

УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК-126, -143, -155 В ЖИРОВОЙ ТКАНИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ИХ КОРРЕЛЯЦИЯ С БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Тофило М.А.¹, Егорова Е.Н.¹, Лясникова М.Б.¹, Белякова Н.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет Минздрава России», Тверь, e-mail: mari.tofilo@mail.ru

В статье приведены результаты определения уровней микроРНК (miR-126, -143, -155) в крови и жировой ткани у 56 женщин, страдающих избыточной массой тела и ожирением. Выявлена статистически достоверно сниженная экспрессия miR-126 и достоверно повышенная экспрессия miR-143 и miR-155 как в висцеральном жире, так и в сыворотке крови у пациенток с алиментарно-конституциональным ожирением по сравнению с метаболически некомпromетированными пациентами. Изучена корреляция уровней микроРНК с антропометрическими (вес, рост, объем талии и бедер, индекс массы тела) и биохимическими показателями (оральный глюкозо-толерантный тест, количественное определение глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина, индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR) (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и Caro, холестерина и его фракций, адипокинов (лептин и адипонектин) и ультрачувствительного С-реактивного белка) пациенток в сыворотке крови. На основании определенных уровней экспрессии микроРНК и их корреляции с антропометрическими и биохимическими показателями 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.

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

EXPRESSION OF MICRORNA-126, -143, -155 IN ADIPOSE TISSUE AND BLOOD SERUM AND THEIR CORRELATION WITH BIOCHEMICAL PARAMETERS IN WOMEN WITH OBESITY AND INSULIN RESISTANCE

Tofilo M.A.¹, Egorova E.N.¹, Lyasnikova M.B.¹, Belyakova N.A.¹

¹Tver State Medical University, Russia, Tver, e-mail: mari.tofilo@mail.ru

The article presents the results of determining the levels of microRNA (miR-126, -143, -155) in blood and adipose tissue in 56 women suffering from overweight and obesity. Statistically significantly reduced expression of miR-126 and significantly increased expression of miR-143 and miR-155, both in visceral fat and in blood serum, were found in patients with alimentary-constitutional obesity compared to metabolically non-compromised patients. The correlation of microRNA levels with anthropometric (weight, height, waist and hip size, body mass index) and biochemical parameters (oral glucose-tolerance test, quantitative determination of glucose, insulin, glycosylated hemoglobin, insulin resistance indices (НОМА-IR) and Caro, cholesterol and its fractions, adipokines (leptin and adiponectin) and high-sensitive C-reactive protein) of patients in the blood serum. Based on established levels of microRNA expression and their correlation with anthropometric and biochemical parameters, the authors discuss possible links of intracellular signaling pathways of adipokines, inflammation, insulin, and others that are potential targets of microRNA action that lead to adipogenesis disorders and the development of insulin resistance in alimentary-constitutional obesity.

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

Всемирной организацией здравоохранения ожирение и сахарный диабет 2 типа признаны неинфекционными эпидемиями настоящего времени в связи с их широкой распространенностью, заболеваемостью, высоким риском развития сердечно-сосудистых и других заболеваний, ранней инвалидизацией больных [1]. По данным ВОЗ, около 30% населения планеты страдает избыточной массой тела, и более половины из этих людей –

женщины. Висцеральное ожирение является фактором риска развития инсулинорезистентности, прогрессирующей в сахарный диабет 2 типа, дислипидемии, артериальной гипертензии [2]. Обмен углеводов и липидов в организме регулируется многими факторами: гормонами, адипокинами, факторами транскрипции, а также микроРНК [3; 4]. МикроРНК (miR) – это малые некодирующие РНК, контролирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем связывания с комплементарными участками целевой мРНК, и тем самым нарушают ее последующую трансляцию. Модификации экспрессии микроРНК могут приводить к нарушению биологических процессов в тканях, в том числе и жировой, таких как пролиферация и дифференцировка адипоцитов, воспаление и инсулинорезистентность [5]. С другой стороны, присутствие в крови и характер экспрессии определенных микроРНК позволяют использовать их в качестве лабораторных биомаркеров ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета. Преимущество микроРНК по сравнению с биохимическими биомаркерами заключается в том, что первые позволяют определить наличие ассоциированных с ними метаболических расстройств еще на латентной стадии. Кроме этого, циркулирующие микроРНК постпрандиально стабильны в отличие от других биомаркеров (таких как глюкоза и инсулин), а также их количество достоверно изменяется под воздействием терапии, что можно использовать для оценки эффективности проводимого лечения [6]. Благодаря развитию молекулярной биологии и фармацевтической химии в настоящее время имеется возможность использования искусственно синтезированных олигонуклеотидных последовательностей микроРНК и их антагонистов в терапевтических целях [7].

