

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.10.3-10>

Исследование профиля экспрессии микроРНК жировой ткани при ожирении и сахарном диабете 2-го типа

Драчева К.В.^{1,2}, Скорнякова В.К.¹, Анисимова К.А.², Берулава Е.Т.², Сапожникова А.П.¹, Изюмченко А.Д.^{1,2}, Грунина М.Н.¹, Баландов С.Г.², Василевский Д.И.², Пчелина С.Н.^{1,2}, Мирошникова В.В.^{1,2}

1 – ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, Россия, Орлова роща, д. 1

2 – Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова 197022, Санкт-Петербург, Россия, ул. Льва Толстого, д. 6/8

В жировой ткани (ЖТ) микроРНК играют важную роль в регуляции таких биологических процессов, как адипогенез, транспорт липидов и сахаров, чувствительность к инсулину, воспаление. Поэтому изменение экспрессии микроРНК в ЖТ может быть связано с развитием сопутствующих ожирению заболеваний. Целью данной работы было оценить уровни микроРНК hsa-miR-551b-3p, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-132-3p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-302d-3p, hsa-miR-1246, hsa-miR-210, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-181a в подкожной и висцеральной ЖТ (ПЖТ и ВЖТ) у пациентов с ожирением с/без сахарного диабета 2 типа (СД2). Наше исследование продемонстрировало, что относительный уровень экспрессии микроРНК hsa-miR-132-3p был снижен в ПЖТ у пациентов с ожирением и СД2 по сравнению с пациентами с ожирением без СД2 и контрольной группой. В группе пациентов с ожирением и СД2 уровень экспрессии hsa-miR-132-3p в ЖТ положительно коррелировал с концентрацией глюкозы ($r=0,465$, $p=0,045$ для ПЖТ; $r=0,563$, $p=0,006$ для ВЖТ) и гликированного гемоглобина в плазме крови ($r=0,593$, $p=0,005$ для ВЖТ). У пациентов с ожирением (с/без СД2) наблюдались обратные корреляции уровня экспрессии hsa-miR-551b-3p в ПЖТ и показателей состояния углеводного обмена: инсулин плазмы крови ($r=-0,409$, $p=0,020$), С-пептид ($r=-0,360$, $p=0,043$), индекс инсулинорезистентности НОМА-IR ($r=-0,540$, $p=0,002$). Таким образом, можно предположить, что микроРНК hsa-miR-132-3p и hsa-miR-551b-3p ЖТ принимают участие в развитии инсулинорезистентности и СД2 у лиц с ожирением.

Ключевые слова: микроРНК, жировая ткань, ожирение, сахарный диабет 2-го типа.

Для цитирования: Драчева К.В., Скорнякова В.К., Анисимова К.А., Берулава Е.Т., Сапожникова А.П., Изюмченко А.Д., Грунина М.Н., Баландов С.Г., Василевский Д.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Исследование профиля экспрессии микроРНК жировой ткани при ожирении и сахарном диабете 2-го типа. *Медицинская генетика*. 2024; 23(10): 3-10.

Автор для корреспонденции: Мирошникова Валентина Вадимовна; **e-mail:** mutantropol@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 23-25-00207.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 17.10.2024

microRNA expression profile of adipose tissue in obesity and type 2 diabetes mellitus

Dracheva K.V.^{1,2}, Skorniyakova V.K.¹, Anisimova K.A.², Berulava E.T.², Sapozhnikova A.P.¹, Izumchenko A.D.^{1,2}, Grunina M.N.^{1,2}, Balandov S.G.², Vasilevsky D.I.², Pchelina S.N.^{1,2}, Miroshnikova V.V.^{1,2}

1 – Petersburg Nuclear Physics Institute named after B.P. Konstantinov, National Research Centre «Kurchatov Institute» 1, Mkr. Orlova Rostcha, Gatchina, Leningradskaya Oblast, 188300, Russian Federation

2 – I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University 6/8, L.Tolstogo st., St. Petersburg, 197101, Russian Federation

In adipose tissue (AT), microRNAs play an important role in the regulation of biological processes such as adipogenesis, lipid and glucose transport, insulin sensitivity, and inflammation. Therefore, changes in the microRNAs expression profile of AT may be associated with the development of obesity concomitant pathologies. The aim of this work was to evaluate the level of hsa-miR-551b-3p, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-132-3p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-302d-3p, hsa-miR-1246, hsa-miR-210, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-181a in subcutaneous and visceral AT (SAT and VAT) in obese patients with/without type 2 diabetes mellitus (T2DM). Our study demonstrated that the relative expression level of the microRNA hsa-miR-132-3p was reduced in the SAT of obese patients with T2DM compared with obese patients without T2DM and controls. In the subgroup of patients with obesity and T2DM, the level of hsa-miR-132-3p expression in AT was positively correlated with the concentration of glucose ($r=0.465$, $p=0.045$ – for SAT; $r=0.563$, $p=0.006$ – for VAT) and glycated hemoglobin in blood plasma ($r=0.593$, $p=0.005$ – for VAT). In obese patients (with/without T2DM), inverse correlations were observed between the level of hsa-miR-551b-3p expression in SAT and glucose metabolism parameters: insulin ($r=-0.409$, $p=0.020$), C-peptide ($r=-0.360$, $p=0.043$), index

HOMA-IR ($r=-0.540$, $p=0.002$). Thus, it can be assumed that the microRNAs hsa-miR-132-3p and hsa-miR-551b-3p in adipose tissue are involved in the development of insulin resistance and T2DM in obese individuals.

