

ОБЗОРНЫЕ  
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 577.21

МикроРНК КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ  
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

© 2021 г. З. Н. Тонян<sup>1,\*</sup>, Ю. А. Насыхова<sup>1,2</sup>, А. А. Михайлова<sup>1,2</sup>, А. С. Глотов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, 199034 Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

\*e-mail: ziravard@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.08.2020 г.

После доработки 01.10.2020 г.

Принята к публикации 08.10.2020 г.

МикроРНК – малые некодирующие РНК, участвующие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. В последние годы были опубликованы работы, демонстрирующие изменение профиля микроРНК в тканях при сахарном диабете 2-го типа. В настоящей работе проведен систематический обзор результатов 91 исследования, опубликованных с ноября 2009 г. по июнь 2020 г. Рассматриваются перспективы использования miR-29a, -34a, -126, -144, -375 в качестве потенциальных биомаркеров сахарного диабета 2-го типа, а также обсуждаются возможные гены-мишени этих микроРНК и механизмы участия в метаболизме глюкозы.

**Ключевые слова:** микроРНК, сахарный диабет 2-го типа, биомаркер.

**DOI:** 10.31857/S0016675821060102

Сахарный диабет 2-го типа (**СД2**) – распространенное заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией и сопровождающееся повреждением и дисфункцией почек, нервов, сердца, кровеносных сосудов и других органов. По данным Всемирной организации здравоохранения сегодня в мире насчитывается более 400 миллионов лиц с СД2, и их число неуклонно растет с каждым годом [1]. Повсеместная распространность данного заболевания, а также широкий спектр вызываемых им осложнений делают своевременную диагностику СД2 одной из актуальных проблем современной медицины. Новые ранние диагностические маркеры, способные охарактеризовать предрасположенность человека к СД2, позволят более точно сформировать группу риска возникновения СД2, дать пациенту своевременные рекомендации для предупреждения развития заболевания в будущем, предотвратить появление осложнений и потерю трудоспособности. Одним из потенциальных подходов к ранней диагностике СД2 является оценка изменяющейся в тканях экспрессии малых некодирующих РНК (микроРНК, miR) [2].

