

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК-29b, -132, -375 В ЖИРОВОЙ ТКАНИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

М.А. ТОФИЛО, Е.Н. ЕГОРОВА, М.Б. ЛЯСНИКОВА, Н.А. БЕЛЯКОВА

*ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России,
Советская ул., д. 4, г. Тверь, 170100, Россия, г. Тверь, e-mail: enegor@mail.ru*

Аннотация. Цель исследования – изучить в висцеральной жировой ткани и сыворотке крови женщин, имеющих избыточную массу тела и ожирение, уровни экспрессии микроРНК – *miR-29b*, *miR-132* и *miR-375*. **Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 56 женщин. Основную группу (метаболически компрометированные больные) составили 46 пациенток (средний возраст 55,0±1,4 лет) с алиментарно-конституциональным ожирением и инсулинорезистентностью. Из них 10 человек (57,0±2,3 лет) были с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и 36 женщин (54,0±1,7 лет; $p<0,05$) имели лабораторные признаки нарушений углеводного обмена – нарушенную толерантность к глюкозе. Контрольную группу (метаболически некомпрометированные лица) составили 10 женщин с нормальной массой тела и отсутствием лабораторных признаков нарушений углеводного обмена, возраст которых в среднем составил 52,0±3,4 лет и был сопоставим с данным показателем основной группы. **Результаты и их обсуждение.** Проведенное исследование показало, что по сравнению с метаболически некомпрометированными пациентами, экспрессия *miR-29b* статистически достоверно повышена в висцеральном жире и в сыворотке крови в группе пациенток с нарушенной толерантностью к глюкозе, а также в группе больных сахарным диабетом 2 типа. Выявлена достоверно повышенная экспрессия *miR-132* у пациенток обеих групп в висцеральной жировой ткани, но не в сыворотке крови. Уровень экспрессии *miR-375* был статистически значимо повышен только в крови у пациенток с сахарным диабетом 2 типа. Изучена корреляция уровней *miR-29b*, *miR-132* и *miR-375* с антропометрическими (вес, рост, окружность талии и бедер, индекс массы тела) и биохимическими показателями (оральный глюкозо-толерантный тест, количественное определение глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина, индексов инсулинорезистентности (HOMA-IR) (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), холестерина и его фракций, адипокинов (лептин и адипонектин) и ультрачувствительного C-реактивного белка) пациенток в сыворотке крови. Авторами обсуждаются возможные звенья внутриклеточных сигнальных путей адипокинов, воспаления, инсулина и других, которые являются потенциальными мишенями действия микроРНК, приводящими к нарушению адипогенеза и развитию инсулинорезистентности при алиментарно-конституциональном ожирении на основании определенных уровней экспрессии микроРНК и их корреляции с антропометрическими и биохимическими показателями.

Ключевые слова: микроРНК, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, патогенез.

CORRELATION OF MICRORNA-29b, -132, -375 EXPRESSION IN ADIPOSE TISSUE AND BLOOD SERUM WITH INDICATORS OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN WOMEN WITH OBESITY AND INSULIN RESISTANCE

М.А. TOFILO, E.N. EGOROVA, M.B. LYASNIKOVA, N.A. BELYAKOVA

Tver State Medical University, Sovetskaya St., 4, Tver, 170100, Russia

Abstract. The aim of the study was to determine the expression levels of microRNA – *miR-29b*, *miR-132* and *miR-375* in the visceral adipose tissue and blood serum of 56 overweight and obese women and to evaluate the correlation of the microRNA expression with the biochemical parameters of carbohydrate and lipid metabolism in comparison with metabolically non-compromised individuals. The study showed that compared with metabolically non-compromised patients, *miR-29b* expression was statistically significantly increased in visceral fat and serum in the group of patients with impaired glucose tolerance, as well as in the group of patients with type 2 diabetes. Significantly increased expression of *miR-132* was detected in patients of both groups in visceral adipose tissue, but not in blood serum. The expression level of *miR-375* was significantly increased only in the blood of patients with type 2 diabetes. The correlation of *miR-29b*, *miR-132* and *miR-375* levels with anthropometric (weight, height, waist and hip volume, body mass index) and biochemical indicators (oral glucose tolerance test, quantitative determination of glucose, insulin, glycosylated hemoglobin, insulin resistance indices (HOMA-IR) (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), cholesterol and its fractions, adipokines (leptin and adiponectin) and high-sensitive C-reactive protein) in the blood serum of patients. The authors discuss possible