Key words: microRNA, adipose tissue, obesity, type 2 diabetes mellitus.

For citation: Dracheva K.V., Skornyakova V.K., Anisimova K.A., Berulava E.T., Sapozhnikova A.P., Izumchenko A.D., Grunina M.N., Balandov S.G., Vasilevsky D.I., Pchelina S.N., Miroshnikova V.V. microRNA expression profile of adipose tissue in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(10): 3-10. (In Russian).

Corresponding author: Valentina V. Miroshnikova; **e-mail:** mutantropol@mail.ru

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant 23-25-00207.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 17.10.2024

Введение

Распространение ожирения является значимой проблемой современной медицины во всем мире и является основным фактором риска ряда заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Ожирение характеризуется патологическим разрастанием жировой ткани (ЖТ), в том числе накоплением эктопического жира, что приводит к дисфункции ЖТ. В норме ЖТ осуществляет множество жизненно важных функций: является основным энергетическим банком организма, служит ключевым связующим звеном в метаболических процессах, координирует функцию иммунной системы, контролирует чувствительность тканей к инсулину, сосудистый тонус, обеспечивает терморегуляцию [2]. Дисфункция ЖТ при ожирении характеризуется дисбалансом секреции адипоцитокинов, дисрегуляцией обмена липидов и глюкозы, развитием инсулинорезистентности вследствие нарушения регуляции всех этих процессов и воспаления ЖТ, протекающего с инфльтрацией ЖТ иммунными клетками [3].

микроРНК играют важную роль в регуляции/контроле многих биологических процессов, осуществляя регуляцию экспрессии генов на посттранскрипционном уровне [4]. Есть данные, что при ожирении изменяется претерпевает профиль экспрессии генов и микроРНК в ЖТ [5-8]. Изменение в экспрессии микроРНК может привести к изменениям активности генов, контролирующих ряд биологических процессов, включая воспаление, липидный обмен и адипогенез [9].

Кроме того, микроРНК ЖТ в большом количестве попадают в кровоток в составе секретлируемых ЖТ экстраклеточных везикул (ЭВ) [10]. Поэтому они активно изучаются как потенциальные биомаркеры для мониторинга предиабета и развития СД2 при ожирении. Ранее нами было показано снижение содержания следующих микроРНК: hsa-miR-1246, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-551b-3p в ЭВ висцеральной ЖТ (ВЖТ) при ожирении [8], а также были выявлены различия состава

микроРНК в подкожной ЖТ (ПЖТ) и ВЖТ. Был продемонстрирован сниженный уровень hsa-miR-10a-5p в ЭВ ПЖТ по сравнению с ЭВ ВЖТ ($p<0,05$). Содержание hsa-miR-132-3p и hsa-miR-302d-3p было выше в ЭВ ПЖТ по сравнению с ВЖТ [11]. Анализ таргетомы данных микроРНК показал вовлеченность таргетных генов в такие биологические пути как инсулинорезистентность и сигнальный путь инсулина [11].

Для ряда других микроРНК также была продемонстрирована возможная роль в развитии СД2 при ожирении. Так, повышенный уровень hsa-miR-551b-3p, hsa-miR-210, hsa-miR-155-5p ЭВ сыворотки крови в ряде работ отмечается как маркер развития СД2 при ожирении, а также развития осложнений [11-15]. miR-181a-5p участвует в регуляции сигнального пути инсулина, а именно активации Akt киназы [16]. hsa-miR-210, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-181a могут играть значимую роль в контроле ассоциированного с ожирением воспаления ЖТ [14,17-20].

Целью данной работы было оценить уровень микроРНК hsa-miR-551b-3p, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-132-3p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-302d-3p, hsa-miR-1246, hsa-miR-210, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-181a в ПЖТ и ВЖТ у пациентов с ожирением с/без СД2.

Материалы и методы

Характеристика обследуемых групп

Исследование проводилось в выборке ($N=68$), в которую вошли 53 пациента с ожирением 2, 3, 4 степени (индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м²; средний возраст $44,1\pm 11,2$ лет, из них 26 пациентов с СД2, 27 – без СД2) и 15 индивидуумов без ожирения и СД2 (средний возраст $48,4\pm 12,9$ лет), составивших контрольную группу. Все пациенты проходили лечение в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, па-

пациенты с ожирением наблюдались в Центре хирургического лечения ожирения и метаболических нарушений. В табл. 1 представлена краткая характеристика групп исследования.

Забор биоматериала (образцы ПЖТ и ВЖТ) осуществлялся при хирургических вмешательствах (у пациентов с ожирением имели место бариатрические операции, проводимые с целью лечения ожирения и СД2).

Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом Первого Санкт-Петербургско-

го государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Оценка относительного уровня микроРНК ЖТ

Для выделения РНК из ЖТ использовали реагент Qiazol (Qiagen) по стандартной методике производителя, с последующей обработкой ДНКазой (DNase I, RNase-free, Thermo Fisher Scientific) для удаления геномной ДНК. Дизайн праймеров для об-

Таблица 1. Антропометрические и лабораторные показатели групп исследования

Table 1. Anthropometric and laboratory parameters in the study groups

	Пациенты с ожирением N=53		Контрольная группа N=15	p
	без сахарного диабета 2 типа N=27	сахарный диабет 2 типа N=26		
Возраст, лет	41,7±11,3	44,4±10,8	47,0±13,5	¹ 0,476 ² 0,721 ³ 0,974
Пол (мужчины/женщины)	6/21	7/19	4/11	
Вес (кг)	121,1±18,0	137,5±23,3	74,5±11,9	¹ 0,099 ² 0,001 ³ 0,000
Индекс массы тела, кг/м ²	42,9±6,4	49,6±6,9	25,2±3,2	¹ 0,027 ² 0,000 ³ 0,000
Окружность талии (ОТ), см	120,2±14,3	139,0±16,0	—	¹ 0,002
Окружность бедер (ОБ), см	129,4±13,8	134,4±16,2	—	¹ 0,361
ОТ/ОБ	0,9±0,1	1,0±0,1	—	¹ 0,012
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,3–8,1)	7,3 (5,4–14,9)	5 (4,3–6,6)	¹ 0,000 ² 0,700 ³ 0,000
Инсулин, мкМЕ/мл	14,3 (9,4–41,4)	26,6 (8,7–79,4)	—	¹ 0,035
Индекс инсулинорезистентности	3,5 (1,8–10,8)	8,8 (4,2–23,4)	—	¹ 0,004
С-пептид, нг/мл	2,7 (1,8–4,6)	3,9 (1,9–11,9)	—	¹ 0,014
Гликированный гемоглобин, %	5,5 (5,1–6,0)	6,8 (5,0–11,9)	—	¹ 0,000
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,1	5,1±0,9	—	¹ 0,512
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,3	1,2±0,2	—	¹ 0,383
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,8±1,0	2,7±0,8	—	¹ 0,897
Триглицериды, ммоль/л	1,3±0,9	2,0±0,8	—	¹ 0,022
Избыточная масса тела, кг	54,8±15,2	75,6±24,0	—	¹ 0,016

Примечание: ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности. ¹Ожирение (СД2 vs без СД2), ² Без СД2 vs контроль, ³СД2 vs контроль.

ратной транскрипции и ПЦР был выполнен нами по методу, предложенному ранее [21]. Методика предполагает проведение реакции обратной транскрипции с использованием специфического праймера для удлинения микроРНК с образованием шпильчатой структуры, которая включает в себя участок, соответствующий универсальному праймеру, и участок, комплементарный микроРНК, для узнавания специфическим праймером (табл. 2). Реакция обратной транскрипции проводилась с использованием набора реагентов MMLV (Евроген) и смеси специфических праймеров для обратной транскрипции. ПЦР в реальном времени проводили с помощью мастер-микса HS-SYBR (Евроген). Для нормировки в качестве

референсных были использованы miR-425-5p и малая ядерная РНК (мяРНК) U6 [22].

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполнялся в среде R-Studio с использованием встроенных пакетов R версии 4.3.3. Определение соответствия данных нормальному распределению проводилось с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценка различий между группами была выполнена с помощью теста Данна с учетом поправки на множественные сравнения. Анализ корреляции между количественными характеристиками был выполнен с использованием метода Спирмана. За значимый уровень достоверности принимался $p < 0,05$.

Таблица 2. Праймеры для детекции микроРНК

Table 2. Primers for microRNA detection

микроРНК	Система праймеров для детекции
hsa-miR-551b-3p	RT_primer: 5'-TGGCATTGATCTGGTTCATCAAGGCCTTGCGACCATAAAACCAAG-3' REV: 5'-AAACCAAGTATGGGTCGC-3'
hsa-miR-302d-3p	RT_primer: 5'-TGGCATTGATCTGGTTCATCAAGGCCTTACTTTAATGTGCCTCC-3' REV: 5'-CATGTGCCTCCATGTAAAGT-3'
hsa-miR-145-5p	RT_primer: 5'-TGGCATTGATCTGGTTCATCAAGGCCTTGCCAGTTTTTTCCTGGG-3' REV: 5'-TTCCTGGGAAAACCTGGAC-3'
hsa-miR-132-3p	RT_primer: 5'-TGGCATTGATCTGGTTCATCAAGGCCTTACCGTGGCTTACAATCGA-3' REV: 5'-ACAATCGAAAGCCACGGT-3'
hsa-miR-10a-5p	RT_primer: 5'-TGGCATTGATCTGGTTCATCAAGGCCTTACCCTGTAGATTCGGAT-3' REV: 5'-GATTCGGATCTACAGGGTA-3'
hsa-miR-1246	RT_primer: 5'-TGGCATTGATCTGGTTCATCAAGGCCTTAATGGATTTCTGCTCCA-3' REV: 5'-TTCTGCTCCAAAATCCATT-3'
hsa-miR-210	RT_primer: 5'-TGGCATTGATCTGGTTCATCAAGGCCTTCTGTGCGTGTCCGCTGTC-3' REV: 5'-CCGCTGTACACGCACAG-3'
hsa-miR-155-5p	RT_primer: 5'-TGGCATTGATCTGGTTCATCAAGGCCTTTAATGCTAATCCCTATCAC-3' REV: 5'-CCATCACGATTAGCATTAA-3'
hsa-miR-181a	RT_primer 5'-TGGCATTGATCTGGTTCATCAAGGCCTTAACATTCAACCCGACAGC-3' REV: 5'-CCCACAGCGTTGAATGTT-3'
hsa-miR-425-5p	RT_primer 5'-TGGCATTGATCTGGTTCATCAAGGCCTTAATGACACGATCGGGAGTG-3' REV: 5'-ATCGGGAGTGATCGTGTTCATT-3'
мяРНК U6	FOR: 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3' REV: 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'
	Универсальный форвард: 5'-TGGCATTGATCTGGTTCATC-3'

