

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 577.218:577.124/125

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-483-492>

Поступила в редакцию 22.12.2017

Received 22.12.2017

О. Е. Полулях, Е. И. Калиновская, А. А. Басалай

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

РЕГУЛЯТОРНЫЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Аннотация. Приведен обзор литературных данных о роли микроРНК в биологических процессах, ассоциированных с развитием ожирения. Описаны современные представления о микроРНК, их биогенезе и функции в образовании жировой ткани, метаболизме липидов и углеводов. Рассмотрены возможности использования микроРНК для разработки новых терапевтических подходов в лечении ожирения и связанных с ним осложнений, а также в качестве биомаркеров различных патологических процессов, обусловленных нарушением обмена веществ в организме.

Ключевые слова: микроРНК, ожирение, адипогенез, биомаркеры, адипоциты

Для цитирования: Полулях, О. Е. Регуляторный и терапевтический потенциал при ожирении / О. Е. Полулях, Е. И. Калиновская, А. А. Басалай // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 483–492. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-483-492>

O. E. Poluliakh, E. I. Kalinovskaya, A. A. Basalai

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

REGULATORY AND THERAPEUTIC POTENTIAL FOR OBESITY

Abstract. A literature review about the role of microRNA in biological processes associated with obesity was completed. Modern ideas about microRNAs, their biogenesis and their role in the formation of adipose tissue, glucose and lipid metabolism were described. The possibilities of using microRNA as new biomarkers and therapeutic targets for development of anti-obesity drugs were considered.

Keywords: microRNA, obesity, adipogenesis, biomarkers, adipocytes

For citation: Poluliakh O. E., Kalinovskaya E. I., Basalai A. A. Regulatory and therapeutic potential for obesity. *Vesti Natsyuanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 483–492 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-483-492>

Введение. Во всем мире все большую актуальность приобретает проблема ожирения, ассоциированного с высоким риском развития хронических заболеваний. Понимание молекулярных основ адипогенеза и процессов, происходящих в жировой ткани, является важным для идентификации новых биомаркеров и терапевтических подходов в борьбе с лишним весом. Результаты последних исследований показывают, что при ожирении в жировой ткани происходит изменение экспрессии микроРНК, которые играют регуляторную роль в процессах дифференцировки адипоцитов, метаболизме липидов и углеводов [1, 2].

По данным ВОЗ, более чем 1,9 млрд взрослых людей в мире имеют избыточный вес, из них около 650 млн страдают ожирением. В Республике Беларусь, по данным на 2014 г., избыточный вес имело 57,4 % взрослого населения, из них 24,3 % страдали ожирением. По прогнозу ВОЗ, эти цифры будут расти и к 2030 г. ожидается, что 22 % белорусских мужчин и 40 % женщин будут страдать от лишнего веса [3].

Ожирение является фактором риска развития многих хронических заболеваний, таких как сахарный диабет II типа, патологии сердечно-сосудистой системы, злокачественные процессы. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных основ ожирения, лечение не всегда приводит к желаемому результату и сопряжено с рядом побочных эффектов [4]. Огромный интерес исследователей вызвало недавнее открытие малых некодирующих молекул РНК (миРНК, miRNA), способных посттранскрипционно регулировать тысячи генов. Эти молекулы могут быть использованы как для ранней диагностики, так и в терапевтических целях (лечение

ряда сердечно-сосудистых и злокачественных заболеваний, сахарного диабета II типа и ожирения) [1, 2].

Ожирение. Ожирение характеризуется увеличением жировой массы и запасов энергии в жировой ткани, что часто сопровождается воспалением, развитием инсулинорезистентности и другими осложнениями [5]. По своей природе ожирение является полиэтиологическим заболеванием. В его развитии задействованы генетические механизмы, факторы внешней среды и эндокринные нарушения. К последним относятся нарушение работы гипоталамуса, гиподисфункция щитовидной железы, гиперинсулинемия, дисбаланс половых гормонов. Контролировать отложение жиров способна также сама жировая ткань, поскольку она является эндокринным органом и способна продуцировать большое количество сигнальных веществ, к которым можно отнести гормоны (лептин, адипонектин, резистин, висфатин, эстрогены, ангиотензин), цитокины (интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), трансформирующий фактор роста), внеклеточные матриксные белки, белки острой фазы и др. Генетические механизмы обусловлены экспрессией определенных генов, контролирующих аппетит и обмен веществ в организме. Однако один и тот же генетический код может считываться по-разному, в зависимости от влияния внешней среды и опосредующих это влияние эпигенетических факторов. К таким факторам относят миРНК.

МиРНК. МиРНК представляют собой класс коротких (19–22 нуклеотида) некодирующих РНК, которые принимают участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Они способны комплементарно спариваться с участками мРНК, что ингибирует их трансляцию либо приводит к деградации самой мРНК. МиРНК регулируют экспрессию не менее 30 % белок-кодирующих генов. Использование биоинформационных технологий дало возможность предположить наличие в белок-кодирующих генах человека около 45 тыс. возможных участков связывания миРНК, многие из которых еще предстоит валидизировать экспериментально [6]. На сегодняшний день известен ряд миРНК, которые по-разному экспрессируются в жировой ткани людей в зависимости от наличия у них ожирения. При этом уровень экспрессии одних миРНК увеличивается, а других уменьшается. Представленные в таблице данные о роли этих миРНК в развитии ожирения иллюстрируют, что функции далеко не всех из них на данный момент выяснены.

