

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Дылева Ю.А., Груздева О.В.

МИКРОРНК И ОЖИРЕНИЕ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002,
г. Кемерово, Кемеровская обл., Россия

Заболеваемость ожирением неуклонно растет во всем мире, достигая масштабы эпидемии. Ожирение связано с кардиометаболическими заболеваниями через сложные взаимодействия между генетикой и эпигенетикой предрасположенностью, окружающей средой, диетой и образом жизни. Вместе с тем, молекулярные механизмы и факторы, влияющих на эти процессы до конца не известны. МикроРНК являются новым классом важных регуляторных детерминант во многих биологических и патологических процессах. Появляются все больше доказательств роли микроРНК в регуляции функциональной активности жировой ткани и развитии ожирения. Изменение в экспрессии МикроРНК может привести к изменениям активности генов, контролирующих ряд биологических процессов, включая воспаление, липидный обмен и адипогенез. Понимание роли микроРНК в регуляции адипогенеза и развитии ожирения позволит установить терапевтические мишени для разработки новых и эффективных препаратов, что приведет к прорыву в борьбе с ожирением и связанных с ним заболеваний.

В данном обзоре представлены современные данные о роли микроРНК в регуляции функциональной активности жировой ткани, в том числе адипогенезе белых, бежевых и бурых адипоцитов, а также предпосылки использования микроРНК в качестве биомаркеров ожирения и возможность терапевтического применения.

Ключевые слова: микроРНК; циркулирующие микроРНК; ожирение; адипогенез.

Для цитирования: Дылева Ю.А., Груздева О.В. МикроРНК и ожирение. Современный взгляд на проблему (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (7): 411-417. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-7-411-417>

Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V.

MICRORNA AND OBESITY. A MODERN VIEW OF THE PROBLEM (REVIEW OF LITERATURE)

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 650002,
Kemerovo, Russian Federation

The incidence of obesity is steadily increasing worldwide, reaching the epidemic. Obesity is associated with cardiometabolic diseases through the complex interactions between genetics and epigenetics predisposition, the environment, diet, and lifestyle. However, the molecular mechanisms and factors influencing these processes are not fully known. MicroRNAs are a new class of important regulatory determinants in many biological and pathological processes. There is increasing evidence of the role of miRNAs in the regulation of the functional activity of adipose tissue and the development of obesity. A change in the expression of MicroRNAs can lead to changes in the activity of genes that control a number of biological processes, including inflammation, lipid metabolism, and adipogenesis. Understanding the role of miRNAs in the regulation of adipogenesis and the development of obesity will establish therapeutic targets for the development of new and effective drugs, which will lead to a breakthrough in the fight against obesity and related diseases.

This review presents current data on the role of miRNAs in the regulation of the functional activity of adipose tissue, including adipogenesis of white, beige and brown adipocytes, as well as the prerequisites for using miRNAs as biomarkers of obesity and the possibility of therapeutic use.

Key words: microRNA, circulating microRNAs, obesity, adipogenesis.

For citation: Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V. 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.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-7-411-417>

For correspondence: Dyleva Yu.A., PhD., senior researcher, laboratory for homeostasis research; e-mail: dyleva87@yandex.ru

Information about authors:

Дылева Ю.А., <http://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

Груздева О.В., <http://orcid.org/0000-0002-7780-829X>

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The article had no sponsor support.

Received 04.04.2020

Accepted 15.04.2020

Введение. Заболеваемость ожирением в настоящее время растет во всем мире и является основной проблемой здравоохранения, достигая масштабы эпидемии.

Крупные эпидемиологические исследования демонстрируют, что ожирение связано с повышением смертности, главным образом из-за повышенного риска сер-

Для корреспонденции: Дылева Юлия Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. исследований гомеостаза; e-mail: dyleva87@yandex.ru

дечно-сосудистой смертности [1]. Кроме того, растущая распространенность ожирения меняет этиологию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые все чаще можно рассматривать как следствие дисфункциональных изменений в жировой ткани (ЖТ) [2, 3].

Ожирение и связанные с ним кардиометаболические заболевания возникают в результате сложного взаимодействия между генетической, эпигенетической предрасположенностью, питанием, условиями окружающей среды и образом жизни. Несколько исследований показали, что ожирение связано с изменением метаболизма ЖТ и увеличением риска опасных для жизни заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), гипертония, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [2, 3]. Однако молекулярные предпосылки и набор факторов, влияющих на развитие ожирения, до сих пор точно не определены. Появляются все новые данные о связи дисрегуляции микроРНК с адипогенезом и ожирением. Изменения в экспрессии микроРНК могут приводить к изменениям в структуре генов, контролируемых ряд биологических процессов, включая воспаление, липидный обмен, резистентность к инсулину и адипогенез.

ЖТ регулирует гомеостаз энергетической системы, выступая в качестве депо для хранения калорий. У людей выделяют два основных типа ЖТ: белую и бурую (коричневую). Эти два типа ткани различаются как функционально, так и на морфологическом и молекулярном уровнях. Белая ЖТ является активным эндокринным органом, содержит единичные крупные липидные капли, занимающие большую часть клеточного объема, и накапливает избыточную энергию, главным образом, в форме триацилглицеролов, тогда как бурая ЖТ характеризуется мультислоевыми липидными каплями и высоким содержанием митохондрий и рассеивает энергию непосредственно в виде тепла (термогенез) [4].