Цель исследования: определить уровни экспрессии микроРНК – miR-126, miR-143 и miR-155 в висцеральной жировой ткани и сыворотке крови и их корреляцию с биохимическими показателями у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью по сравнению с метаболически некомпromетированными пациентами для поиска потенциальных звеньев нарушений сигнальных путей адипогенеза и инсулинорезистентности.

Материал и методы исследования. Всего в исследование было включено 56 женщин, из которых 10 человек (51,7±3,4 года) составили контрольную группу (метаболически некомпromетированные лица), они имели нормальную массу тела и отсутствие лабораторных признаков нарушений углеводного обмена. Исследуемую группу составили 46 пациентов (55,4±1,4 года) с алиментарно-конституциональным ожирением (метаболически компromетированные лица) и инсулинорезистентностью. Так, 10 человекам (57,0±2,3 года) из них был установлен диагноз сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), и 36 человек (53,6±1,7 года) имели лабораторные признаки нарушений углеводного обмена –

нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ). Все пациенты проходили плановое лечение по поводу холецистита в хирургическом стационаре на базе клиники ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России. 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 С-реактивного белка – на 14-е сутки после операции. Пробы жировой ткани сразу после забора помещались с пробирку типа «Эппендорф» с защелкивающейся крышкой и стабилизирующим РНК реагентом «RNAlater» (Qiagen GmbH, Германия) и хранились при -20 °С. Образцы венозной крови забирали в вакуумные пробирки Vacuette® с активатором свертывания (Vacutest Kima, Италия). Сыворотку крови получали центрифугированием и хранили при -80 °С. Выделение микроРНК из образцов проводили методом хлороформ-экстракции при помощи набора «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», «PCR Master Mix, no UNG» (Thermo Fisher Scientific, США). Для обратной транскрипции использовали «Veriti Thermal Cycler» (Thermo Fisher Scientific, США), для ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации «в режиме реального времени» – «ДТ-Лайт» («ДНК-технологии», Россия). Для нормализации полученных данных в каждом образце также оценивалась экспрессия RNU6B, относящегося к «генам домашнего хозяйства». Расчет экспрессии микроРНК проводился по методу «дельта-дельта Ct, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ » [8], показатели экспрессии у контрольной группы были приняты за единицу.

Также пациентам всех исследуемых групп была проведена оценка антропометрических параметров (определение веса, роста, индекса массы тела (ИМТ), объема талии и бедер), а также выполнены биохимические исследования: измерение показателей углеводного обмена (глюкоза, оральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ), инсулин, гликированный гемоглобин, расчет индексов инсулинорезистентности НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и Caro, липидного обмена (холестерин и

его фракции), коэффициент атерогенности (КА), триглицериды (ТГ)), определение количества циркулирующих адипокинов (лептин и адипонектин) и С-реактивного белка (ультрачувствительного) (СРБ).

Статистический анализ данных начинали с оценки их распределения. В настоящем исследовании распределения изученных показателей отличались от нормального и, следовательно, анализировались с помощью непараметрических критериев. 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 критерий 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 исследования и их обсуждение. Результаты определения уровней экспрессии микроРНК у метаболически компрометированных пациентов по сравнению с лицами контрольной группы, показатели экспрессии у которых были приняты за единицу, представлены в таблице.