Результаты и обсуждение

В настоящей работе был проведен сравнительный анализ содержания микроРНК hsa-miR-551b-3p, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-132-3p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-302d-3p, hsa-miR-1246, hsa-miR-210, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-181a в подкожной и висцеральной ЖТ в подгруппах пациентов с ожирением без СД2, с ожирением с СД2 и у индивидуумов без ожирения и СД2. Результаты сравнительного анализа представлены в **табл. 3**.

Наше исследование продемонстрировало, что относительный уровень экспрессии микроРНК hsa-miR-132-3p снижен в ПЖТ у пациентов с ожирением и СД2 по сравнению с пациентами с ожирением без СД2 и контрольной группой (табл. 3). В общей выборке была выявлена отрицательная корреляция уровня экспрессии hsa-miR-132-3p в ПЖТ с ИМТ ($r=-0,321$, $p=0,018$), то есть относительный уровень экспрессии этой микроРНК в ПЖТ снижается при наборе массы тела. В группе пациентов с ожирением и СД2 уровень

экспрессии hsa-miR-132-3p в ЖТ положительно коррелировал с концентрацией глюкозы (коэффициенты корреляции по Спирману $r=0,465$, $p=0,045$ для ПЖТ; $r=0,563$, $p=0,006$ для ВЖТ) и гликированного гемоглобина в плазме крови ($r=0,593$, $p=0,005$ для ВЖТ). В целом данные, полученные нами и другими авторами, указывают на то, что микроРНК miR-132 может играть важную роль в развитии СД2. miR-132 участвует в регуляции секреции инсулина бета клетками поджелудочной железы, обеспечивая их рост и защиту от апоптоза [23, 24]. Таким образом, можно предположить, что нормальный уровень микроРНК hsa-miR-132-3p в жировой ткани необходим для защиты от развития СД2 [15]. Во-первых, более высокий уровень экспрессии микроРНК hsa-miR-132-3p был ассоциирован со снижением инфильтрации ЖТ иммунными клетками, то есть снижением воспаления [25]. Во-вторых, несколько исследований указывают на снижение уровня hsa-miR-132-3p в ВЖТ у пациентов с СД2 [25, 26]. Следует отметить, что в нашем исследовании уровень

Таблица 3. Относительный уровень микроРНК в подкожной и висцеральной ЖТ у пациентов с ожирением без/с сахарным диабетом 2 типа и в контрольной группе.

Table 3. Relative microRNA levels in subcutaneous and visceral adipose tissue in obese patients with/without type 2 diabetes mellitus and in the control group.

микроРНК	Относительный уровень микроРНК в ПЖТ			Относительный уровень микроРНК в ВЖТ		
	пациенты с ожирением		контрольная группа	пациенты с ожирением		контрольная группа
	без СД2	с СД2		без СД2	с СД2	
hsa-miR-551b-3p	1,72 (0,22–9,50)	1,47 (0,42–4,62)	1,88 (0,26–7,76)	0,95 (0,33–4,29)	1,38 (0,22–4,26)	1,22 (0,27–4,05)
hsa-miR-145-5p	1,90 (0,01–9,05)	1,79 (0,15–5,43)	1,27 (0,61–4,70)	1,47 (0,05–7,47)	1,10 (0,24–2,71)	1,53 (0,30–4,45)
hsa-miR-132-3p	1,40 (0,45–4,70)*	1,10 (0,18–1,84)*	1,43 (0,35–3,53)	1,07 (0,19–4,06)	0,85 (0,27–1,99)	0,99 (0,45–3,37)
hsa-miR-10a-5p	2,87 (0,66–8,25)	2,00 (0,18–6,75)	2,35 (0,46–5,14)	1,54 (0,03–7,8)	0,91 (0,33–1,99)	1,11 (0,45–4,83)
hsa-miR-302d-3p	1,66 (0,59–8,40)	1,98 (0,48–5,6)	1,64 (0,34–5,12)	1,24 (0,25–5,34)	0,96 (0,32–3,2)	1,02 (0,53–5,10)
hsa-miR-1246	1,88 (0,34–3,72)	1,91 (0,27–4,65)	1,35 (0,14–2,94)	1,43 (0,25–4,92)	1,31 (0,27–3,29)	1,25 (0,44–4,95)
hsa-miR-210	1,59 (0,54–5,07)	1,48 (0,35–3,36)	1,75 (0,42–5,3)	1,13 (0,36–3,9)	1,10 (0,55–4,52)	1,18 (0,74–2,0)
hsa-miR-155-5p	2,58 (0,62–10,37)	2,73 (0,29–8,19)	4,06 (0,37–14,21)	1,84 (0,53–8,75)	1,54 (0,62–4,28)	1,84 (0,57–6,98)
hsa-miR-181a	2,26 (0,72–10,66)	2,35 (0,41–8,10)	2,34 (0,26–10,34)	1,36 (0,19–7,64)	0,97 (0,23–6,79)	1,41 (0,38–4,51)