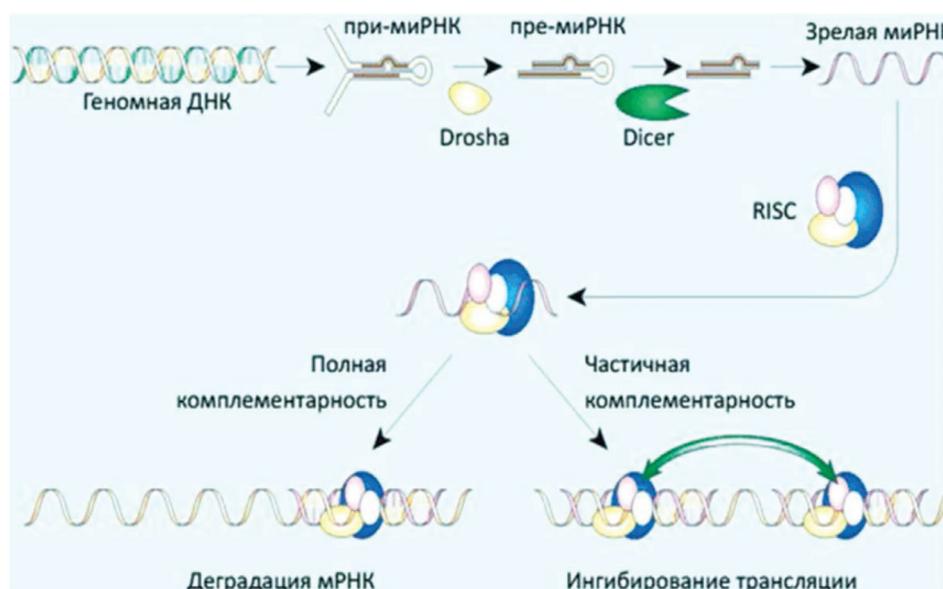
Биогенез и процессинг миРНК. Большинство (61 %) генов миРНК расположено в области интронов белок-кодирующих генов, однако в некоторых случаях они локализируются в области экзонов или межгенных областях. МиРНК транскрибируются с генов миРНК с помощью РНК-полимеразы II или III. При этом образуются длинные первичные миРНК (при-миРНК), которые впоследствии подвергаются воздействию комплекса белковых молекул: Drosha и DGCR8 у позвоночных и Drosha и Pasha у беспозвоночных. Pasha содержит домен для связывания двухспиральной РНК (dsRBD). В результате при-миРНК разрезаются на предшественники миРНК с ориентировочно 70-нуклеотидной стеблепетлевой структурой (пре-миРНК). Предшественники миРНК с вторичной структурой транспортируются в цитоплазму транспортером экспортин 5. Этот процесс происходит с затратой энергии гуанозинтрифосфата (ГТФ) при участии ГТФ-связывающего белка RAN-GTP. В цитоплазме пре-миРНК процессируются в 19–24-нуклеотидные двухцепочечные микроРНК с помощью фермента РНКазы III, названного Dicer. После этого зрелые последовательности микроРНК поступают в РНК-индуцируемый заглушающий комплекс (RISC) и воздействуют на экспрессию отдельных генов (см. рисунок). Последовательность противоположной цепи микроРНК разрушается с помощью пока не известных механизмов [8].

Регулирование процессинга миРНК осуществляется на транскрипционном и посттранскрипционном уровне. На уровне транскрипции процессинг контролируется белками, способными связываться с генами миРНК. Например, белки SMAD связываются с участком генома, кодирующего miR-21, и тем самым супрессируют транскрипцию miR-21 [9]. На посттранскрипционном уровне миРНК регулируются РНК-связывающими белками. Например, hnRNP-A1 (гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин A1) способен связываться с pre-miR-18a и блокировать ее дальнейший процессинг с помощью Drosha [10]. Кроме того, РНК-связывающие белки могут разрывать целевые участки миРНК. Например, DND1 (от англ. *Dead end 1*) может связываться с 3'UTR участком миРНК, блокируя ее связывание с мРНК, а значит, и опосредованную ею репрессию трансляции

миРНК, экспрессия которых изменяется в белой жировой ткани людей при ожирении [7]

miRNA, the expression of which changes in the white fat tissue of people with obesity [7]

Исследование	Вид жировых отложений	миРНК с повышенным уровнем экспрессии	миРНК с пониженным уровнем экспрессии	Функция в адипоцитах
Н. М. Heneghan с соавт. (2011)	Висцеральные	–	miR-17-5, miR-132	miR-132 регулирует иммунный ответ
R. Martinelli с соавт. (2010)	Подкожные	miR-519d	miR-150, miR-659	Не установлено
F. J. Ortega с соавт. (2010)	Подкожные	miR-99a, miR-199a-5p, miR-125b, miR-221, miR-1229	miR-130b, miR-139-5p, miR-185, miR-484	Не установлено
J. R. Keller с соавт. (2011)	Подкожные	miR-21	miR-143	Не установлено
E. Arner с соавт. (2012)	Подкожные	miR-222, miR-342-3p	Let-7a, let-7d, let-7i, miR-16, miR-26a, miR-30c, miR-92a, miR-126, miR-139-5p, miR-143, miR-145, miR-151-5p, miR-193a-5p, miR-193b, miR-197, miR-484-5p, miR-378, miR-652	Let-7d, miR-26a, miR-30c, miR-145, miR-193 и miR-652 регулируют липолиз. Некоторые из этих миРНК регулируют продукцию CCL2 и ФНО-α. MiR-143, miR-145 и miR-378 влияют на дифференцировку адипоцитов
A. Meerson с соавт. (2013)	Подкожные	miR-221	miR-193a-3p, miR193b-5p	Не установлено
V. Capobianco с соавт. (2012)	Висцеральные	–	miR-141, miR-520	miR-141 и miR-520e регулируют метаболизм глюкозы
W. C. Chou с соавт. (2013)	Висцеральные	–	miR-221	Не установлено
M. Diawara с соавт. (2014)	Подкожные и висцеральные	–	miR-125a	Не установлено
F. Oger с соавт. (2014)	Висцеральные	–	miR-200a, miR-200b	Не установлено
L. Chen с соавт. (2014)	Подкожные и висцеральные	miR-146b	–	Не установлено