Хронический дисбаланс между количеством потребляемых калорий и израсходованных калорий приводит к накоплению избыточной энергии и дисфункции ЖТ, что может привести к нарушению обмена веществ. У большинства пациентов с ожирением отмечается дисфункция ЖТ. Более того, при ожирении; избыток белой ЖТ тесно связан с метаболическими осложнениями, такими как резистентность к инсулину и сахарный диабет 2 типа (СД 2) [4]. Ожирение характеризуется избыточной жировой массой, гипертрофией и гиперплазией адипоцитов, накоплением энергии в ЖТ изменением уровня циркулирующих адипокинов, свободных жирных кислот, медиаторов воспаления и, что наиболее важно, нарушением чувствительности к инсулину [2, 3]. Поэтому в последнее время были предприняты попытки изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе адипогенеза и дисфункции жировой ткани, которые способствуют метаболической дисрегуляции, связанной с ожирением.

В последние годы наблюдается большой интерес к изучению микроРНК, которые представляют важный эпигенетический регулятор физиологических процессов, в частности адипогенеза и ожирения. Доказательства того, что микроРНК регулируют адипогенез, были получены в исследованиях, показывающих, что гомозиготная абляция Dicer – клеточного фермента, необходимого для процессинга молекул пре-микроРНК в зрелую микроРНК, изменяла процесс адипогенеза и подавляла некоторые биологически активные молекулы, продуцируемые адипоцитами, такие как жирные кисло-

ты, PPAR γ , FABP4 и GLUT4 до индукции в преадипоцитах. Более того, было показано, что специфические микроРНК вовлечены в дифференцировку адипоцитов и регулирование функций зрелых адипоцитов, включая липолиз, поглощение глюкозы и чувствительность к инсулину [5]. Следовательно, понимание роли микроРНК и их потенциальных мишеней в ЖТ позволит найти новые эффективные стратегии борьбы с ожирением.

Биология микроРНК. Биосинтез. Благодаря новаторским исследованиям растений и нематод, биогенез и общая клеточная функция микроРНК млекопитающих в настоящее время хорошо документированы. МикроРНК относятся к классу малых молекул РНК длиной 19-24 нуклеотида, которые связываясь с 3'-UTR мРНК-мишеней по принципу полной или частичной комплементарности, посттранскрипционно регулируют экспрессию генов, в результате чего происходит либо репрессия трансляции, либо деградация РНК и сайленсинг генов. В настоящее время установлено, что микроРНК присутствуют во всех жидкостях и тканях организма. МикроРНК регулируют экспрессию приблизительно 30% известных генов, кодирующих белки, и участвуют в биологических процессах, включая апоптоз, пролиферацию, дифференцировку и метастазирование [6].

Биосинтез микроРНК достаточно сложен. Синтез микроРНК начинается с транскрипции более длинного предшественника пре-микроРНК размером от 100 нт до нескольких килобаз, затем он подвергается действию фермента Drosha рибонуклеазы III (RNase III) в комплексе с DGCR8 (кофактором для Drosha, также называется Pasha). Этот комплекс известен как «сложный микропроцессорный комплекс». В результате образуется более короткая двухцепочечная структура пре-микроРНК, в виде короткой шпильки-петли длиной 60-110 нуклеотидов. Пре-микроРНК затем экспортируются в цитоплазму с помощью белка Exportin-5 в присутствии кофактора Ran-GTP. При воздействии фермента RNaseIII, связанного с белками Dicer-1, TRBP/PACT, происходит разрыв пре-микроРНК на небольшие двухцепочечные РНК длиной в 19-21 нуклеотидов. Двухцепочечный дуплекс МикроРНК последовательно разматывается геликазой в зрелую микроРНК [7]. МикроРНК связывается с комплементарной последовательностью, расположенной в 3'-нетранслируемом участке (3'UTR) мРНК, синтез белка ингибируется. Одна микроРНК может ингибировать сотни различных мРНК, каждая мРНК в свою очередь может выступать мишенью для нескольких различных микроРНК. Было показано, что мишени для микроРНК располагаются в основном в 3'UTR-областях (~60%), кроме того они могут находиться в кодирующих последовательностях (25%), интронах (12%) и некодирующей РНК (4%).

Механизм, опосредуемый молчанием генов, реализуется через деградацию мРНК-мишени. В этом случае одна нить дуплекса РНК (в данном случае малая интерферирующая РНК (иРНК), называемая направляющей нитью) загружается в комплекс с RISC, где происходит идеальное спаривание с гомологичной мишенью мРНК, которая затем разлагается за счет нуклеазной активности белков семейства Argonaute, в частности Ago2. При несовершенном спаривании со своей мишенью, даже если участвует один и тот же путь и ферменты, это не приводит к деградации мишени, но происходит блокировка трансляции или мРНК поступают в Р тела для временного хранения. У дрозофилы двухцепочечные микроРНК и

малые иРНК загружены в AGO1 и AGO2 соответственно. Эта строгая сортировка микроРНК и иРНК обусловлена внутренними свойствами, последовательностью и вторичной структурой самой малой РНК [8].

МикроРНК и адипогенез. МикроРНК, участвующие в адипогенезе белых адипоцитов человека. История идентификации микроРНК, оказывающих влияние на адипогенез млекопитающих, началась в 2004 г. с открытия микроРНК-143. Удивительно, но прямая мишень этой микроРНК ERK5 ранее не была известна как участвующая в образовании адипоцитов. Так, исследование микроРНК также способно выявлять новые регуляторные функции у генов, кодирующих белки. Первая микроРНК-27b человека с функцией подавления адипогенеза была идентифицирована в 2009 г. [9]. Её функция заключается в подавлении экспрессии главного регулятора адипогенеза – рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR γ). У человека было идентифицировано несколько антиадипогенных микроРНК, например, действие микроРНК-130 направлено непосредственно на рецепторы PPAR γ , микроРНК-138 регулирующая EID-1, ядерный рецептор, который непосредственно связывается с PPAR γ для повышения его транскрипционной активности и микроРНК-375, подавляющая экспрессию AdipoR2, рецептора глобулярного и полноразмерного адипонектина, который опосредует повышенную активность лиганда PPAR α [10]. На сегодняшний день описаны несколько про-адипогенных микроРНК. Первой была описана микроРНК-30с, участвующая в регуляции адипокинов, в частности PAI-1, мишенями являются PAI-1 и ALK2, микроРНК-17 и -106a регулируют баланс между остеогенезом и адипогенезом, семейство микроРНК-26, состоящее из 26a и 26b, регулируют Pref-1 ингибитор терминальной дифференцировки адипоцитов, и микроРНК-148a регулирует адипогенез путем подавления его прямой мишени WNT1 – эндогенного ингибитора адипогенеза [11].