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2 типа, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ВЖТ – висцеральная жировая ткань; * – Ожирение (СД2 vs без СД2), $p<0,05$.

hsa-miR-132-3p, как в ПЖТ, так и ВЖТ также был ниже у пациентов с СД2 по сравнению с лицами без СД2, однако результаты достигли статистической значимости только для ПЖТ. Можно отметить, что уровень данной микроРНК выше в ЭВ ПЖТ и за счет этого может снижаться в сыворотке крови при снижении экспрессии в ПЖТ [11]. Мы ранее не выявили различий по содержанию hsa-miR-132-3p в ЭВ сыворотки крови в зависимости от наличия СД2 у пациентов с морбидным ожирением [11]. С другой стороны, ранее было показано, что сниженный уровень hsa-miR-132-3p в ЭВ сыворотки крови ассоциирован с развитием СД2 у лиц с избыточным весом и ожирением 1 степени [27]. Однако в другой работе было продемонстрировано, что уровень hsa-miR-132-3p в ЭВ сыворотки крови, наоборот, повышался у пациентов с СД2 на фоне дислипидемии по сравнению с пациентами СД2, не страдающими дислипидемией [15]. Жировая болезнь печени, в свою очередь, ассоциирована со снижением уровня hsa-miR-132-3p в ВЖТ и повышением экспрессии этой микроРНК в печени [28, 29]. У мышей с гиперэкспрессией miR-132 наблюдаются фенотип тяжелой жировой дистрофии печени, увеличенная масса тела, дислипидемия с повышением уровня липопротеинов низкой плотности/липопротеинов очень низкой плотности (ЛПНП/ЛПОНП) в сыворотке крови, что также свидетельствует о связи данной микроРНК с липидным обменом. Продемонстрировано, что уровень hsa-miR-132-3p в сыворотке крови снижен при диабетической ретинопатии по сравнению с пациентами с СД2 без осложнений [30]. Таким образом уровень hsa-miR-132-3p в сыворотке крови у пациентов с СД2 может зависеть и от наличия дислипидемии и других сопутствующих СД2 патологий.

В нашем исследовании мы наблюдали у пациентов с ожирением (с/без СД2) следующие обратные корреляции уровня экспрессии hsa-miR-551b-3p в ПЖТ и показателей состояния углеводного обмена: инсулин ($r=-0,409$, $p=0,020$), С-пептид плазмы крови ($r=-0,360$, $p=0,043$), индекс инсулинорезистентности НОМА-IR ($r=-0,540$, $p=0,002$), несмотря на то, что уровень экспрессии данной микроРНК между исследуемыми группами не различался. Хотя ранее в работе Kirby с соавт. наблюдали тенденцию к снижению уровня данной микроРНК в ПЖТ у инсулинорезистентных индивидуумов [31]. Таким образом, можно предположить, что уровень экспрессии hsa-miR-551b-3p в ЖТ может изменяться при развитии инсулинорезистентности и СД2. Следует отметить, что ранее нами было показано снижение уровня данной микроРНК

в ЭВ, секретируемых ЖТ, а также в ЭВ сыворотки крови у пациентов с ожирением без СД2 [11]. С другой стороны, при ожирении и СД2 отмечается увеличение содержания экзосомальной микроРНК hsa-miR-551b-3p в сыворотке крови [11]. Несмотря на то, что данная микроРНК детектируется в FABP4+ ЭВ сыворотки крови, то есть в ЭВ, происходящих из ЖТ, источником ее в сыворотке могут быть и другие ткани организма [32]. Например, было показано, что уровень miR-551b снижается в тканях сердца при диабетической кардиомиопатии [33, 34]. Feng с соавт. ранее продемонстрировали, что miR-551b участвует в развитии диабетической кардиомиопатии у модельных животных [35]. Однако повышение уровня экзосомальной hsa-miR-551b-3p в сыворотке крови при СД2 может являться следствием лечения, поскольку было показано на клеточной линии гепатокарциномы, что широко используемый препарат метформин может влиять на уровень микроРНК [36]. Таким образом, можно предположить, что уровень hsa-miR-551b-3p дополнительно может зависеть от длительности заболевания, наличия сопутствующих осложнений или сахароснижающей терапии [36, 37].