links of intracellular signaling pathways of adipokines, inflammation, insulin, and others that are potential targets of microRNA action that leading to adipogenesis disorders and the development of insulin resistance in alimentary-constitutional obesity based on detected levels of microRNA expression and their correlation with anthropometric and biochemical indicators.

Keywords: microRNA, obesity, insulin resistance, diabetes mellitus, pathogenesis

Введение. Ожирение представляет собой серьезную медико-социальную проблему настоящего времени. Это связано с его широкой распространенностью, поскольку треть населения планеты страдает избыточной массой тела [5], а также с высоким риском развития сердечно-сосудистых и других заболеваний, ранней инвалидизацией больных и смертностью [2]. Висцеральное ожирение является фактором риска развития инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, дислипидемий, артериальной гипертензии. Частое сочетание указанных выше состояний и наличие между ними тесной патогенетической связи послужило основанием для выделения данного сочетания в самостоятельный синдром, который получил название «метаболический синдром». Выделение данного синдрома имеет важное фундаментальное и клиническое значение, т.к. понимание его патогенеза, а также возможного развития тех или иных состояний позволит своевременно начать профилактику заболеваний и их лечение, которое может привести к предотвращению развития сахарного диабета 2 типа и прогрессирования артериальной гипертензии [3]. Углеводный и липидный обмены в организме регулируются многими факторами, такими как гормоны, адипокины, факторы транскрипции, микроРНК [1]. МикроРНК (*miR*) представляют собой малые некодирующие РНК, контролирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Они связываются с комплементарными участками целевой матричной РНК (мРНК), нарушая ее последующую трансляцию. Изменение экспрессии микроРНК в тканях могут приводить к нарушению биологических процессов в них, таких как адипогенез, провоцировать воспаление и инсулинорезистентность [4]. Принимая во внимание потенциальное патогенетическое значение микроРНК, в настоящее время отечественными и зарубежными учеными активно проводятся исследования уровней их экспрессии в крови, тканях, культурах клеток при различных заболеваниях. Накопление данных об особенностях экспрессии микроРНК при определенных заболеваниях может в последующем быть применено для их использования, с одной стороны, в качестве лабораторных маркеров, а с другой – лекарственных средств, например, искусственно синтезированных олигонуклеотидных последовательностей микроРНК или их антагонистов в зависимости от направленности изменения уровней микроРНК при конкретной патологии [6].

Цель исследования – изучить в висцеральной жировой ткани и сыворотке крови женщин, имеющих избыточную массу тела и ожирение, уровни экспрессии микроРНК – *miR-29b*, *miR-132* и *miR-375* и оценить их корреляцию с биохимическими показателями углеводного и липидного обменов.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 56 женщин. Основную группу (метаболически компрометированные больные) составили 46 пациенток (средний возраст $55,0 \pm 1,4$ лет) с алиментарно-конституциональным ожирением и инсулинорезистентностью. Из них 10 человек ($57,0 \pm 2,3$ лет) были с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и 36 женщин ($54,0 \pm 1,7$ лет; $p < 0,05$) имели лабораторные признаки нарушений углеводного обмена – нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ). Контрольную группу (метаболически некомпрометированные лица) составили 10 женщин с нормальной массой тела и отсутствием лабораторных признаков нарушений углеводного обмена, возраст которых в среднем составил $52,0 \pm 3,4$ лет и был сопоставим с данным показателем основной группы. Все пациенты проходили плановое лечение по поводу холецистита в хирургическом стационаре на базе клиники ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России.