МикроРНК, участвующие в адипогенезе белых адипоцитов мышей. В 2008 г. была идентифицирована мышиная микроРНК-17-92, которая индуцирует дифференцировку белых адипоцитов. Её прямой мишенью является Rb2/p130, которая участвует в регуляции клеточного цикла. МикроРНК-17-92 участвует в поддержании баланса между пролиферацией и дифференцировкой. Позднее были выявлены другие про-адипогенные микроРНК: микроРНК-204 и микроРНК-211, которые репрессируют фактор транскрипции Runx2, микроРНК-210, подавляющую антиадипогенную передачу сигналов Wnt через взаимодействие с мишенью Tcf7l2 и активирует путь P13k/Akt через мишень Ship1, антиадипогенная микроРНК-103, активирующая передачу сигналов Akt/mTOR путем прямого воздействия на Mef2d и микроРНК-125b, которая опосредует проадипогенный эффект, однако её прямая мишень еще не идентифицирована [12].

С 2009 г. в серии исследований ещё были выявлены несколько антиадипогенных микроРНК. Интересно, что для мышиной микроРНК-302a главный регулятор адипогенеза PPAR γ был идентифицирован в качестве мишени, как и для микроРНК-27b человека. Так было выявлено, что микроРНК-31 непосредственно подавляет SEBPa ключевой фактор транскрипции в адипогенезе, который контролирует дифференцировку бурых адипоцитов и «потемнение» белых адипоцитов, мишенью для микроРНК-448 является Klf5 ключевой регулятор дифференцировки адипоцитов, микроРНК-344 стабили-

зирует антиадипогенный Wnt/ β -catenin сигнальный путь через мишень Gsk3 β , микроРНК-215 нарушает дифференцировку адипоцитов посредством одновременной репрессии Fndc3 и Cttnbip1, из которых Fndc3 известен как положительный регулятор адипогенеза [13].

МикроРНК, участвующие в адипогенезе бежевых/бурых адипоцитов человека.

В настоящее время хорошо известно, что бежевые и бурые адипоциты являются мишенью для борьбы с ожирением и сопутствующими заболеваниями. Рекрутирование и активация термогенных адипоцитов может способствовать борьбе с ожирением и лучшее понимание механизмов регулирования этих процессов представляют большой интерес. Рекрутирование адипоцитов может быть достигнуто различными способами, которые включают биогенез *de novo* коричневых и/или бежевых адипоцитов, а также превращение зрелых белых адипоцитов в бежевые [14].

Первый и единственный на сегодняшний день углубленный анализ микроРНК в адипогенезе бежевых/коричневых адипоцитов выявил семейство микроРНК-26, состоящее из микроРНК-26a и -26b, которые сдвигают дифференцировку белых адипоцитов в бежевые посредством индукции экспрессии разобщающего протеина-1 (UCP1), повышения митохондриальной плотности, морфологических изменений в митохондриях в сторону характеристик бурых адипоцитов и увеличения расхода энергии. Идентифицированной и подтвержденной мишенью, которая частично опосредует эффекты микроРНК-26 в адипоцитах, является ADAM17, также известный как TNF α - конвертирующий фермент (TACE), который при нокдауне вызывает гиперметаболический фенотип у мышей [15].

МикроРНК, участвующие в адипогенезе бежевых/бурых адипоцитов мышей. Первыми описанными мышиными микроРНК, участвующими в образовании бурых адипоцитов являются микроРНК-193b-365, мишенью для которых служит Runx1t1 ключевая адипогенная сигнальная молекула, которая блокирует транскрипцию PPAR γ . Также микроРНК-193b-365 индуцируют дифференцировку бурых преадипоцитов и смещение профиля мышечных клеток-предшественников в сторону профиля бурого жира, предположительно, посредством посттранскрипционной репрессии набора генов-мишеней, таких, как β -секретазы Vasc1 и G-белок связанный рецептор 5b (Gprc5b) [16]. Тем не менее, другое исследование оспаривает эти результаты *in vitro*, демонстрируя, что мыши с инактивированным локусом микроРНК-193b-365 имели нормальное созревание, дифференцировку и функциональную активность бурых адипоцитов [16]. МикроРНК-378/378 способна увеличивать массу бурых адипоцитов и подавлять образование бежевых адипоцитов в белой ЖТ. Этот эффект опосредуется прямым таргетингом микроРНК на Pde1b в бурой ЖТ, но не в белой ЖТ, циклической нуклеотидной фосфодиэстеразой, которая катализирует обмен сигнальных молекул цАМФ и цГМФ. Напротив, нокдаун кластера микроРНК-106b-93 приводит к индуцированной экспрессии специфичных генов бурых адипоцитов в бурой ЖТ [17]. Недавно было идентифицировано, что микроРНК-328 способствует трансформации мышечных клеток в адипоциты бурой ЖТ путем воздействия на β -секретазу Vasc1, которая, как известно, снижает массу тела, защищает от вызванного диетой ожирения и повышает чувствительность к инсулину у мышей [18].