Уровни экспрессии микроРНК у метаболически компрометированных пациентов по сравнению с контрольной группой М [Q₁;Q₃]

miR-	Пациенты с ожирением и инсулинорезистентностью (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-126	0,28 [0,23;0,36]	0,42 [0,27;0,54]	0,07 [0,06;0,08]	0,06 [0,05;0,07]	0,23 [0,14;0,33]	0,34 [0,21;0,53]
miR-143	124,5 [83,9;172,8]	50,5 [39,1;59,3]	59,5 [39,9;73,9]	40,0 [37,2;42,0]	110,4 [68,97;135,6]	48,2 [39,1;55,3]
miR-155	51,2 [34,5; 66,6]	7,55 [6,21;9,12]	119,5 [102,8;138,2]	42,5 [34,6;47,2]	66,1 [41,1;82,0]	11,8 [6,43;15,1]

Примечание: М – медиана, Q₁ – первый квартиль, Q₃ – третий квартиль.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что в висцеральном жире в группе метаболически компрометированных лиц экспрессия miR-126, рассчитанная по $2^{-\Delta\Delta Ct}$,

составила 0,23 [0,14; 0,33], что в 4 раза ($p < 0,05$) ниже по сравнению с контрольной группой. При этом уровни экспрессии в висцеральном жире данной микроРНК среди метаболически компрометированных лиц были снижены относительно показателей контрольной группы: у больных сахарным диабетом 2 типа в 14,3 раза и у пациентов с инсулинорезистентностью и без сахарного диабета – в 3,6 раза (оба $p < 0,05$). В крови в группе метаболически компрометированных лиц уровень экспрессии miR-126 был снижен относительно показателя контрольной группы в 2,9 раза ($p < 0,05$). Экспрессия miR-126 в крови больных сахарным диабетом 2 типа была в 16,7 раза ниже, чем в контрольной группе, а у пациентов с инсулинорезистентностью и без сахарного диабета – в 2,4 раза (оба $p < 0,05$).

Экспрессия miR-143 в висцеральном жире в группе метаболически компрометированных лиц была в 110,4 раза ($p < 0,05$) выше по сравнению с контрольной группой. Уровни экспрессии данной микроРНК в висцеральном жире среди метаболически компрометированных лиц превышали показатели контрольной группы: у больных сахарным диабетом 2 типа в 59,5 раза и у пациентов с инсулинорезистентностью и без сахарного диабета 2 типа – в 124,5 раза (оба $p < 0,05$). В крови экспрессия miR-143 у больных сахарным диабетом 2 типа была в 40 раз выше, а у пациентов с инсулинорезистентностью и без сахарного диабета 2 типа – в 50,5 раза выше (оба $p < 0,05$), чем в контрольной группе. В целом в группе метаболически компрометированных лиц уровень экспрессии miR-143 в сыворотке крови превышал показатель контрольной группы в 48,2 раза ($p < 0,05$).

В висцеральном жире уровень экспрессии miR-155 был в 66,1 раза выше ($p < 0,05$) у метаболически компрометированных больных по сравнению с лицами контрольной группы. При этом уровни экспрессии этой микроРНК в висцеральном жире у больных сахарным диабетом в 119,5 раза и у пациентов с инсулинорезистентностью и без сахарного диабета – в 51,2 раза (оба $p < 0,05$) превышали показатели группы сравнения. Экспрессия miR-155 в крови у больных сахарным диабетом в 42,5 раза была выше, чем в контрольной группе, а у пациентов с инсулинорезистентностью и без сахарного диабета – в 7,6 раза (оба $p < 0,05$). В группе метаболически компрометированных лиц в целом уровень экспрессии miR-155 в сыворотке крови превышал показатель контрольной группы в 11,8 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, анализ экспрессии микроРНК выявил статистически достоверно сниженную экспрессию miR-126 и достоверно повышенную экспрессию miR-143 и miR-155 как в висцеральном жире, так и в сыворотке крови у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью по сравнению с метаболически некомпрометированными пациентами.

Анализ корреляции биохимических показателей и уровней экспрессии микроРНК выявил у метаболически компрометированных пациентов наличие корреляции miR-126 в