Обследованным всех групп была проведена оценка антропометрических параметров – определение веса, роста, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ)), а также выполнены биохимические исследования сыворотки крови – измерение показателей углеводного обмена (глюкоза, гликированный гемоглобин (*HbA1c*), инсулин, расчет индекса инсулинорезистентности *HOMA-IR* (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*)), липидного обмена (холестерин и его фракции), коэффициент атерогенности (КА), триглицериды (ТГ)), определение количества циркулирующих адипокинов (лептин и адипонектин) и *C-реактивного белка (ультрачувствительного)* (СРБ).

Материалом для исследования служили образцы крови, а также полученные интраоперационно пробы висцерального жира, на основании подписанных пациентами добровольных информированных согласий. На проведение данного исследования получено положительное решение локального Этического комитета Тверского государственного медицинского университета. Венозную кровь для лабораторных исследований забирали утром натощак на второй день госпитализации в хирургическое отделение, для определения концентрации ультрачувствительного *C-реактивного белка* – на 14 сутки после операции. Пробы жировой ткани сразу после взятия помещались в стабилизирующий РНК реагент – *RNAlater «Qiagen GmbH»* (Германия) и хранились при -20°C . Образцы венозной крови забирали в вакуумные пробирки с активатором свертывания *Vacurette «Vacutest Kima»* (Италия). Сыворотку крови получали центрифугированием и хранили при -80°C . Выделение микроРНК из образцов проводили методом хлоро-

форм-экстракции, используя набор *miRNeasy Mini Kit «Qiagen GmbH»* (Германия). Образцы жировой ткани предварительно гомогенизировали с лизирующим реактивом *Qiazol Lysis Reagent «Qiagen GmbH»* (Германия) с помощью гомогенизатора *Minilys «Bertin Instruments»* (Франция). После выделения в каждой пробе измеряли количество выделенной микроРНК на спектрофотометре *NanoDrop™ Lite «Thermo Fisher Scientific»* (США). Затем пробы подвергали реакции обратной транскрипции и ПЦР *Real Time*, с использованием праймеров *TaqMan™ MicroRNA Assay* и наборов *RT Reverse Transcription Kit u PCR Master Mix, no UNG* производства «*Thermo Fisher Scientific*» (США). Для обратной транскрипции использовали термоциклер *Veriti Thermal Cycler «Thermo Fisher Scientific»* (США). Для ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации «в режиме реального времени» применяли амплификатор ДТ-Лайт «ДНК-технологии» (Россия). Для нормализации полученных данных в каждом образце оценивалась экспрессия *RNU6B*, относящегося к «генам домашнего хозяйства». Расчет экспрессии микроРНК проводился по методу «дельта-дельта *Ct*, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ » [7], показатели экспрессии у контрольной группы были приняты за единицу.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы *IBM® SPSS® Statistics 23.0 «IBM Corporation» (Armonk, NY, USA)*, применяя непараметрические критерии. Для сравнения экспрессии микроРНК в группах метаболически компрометированных пациентов по сравнению с контрольной группой использовали медиану, первый и третий квартили. Для оценки статистической значимости разности средних в двух группах применяли критерии Стьюдента и Манна-Уитни, в трех группах – Крускала-Уоллиса. Взаимосвязь между количественными признаками оценивали путем расчета коэффициента корреляции рангов по Спирмену. Различия между значениями показателей в группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Согласно результатам проведенного клинического и лабораторного обследования пациентов, представленным в табл. 1, достоверных различий по антропометрическим показателям между группами метаболически компрометированных больных не выявлено. Однако показано, что по этой группе параметров метаболически компрометированные пациенты достоверно отличались от метаболически некомпрометированных.