Первой идентифицированной микроРНК, участвующей в адипогенезе бежевых мышечных адипоцитов является микроРНК-196а, которая вызывает потемнение белых адипоцитов путем прямого воздействия на ген *Noxс8*, *СЕВРβ*, которые играют главную роль в трансформации генной программы бурого жира. Недавнее исследование выявило, что микроРНК-182 и -203 являются ингибиторами образования бежевых адипоцитов. Напротив, микроРНК-150 подавляет дифференцировку бежевых адипоцитов, непосредственно воздействуя на два важных регулятора адипогенеза: на фактор транскрипции *Prdm16* и транскрипционный коактиватор *Pgc1α*, который связывается с ядерным рецептором *PPAR-γ*, что позволяет этому белку взаимодействовать с несколькими факторами транскрипции [19].

Другой микроРНК, способствующей образованию бежевых и бурых адипоцитов *in vitro* и *in vivo*, является микроРНК-455, которая также нацелена на *Runx1t1* и *Necdin* два ключевых репрессора адипогенеза. И, наоборот, микроРНК-133, является репрессором дифференцировки бежевых и бурых адипоцитов, которая непосредственно ингибирует фактор транскрипции *Prdm16*, микроРНК-155 ингибирует *СЕВРβ*, микроРНК-27, контролирует несколько регуляторов транскрипции, такие как *Prdm16*, *PAPRα*, *Pgc1β* и *Creb1*, и микроРНК-34 регулирует передачу сигналов *Fgf21* посредством репрессии репрессора *Fgfr1* [20].

Профиль микроРНК в жировой ткани. Известно, что жировая ткань выполняет две основные функции в организме: 1) депо для хранения триглицеридов на время сниженного потребления калорий и 2) эндокринный орган, который регулирует гомеостаз всего организма. Однако, избыток жировой ткани повышает риск развития ряда патологических состояний, включая СД 2 типа, гипертриглицеридемию, хроническое воспаление, гипертонию и ИБС. Появляется все больше доказательств того, что микроРНК связаны с большим набором физиологических и патологических процессов. Что касается ожирения, то для ряда микроРНК характерна либо регуляторная, либо дисрегуляторная функция. Показано, что старение у мышей связано со сниженной регуляцией микроРНК в ЖТ, главным образом, из-за снижения компонентов механизма процессинга микроРНК, в частности *Dicer*. В соответствии с этим, дефицит *Dicer* в ЖТ ускоряет старение [21]. Так, поиск механизмов, которые сохраняют процессинг микроРНК в ЖТ, представляет собой потенциальный интерес для уменьшения осложнений, связанных со старением и сопутствующими заболеваниями. Кроме того, доказано, что микроРНК могут быть дифференцированно экспрессированы между белой и бурой жировой тканью и, таким образом, играть разные роли в жировых депо. Предполагается, что микроРНК вовлечены в процесс трансформации адипоцитов белой ЖТ в адипоциты бежевой ЖТ [22].

F.J. Ortega и соавт. [23] исследовали экспрессию микроРНК в 723 образцах подкожной жировой ткани (ПЖТ) женщин с и без ожирения, с и без СД2 типа и 76 зрелых вирусных микроРНК во время адипогенеза. Авторы обнаружили, что экспрессия 50 микроРНК значительно отличалась у лиц с ожирением от лиц без ожирения. Экспрессия других микроРНК была значительно повышена или снижена в зрелых адипоцитах по сравнению с пре-адипоцитами. Кроме того, экспрессия микроРНК в ПЖТ человека была связана с физиологическими параметрами ЖТ, метаболизмом глюкозы и

степенью ожирения. Недавно М.М. Kristensen и соавт. [24] проанализировали экспрессию микроРНК в ПЖТ у 19 человек с тяжелой степенью ожирения до и после хирургического вмешательства по снижению веса. Результаты исследования демонстрируют положительную регуляцию микроРНК-29а-3р/-5р и понижающую регуляцию микроРНК-20b-5р. В другом исследовании было обнаружено, что уровень экспрессии микроРНК-221 и -221/222 повышен у лиц с ожирением [25]. Интересно, что повышенная экспрессия микроРНК-221/222 в сосудах людей с ожирением, метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью, гипертонией и СД2 типа увеличивала риск ССЗ и способствовала развитию атеросклероза через эндотелиальную дисфункцию и неоптимальную гиперплазию. В дополнительной работе описана значительная разница экспрессии микроРНК-17-5р и микроРНК-132 между лицами с ожирением и без ожирения ЖТ сальника. Авторы показали, что экспрессия этих микроРНК в ЖТ сальника и крови пациентов с ожирением достоверно коррелировала с ИМТ, уровнем глюкозы натощак, гликозилированным гемоглобином, лептином, адипонектином и *IL-6* [26].