висцеральном жире с глюкозой ($r_s = -0,59$; $p < 0,001$), гликированным гемоглобином ($r_s = -0,38$; $p < 0,01$), ОГТТ ($r_s = -0,52$; $p < 0,001$), ОТ/ОБ ($r_s = -0,33$; $p < 0,02$), индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($r_s = -0,28$; $p < 0,05$), лептином ($r_s = -0,48$; $p < 0,001$), адипонектином ($r_s = 0,44$; $p < 0,002$), общим холестерином ($r_s = -0,43$; $p < 0,002$) и холестерином липопротеинов – ЛПВП ($r_s = 0,41$; $p < 0,005$), ЛПНП ($r_s = -0,42$; $p < 0,002$), ЛПОНП ($r_s = -0,50$; $p < 0,001$), ТГ ($r_s = -0,50$; $p < 0,001$) и С-реактивным белком ($r_s = -0,63$; $p < 0,005$). В этой же группе больных уровень экспрессии miR-126 в сыворотке крови коррелировал с глюкозой ($r_s = -0,60$; $p < 0,001$), адипонектином ($r_s = 0,37$; $p < 0,01$), общим холестерином ($r_s = -0,46$; $p < 0,001$) и холестерином липопротеинов – ЛПВП ($r_s = 0,35$; $p < 0,02$), ЛПНП ($r_s = -0,42$; $p < 0,005$), ЛПОНП ($r_s = -0,42$; $p < 0,005$), КА ($r_s = -0,42$; $p < 0,005$) и С-реактивным белком ($r_s = -0,71$; $p < 0,001$). Экспрессия miR-126 в жировой ткани у пациентов с НТГ коррелировала с ИМТ ($r_s = -0,44$; $p < 0,01$), ОТ/ОБ ($r_s = -0,34$; $p < 0,05$), с лептином ($r_s = -0,90$; $p < 0,001$) и СРБ ($r_s = -0,79$; $p < 0,01$). В группе пациентов с НТГ в крови и группе больных СД 2 типа в жировой ткани и крови статистически значимых корреляций уровня экспрессии miR-126 с изученными биохимическими показателями выявлено не было.

У метаболически компрометированных пациентов наличие корреляции miR-143 в висцеральном жире выявлено с ИМТ ($r_s = 0,37$; $p < 0,01$), глюкозой ($r_s = 0,43$; $p < 0,002$), индексом инсулинорезистентности Caro ($r_s = 0,36$; $p < 0,01$) и С-реактивным белком ($r_s = 0,48$; $p < 0,05$). У пациентов этой же группы больных уровень экспрессии miR-143 в сыворотке крови коррелировал с ИМТ ($r_s = 0,56$; $p < 0,001$), ОТ/ОБ ($r_s = 0,55$; $p < 0,001$), с лептином ($r_s = 0,45$; $p < 0,001$) и С-реактивным белком ($r_s = 0,75$; $p < 0,001$). В группе пациентов с НТГ уровень экспрессии miR-143 в жировой ткани коррелировал с концентрацией инсулина ($r_s = 0,42$; $p < 0,02$), индексами инсулинорезистентности НОМА-IR ($r_s = 0,40$; $p < 0,02$) и Caro ($r_s = 0,44$; $p < 0,01$), с адипонектином ($r_s = -0,40$; $p < 0,02$), ЛПВП ($r_s = -0,37$; $p < 0,05$), ЛПОНП ($r_s = 0,39$; $p < 0,02$) и ТГ ($r_s = 0,39$; $p < 0,02$). У пациентов этой же группы выявлены статистически достоверные корреляции экспрессии miR-143 в сыворотке крови со следующими антропометрическими и биохимическими показателями – ИМТ ($r_s = 0,54$; $p > 0,001$), ОТ/ОБ ($r_s = 0,74$; $p < 0,001$), с лептином ($r_s = 0,41$; $p < 0,02$), адипонектином ($r_s = -0,46$; $p < 0,005$), ЛПВП ($r_s = -0,34$; $p < 0,05$), ЛПОНП ($r_s = 0,43$; $p < 0,01$), ТГ ($r_s = 0,44$; $p < 0,01$) и СРБ ($r_s = 0,93$; $p < 0,001$). В группе больных СД 2 типа уровень экспрессии miR-143 коррелировал с лептином ($r_s = 0,88$; $p < 0,001$) только в сыворотке крови, но не в висцеральной жировой ткани.