Нарушение показателей углеводного обмена в группе больных СД 2 типа было статистически более значимым по сравнению с группой пациентов с НТГ, за исключением уровня инсулина ($p > 0,05$). Пациенты обеих метаболически компрометированных групп достоверно отличались по изученным показателям углеводного обмена от лиц контрольной группы. Результаты оценки липидного обмена свидетельствуют, что по сравнению с группой метаболически некомпрометированных пациентов у лиц групп с НТГ и СД 2 типа достоверно повышены все изученные показатели (кроме общего ХС в группе НТГ), за исключением ХС ЛПВП, которые достоверно снижены. Статистически значимы были различия всех показателей липидного обмена между группами метаболически компрометированных больных, кроме уровней ХС ЛПВП. Наиболее показательны различия между группами метаболически компрометированных и некомпрометированных пациентов по содержанию в крови адипокинов. Так, по сравнению с контрольной группой уровни лептина были выше в 2,9 и 2,5 раза, а адипонектина – ниже в 2,4 и 5,5 раз у пациентов с НТГ и СД 2 типа соответственно (все $p < 0,05$). Уровни белка острой фазы ультрачувствительного СРБ в крови у пациентов с НТГ и СД 2 типа не различались достоверно, но, по сравнению с контрольной группой, были достоверно повышены в 4,7 и 3,8 раза соответственно.

Проведенное исследование показало, что, по сравнению с метаболически некомпрометированными пациентами, экспрессия *miR-29b* статистически достоверно повышена, примерно десятикратно, в висцеральном жире и в сыворотке крови в группе пациенток с нарушенной толерантностью к глюкозе, а также в группе больных СД 2 типа (табл. 2). Выявлена достоверно повышенная экспрессия *miR-132* у пациенток обеих метаболически компрометированных групп в висцеральной жировой ткани, но не в сыворотке крови. Повышение экспрессии данной микроРНК составило порядка 40 и 10 раз соответственно у больных с НТГ и СД 2 типа. Обращает на себя внимание, что уровень экспрессии *miR-375* был статистически значимо, в 9 раз, повышен только в крови у пациенток с СД 2 типа, но не с НТГ, что может служить одним из дифференциальных лабораторных маркеров этих состояний.

Таблица 1

Результаты клинического и лабораторного обследования метаболически компрометированных женщин по сравнению с контрольной группой ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты с ожирением и НТГ ($n=36$)	Пациенты с ожирением и СД 2 типа ($n=10$)	Контрольная группа ($n=10$)	p
1	2	3	4	5
ИМТ, кг/м ²	36,3±0,69	34,1±1,47	23,5±0,68	$p_2 < 0,01, p_3 < 0,01$
ОТ, см	101,4±1,96	103,5±2,92	79,7±1,74	$p_2 < 0,01, p_3 < 0,01$
ОТ/ОБ	0,89±0,01	0,91±0,01	0,81±0,02	$p_2 < 0,05, p_3 < 0,01$
Глюкоза, ммоль/л	6,0±0,05	7,2±0,07	5,3±0,10	$p_1 < 0,05, p_2 < 0,05, p_3 < 0,01$
HbA1c, %	5,8±0,06	6,4±0,19	5,1±0,07	$p_1 < 0,05, p_2 < 0,01, p_3 < 0,01$
Инсулин, кЕД/мл	19,0±1,17	21,1±2,87	7,4±0,59	$p_2 < 0,001, p_3 < 0,001$
НОМА-IR, балл	5,1±0,28	7,1±0,44	1,7±0,15	$p_1 < 0,05, p_2 < 0,001, p_3 < 0,001$
ХС общий, ммоль/л	6,2±0,08	7,2±0,13	5,7±0,16	$p_1 < 0,05, p_3 < 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,89±0,03	1,1±0,06	1,24±0,05	$p_2 < 0,05, p_3 < 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,14	5,0±0,14	3,8±0,13	$p_1 < 0,01, p_2 < 0,01, p_3 < 0,01$
КА, ед.	4,6±0,12	5,0±0,28	3,7±0,19	$p_1 < 0,05, p_2 < 0,01, p_3 < 0,01$
ТГ, моль/л	1,9±0,07	2,4±0,04	1,4±0,07	$p_1 < 0,05, p_2 < 0,05, p_3 < 0,05$
Лептин, нг/мл	44,0±3,04	38,1±3,87	15,5±1,28	$p_1 < 0,01, p_2 < 0,001, p_3 < 0,001$
Адипонектин, нг/мл	5,1±0,47	2,2±0,19	13,0±0,37	$p_1 < 0,01, p_2 < 0,01, p_3 < 0,01$
СРБ, мг/л	18,1±0,46	14,5±0,17	3,8±0,21*	$p_2 < 0,05, p_3 < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий между пациентами с НТГ и СД 2 типа, p_2 – достоверность различий между пациентами с НТГ и контрольной группой, p_3 – достоверность различий между пациентами с СД 2 типа и контрольной группой

