., Han Z., Chen F. et al. MiR-21 alleviates secondary blood-brain barrier damage after traumatic brain injury in rats. *Brain Res.* 2015; 1603: 150–7. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.01.009
45. Yao X., Wang Y., Zhang D. microRNA-21 confers neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury and alleviates blood-brain barrier disruption in rats via the MAPK signaling pathway. *J. Mol. Neurosci.* 2018; 65(1): 43–53. DOI: 10.1007/s12031-018-1067-5
46. Cho K.H.T., Xu B., Blenkiron C. et al. Emerging roles of miRNAs in brain development and perinatal brain injury. *Front. Physiol.* 2019; 10: 227. DOI: 10.3389/fphys.2019.00227
47. Zhou T., Huang Y.X., Song J.W. et al. Thymosin β 4 inhibits microglia activation through microRNA 146a in neonatal rats following hypoxia injury. *Neuroreport.* 2015; 26(17): 1032–8. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000463
48. Mueller M., Zhou J., Yang L. et al. Preimplantation factor promotes neuroprotection by targeting microRNA let-7. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(38): 13882–7. DOI: 10.1073/pnas.1411674111 

Поступила / Received: 21.09.2021

Принята к публикации / Accepted: 05.10.2021