В группе метаболически компрометированных пациентов наличие корреляции экспрессии miR-155 в висцеральном жире обнаружено с глюкозой ($r_s = 0,51$; $p < 0,001$), гликированным гемоглобином ($r_s = 0,35$; $p < 0,02$), ОГТТ ($r_s = 0,50$; $p < 0,001$), с лептином

($r_s = 0,50$; $p < 0,001$), с адипонектином ($r_s = -0,43$; $p < 0,002$), с общим холестерином ($r_s = 0,38$; $p < 0,01$) и холестерином липопротеинов – ЛПВП ($r_s = -0,39$; $p < 0,01$), ЛПНП ($r_s = 0,33$; $p < 0,02$), ЛПОНП ($r_s = 0,50$; $p < 0,001$), ТГ ($r_s = 0,50$; $p < 0,001$). У пациентов этой группы больных уровень экспрессии miR-155 в сыворотке крови коррелировал с глюкозой ($r_s = 0,51$; $p < 0,001$), гликированным гемоглобином ($r_s = 0,48$; $p < 0,001$), ОГТТ ($r_s = 0,51$; $p < 0,001$), индексом инсулинорезистентности НОМА ($r_s = 0,32$; $p < 0,05$), с адипонектином ($r_s = -0,41$; $p < 0,005$), ТГ ($r_s = 0,50$; $p < 0,001$) и С-реактивным белком ($r_s = -0,58$; $p < 0,01$). Экспрессия miR-155 в жировой ткани у пациентов с НТГ коррелировала с ИМТ ($r_s = 0,57$; $p < 0,001$), лептином ($r_s = 0,81$; $p < 0,001$) и СРБ ($r_s = 0,82$; $p < 0,005$), в крови – с ИМТ ($r_s = 0,43$; $p < 0,01$), лептином ($r_s = 0,61$; $p < 0,001$) и СРБ ($r_s = 0,78$; $p < 0,01$). У больных СД 2 типа уровень экспрессии miR-155 в жировой ткани статистически значимо коррелировал с ИМТ ($r_s = 0,79$; $p < 0,01$), лептином ($r_s = 0,95$; $p < 0,001$) с адипонектином ($r_s = -0,78$; $p < 0,01$), ЛПОНП ($r_s = 0,88$; $p < 0,001$), ТГ ($r_s = 0,88$; $p < 0,001$) и СРБ ($r_s = 0,83$; $p < 0,005$). При этом у данной группы больных экспрессия miR-155 в крови коррелировала с лептином ($r_s = 0,85$; $p < 0,005$) с адипонектином ($r_s = -0,67$; $p < 0,05$), ЛПОНП ($r_s = 0,74$; $p < 0,02$), ТГ ($r_s = 0,74$; $p < 0,02$) и СРБ ($r_s = 0,64$; $p < 0,05$).

Современные возможности биоинформатики, в частности базы данных, содержащие информацию о нуклеотидных последовательностях микроРНК (miRBase.org), позволяют предсказать таргетные мРНК (mirtarbase.mbc.nctu.edu.) путем поиска комплементарных участков в их 3'UTR. Сигнальные пути от молекулярной мишени действия микроРНК через каскад биохимических реакций до фенотипических проявлений патологии могут быть прослежены с помощью базы данных KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes).

Выявленное снижение содержания miR-126 у метаболически компрометированных пациентов, возможно, связано с ее взаимодействием со своей мишенью – 3'UTR участком мРНК хемокина CCL2 (C-C Motif Ligand 2 или MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1)), активно продуцируемого в результате ассоциированного с ожирением воспаления жировой ткани. Уменьшение количества miR-126, в свою очередь, способствует увеличению содержания других мишеней данной микроРНК – мРНК IRS-1 (Insulin Receptor Substrat-1) и PI3K (Phosphoinositide 3-kinases), что приводит к торможению экспрессии VEGF (Vascular endothelial growth factor). Снижение уровня VEGF, с одной стороны, нарушает ангиогенез в жировой ткани и, с другой стороны, снижает уровень PGI₂ (простагландина I₂ (простаглицлина) – антагониста тромбоксана A₂) за счет ослабления функционирования инозитолфосфатной системы.

Наблюдаемое при ожирении повышение экспрессии miR-143 в крови и жировой ткани может приводить к ингибированию сигнального пути MAPK (Mitogen-Activated Protein

Kinases) посредством связывания данной микроРНК с 3'UTR участком мРНК ее молекулярных мишеней MAP2K5 и ERK5 (Extracellular signal-regulated Kinases), что приводит за счет последовательного подавления CREB (cAMP Response Element-Binding Protein), C/EBP β и C/EBP α (CCAAT-enhancer-binding proteins alfa, beta) к снижению содержания PPAR γ (Peroxisome Proliferator-activated Receptor gamma) [9]. PPAR γ является ядерным транскрипционным фактором, экспрессируемым в основном жировой тканью, и его активация способствует адипогенной дифференцировке мезенхимальных стромальных клеток, предшественников адипоцитов, а также накоплению липидов адипоцитами. Следовательно, ингибирование PPAR γ , наблюдаемое при повышении уровня miR-143, приводит к нарушению названных процессов. Другой мишенью miR-143 является 3'UTR мРНК протеинкиназы В (Akt2), которая участвует в инсулиновом сигнальном пути, индуцируя 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-143 нарушает транспорт глюкозы в клетки инсулинозависимых тканей, что приводит к развитию гипергликемии.