Таблица 2

Уровни экспрессии микроРНК у метаболически компрометированных пациентов по сравнению с контрольной группой $Me [Q_1; Q_3]$

miR-	Пациенты с ожирением и инсулинорезистентностью (НТГ) ($n=36$)		Пациенты с ожирением и сахарным диабетом 2 типа ($n=10$)		Всего метаболически компрометированные пациенты ($n=46$)	
	Жировая ткань	Сыворотка крови	Жировая ткань	Сыворотка крови	Жировая ткань	Сыворотка крови
miR-29b	7,3 [4,02;9,58]	10,0 [5,31;14,2]	10,9 [8,94;13,1]	12,7 [8,06;15,0]	8,1 [4,31;12,4]	10,6 [5,88;14,2]
miR-132	39,9 [26,0;50,1]	0,42 [0,33;0,51]	10,8 [6,97;14,3]	0,36 [0,22;0,50]	33,6 [18,1;46,0]	0,40 [0,27;0,53]
miR-375	1,9 [1,03;1,95]	0,20 [0,13;0,24]	1,5 [1,12;1,84]	9,1 [3,92;11,4]	1,84 [1,05;1,92]	2,14 [0,15;0,46]

Примечание: Me – медиана, Q_1 – первый квартиль, Q_3 – третий квартиль

Анализ корреляции уровней экспрессии микроРНК и биохимических показателей выявил у метаболически компрометированных пациентов наличие корреляции miR-29b в висцеральном жире с глюкозой ($r_s=0,34; p < 0,02$), индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($r_s=0,38; p < 0,01$), адипонектином ($r_s=-$