Биогенез и механизм действия микроРНК (<https://biomolecula.ru/articles/obo-vsekh-rnk-na-svete-bolshikh-i-malykh>)
 Biogenesis and the mechanism of microRNA (<https://biomolecula.ru/articles/obo-vsekh-rnk-na-svete-bolshikh-i-malykh>)

генов [11]. Изменения в белках Drosha и Dicer также могут вызывать существенное снижение количества зрелых миРНК и ассоциироваться с развитием злокачественных опухолей [12]. Таким образом, имеется большое количество данных о том, что экспрессия микроРНК регулируется множеством факторов.

Участие миРНК в адипогенезе. Первые доказательства участия миРНК в адипогенезе и метаболизме липидов были обнаружены при изучении генома дрозофилы. Ху с соавт. [13] установили, что у дрозофил делеция miR-14 вызывает увеличение жировых капель в адипоцитах, повышение общего содержания триглицеридов и диацилглицерола. Последующие исследования группы ученых под руководством А. А. Teleman [14] показали, что мутантные по гену miR-278 дрозофилы имели повышенный уровень глюкозы в крови, несмотря на увеличенную продукцию инсулина. На основании этого было сделано предположение о том, что дефицит miR-278 может привести к развитию инсулинорезистентности. Тем не менее, в дальнейшем гомологи этих микроРНК у человека не были найдены, поэтому последующих исследований в отношении людей с ожирением не проводили.

Очередные убедительные доказательства роли миРНК в адипогенезе были получены в результате исследований на клетках млекопитающих. Чтобы изучить функцию миРНК, потенциально способных оказывать регуляторное действие в этом процессе, Esau с соавт. [15] трансфицировали антисмысловые олигонуклеотиды 86 миРНК человека в культуру первичных преадипоцитов. Было выяснено, что блокирование miR-143 приводит к ингибированию всех 5 адипогенных маркеров (GLUT4, HSL, FABP4, PPAR- γ 2, ERK5) по меньшей мере на 40 %. Дальнейшие исследования показали, что экспрессия miR-143 достоверно повышена в процессе дифференцировки преадипоцитов, что подтвердило ее важную проадипогенную роль в модуляции адипогенеза.

К группе миРНК, оказывающих стимулирующее действие на процесс созревания жировых клеток, относятся также miR-103 и miR-107, которые воздействуют на мРНК генов, вовлеченных в клеточный метаболизм ацетил-КоА и липидов. Эти миРНК регулируют активность пантотенат киназы, активирующей пантотеновую кислоту, что необходимо для синтеза коэнзима А. В эксперименте эктопическая экспрессия miR-103 в 3T3-L1 мышечных преадипоцитах усиливает адипогенез, что проявляется как увеличением содержания адипогенных маркеров, таких как PPAR- γ и FABP4, так и повышенным накоплением триглицеридов на ранних стадиях [16]. Хие с соавт. [17] предположили, что возможными потенциальными мишенями для miR-103 будут являться мРНК ряда антиадипогенных факторов, таких как ARNT, FZD1 и RUNX1T1/ETO/MTG8, уровень которых обычно понижен при адипогенезе. Стимулирующее действие на адипогенез оказывает также miR-378/378*. Gerin с соавт. [18], изучив мезенхимальные стволовые клетки линии ST2, установили, что при повышенной экспрессии miR-378/378* размер жировых капель увеличивается, а при нокдауне этих миРНК накопление триглицеридов снижается. Кроме того, экспрессия miR-378/378* высоко индуцирована во время дифференцировки преадипоцитов. Следовательно, использование ингибиторов miR-378/378* даст возможность замедлить процесс дифференцировки как мультипотентных МСК, так и преадипоцитов и, таким образом, сократить пул зрелых адипоцитов с запасами жира.

В процессе образования жира задействовано большое количество сигнальных путей. Например, инсулин и костный морфогенетический белок 2 (BMP2) стимулируют этот процесс, а белки семейства Wnt и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) – подавляют [19]. Следовательно, миРНК, активирующие или ингибирующие эти сигнальные пути, также способны оказывать влияние на адипогенез. Kennel с соавт. [20] обнаружили, что miR-8 является негативным регулятором системы Wnt у дрозофил, а miR-200 (ее гомолог у млекопитающих) стимулирует образование жира.

Поскольку клональная экспансия преадипоцитов является ключевым событием ранних этапов липогенеза, миРНК, влияющие на этот процесс, имеют большое значение. Wang с соавт. [21] показали, что кластер miR-17/92 (miR-17-5p, miR-17-3p, miR-18, miR-19b и miR-20) инициирует клеточную пролиферацию на ранних стадиях клональной экспансии в 3T3-L1 клеточной линии преадипоцитов. Кроме того, наблюдается повышенная экспрессия этих миРНК при гормональ-

ной стимуляцыі, што ускорае дыферэнцыроўку адипоцитаў. Свое дзейства miR-17/92 ажыццяўляюць, падаўляючы на трансляцыйным узроўні белкі Rb2 і p130, якія з'яўляюцца негатыўнымі рэгулятарамі клеточнай дыферэнцыроўкі. Устаноўлена, што ў пацыентаў з сахарным дыябетам II тыпа і ожиреннем экспрэсія miR-17/92 ў кроў і жировой ткані сальніка зніжана па сярэньні з таковай у здравых людзей.