Заключение

Уровень экспрессии hsa-miR-132-3p в ПЖТ снижен у пациентов с ожирением с сопутствующим диагнозом СД2 и коррелирует с концентрацией глюкозы и гликированного гемоглобина плазмы крови в данной группе пациентов. У пациентов с ожирением (с/без СД2) уровень экспрессии hsa-miR-551b-3p в ПЖТ обратно коррелирует с показателями состояния углеводного обмена (концентрация инсулина и С-пептида в плазме крови, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR). Таким образом развитие инсулинорезистентности и СД2 ассоциировано с изменением уровня экспрессии микроРНК hsa-miR-132-3p и hsa-miR-551b-3p в ПЖТ.

Литература

1. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. *Consilium Medicum*. 2021; 23(4): 311-325. doi: 10.26442/20751753.2021.4.200832
2. Романцова Т. И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(3): 282-301.
3. Ahmed B., Sultana R., Greene M. W. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021; 137: 111315.
4. Treiber T., Treiber N., Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2019; 20(1): 5-20.

5. Arner, P., Kulyté, A. MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015; 11(5): 76–288. doi:10.1038/nrendo.2015.25
6. Ferrante S. C. et al. Adipocyte-derived exosomal miRNAs: a novel mechanism for obesity-related disease. *Pediatric research*. 2015; 77(3): 447-454.
7. Мирошникова В.В., Пантелеева А.А., Побожева И.А., и др. Экспрессия генов транспортеров ABCA1 и ABCG1 в жировой ткани при ожирении, метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца. *Медицинская генетика*. 2020;19(5):56-57. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.05.56-57>.
8. Пантелеева А.А., Разгильдина Н.Д., Бровин Д.Л., и др. Экспрессия генов транспортеров ABCA1 и ABCG1 и факторов транскрипции PPAR γ , LXR β и ROR α в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с метаболическим синдромом. *Молекулярная биология*. 2021;1:64-74.
9. Дылева Ю. А., Груздева О. В. МикроРНК и ожирение. Современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(7): С. 411-417.
10. Thomou T. et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*. 2017; 542(7642): 450-455.
11. Dracheva K.V., Pobozheva I.A., Anisimova K.A., et al. Downregulation of Exosomal hsa-miR-551b-3p in Obesity and Its Link to Type 2 Diabetes Mellitus. *Non-Coding RNA*. 2023; 9(6):67. <https://doi.org/10.3390/nrna9060067>
12. Chen X. et al. Elevation of circulating miR-210 participates in the occurrence and development of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Journal of Diabetes Research*. 2022; 2022(1): 9611509.
13. Li X. et al. Expression of miR-210 in the peripheral blood of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and its effect on the number and function of endothelial progenitor cells. *Microvascular Research*. 2020;131:104032. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104032
14. Catanzaro G. et al. Network analysis identifies circulating miR-155 as predictive biomarker of type 2 diabetes mellitus development in obese patients: a pilot study. *Scientific Reports*. 2023;13(1):19496.
15. Nemezc M. et al. Microvesicle-associated and circulating microRNAs in diabetic dyslipidemia: miR-218, miR-132, miR-143, and miR-21, miR-122, miR-155 have biomarker potential. *Cardiovascular Diabetology*. 2023; 22(1): 260.
16. Lozano-Bartolome J. et al. Altered expression of miR-181a-5p and miR-23a-3p is associated with obesity and TNF α -induced insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018; 103(4):1447-1458.
17. Patra D. et al. miR-210-3p promotes obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance by targeting SOCS1-mediated NF- κ B pathway. *Diabetes*. 2023;72(3): 375-388.
18. Li H., Chen X., Guan L., et al. MiRNA-181a regulates adipogenesis by targeting tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the porcine model. *PLoS One*. 2013 Oct 1;8(10):e71568. doi: 10.1371/journal.pone.0071568.
19. Hulsmans M., Sinnaeve P., Van der Schueren B., et al. Decreased miR-181a expression in monocytes of obese patients is associated with the occurrence of metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):E1213-8. doi: 10.1210/jc.2012-1008.
20. Kunze-Schumacher H., Krueger A. The Role of MicroRNAs in Development and Function of Regulatory T Cells—Lessons for a Better Understanding of MicroRNA Biology. *Frontiers in immunology*. 2020; 11: 2185.
21. Lan et al. Linear-hairpin variable primer RT-qPCR for MicroRNA. *Chem Sci*. 2018;10(7):2034-2043. doi: 10.1039/c8sc04621b
22. Bresciani et al. miRNA Expression Profiling in Subcutaneous Adipose Tissue of Monozygotic Twins Discordant for HIV Infection: Validation of Differentially Expressed miRNA and Bioinformatic Analysis. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23(7):3486. <https://doi.org/10.3390/ijms23073486>
23. Malm H.A., Mollet I.G., Berggreen C., et al. Transcriptional regulation of the miR-212/miR-132 cluster in insulin-secreting beta-cells by cAMP-regulated transcriptional co-activator 1 and salt-inducible kinases. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;424:23–33.
24. Mollet I.G., Malm H.A., Wendt A., et al. Integrator of stress responses calmodulin binding transcription activator 1 (Camta1) regulates miR-212/miR-132 expression and insulin secretion. *J Biol Chem*. 2016;291(35):18440–52.
25. Klötting N. et al. MicroRNA expression in human omental and subcutaneous adipose tissue. *PLoS one*. 2009;4(3): e4699.
26. Heneghan H. M. et al. Differential miRNA expression in omental adipose tissue and in the circulation of obese patients identifies novel metabolic biomarkers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(5): E846-E850.
27. Santovito D. et al. Plasma exosome microRNA profiling unravels a new potential modulator of adiponectin pathway in diabetes: effect of glycemetic control. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99(9): E1681-E1685.
28. Estep M. et al. Differential expression of miRNAs in the visceral adipose tissue of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010; 32(3): 487-497.
29. Hanin G. et al. miRNA-132 induces hepatic steatosis and hyperlipidaemia by synergistic multitarget suppression. *Gut*. 2018; 67(6): 1124-1134.
30. Pramanik S. et al. Decreased levels of miR-126 and miR-132 in plasma and vitreous humor of non-proliferative diabetic retinopathy among subjects with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2022:345-358.
31. Kirby T. J. et al. Integrative mRNA-microRNA analyses reveal novel interactions related to insulin sensitivity in human adipose tissue. *Physiological genomics*. 2016; 48(2): 145-153. doi:10.1152/physiolgenomics.00071
32. Barberio M. D. et al. Cholesterol efflux alterations in adolescent obesity: role of adipose-derived extracellular vesicular microRNAs. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17: 1-11.
33. Jin Z. Q. MicroRNA targets and biomarker validation for diabetes-associated cardiac fibrosis. *Pharmacological Research*. 2021;174:105941.
34. Hou J. et al. Identification of hub genes and potential ceRNA networks of diabetic cardiomyopathy. *Scientific Reports*. 2023; 13(1):10258.
35. Feng Y. et al. LncRNA DCRF regulates cardiomyocyte autophagy by targeting miR-551b-5p in diabetic cardiomyopathy. *Theranostics*. 2019; 9(15): 4558.
36. Miyoshi H. et al. Effect of the anti-diabetic drug metformin in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *International journal of oncology*. 2014; 45(1): 322-332
37. Samandari N. et al. Influence of disease duration on circulating levels of miRNAs in children and adolescents with new onset type 1 diabetes. *Non-coding RNA*. 2018; 4(4): 35.