0,59; $p < 0,001$), общим холестерином ($r_s = 0,35$; $p < 0,02$) и холестерином ЛПВП ($r_s = -0,58$; $p < 0,001$) и ТГ ($r_s = 0,65$; $p < 0,001$). В этой же группе больных уровень экспрессии *miR-29b* в сыворотке крови коррелировал с глюкозой ($r_s = 0,46$; $p < 0,001$), адипонектином ($r_s = -0,77$; $p < 0,001$), общим холестерином ($r_s = 0,30$; $p < 0,05$) и холестерином ЛПВП ($r_s = -0,68$; $p < 0,001$) и ТГ ($r_s = 0,75$; $p < 0,001$). Экспрессия *miR-29b* в жировой ткани у пациентов с НТГ коррелировала с адипонектином ($r_s = -0,51$; $p < 0,002$), холестерином ЛПВП ($r_s = -0,42$; $p < 0,02$) и ТГ ($r_s = 0,56$; $p < 0,001$). В крови у лиц с НТГ экспрессия *miR-29b* коррелировала с ИМТ ($r_s = 0,40$; $p < 0,001$), глюкозой ($r_s = 0,53$; $p < 0,001$), индексом инсулинорезистентности *НОМА-IR* ($r_s = 0,36$; $p < 0,05$), адипонектином ($r_s = -0,90$; $p < 0,001$), холестерином ЛПВП ($r_s = -0,84$; $p < 0,001$), коэффициентом атерогенности ($r_s = -0,43$; $p < 0,01$) и ТГ ($r_s = 0,91$; $p < 0,001$). В группе больных СД 2 типа в жировой ткани и крови статистически значимых корреляций уровня экспрессии *miR-29b* с изученными биохимическими показателями выявлено не было. В отношении *miR-132* статистически значимые уровни ее корреляции были обнаружены только для группы метаболически компрометированных пациентов в висцеральном жире с адипонектином ($r_s = -0,47$; $p < 0,001$), общим холестерином ($r_s = 0,51$; $p < 0,001$), холестерином ЛПВП ($r_s = -0,37$; $p < 0,01$), холестерином ЛПНП ($r_s = 0,53$; $p < 0,001$), коэффициентом атерогенности ($r_s = -0,36$; $p < 0,02$), ТГ ($r_s = 0,51$; $p < 0,001$) и С-реактивным белком ($r_s = 0,77$; $p < 0,001$). Анализ корреляционных связей экспрессии *miR-375* у пациентов с НТГ показал их наличие в висцеральном жире с ОТ/ОБ ($r_s = 0,41$; $p < 0,02$), в крови – с инсулином ($r_s = 0,36$; $p < 0,05$) и индексом *НОМА-IR* ($r_s = 0,34$; $p < 0,05$). У больных СД 2 типа уровни этой микроРНК коррелировали только в висцеральном жире с ИМТ ($r_s = 0,66$; $p < 0,05$), лептином ($r_s = 0,65$; $p < 0,005$), адипонектином ($r_s = -0,66$; $p < 0,05$), холестерином ЛПОНП ($r_s = 0,80$; $p < 0,01$) и ТГ ($r_s = 0,84$; $p < 0,01$), но не в сыворотке крови. В группе метаболически компрометированных пациентов наличие корреляции уровня экспрессии *miR-375* в висцеральном жире установлено с ОТ/ОБ ($r_s = 0,35$; $p < 0,02$), инсулином ($r_s = 0,42$; $p < 0,002$), индексом *НОМА-IR* ($r_s = 0,43$; $p < 0,002$), в сыворотке крови – с глюкозой ($r_s = 0,49$; $p < 0,001$), гликированным гемоглобином ($r_s = 0,37$; $p < 0,01$), адипонектином ($r_s = -0,32$; $p < 0,05$), общим холестерином ($r_s = 0,46$; $p < 0,001$), холестерином ЛПВП ($r_s = -0,32$; $p < 0,05$) и ЛПНП ($r_s = 0,48$; $p < 0,001$), коэффициентом атерогенности ($r_s = -0,33$; $p < 0,05$), ТГ ($r_s = 0,40$; $p < 0,005$) и С-реактивным белком ($r_s = 0,68$; $p < 0,001$).

Благодаря современным возможностям биоинформатики, например, материалам из международных научных баз данных *miRBase* и *miRTarBase*, стала доступной информация о нуклеотидных последовательностях микроРНК и комплементарных им участков 3'UTR мРНК, которые по этому признаку можно рассматривать как таргетные. База данных *KEGG* (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) содержит информацию о внутриклеточных сигнальных путях многих биологически активных веществ или процессов, таких как инсулин, адипокины, воспаление и др. Сопоставление информации указанных выше баз данных, а также результатов лабораторных исследований – определения уровней экспрессии микроРНК, их корреляции с биохимическими показателями обследованных групп пациентов, можно оценить степень влияния конкретных микроРНК на изучаемые процессы, как в настоящем исследовании, например, на адипогенез и инсулинорезистентность.