Согласно данным биоинформатики miR-155 комплементарна 3'UTR участкам мРНК нескольких молекулярных мишеней – C/EBP β , PP2A (Protein Phosphatase 2A) и SOCS1 (Suppressor of Cytokine Signaling 1), следовательно, ингибирует их при связывании. Снижение уровня C/EBP β приводит к блокированию PPAR γ и нарушению процессов адипогенеза, как это было указано выше. Пониженный уровень SOCS1 оказывает менее выраженный ингибирующий эффект на сигнальный путь JAK/STAT (Janus Kinases/Signal Transducer and Activator of Transcription). При этом уровень JAK, а затем последовательно и PI3K, АКТ повышается, способствуя увеличению содержания GLUT4 в мембранах клеток инсулинзависимых тканей [10], что улучшает транспорт глюкозы в них. Снижение содержания белка PP2A уменьшает его блокирующее действие на сигнальный путь АМПК (AMP-activated Protein Kinase), при этом уровень АМПК повышается. В свою очередь это приводит к снижению скорости синтеза жирных кислот и холестерина за счет уменьшения активности ацетилКоА-карбоксилазы и гидроксид-метилглутарил-КоА-редуктазы соответственно, вызванной при фосфорилировании этих ферментов повышенным содержанием киназы АМПК [11]. Следовательно, можно предположить, что повышенная экспрессия miR-155 при ожирении имеет протективное значение – угнетает адипогенез и улучшает гомеостаз глюкозы.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью по сравнению с метаболически некомпromетированными пациентами уровень экспрессии miR-126 статистически достоверно снижен, а miR-143 и miR-155 достоверно повышен как в висцеральном жире, так и в сыворотке крови. Выявленные корреляция микроРНК с биохимическими показателями и установленные с помощью биоинформатики комплементарные участки микроРНК с таргетными мРНК позволяют предположить, что изменение экспрессии микроРНК, ассоциированных с ожирением, оказывает разнонаправленное регулирующее действие на адипогенез и чувствительность к инсулину.

Список литературы

1. Global Report on Diabetes. World Health Organization, 2016. 88 с.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1032 с.
3. Гуцол Л.О., Коршунова Е.Ю., Непомнящих С.Ф. Роль микроРНК в регуляция метаболизма холестерина // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 4.; URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29020> (дата обращения: 15.02.2020). DOI: 10.17513/spno.29020.
4. Тофило М.А., Егорова Е.Н. Особенности экспрессии микроРНК-143 и микроРНК-155 у больных с ожирением и инсулинорезистентностью // Биомедицина и Социология. 2019. № 3. С. 7-10.
5. Rull A., Camps J., Alonso-Villaverde C., Joven J. Insulin Resistance, Inflammation, and Obesity: Role of Monocyte Chemoattractant Protein-1 (or CCL2) in the Regulation of Metabolism (Review Article). Mediators of Inflammation. 2010. № 11. DOI:10.1155/2010/326580.
6. Deiluiis J. A. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics. Int. J. Obes (Lond). 2016. 40(1). P. 88–101.
7. Van Rooij E., Purcell A. L., Levin A. A. Developing microRNA therapeutics. Circ. Res. 2012. 110. P. 496–507.
8. 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.
9. Егоров А.Д., Пеньков Д.Н., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза // Сахарный диабет. 2015. 18(2). С. 12-19.

10. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Мазунин И.О., Василенко М.А., Фаттахов Н.С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении // Биомедицинская химия. 2015. 61(1). С.70-82.
11. Son Y.H., Ka S., Kim A.Y., Kim J.B. Regulation of Adipocyte Differentiation via MicroRNAs. Endocrinology and Metabolism. 2014. № 29. 122-135.