Ранее R. Martinelli и соавт. [27] проанализировали профиль экспрессии 1458 мРНК в ПЖТ у лиц с тяжелой степенью ожирения без СД (ИМТ = 42,7 ± 1,2) и без ожирения (ИМТ = 24,7 ± 1,6). Было показано, что микроРНК-519d была активирована в ПЖТ людей с ожирением, что привело к низкому уровню белка *PPAR-α* и увеличению дифференцировки адипоцитов. Экспрессия микроРНК-21 была обнаружена в белой ЖТ у лиц с ожирением в отличие от лиц без ожирения и положительно коррелировала с ИМТ. Интересно, что длительное фармакологическое ингибирование микроРНК-21 на мышечной модели метаболического синдрома и ожирения эффективно подавляло экспрессию микроРНК-21. Авторы подтвердили, что обработка нуклеиновой кислотой (LNA)-21 приводила к значительной потере веса и уменьшению размера адипоцитов. Эти результаты свидетельствуют о том, что микроРНК-21 может быть потенциальной терапевтической мишенью при нарушениях обмена веществ, вызванных ожирением. Недавнее исследование показало, что экспрессия микроРНК-802 была повышена у пациентов с ожирением и нарушением метаболизма глюкозы за счет воздействия на печеночный ядерный фактор 1 бета (*Hnf1b*), также известный как фактор транскрипции 2 (*Tcf2*) [28]. Исследование экспрессии микроРНК-192-3р в висцеральной ЖТ у пациентов с патологическим ожирением, подвергшихся бариатрической хирургии, показало, что микроРНК-192-3р отрицательно коррелирует с уровнем триглицеридов в сыворотке крови и положительно с уровнем ХС ЛПВП [29]. Кроме того, стearoил-коэнзим А-десатураза-1 (*SCD-1*) и альдегиддегидрогеназа 3, номер А2 (*ALDH3A2*) были идентифицированы как мишени для микроРНК-192-3р. Основываясь на этих данных, микроРНК-192-3р можно рассматривать как регулятора дифференцировки адипоцитов человека и гомеостаза липидов. Некоторые другие микроРНК, например, микроРНК-143, идентифицированы как неконтролируемые при ожирении и могут способствовать развитию резистентности к инсулину, связанной с ожирением и СД2 [30].

Профиль циркулирующих микроРНК при ожирении. Получены неопровержимые данные, свидетельствующие о том, что циркулирующие микроРНК свя-

заны с ожирением у лиц любого возраста. Сообщается, что у людей с ожирением и без него, профиль циркулирующих микроРНК различен. Так F.J. Ortega и соавт. [31] изучили экспрессию циркулирующих микроРНК у взрослых субъектов с различной степенью ожирения и, наоборот, с потерей веса. Исследование выявило профиль циркулирующих микроРНК пациентов с патологическим ожирением, характеризующийся высокой экспрессией микроРНК-222, -140-5p и miR-142-3p и сниженной экспрессией микроРНК-532-5p, -125b, -130b, -221, -15a, -520c-3p и -423-5p. МикроРНК-15a, -520c-3p и -423-5p были высокоспецифичны для мужчин с патологическим ожирением. Исследование затронуло множество вопросов относительно происхождения циркулирующих микроРНК, механизма их действия, мишеней и того, как они транспортируются к органам и клеткам-мишеням. Проведенный A. Villard [32] метаанализ результатов исследования показал, что у лиц с ожирением была изменена экспрессия 7 микроРНК: 142-3p, 140-5p, 222, экспрессия которых была повышена, в то время как микроРНК-21-5p, 221-3p, 125-5p, 103-5p напротив была снижена. Профиль циркулирующих микроРНК также был исследован при предгестационном и гестационном ожирении. Было обнаружено, что и он изменен: экспрессия микроРНК-122, 324-3p, 375 и 652 была значительно снижена, а микроРНК-625 – повышена как у беременных с предгестационным ожирением, так и у беременных с гестационным ожирением [33]. Профиль циркулирующих микроРНК был также исследован у детей с избыточным весом /ожирением. G. Iacomino и соавт. [34] идентифицировали три циркулирующие микроРНК (31-5p, 2355-5p и 206) в образцах плазмы детей с избыточной массой тела/ожирением по сравнению с контрольной группой. Молекулярные функции этих микроРНК были затем проанализированы с помощью биоинформатики. Так было обнаружено, что они участвуют в регуляции метаболизма липидов и дифференцировки адипоцитов. Исследование, проведенное A. Masotti и соавт. [35] показали, что циркулирующие микроРНК200c-3p, -190a и -95 не регулировались у лиц с инсулинорезистентностью и ожирением дошкольного возраста. U. San и соавт. [36] сообщили, что экспрессия микроРНК-335, -143 и -758 была ниже у детей с ожирением, тогда как -27, -33, -378 и -370, напротив, выше. Авторы предположили, что дисрегулирование микроРНК приводит к повышению уровня триглицеридов и ЛПНП, а также к снижению уровня ЛПВП, что наблюдается среди пациентов с ожирением. В целом, эти клинические исследования подтверждают, что циркулирующие микроРНК экспрессируются по-разному у лиц с ожирением и без него. Однако, в настоящее время пути и механизмы этих различий до конца не идентифицированы. Вероятно, циркулирующие микроРНК могут выступать в качестве новых биомаркеров ожирения и связанных с ним заболеваний обмена веществ. Таким образом, существует необходимость в проведении валидационных исследований, чтобы подтвердить текущие результаты.

МикроРНК в качестве биомаркеров. Терапевтический потенциал. Существует множество микроРНК, связанных с ожирением, однако на сегодняшний день известно, что лишь немногие из них могут подавлять ожирение у мышей *in vivo*, несмотря на многочисленные исследования *in vitro*, в которых выявлены микроРНК, которые играют роль в рекрутировании термогенных бежевых и бурых адипоцитов. Этот список микроРНК

представлен микроРНК-196, которая участвует в увеличении расхода энергии у мышей при ожирении, кластер микроРНК-200b/a/429, который предотвращает увеличение веса при диете с высоким содержанием жиров, микроРНК-378 и -26a, которые уменьшают ожирение, вызванное диетой, у мышей. Показано, что микроРНК-155 играет роль в предотвращении ожирения, вызванного диетой у самок, но не у самцов мышей. МикроРНК-34a снижает вызванное диетой ожирение при лентивирусном введении, тогда как мыши с полным нокаутом проявляют склонность к увеличению жировой массы [37].