References

1. Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A., et al. Ozhireniye [Obesity]. *Consilium Medicum*. 2021;23(4): 311-325. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2021.4.20083
2. Romantsova T.I. Zhirovaya tkan': tsveta, depo i funktsii [Adipose tissue: colors, depots and functions]. *Ozhireniye i metabolizm*

- [Obesity and metabolism]. 2021;18(3):282-301. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12748>
3. Ahmed B., Sultana R., Greene M. W. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021; 137: 111315.
 4. Treiber T., Treiber N., Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2019; 20(1): 5-20.
 5. Arner, P., Kulyté, A. MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015; 11(5): 76–288. doi:10.1038/nrendo.2015.25
 6. Ferrante S. C. et al. Adipocyte-derived exosomal miRNAs: a novel mechanism for obesity-related disease. *Pediatric research*. 2015; 77(3): 447-454.
 7. Miroshnikova V.V., Panteleeva A.A., Pobozheva I.A., et al. Ekspressiya genov transporterov ABCA1 i ABCG1 v zhirovoy tkani pri ozhireнии, metabolicheskom sindrome i ishemicheskoy bolezni serdtsa [Adipose tissue expression of ABCA1 and ABCG1 transporters genes in obesity, metabolic syndrome and ischemic heart disease]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2020;19(5):56-57. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.05.56-57>
 8. Panteleeva A.A., Razgildina N.D., Brovin D.L., et al. Ekspressiya genov transporterov AVSA1 i ABCG1 i faktorov transkripsii PPAR γ , LXR β i ROR α v podkozhnoy i vistseral'noy zhirovoy tkani u zhen'shchin s metabolicheskim sindromom [Expression of genes encoding transporters ABCA1 and ABCG1 and transcriptional factors PPAR γ , LXR β and ROR α in subcutaneous and visceral adipose tissue in women with metabolic syndrome]. *Molekulyarnaya biologiya [Molecular biology]*. 2021;1:64-74. (In Russ.)
 9. Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V. MikroRNK i ozhireniye. Sovremennyy vzglyad na problemu (obzor literatury) [MicroRNA and obesity. A modern view of the problem (review of literature)]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Russian Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2020; 65 (7): 411-417 (In Russ.)
 10. Thomou T. et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*. 2017; 542(7642): 450-455.
 11. Dracheva K.V., Pobozheva I.A., Anisimova K.A., et al. Downregulation of Exosomal hsa-miR-551b-3p in Obesity and Its Link to Type 2 Diabetes Mellitus. *Non-Coding RNA*. 2023; 9(6):67. <https://doi.org/10.3390/nrna9060067>
 12. Chen X. et al. Elevation of circulating miR-210 participates in the occurrence and development of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Journal of Diabetes Research*. 2022; 2022(1): 9611509.
 13. Li X. et al. Expression of miR-210 in the peripheral blood of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and its effect on the number and function of endothelial progenitor cells. *Microvascular Research*. 2020;131:104032. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104032
 14. Catanzaro G. et al. Network analysis identifies circulating miR-155 as predictive biomarker of type 2 diabetes mellitus development in obese patients: a pilot study. *Scientific Reports*. 2023;13(1):19496.
 15. Nemezc M. et al. Microvesicle-associated and circulating microRNAs in diabetic dyslipidemia: miR-218, miR-132, miR-143, and miR-21, miR-122, miR-155 have biomarker potential. *Cardiovascular Diabetology*. 2023; 22(1): 260.
 16. Lozano-Bartolome J. et al. Altered expression of miR-181a-5p and miR-23a-3p is associated with obesity and TNF α -induced insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018; 103(4):1447-1458.
 17. Patra D. et al. miR-210-3p promotes obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance by targeting SOCS1-mediated NF- κ B pathway. *Diabetes*. 2023;72(3): 375-388.