К міРНК, вольчэнным у працэсе кланальнай экспансіі, адносяцца таксама міРНК сямейства let-7, вядомыя як рэгулятары клеточнай праліферацыі і дыферэнцыроўкі ў прадстаўніцтваў розных відаў. Яны абнароўжаны ў паджелудочнай железе і жировой ткані. Экспрэсія Let-7 зніжаецца на пачатковых стадыях дыферэнцыроўкі адипоцитаў і павышаецца на позьніх, інгібіруючы кланальную экспансію праадипоцитаў. Свое дзейства Let-7 ажыццяўляюць шляхам угнетэння негістоновых белкаў (HMGA2), якія з'яўляюцца асноўнымі кампанентамі энхансэама. Выяўлена, што ў мышэй з дэфіцытам HMGA2 колькасць жировой ткані зніжана [22]. Разам з тым існуюць даныя, якія сведчаюць аб удзеле міРНК сямейства Let-7 у рэгуляванні інсуліночувствілівасці і метабалізма глюкозы [23, 24].

Супрэсорнай актывнасцю ў адносінах адипогенеза валодае таксама miR-27. Яна падаўляе экспрэсію генаў *PPAR-γ* і *C/EBPα* – двух вядучых транскрыпцыйных рэгулятараў адипогенеза. У культуры зрелых адипоцитаў мышэй з ожиреннем выяўлена больш нізкі ўзровень miR-27a, чым у мышэй з нармальным вясом, што дазваляе прадполагаць наяўнасць звязі паміж зніжэннем экспрэсіі miR-27a і гіпертрофіяй адипоцитаў. Вынікі гэтых назіранняў даюць аснову падаваць, што miR-27a можа аказацца карыснай у разробцы прэпаратаў, якія маюць антадипогенны эфект. Потэнцыяльна імітатары miR-27a могуць быць іспользаваны ў якасці рэгулятараў праліферацыі праадипоцитаў. Аднак следваць ўлічваць, што супрэсія дыферэнцыроўкі і праліферацыі адипоцитаў можа прывесці да зніжэння дэпазіравання ліпідав у жировой ткані і назапленню іх у печыні і скелетнай мускулатуры з наступным развіццём інсулінорэзістэнтнасці і стэатоза [25].

Інтэресным з'яўляецца тое факт, што павышэнне экспрэсіі праадипогенных мікроРНК (miR-143, miR-103, miR-17-92) без гармональнай стимуляцыі не прыводзіць да індукцыі адипогенеза [17, 21]. Впрочым, і інгібіраванне miR-27 з дапамогай антысмысловых алігонуклеотыдаў таксама не з'яўляецца дастаточным для стимулявання афаравання жировых клетак.

Інсулін іграе ключавую ролю ў працэсе афаравання жировых клетак. Ён дзействуе пераважна шляхам перадачы сігналаў праз інсулінавы рэцэптар і рэцэптар інсуліноподобнага фактара росту-1. Фібробласты і прадшэствэннікі бурых жировых клетак, не экспрэсіруючы гэты рэцэптар, неспасобны да адипогеннай дыферэнцыроўкі. «Выключэнне» субстратаў інсулінавага рэцэптара (IRS) і інгібіраванне актывнасці кіназ PI3K, Akt1 ці Akt2 прыводзіць да зніжэння адипогеннай дыферэнцыроўкі, а двайнога нокаўт па *Irs1* і *Irs2* – да яго поўнаму блакіраванню [26]. Многія мікроРНК здольны негатыўна рэгуляваць дыферэнцыроўку адипоцитаў, аказваючы ўздзеянне на інсулінавую сігналізацыю. На 3T3-L1 клеточнай ліній адипоцитаў абнароўжана, што miR-320 і miR-29 зніжаюць актывнасць інсуліна, уздзействуючы на PI3K і Akt. Аднак пака застаецца невыясненым, могуць яны пры гэтым ўплываць на адипогенез. Tang і саўт. [27] абнароўжылі значнае зніжэнне экспрэсіі miR-31 і miR-326 ў працэсе адипогеннай дыферэнцыроўкі стваловых клетак жировой ткані. З дапамогай біоінфармацыйных тэхналогій было выяўлена, што ў якасці цэлевых генаў для miR-31 можна разглядаць гены, кодуючыя фосфоінозытыд-3-кіназу класа 2, альфа поліпептыд PIK3C2A і C/EBPα, а для miR-326 – гены *RASSF1* і *AAK1*. Экспрэсія гэтых цэлевых генаў непасрэдна звязана з адипогеннай дыферэнцыроўкай.