Недавно было продемонстрировано, что микроРНК-33b, наряду с SREBP-1, индуцируется при дифференцировке преадипоцитов человека [38]. Ингибирование микроРНК-33b усиливает накопление липидных капель, в то время, как его сверхэкспрессия нарушает пролиферацию преадипоцитов и снижает образование липидных капель, что имеет важное значение для развития ожирения и метаболических нарушений. Эти эффекты могут быть опосредованы путем нацеливания на ген HMG2, участвующий в ожирении, вызванном диетой и циклин-зависимой киназой 6 (CDK6), которая способствует адипогенезу, посредством активации PPAR γ . Интересно, что мыши и другие мелкие млекопитающие экспрессируют только микроРНК-33a, но не -33b, поэтому дальнейшие исследования микроРНК-33b могут улучшить понимание механизмов развития ожирения и связанных с ним заболеваний у людей, и помочь выяснить причины различия в накоплении жира между людьми и животными моделями [38].

Высокая стабильность и обилие микроРНК в периферической крови открывают перспективы для разработки биомаркерных тестов на их основе и неинвазивных методов лечения заболеваний. Тем не менее, до сих пор существуют ограниченные исследования, посвященные изучению микроРНК как биомаркеров функционального состояния ЖТ или метаболического статуса. Внеклеточные везикулы, включая экзосомы, которые содержат белки и нуклеиновые кислоты, участвуют в перекрестных связях между различными тканями, включая жировую ткань, и играют важную роль в ожирении и связанных с ним нарушениях обмена веществ [39]. В проведенном исследовании с участием 50 пациентов с ожирением и без ожирения было показано, что микроРНК жировой ткани сальника, подкожной ЖТ и в периферической крови, в частности микроРНК-17-5p и -132, различались между пациентами с ожирением и без него, что указывает на потенциальную роль микроРНК в качестве биомаркеров ожирения [40]. S. Ameling и соавт. [41] показали, что уровень микроРНК был количественно определен в плазме когорты из 372 человек. Полученные данные показали, что уровень микроРНК в кровотоке зависел от возраста, ИМТ и пола. Кроме того, три циркулирующих микроРНК-31, -2355 и -206, которые регулируют метаболизм липидов и дифференцировку адипоцитов, имели разный уровень в плазме у детей с избыточным весом и ожирением [34].

Уровень циркулирующей микроРНК-100 значительно ниже у тучных пациентов с нормальным гликемическим статусом и пациентов с СД2. Его экспрессия была ниже в висцеральной жировой ткани субъектов с ожирением и СД2 по сравнению с субъектами с ожирением без СД2. Ингибирование экспрессии микроРНК-100 усиливает дифференцировку адипоцитов, известные данные о том, что miR-100 модулирует IGFR и mTOR

важного регулятора роста клеток, пролиферации, выживания клеток, синтеза белков, аутофагии и транскрипции. Эти наблюдения подтверждают связь циркулирующей микроРНК-100 с ожирением и диабетом. У Chen и соавт. [42] показали, что бурые адипоциты секретируют экзосомы, содержащие микроРНК, среди которых микроРНК-92а идентифицируют как потенциальный сывороточный биомаркер активности бурой ЖТ у людей и мышей. Так, было обнаружено, что концентрация микроРНК-92а в сыворотке крови обратно пропорциональна активности бурой ЖТ человека. Так ЖТ, как белая, так и бурая, вносят существенный вклад в уровень циркулирующих микроРНК и могут оказывать влияние на метаболические пути, регулирующие массу тела, чувствительность к инсулину и воспаление.

Исследования показывают, что регулировать уровень микроРНК *in vivo* становится возможным путем инъекции микроРНК-аналогов в периферическую кровь. Несколько исследовательских групп и фармацевтических компаний проводят исследования и разработки, основанные на микроРНК-терапии и создают совершенно новую платформу терапии микроРНК. Клинические испытания микроРНК с участием людей уже находятся на пути реализации. Тем не менее, все еще существует ряд проблем для использования микроРНК в терапевтических целях, например, специфическое действие на конкретные ткани *in vivo*, риск деградации, влияния на другие микроРНК.

Таким образом, в настоящее время интерес к малым некодирующим РНК, микроРНК, а также другим, отличным от микроРНК, быстро растет. Признание их роли в канцерогенезе и патогенезе других заболеваний человека открыло новые перспективы для исследований и разработки новых биомаркеров и терапевтических стратегий для диагностики, мониторинга и лечения заболеваний человека. В этой связи на микроРНК возлагается большая надежда, учитывая их потенциал модулировать метаболические пути в качестве регуляторов избыточного веса/ожирения и связанных с ним заболеваний.

Заключение. Ожирение по праву считается эпидемией мирового масштаба, которое неумолимо прогрессирует и, следовательно, требует разработки новых и более эффективных терапевтических тактик коррекции этого заболевания. Адипоциты являются основной единицей энергетического обмена, которая пытается справиться с положительным энергетическим балансом за счет гипертрофии и гиперплазии белых адипоцитов, либо противодействовать ожирению за счет увеличения расхода энергии бежевых/бурых адипоцитов. Тем не менее, комплексная регуляторная сеть адипогенеза до конца не изучена. В этом контексте микроРНК являются новым классом важных регуляторных детерминант в физиологических и патофизиологических процессах. В настоящее время известно несколько микроРНК, которые регулируют адипогенез белых, бежевых и бурых адипоцитов. Однако, до сих пор было показано, что лишь немногие из микроРНК, которые участвуют в рекрутировании бежевых/бурых адипоцитов, ингибируют развитие ожирения, вызванного диетой. Эта коллекция кандидатов сокращается еще больше, когда используются критерии применения микроРНК в качестве терапии, такие, как консервативная функция для разных видов, минимальные долгосрочные побочные эффекты и подтвержденные прямые мишени и медиаторы. Тем не менее, это не означает, что микроРНК не являются подходящими лекарственными средствами и

мишенями для борьбы с ожирением, напротив, это усиливает исследовательский потенциал по выяснению терапевтической значимости микроРНК в борьбе с ожирением, как уже успешно применяемой в борьбе с другими заболеваниями.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0003.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 4 – 42 см. REFERENCES)

3. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А., Каретникова В.Н., Дылева Ю.А., Коков А.Н. и др. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 20(4): 59-67.