В отношении *miR-29b* из баз данных известно, что одними из ее потенциальных мишеней, взаимодействие с которыми приводит к нарушению сигнальных путей адипогенеза, являются 3'UTR мРНК *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* (*PGC-1α*) и *Insulin induced gene 1* (*INSIG1*). Связывание *miR-29b* с *PGC-1α* препятствует взаимодействию последнего с *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (*PPAR-γ*), являющегося транскрипционным фактором, регулирующим адипогенез, а именно дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток в адипоциты. Взаимодействие *miR-29b* с *INSIG1* уменьшает его связывание с регуляторным белком *Sterol Regulatory Element-Binding Protein* или *SREBP cleavage-activating protein* (*SCAP*). Следовательно, *SCAP* имеет возможность активно связываться с *Sterol* (*SREBPs*), вызывать их протеолиз и стимулировать продукцию ферментов синтеза стеролов. Данный процесс может быть одной из причин нарушения липидного спектра у больных НТГ и, особенно, СД 2 типа, состоящего в повышении уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП. Другой мишенью *miR-29b* является 3'UTR мРНК *serine/threonine-protein kinase* (*Akt2*) или *Protein kinase B* (протеинкиназа *B*). Функционирование *Akt2* в сигнальных путях гомеостаза глюкозы обеспечивает транспорт глюкозы в инсулинозависимые ткани, за счет активирования транслокации глюкозного переносчика четвертого типа (*GLUT4*) из цитоплазматических везикул в наружную мембрану клеток. Связывание мРНК *Akt2* увеличенным при ожирении количеством молекул *miR-29b* нарушает транспорт глюкозы в клетки инсулинозависимых тканей, что приводит к развитию хронической гипергликемии, которая способствует развитию инсулинорезистентности.

Одной из мишеней *miR-132* является 3'UTR мРНК белка *SIRT1* (*Silent Information Regulator proteins*), обладающих деацетилазной активностью. Снижение количества этих ферментов приводит к ингибированию, в частности, изоцитратдегидрогеназы, а, следовательно, торможению общих путей катаболизма (цикл Кребса) и, наоборот, включению процессов анаболизма органических веществ в организме. Кроме этого, связывание *miR-132* мРНК *SIRT1*, снижает ингибирующее действие последнего в отношении белка *NF-κB* (*Nuclear Factor kappa B*), транскрипционного фактора, регулирующего онкоге-

нез, иммунный ответ и воспаление. Выявленные в настоящем исследовании корреляции экспрессии *miR-132* подтверждают вышесказанное, так как обнаружена статистически значимая связь данной микроРНК с показателями липидного обмена и воспаления.

Среди таргетных для *miR-375* описаны мРНК *Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2 (ERK 1/2)* и *Adiponectin receptor 2 (AdipoR2)*, участники сигнальных путей адипогенеза и метаболизма глюкозы соответственно. Взаимодействие *miR-375* и *ERK 1/2* приводит к снижению киназной активности последней, следовательно, увеличивается содержание нефосфорилированной, то есть активной, формы *PPAR-γ*. Активность данного транскрипционного фактора, регулирующего адипогенез, приводит к ускоренному созреванию преадипоцитов в адипоциты, способные накапливать жиры. Комплементарное связывание *miR-375* с 3'UTR мРНК *AdipoR2* – способствует снижению активности протеинкиназы, регулирующей энергетический баланс клеток, *AMP-activated protein kinase (AMPK)*. Как следствие, с одной стороны, активизируется синтез жирных кислот и блокируется их окисление, а с другой стороны, за счет ингибирования транслокации *GLUT4*, нарушается потребление глюкозы инсулинзависимыми тканями и, соответственно, гомеостаз глюкозы.

Заключение. Согласно информации научных международных баз данных и результатам опубликованных научных исследований микроРНК, ставших объектом изучения в настоящей работе, связаны с адипогенезом и ожирением, но по результатам нашего исследования в отношении ассоциации с нарушением чувствительности к глюкозе ведут себя по-разному. Так, экспрессия *miR-132* была умеренно повышена только у пациенток с НТГ, но не сахарным диабетом и анализ корреляции уровня корреляции этой микроРНК с биохимическими маркерами выявил ее статистически значимое наличие только с показателями липидного обмена и воспаления, но не углеводного обмена. Напротив, проведенным исследованием показано, что экспрессия *miR-29b* умеренно ассоциирована с нарушениями как липидного, так и углеводного обмена, и может рассматриваться как потенциальная мишень для их профилактики и терапии у лиц с ожирением синтезированными олигорибонуклеотидами – комплементарными анти-микроРНК. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что уровень экспрессии *miR-375* статистически значимо повышен только в крови у пациенток с СД 2 типа, но не с НТГ, что дает основание считать данную микроРНК потенциальным лабораторным маркером для дифференцировки этих состояний.