Экстрацэлулярныя фактары, якія ўплываюць на экспрэсію міРНК ў адипоцитах. Часта ожиренне асацыіруецца з хронічным запаленнем і выдзяленнем провоспаліцельных цытокінаў, такіх як ИЛ-6 і ФНО-α, адказных за узнікненне дысфункцыі адипоцитаў і звязаных з гэтым метабалічэскіх парушэнняў, уключаючы развіццё інсулінорэзістэнтнасці. Выдзяляемы адипоцитами ФНО-α інгібіруе дыферэнцыроўку праадипоцитаў, уносячы свой уклад у працэс назаплення жара ў печыні і скелетнай мускулатуры [28]. У сваю ачарэд медыа-

торы воспаления могут также вызывать изменения экспрессии миРНК, подобные тем, что наблюдаются при ожирении. Обработка адипоцитов линии 3T3-L1 с помощью ФНО- α выявила снижение уровня как раз тех миРНК, пониженная экспрессия которых наблюдается в жировой ткани мышей с ожирением линии ob/ob (miR-103, miR-143). При этом содержание миРНК, высокоэкспрессированных в жировой ткани мышей с алиментарно- или генетически обусловленным ожирением, также увеличивалось. Уровни TGF- β и miR-130b повышены у мышей линии ob/ob. Инкубация мышинных адипоцитов в присутствии TGF- β стимулирует секрецию miR-130b. Эти исследования показали, что изменения экспрессии миРНК при ожирении могут быть вызваны медиаторами воспаления, которые ассоциируются в свою очередь с развитием дисфункции жировой ткани и формированием метаболических нарушений [28].

Практическую значимость имеет концепция о возможности изменения экспрессии микроРНК с помощью компонентов пищевого рациона. Например, пищевые добавки с конъюгированной линолевой кислотой дозозависимо воздействуют на уровень некоторых миРНК в жировой ткани мышей. К ним относятся miR-143, miR-107, miR-221 и miR-222, ответственные за адипогенез и нарушения в адипоцитах, вызванные ожирением. При употреблении рациона с высоким содержанием жира в течение 8 недель у мышей наблюдалось повышение экспрессии miR-143 в брыжеечном жире, что коррелировало с массой тела, концентрацией лептина в плазме и уровнем матричных РНК PPAR γ и aP2. Изучение 3T3-L1 линии адипоцитов показало, что при инкубировании их в среде с высоким содержанием экстрацеллюлярной глюкозы повышаются уровни экспрессии ряда миРНК (miR-29, miR-27a и miR-222, miR-320), а также инсулинорезистентность. Кроме того, ингибирование miR-320 в инсулинорезистентных адипоцитах линии 3T3-L1 увеличивало их чувствительность к инсулину и стимулируемому им потреблению глюкозы посредством модуляции экспрессии p85, фосфорилирования Akt и уровня белка GLUT4 [28]. Таким образом, эти исследования показали, что компоненты употребляемой пищи оказывают влияние на запасы жира, действуя посредством миРНК.

Терапевтический потенциал микроРНК. Использование миРНК в качестве диагностического инструмента. Исследования последних лет продемонстрировали, что миРНК могут циркулировать и в кровеносном русле. Их локализация в микровезикулах и протеиновых/липопротеиновых комплексах (ЛПВП и белках аргонатах) позволяет им защититься от РНКаз и деградации. Стабильность микроРНК в периферической крови, а также специфическая экспрессия определенных их видов при различных патологических процессах делает микроРНК потенциально ценными и перспективными биомаркерами для диагностики заболеваний. На сегодняшний день выявлены профили экспрессии микроРНК, характерные для ряда сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета II типа, ожирения, некоторых видов рака. Например, кардиоспецифичные miR-1, miR-208 и miR-499 стабильно обнаруживаются в крови у пациентов с инфарктом миокарда и взаимосвязаны с такими маркерами повреждения миокарда, как тропонин Т и активность МВ-фракции креатинкиназы. Heneghan с соавт. [29] обнаружили, что уровни miR-17-5p и miR-132 значительно снижены в плазме крови и жировой ткани лиц с ожирением. Кроме того, их содержание коррелирует с индексом массы тела, уровнями глюкозы и гликированного гемоглобина [30]. Циркулирующие микроРНК могут также являться высокочувствительными биомаркерами сахарного диабета II типа. А. Zampetaki с соавт., исследовав это заболевание у 822 человек, выявили, что снижение уровня miR-126 имеет неблагоприятное прогностическое значение в отношении развития сахарного диабета II типа и негативно коррелирует с формированием нарушения толерантности к глюкозе.

МиРНК как терапевтическая мишень. Накопленные экспериментальные данные подтверждают функциональную роль миРНК в развитии и метаболизме жировых клеток, что позволяет использовать миРНК в качестве терапевтических мишеней при ожирении. На сегодняшний день существует несколько методов, с помощью которых можно деактивировать или, наоборот, усилить действие тех или иных миРНК, принимающих участие в патологическом процессе, за счет использования их синтетических аналогов и ингибиторов (миРНК-миметиков и антагомиров соответственно). Антагомиры, например, успешно применяют для снижения экспрессии miR-122 в печени у мышей. Они представляют собой антисмысловые олигонуклеотидные послед-

довательности, конъюгированные с холестерином, которые при введении в хвостовую вену мыши могут ингибировать специфическую миРНК. У низших приматов систематическое введение антагомиров miR-122 приводило к дозозависимой стабилизации холестерина в плазме при отсутствии гепатотоксичности. В дальнейшем было обнаружено, что miR-122 также выполняет важную роль в репликации вируса гепатита С. Это свойство было использовано для разработки экспериментального лекарственного препарата SPC3649 [31]. Особый интерес для исследователей представляет изучение возможности применения ингибиторов miR-33 в лечении атеросклероза, поскольку эта миРНК является ключевым регулятором работы генов, задействованных в поддержании гомеостаза липидов [32].