REFERENCES

1. Taubes G. The science of obesity: what do we really know about what makes us fat? An essay by Gary Taubes. *BMJ*. 2013;346:f1050. doi:10.1136/bmj.f1050.
2. Gruzdeva O., Borodkina D., Uchasova E., Dyleva Y., Barbarash O. Localization of fat depots and cardiovascular risk 11 medical and health sciences 1103 clinical sciences. *Lipids in Health and Disease*. 2018; 17 (1): 218. doi:10.1186/s12944-018-0856-8.
3. Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Borodkina D.A., Karetnikova V.N., Dyleva Y., Kokov A.N. Relationship of obesity parameters and adipokines with the risk of 2nd type diabetes development in a year after myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2015;(4): 59-67. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-59-67. (in Russian)
4. Gesta S., Tseng Y.H., Kahn C.R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*. 2007;131:242e56. doi: 10.1016/j.cell.2007.10.004.
5. Vienberg S., Geiger J., Madsen S., Dalgaard L.T. MicroRNAs in metabolism. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2017;219:346e61. doi:10.1111/apha.12681.
6. Filipowicz W., Bhattacharyya S.N., Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat. Rev. Genet*. 2008;9:102-14. doi:10.1038/nrg2290.
7. Siomi H., Siomi M.C. Posttranscriptional regulation of microRNA biogenesis in animals. *Mol. Cell*. 2010;38:323-32. doi:10.1016/j.molcel.2010.03.013.
8. Rand T.A., Ginalski K., Grishin N.V., Wang X. Biochemical identification of Argonaute 2 as the sole protein required for RNA-induced silencing complex activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004;101:14385-9. doi:10.1038/nature08170.
9. Karbiener M., Fischer C., Nowitsch S., Opriessnig P., Papak C., Ailhaud G. et al. MicroRNA miR-27b impairs human adipocyte differentiation and targets PPARgamma. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2009;390:247e51. doi:10.1016/j.bbrc.2009.09.098.
10. Kraus M., Greither T., Wenzel C., Bräuer-Hartmann D., Wabitsch M., Behre H.M. Inhibition of adipogenic differentiation of human SGBS preadipocytes by androgenregulated microRNA miR-375. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2015;414:177e85. doi:10.1016/j.mce.2015.07.026.
11. Li H., Li T., Wang S., Wei J., Fan J., Li J. et al. MiR-17-5p and miR-106a are involved in the balance between osteogenic and adipogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem. Cell Res*. 2013;10: 313e24. doi:10.1016/j.scr.2012.11.007.
12. Li M., Liu Z., Zhang Z., Liu G., Sun S., Sun C. miR-103 promotes 3T3-L1 cell adipogenesis through AKT/mTOR signal pathway with its target being MEF2D. *Biol. Chem*. 2015;396:235e44. doi:10.1515/hsz-2014-0241.
13. Peng Y., Li H., Li X., Xiang H., Penget J. et al. MicroRNA-215 impairs adipocyte differentiation and co-represses FNDC3B and CTNBP1. *Int. J. Biochem. Cell. Biol*. 2016. 79:104-12. doi:10.1016/j.biocel.2016.08.014.
14. Giordano A., Frontini A., Cinti S. Convertible visceral fat as a therapeutic target to curb obesity. *Nat. Rev. Drug. Discov*. 2016;15:405e24. doi:10.1038/nrd.2016.31.