Литература

1. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М. Гипоадипонектинемия – маркер глюкозо- и липотоксичности у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и висцеральным ожирением // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7, №2. С. 35–45.
2. Бродовская А.Н., Батрак Г.А. Взаимосвязь вариабельности гликемии с наличием сосудистых поражений у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №5. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/1-4.pdf> (дата обращения: 16.09.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16500.
3. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Мазунин И.О., Василенко М.А., Фаттахов Н.С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении // Биомедицинская химия. 2015. Т. 61, №1. С. 70–82.
4. Тофило М.А., Егорова Е.Н., Лясникова М.Б., Белякова Н.А. Уровни экспрессии микроРНК-126, -143, -155 в жировой ткани и сыворотке крови и их корреляция с биохимическими показателями у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью // Современные проблемы науки и образования. 2020. №2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29595>.
5. Global Report on Diabetes. World Health Organization, 2016. 88 p.
6. Deiluiis J.A. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics // Int J Obes (Lond). 2016. Vol. 40(1). P. 88–101.
7. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2[-Delta Delta C (T)] Method // Methods. 2001. 25. P. 402–408.

References

1. Ametov AS, Kamynina LL, Litvinenko VM. Gipoadiponektinemiya – marker glyukozo- i lipotoksichnosti u pacientov s saharnym diabetom tipa 2 i visceral'nym ozhireniem [Hypo-adiponectinemia is a marker of glucose and lipotoxicity in patients with type 2 diabetes and visceral obesity]. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2018;7(2):35-45. Russian.
2. Brodovskaya AN, Batrak GA. Vzaimosvyaz' variabel'nosti glikemii s nalichiem sosudistykh porazhenij u bol'nyh s vpervye vyyavlennym saharnym diabetom 2 tipa [Relationship of glycemic variability with the presence of vascular lesions in patients with newly diagnosed type 2 diabetes]. Vestnik novykh medicinskih

tekhnologij. Elektronnoe izdanie. 2019 [cited 2019 Sep 16]; 5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/1-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16500.

3. Litvinova LS, Kirienkova EV, Mazunin IO, Vasilenko MA, Fattahov NS. Patogenez insulinorezistentnosti pri metabolicheskom ozhireнии [Pathogenesis of insulin resistance in metabolic obesity]. Biomedicinskaya himiya. 2015;61(1):70-82. Russian.

4. Tofilo MA, Egorova EN, Lyasnikova MB, Belyakova NA. Urovni ekspressii mikroRNK-126, -143, -155 v zhirovoj tkani i syvorotke krovi i ih korrelyaciya s biohimicheskimi pokazatelyami u zhenshchin s ozhireнием i insulinorezistentnost'yu [Expression levels of microRNA-126, -143, -155 in adipose tissue and blood serum and their correlation with biochemical parameters in women with obesity and insulin resistanc]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2020; 2. Russian. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29595>.

5. Global Report on Diabetes. World Health Organization; 2016.

6. Deilulis JA. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics. Int J Obes (Lond). 2016;40(1):88-101.

7. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-Delta Delta C (T)} Method. Methods. 2001;25:402-8.

Библиографическая ссылка:

Тофило М.А., Егорова Е.Н., Лясникова М.Б., Белякова Н.А. Взаимосвязь экспрессии микрорнк-29b, -132, -375 в жировой ткани и сыворотке крови с показателями углеводного и липидного обменов у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №4. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/1-5.pdf> (дата обращения: 17.07.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16674*

Bibliographic reference:

Tofilo MA, Egorova EN, Lyasnikova MB, Belyakova NA. Vzaimosvjaz' jekspressii mikroRNK-29b, -132, -375 v zhirovoj tkani i syvorotke krovi s pokazateljami uglevodnogo i lipidnogo obmenov u zhenshchin s ozhireнием i insulinorezistentnost'ju [Correlation of microRNA-29b, -132, -375 expression in adipose tissue and blood serum with indicators of carbohydrate and lipid metabolism in women with obesity and insulin resistance]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 July 17];4 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/1-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16674

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/e2020-4.pdf>