Для борьбы с избыточным весом изучаются различные подходы, в том числе применение в качестве средств от ожирения имитаторов лептина – хорошо известного гормона жировой ткани, регулирующего аппетит и запасы жира. Однако такой подход не принес желаемого успеха в связи с наличием лептинорезистентности у людей с ожирением. Тем не менее, благодаря использованию биоинформационных технологий установлено, что на 3'UTR участке гена лептина есть гипотетические сайты связывания для miR-9, miR-490, семейств miR-29, miR-27 и miR-128, а на 3'UTR участке гена рецептора лептина содержатся предполагаемые сайты связывания для miR-200 и miR-30 [33]. Полученные данные стимулируют проведение дальнейших исследований с целью экспериментального подтверждения целевых генов этих миРНК, а также выявления у них способности модулировать лептинорезистентность и, следовательно, влиять на эффективность лептинассоциированных препаратов.

Заключение. Таким образом, миРНК играют важную роль в процессах, связанных с развитием ожирения и его осложнений. Характерные изменения профиля их экспрессии в крови делает миРНК удобными биомаркерами для диагностики различных заболеваний, в том числе ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета. Преимущество их использования по сравнению с биохимическими показателями заключается в том, что они постпрандиально стабильны и позволяют выявить наличие метаболических расстройств в организме на значительно более ранних стадиях. Потенциально профили экспрессии плазменных миРНК могли бы использоваться клиницистами для ведения пациентов с лишним весом и отслеживания эффективности терапии. Проведение дальнейших исследований в этой области позволит обеспечить появление новых терапевтических подходов и методов борьбы с ожирением и его последствиями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. A role of miR-27 in the regulation of adipogenesis / Q. Lin [et al.] // *FEBS J.* – 2009. – Vol. 276, N 8. – P. 2348–2358. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.06967.x>
2. MicroRNA expression in human omental and subcutaneous adipose tissue / N. Klöting [et al.] // *PLoS ONE.* – 2009. – Vol. 4, N 3. – P. e4699. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004699>
3. Черевко, А. Н. Проблема ожирения у взрослого населения республики Беларусь: возрастной, половой и социальный аспект / А. Н. Черевко, И. Н. Гирко, А. Ф. Перковская // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения.* – 2015. – № 3. – С. 68–70.
4. Kang, J. G. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety / J. G. Kang, Ch.-Y. Park // *Diab. Metab. J.* – 2012. – Vol. 36, N 1. – P. 13–25. <https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.1.13>
5. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении / Л. С. Литвинова [и др.] // *Биомед. химия.* – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 70–82.
6. Lewis, B. P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets / B. P. Lewis, C. B. Burge, D. P. Bartel // *Cell.* – 2005. – Vol. 120, N 1. – P. 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.035>
7. Arner, P. MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity / P. Arner, A. Kulyté // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 11, N 5. – P. 276–288. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.25>
8. Акушев, В. Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением / В. Н. Акушев // *Клин. онкогематология. Фундам. исслед. и клин. практика.* – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 1–12.
9. SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation / B. N. Davis [et al.] // *Nature.* – 2008. – Vol. 454, N 7200. – P. 56–61. <https://doi.org/10.1038/nature07086>
10. Guil, S. The multifunctional RNA-binding protein hnRNP A1 is required for processing of miR-18a / S. Guil, J. F. Cáceres // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 14, N 7. – P. 591–596. <https://doi.org/10.1038/nsmb1250>
11. RNA-binding protein Dnd1 inhibits microRNA access to target mRNA / M. Kedde [et al.] // *Cell.* – 2007. – Vol. 131, N 7. – P. 1273–1286. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.034>