 18. Li H., Chen X., Guan L., et al. MiRNA-181a regulates adipogenesis by targeting tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the porcine model. *PLoS One*. 2013 Oct 1;8(10):e71568. doi: 10.1371/journal.pone.0071568.
 19. Hulsmans M., Sinnaeve P., Van der Schueren B., et al. Decreased miR-181a expression in monocytes of obese patients is associated with the occurrence of metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):E1213-8. doi: 10.1210/jc.2012-1008.
 20. Kunze-Schumacher H., Krueger A. The Role of MicroRNAs in Development and Function of Regulatory T Cells—Lessons for a Better Understanding of MicroRNA Biology. *Frontiers in immunology*. 2020; 11: 2185.
 21. Lan et al. Linear-hairpin variable primer RT-qPCR for MicroRNA. *Chem Sci*. 2018;10(7):2034-2043. doi: 10.1039/c8sc04621b
 22. Bresciani et al. miRNA Expression Profiling in Subcutaneous Adipose Tissue of Monozygotic Twins Discordant for HIV Infection: Validation of Differentially Expressed miRNA and Bioinformatic Analysis. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23(7):3486. <https://doi.org/10.3390/ijms23073486>
 23. Malm H.A., Mollet I.G., Berggreen C., et al. Transcriptional regulation of the miR-212/miR-132 cluster in insulin-secreting beta-cells by cAMP-regulated transcriptional co-activator 1 and salt-inducible kinases. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;424:23–33.
 24. Mollet I.G., Malm H.A., Wendt A., et al. Integrator of stress responses calmodulin binding transcription activator 1 (Camta1) regulates miR-212/miR-132 expression and insulin secretion. *J Biol Chem*. 2016;291(35):18440–52.
 25. Klötting N. et al. MicroRNA expression in human omental and subcutaneous adipose tissue. *PLoS one*. 2009;4(3): e4699.
 26. Heneghan H. M. et al. Differential miRNA expression in omental adipose tissue and in the circulation of obese patients identifies novel metabolic biomarkers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(5): E846-E850.
 27. Santovito D. et al. Plasma exosome microRNA profiling unravels a new potential modulator of adiponectin pathway in diabetes: effect of glycemic control. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99(9): E1681-E1685.
 28. Estep M. et al. Differential expression of miRNAs in the visceral adipose tissue of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010; 32(3): 487-497.
 29. Hanin G. et al. miRNA-132 induces hepatic steatosis and hyperlipidaemia by synergistic multitarget suppression. *Gut*. 2018; 67(6): 1124-1134.
 30. Pramanik S. et al. Decreased levels of miR-126 and miR-132 in plasma and vitreous humor of non-proliferative diabetic retinopathy among subjects with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2022;345-358.
 31. Kirby T. J. et al. Integrative mRNA-microRNA analyses reveal novel interactions related to insulin sensitivity in human adipose tissue. *Physiological genomics*. 2016; 48(2): 145-153. doi:10.1152/physiolgenomics.00071
 32. Barberio M. D. et al. Cholesterol efflux alterations in adolescent obesity: role of adipose-derived extracellular vesicular microRNAs. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17: 1-11.
 33. Jin Z. Q. MicroRNA targets and biomarker validation for diabetes-associated cardiac fibrosis. *Pharmacological Research*. 2021;174:105941.
 34. Hou J. et al. Identification of hub genes and potential ceRNA networks of diabetic cardiomyopathy. *Scientific Reports*. 2023; 13(1):10258.
 35. Feng Y. et al. LncRNA DCRF regulates cardiomyocyte autophagy by targeting miR-551b-5p in diabetic cardiomyopathy. *Theranostics*. 2019; 9(15): 4558.
 36. Miyoshi H. et al. Effect of the anti-diabetic drug metformin in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *International journal of oncology*. 2014; 45(1): 322-332
 37. Samandari N. et al. Influence of disease duration on circulating levels of miRNAs in children and adolescents with new onset type 1 diabetes. *Non-coding RNA*. 2018; 4(4): 35.