15. Karbiener M., Pisani D.F., Frontini A., Oberreiter L.M., Lang E., Vegiopoulos A. et al. MicroRNA-26 family is required for human adipogenesis and drives characteristics of brown adipocytes. *Stem. Cells.* 2014;32:1578e90. doi:10.1002/stem.1603.
16. Feuermann Y., Kang K., Gavrilova O., Haetscher N., Jang S.J., Yooet K.H. et al. MiR-193b and miR-365-1 are not required for the development and function of brown fat in the mouse. *RNA Biol.* 2013;10:1807e14. doi:10.4161/rna.27239.
17. Wu Y., Zuo J., Zhang Y., Xie Y., Hu F., Chenet L. et al. Identification of miR-106b-93 as a negative regulator of brown adipocyte differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013;438: 575e80. doi:10.1016/j.bbrc.2013.08.016.
18. Meakin P.J., Harper A.J., Hamilton D.L., Gallagher J., McNeilly A.D., Burgess L.A. et al. Reduction in BACE1 decreases body weight, protects against diet-induced obesity and enhances insulin sensitivity in mice. *Biochem. J.* 2012;441:285e96. doi:10.1042/BJ20110512.
19. Chou C-F, Lin Y-Y, Wang H-K., Zhu X., Giovarelli M., Briata P. et al. KSRP ablation enhances brown fat gene program in white adipose tissue through reduced miR-150 expression. *Diabetes.* 2014;63:2949e61. doi:10.2337/db13-1901.
20. Sun L., Trajkovski M. MiR-27 orchestrates the transcriptional regulation of brown adipogenesis. *Metab. Clin. Exp.* 2014;63: 272e82. doi:10.1016/j.metabol.2013.10.004.
21. Hall A.M., Kou K., Chen Z., Pietka T.A., Kumar M., Korenblat K.M. et al. Evidence for regulated monoacylglycerol acyltransferase expression and activity in human liver. *J. Lipid. Res.* 2012;53:990-999. doi:10.1194/jlr.P025536.
22. Reis F.C., Branquinho J.L., Brandao B.B., Guerra B.A., Silva I.D., Frontini A. et al. Fat-specific Dicer deficiency accelerates aging and mitigates several effects of dietary restriction in mice. *Aging (Albany NY).* 2016;8:1201-22.
23. Ortega F.J., Moreno-Navarrete J.M., Pardo G., Sabater M., Hummel M., Ferrer A. et al. MiRNA expression profile of human subcutaneous adipose and during adipocyte differentiation. *PLoS One.* 2010;5(2):e9022. doi: 10.1371/journal.pone.0009022.
24. Kristensen M.M., Davidsen P.K., Vigelso A., Hansen C.N., Jensen L.J., Jessen N. et al. miRNAs in human subcutaneous adipose tissue: effects of weight loss induced by hypocaloric diet and exercise. *Obes. (Silver Spring).* 2017; 25(3):572-80. doi:10.1002/oby.21765.
25. Meerson A., Traurig M., Ossowski V., Fleming J.M., Mullins M., Baier L.J. Human adipose microRNA-221 is upregulated in obesity and affects fat metabolism downstream of leptin and TNF- α . *Diabetologia.* 2013;56:1971e9. doi:10.1007/s00125-013-2950-9.
26. Wang J., Guan X., Guo F., Zhou J., Chang A., Sun B. et al. miR-30e reciprocally regulates the differentiation of adipocytes and osteoblasts by directly targeting low-density lipoprotein receptor-related protein 6. *Cell Death Dis.* 2013;4:e845. doi: 10.1038/cddis.2013.356
27. Martinelli R., Nardelli C., Pilone V., Buonomo T., Liguori R., Castanò I., et al. miR-519d overexpression is associated with human obesity. *Obesity.* 2010;18:2170e6. doi: 10.1038/oby.2009.474.
28. Kornfeld J.W., Baitzel C., Könnner A.C., Nicholls H.T., Vogt M.C., Herrmanns K., et al. Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs glucose metabolism through silencing of Hnf1b. *Nature.* 2013;494:111e5. doi: 10.1038/nature11793.
29. Mysore R., Zhou Y., Sädevirta S., Savolainen-Peltonen H., Haridas P.A.N., Soronen J. et al. MicroRNA-192 impairs adipocyte triacylglyceride storage. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016;1861:342-51. doi: 10.1016/j.bbali.2015.12.019.
30. Parra P., Serra F., Palou A. Expression of adipose microRNAs is sensitive to dietary conjugated linoleic acid treatment in mice. *PLoS One.* 2010;5:e13005. doi: 10.1371/journal.pone.0013005.
31. Ortega F.J., Mercader J.M., Moreno-Navarrete J.M., Rovira O., Guerra E., Esteve E. et al. Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization. *Diabetes Care.* 2014;37:1375-83. doi: 10.2337/dc13-1847.
32. Villard A., Marchand L., Thivolet C., Rome S. Diagnostic value of cell-free circulating microRNAs for obesity and type 2 diabetes: a meta-analysis. *J. Mol. Biomark. Diagn.* 2015;6(6):251. doi: 10.4172/2155-9929.1000251
33. Carreras-Badosa G., Bonmatí A., Ortega F.J., Mercader J.-M., Guindo-Martínez M., Torrents D. et al. Altered circulating miRNA expression profile in pregestational and gestational obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100:E1446-56. doi: 10.1210/jc.2015-2872.
34. Iacomino G., Russo P., Stillitano I., Lauria F., Marena P., Ahrens W. et al. Circulating microRNAs are deregulated in overweight/obese children: preliminary results of the I.Family study. *Genes Nutr.* 2016;11:7. doi: 10.1186/s12263-016-0525-3.
35. Masotti A., Baldassarre A., Fabrizi M. Olivero G., Loreti M.C., Giammariaet P. et al. Oral glucose tolerance test unravels circulating miRNAs associated with insulin resistance in obese preschoolers. *Pediatr. Obes.* 2016;2(3):229-38. doi: 10.1111/ijpo.12133.
36. Can U., Buyukinan M., Yerlikaya F.H. The investigation of circulating microRNAs associated with lipid metabolism in childhood obesity. *Pediatr. Obes.* 2016;11:228-34. doi: 10.1111/ijpo.12050.
37. Gaudet A.D., Fonken L.K., Gushchina L.V., Aubrecht T.G., Maurya S.K., Periasamy M. et al. miR-155 deletion in female mice prevents diet-induced obesity. *Sci. Rep.* 2016;6: 22862. doi: 10.1038/srep22862.
38. Price N.L., Holtrup B., Kwei S.L., Wabitsch M., Rodeheffer M., Bianchini L. et al. SREBP-1c/MicroRNA 33b genomic loci control adipocyte differentiation. *Mol. Cell Biol.* 2016;36:1180-93. doi: 10.1128/MCB.00745-15.
39. Huang-Doran I., Zhang C.Y., Vidal-Puig A. Extracellular vesicles: novel mediators of cell communication in metabolic disease. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017;28:3-18. doi: 10.1016/j.tem.2016.10.003.
40. Heneghan H.M., Miller N., McAnena O.J., O'Brien T., Kerinet M.J. et al. Differential miRNA expression in omental adipose tissue and in the circulation of obese patients identifies novel metabolic biomarkers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96:E846-50. doi: 10.1210/jc.2010-2701.
41. Ameling S., Kacprowski T., Chilukoti R.K., Malsch C., Lieb-scher V., Suhre K. et al. Associations of circulating plasma microRNAs with age, body mass index and sex in a population-based study. *BMC Med. Genomics.* 2015;8:61. doi: 10.1186/s12920-015-0136-7.
42. Chen Y., Buyel J.J., Hanssen M.J. 2016b. Exosomal microRNA miR-92a concentration in serum reflects human brown fat activity. *Nat. Commun.* 2016;7:11420. doi: 10.1038/ncomms11420.

Поступила 04.04.20

Принята к печати 15.04.20