12. MicroRNA signature and expression of Dicer and Drosha can predict prognosis and delineate risk groups in neuroblastoma / R.-J. Lin [et al.] // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70, N 20. – P. 7841–7850. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-0970>
13. The drosophila microRNA Mir-14 suppresses cell death and is required for normal fat metabolism / P. Xu [et al.] // *Curr. Biol.* – 2003. – Vol. 13, N 9. – P. 790–795. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(03\)00250-1](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00250-1)
14. Teleman, A. A. Drosophila lacking microRNA miR-278 are defective in energy homeostasis / A. A. Teleman, S. M. Cohen // *Genes Dev.* – 2006. – Vol. 20, N 4. – P. 417–422. <https://doi.org/10.1101/gad.374406>
15. MicroRNA-143 regulates adipocyte differentiation / C. Esau [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, N 50. – P. 52361–52365. <https://doi.org/10.1074/jbc.c400438200>
16. Тофило, М. А. МикроРНК, регулирующие адипогенез при сахарном диабете 2 типа / М. А. Тофило, Е. Н. Егорова // *Здоровье и образование в XXI веке.* – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 108–111.
17. Xie, H. MicroRNAs induced during adipogenesis that accelerate fat cell development are downregulated in obesity / H. Xie, B. Lim, H. F. Lodish // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58, N 5. – P. 1050–1057. <https://doi.org/10.2337/db08-1299>
18. Roles for miRNA-378/378* in adipocyte gene expression and lipogenesis / I. Gerin [et al.] // *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 299, N 2. – P. E198–E206. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00179.2010>
19. Xie, H. Targeting microRNAs in obesity / H. Xie, L. Sun, H. F. Lodish // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2009. – Vol. 13, N 10. – P. 1227–1238. <https://doi.org/10.1517/14728220903190707>
20. The microRNA miR-8 is a conserved negative regulator of Wnt signaling / J. A. Kennell [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 105, N 40. – P. 15417–15422. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807763105>
21. MiR-17-92 cluster accelerates adipocyte differentiation by negatively regulating tumor-suppressor Rb2/p130 / Q. Wang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 105, N 8. – P. 2889–2894. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800178105>
22. Mutation responsible for the mouse pygmy phenotype in the developmentally regulated factor HMGI-C / X. Zhou [et al.] // *Nature.* – 1995. – Vol. 376, N 6543. – P. 771–774. <https://doi.org/10.1038/376771a0>
23. MicroRNA let-7 regulates 3T3-L1 adipogenesis / T. Sun [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 23, N 6. – P. 925–931. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0298>
24. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism / H. Zhu [et al.] // *Cell.* – 2011. – Vol. 147, N 1. – P. 81–94. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.033>
25. A role of miR-27 in the regulation of adipogenesis / Q. Lin [et al.] // *FEBS J.* – 2009. – Vol. 276, N 8. – P. 2348–2358. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.06967.x>
26. Егоров, А. Д. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза / А. Д. Егоров, Д. Н. Пеньков, В. А. Ткачук // *Сахарный диабет.* – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 12–19.
27. Expression of miR-31, miR-125b-5p, and miR-326 in the adipogenic differentiation process of adipose-derived stem cells / Y.-F. Tang [et al.] // *OMICS : J. Integr. Biol.* – 2009. – Vol. 13, N 4. – P. 331–336. <https://doi.org/10.1089/omi.2009.0017>
28. Molecular mechanisms underpinning the development of obesity / ed. : C. Nóbrega, R. Rodríguez-López. – Basel : Springer, 2014. – 194 p.
29. Differential miRNA expression in omental adipose tissue and in the circulation of obese patients identifies novel metabolic biomarkers / H. M. Heneghan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, N 5. – P. E846–E850. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2701>
30. MicroRNAs as a new mechanism regulating adipose tissue inflammation in obesity and as a novel therapeutic strategy in the metabolic syndrome / Q. Ge [et al.] // *J. Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 2014. – Art. ID 987285. <https://doi.org/10.1155/2014/987285>
31. MiR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting / C. Esau [et al.] // *Cell Metab.* – 2006. – Vol. 3, N 2. – P. 87–98. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.005>
32. MicroRNAs in lipoprotein metabolism and cardiometabolic disorders / N. Rotlan [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 246. – P. 352–360. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.025>
33. McGregor, R. A. MicroRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity / R. A. McGregor, M. S. Choi // *Curr. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 11, N 4. – P. 304–316. <https://doi.org/10.2174/156652411795677990>

References

1. Lin Q., Gao Z., Alarcon R. M., Ye J., Yun Z. A role of miR-27 in the regulation of adipogenesis. *FEBS Journal*, 2009, vol. 276, no. 8, pp. 2348–2358. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.06967.x>
2. Klötting N., Berthold S., Kovacs P., Schön M. R., Fasshauer M., Ruschke K., Stumvoll M., Blüher M. MicroRNA expression in human omental and subcutaneous adipose tissue. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, no. 3, pp. e4699. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004699>
3. Cherevko A. N., Girko I. N., Perkovskaya A. F. The problem of obesity in the adult population of the Republic of Belarus: age, gender and social aspect. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya* [Issues of organization and information health], 2015, no. 3, pp. 68–70 (in Russian).
4. Kang J. G., Park Ch.-Y. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes and Metabolism Journal*, 2012, vol. 36, no. 1, pp. 13–25. <https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.1.13>
5. Litvinova L. S., Kirienkova E. V., Mazunin I. O., Vasilenko M. A., Fattakhov N. S. Pathogenesis of insulin resistance in metabolic obesity. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 2015, vol. 8, no. 3, pp. 192–202.
6. Lewis B. P., Burge C. B., Bartel D. P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*, 2005, vol. 120, no. 1, pp. 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.035>

7. Arner P., Kulyté A. MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015, vol. 11, no. 5, pp. 276–288. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.25>
8. Akushev V. N. MicroRNA: small molecules with great importance. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice], 2015, vol. 8, no. 1, pp. 1–12 (in Russian).
9. Davis B. N., Hilyard A. C., Lagna G., Hata A. SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation. *Nature*, 2008, vol. 454, no. 7200, pp. 56–61. <https://doi.org/10.1038/nature07086>
10. Guil S., Cáceres J. F. The multifunctional RNA-binding protein hnRNP A1 is required for processing of miR-18a. *Nature Structural and Molecular Biology*, 2007, vol. 14, no. 7, pp. 591–596. <https://doi.org/10.1038/nsmb1250>
11. Kedde M., Strasser M. J., Boldajipour B., Vrielink J. A. F. O., Slanchev K., Sage C. et al. RNA-binding protein Dnd1 inhibits microRNA access to target mRNA. *Cell*, 2007, vol. 131, no. 7, pp. 1273–1286. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.034>
12. Lin R.-J., Lin Y.-C., Chen J., Kuo H.-H., Chen Y.-Y., Diccianni M. B., London W. B., Chang C.-H., Yu A. L. MicroRNA signature and expression of Dicer and Drosha can predict prognosis and delineate risk groups in neuroblastoma. *Cancer Research*, 2010, vol. 70, no. 20, pp. 7841–7850. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-0970>
13. Xu P., Vernooy S. Y., Guo M., Hay B. A. The drosophila microRNA Mir-14 suppresses cell death and is required for normal fat metabolism. *Current Biology*, 2003, vol. 13, no. 9, pp. 790–795. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(03\)00250-1](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00250-1)
14. Teلمان А. А., Коhen S. M. Drosophila lacking microRNA miR-278 are defective in energy homeostasis. *Genes and Development*, 2006, vol. 20, no. 4, pp. 417–422. <https://doi.org/10.1101/gad.374406>
15. Esau C., Kang X., Peralta E., Hanson E., Marcusson E. G., Ravichandran L. V. et al. MicroRNA-143 regulates adipocyte differentiation. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, vol. 279, no. 50, pp. 52361–52365. <https://doi.org/10.1074/jbc.c400438200>
16. Tofilo M. A., Egorova E. N. MicroRNA, regulating adipogenesis in type 2 diabetes mellitus. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = *Health & education millennium*, 2017, vol. 19, no. 3, pp. 108–111 (in Russian).
17. Xie H., Lim B., Lodish H. F. MicroRNAs induced during adipogenesis that accelerate fat cell development are down-regulated in obesity. *Diabetes*, 2009, vol. 58, no. 5, pp. 1050–1057. <https://doi.org/10.2337/db08-1299>
18. Gerin I., Bommer G. T., McCoin C. S., Sousa K. M., Krishnan V., MacDougald O. A. Roles for miRNA-378/378* in adipocyte gene expression and lipogenesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2010, vol. 299, no. 2, pp. E198–E206. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00179.2010>
19. Xie H., Sun L., Lodish H. F. Targeting microRNAs in obesity. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2009, vol. 13, no. 10, pp. 1227–1238. <https://doi.org/10.1517/14728220903190707>
20. Kennell J. A., Gerin I., MacDougald O. A., Cadigan K. M. The microRNA miR-8 is a conserved negative regulator of Wnt signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, vol. 105, no. 40, pp. 15417–15422. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807763105>
21. Wang Q., Li Y. C., Wang J., Kong J., Qi Y., Quigg R. J., Li X. MiR-17-92 cluster accelerates adipocyte differentiation by negatively regulating tumor-suppressor Rb2/p130. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, vol. 105, no. 8, pp. 2889–2894. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800178105>
22. Zhou X., Benson K. F., Ashar H. R., Chada K. Mutation responsible for the mouse pygmy phenotype in the developmentally regulated factor HMGI-C. *Nature*, 1995, vol. 376, no. 6543, pp. 771–774. <https://doi.org/10.1038/376771a0>
23. Sun T., Fu M., Bookout A. L., Kliewer S. A., Mangelsdorf D. J. MicroRNA *let-7* regulates 3T3-L1 adipogenesis. *Molecular Endocrinology*, 2009, vol. 23, no. 6, pp. 925–931. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0298>
24. Zhu H., Shyh-Chang N., Segrè A. V., Shinoda G., Shah S. P., Einhorn W. S. et al. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism. *Cell*, 2011, vol. 147, no. 1, pp. 81–94. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.033>
25. Lin Q., Gao Z., Alarcon R. M., Ye J., Yun Z. A role of miR-27 in the regulation of adipogenesis. *FEBS Journal*, 2009, vol. 276, no. 8, pp. 2348–2358. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.06967.x>
26. Egorov A. D., Pen'kov D. N., Tkachuk V. A. Molecular and cellular mechanisms of adipogenesis. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus], 2015, vol. 18, no. 2, pp. 12–19 (in Russian).
27. Tang Y.-F., Zhang Y., Li X.-Y., Li C., Tian W., Liu L. Expression of miR-31, miR-125b-5p, and miR-326 in the adipogenic differentiation process of adipose-derived stem cells. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 2009, vol. 13, no. 4, pp. 331–336. <https://doi.org/10.1089/omi.2009.0017>
28. Nóbrega C., Rodríguez-López R. (eds). *Molecular mechanisms underpinning the development of obesity*. Basel, Springer, 2014. 194 p.
29. Heneghan H. M., Miller N., McAnena O. J., O'Brien T., Kerin M. J. Differential miRNA expression in omental adipose tissue and in the circulation of obese patients identifies novel metabolic biomarkers. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, vol. 96, no. 5, pp. E846–E850. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2701>
30. Ge Q., Brichard S., Yi X., QiFu Li. MicroRNAs as a new mechanism regulating adipose tissue inflammation in obesity and as a novel therapeutic strategy in the metabolic syndrome. *Journal of Immunology Research*, 2014, vol. 2014, art. ID 987285. <https://doi.org/10.1155/2014/987285>
31. Esau C., Davis S., Murray S. F., Xing Xian Yu, Pandey S. K., Pear M. et al. MiR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metabolism*, 2006, vol. 3, no. 2, pp. 87–98. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.005>
32. Rotlan N., Price N., Pati P., Goedeke L., Fernández-Hernando C. MicroRNAs in lipoprotein metabolism and cardiovascular disorders. *Atherosclerosis*, 2016, vol. 246, pp. 352–360. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.025>
33. McGregor R. A., Choi M. S. MicroRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity. *Current Molecular Medicine*, 2011, vol. 11, no. 4, pp. 304–316. <https://doi.org/10.2174/156652411795677990>

Информация об авторах

Полулях Ольга Евгеньевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: reanzy@yandex.ru

Калиновская Елена Игоревна – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: zolotuhinaelena@mail.ru

Басалай Анастасия Александровна – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com

Information about the authors

Olga E. Poluliakh – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: reanzy@yandex.ru

Elena I. Kalinovskaya – Ph. D. (Med), Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zolotuhinaelena@mail.ru

Anastasia A. Basalai – Junior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com