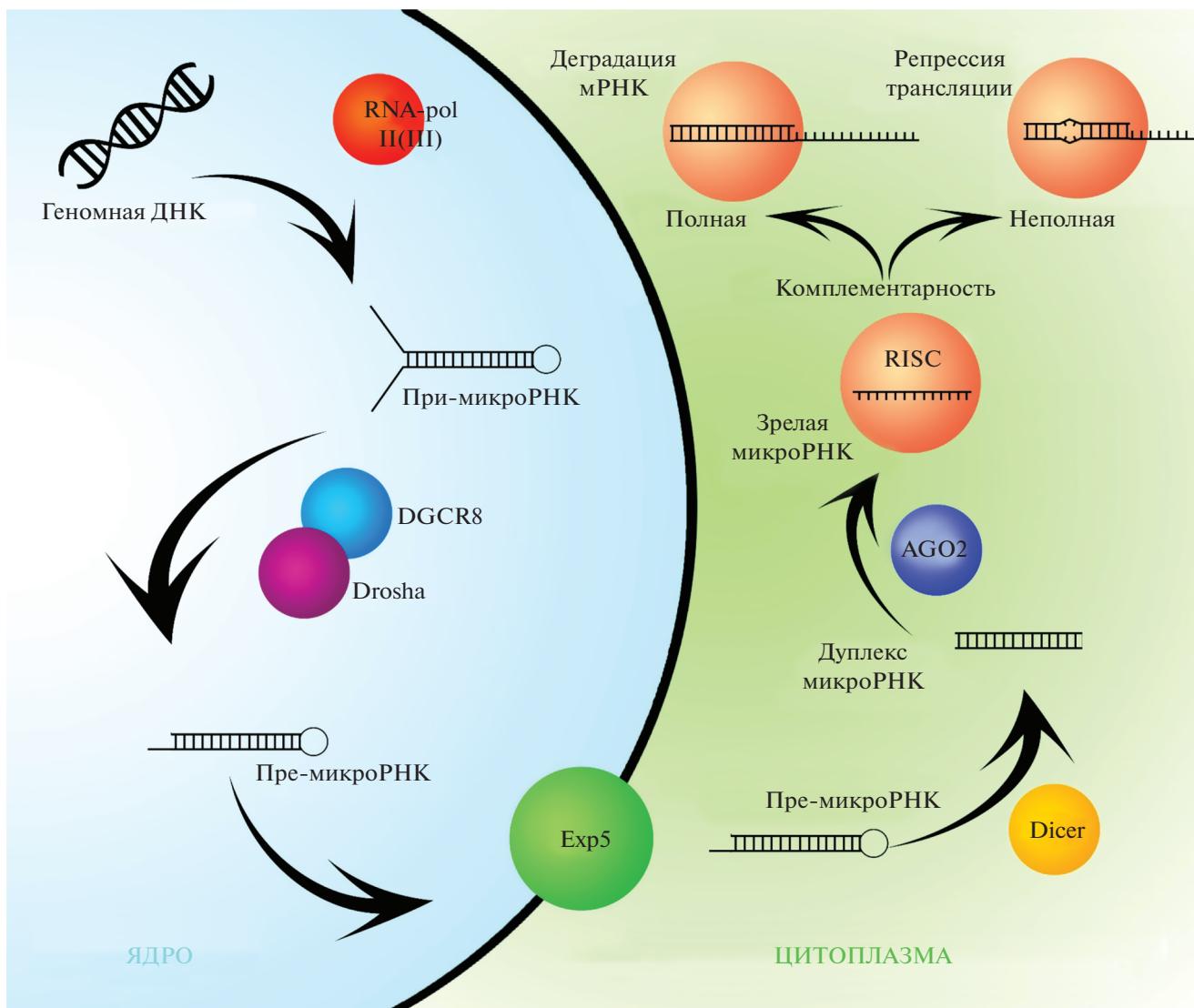
СТРУКТУРА И БИОГЕНЕЗ микроРНК

Длина микроРНК составляет в среднем от 19 до 25 нуклеотидов [3]. Первым этапом в биогенезе

микроРНК является синтез РНК-полимеразой II или III транскрипта при-микроРНК, обладающего двуцепочечной шпилечной структурой (рис. 1). Далее при-микроРНК распознаются ядерными белками Drosophila and GCR8 (Pasha, DiGeorge Syndrome critical region 8) и разрезаются у основания шпилечной структуры с формированием свободного 3'-конца из двух нуклеотидов. Образовавшаяся премикроРНК экспортируется из ядра в цитоплазму при помощи белка-переносчика exportin-5. В цитоплазме белок Dicer вырезает из шпилечной структуры петлю, в результате чего образуется дуплекс микроРНК. Одна из цепей (“пассажирская”) расщепляется белком AGO2, вторая (“направляющая”) связывается с белками семейства Argonaute (AGO1–4) с образованием микроРНК-индуцируемого сайленсинг-комплекса (miRNA-induced silencing complex, miRISC). Основной функцией этого комплекса является посттранскрипционная регуляция трансляции генов-мишеньей. При полной комплементарности микроРНК мРНК гена-мишени последняя деградирует под действием РНКазы AGO2 [4].

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ  
микроРНК ПРИ СД2

Множество работ, посвященных изменению профиля микроРНК при СД2 в тканях и биологи-



**Рис. 1.** Схема биогенеза микроРНК. RNA-pol II(III) – РНК-полимераза II (III), DGCR8 – ядерный белок Pasha, DiGeorge Syndrome critical region 8, Exp5 – белок-переносчик exportin 5 (экспортин 5), AGO2 –Argonaute 2 (РНКаза), RISC – микроРНК-индукцируемый сайленсинг комплекс.

ческих жидкостях, а также поиску генов-мишней этих микроРНК, было проведено с 2009 г. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>]. На эту тему также издан систематический обзор результатов исследований, проведенных с ноября 2009 по ноябрь 2016 г. [5]. В настоящем обзоре суммированы результаты 88 работ, опубликованных с ноября 2009 по июнь 2020 г. в разных странах. В табл. 2 (см. в конце статьи) обобщены сведения, включающие выявленные микроРНК, тип биоматериала, в котором они были детектированы, а также методы их обнаружения и измерения уровня экспрессии. В настоящее время исследователями выявлено более 250 микроРНК, профиль которых изменен у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой в цельной крови,

плазме, сыворотке, агранулоцитах, клетках островков поджелудочной железы и поперечнополосатой мускулатуре.

В настоящем обзоре рассмотрены функции наиболее изученных микроРНК, ассоциированных с СД2 по результатам более четырех подтвержденных исследований. Важно отметить, что на сегодняшний день не было проведено исследований, посвященных анализу уровня экспрессии микроРНК у пациентов с диагностированным СД2 в российской популяции.

#### *miR-375*

*miR-375* является одной из наиболее изученных микроРНК у пациентов с СД2. Она высоко

экспрессирована в клетках островков поджелудочной железы [6, 7], а также детектируется в цельной крови [8], плазме [9, 10] и сыворотке [11–13]. Известно, что miR-375 играет важную роль в формировании инсулин-секретирующих клеток [14]. Экспрессия miR-375 регулируется транскрипционными факторами *PDX1* и *NEUROD1*, ответственными за созревание  $\beta$ -клеток и экспрессию гена инсулина соответственно [15]. Повышенный уровень miR-375 угнетает индуцируемую глюкозой секрецию инсулина путем подавления экзоцитоза. Это может объясняться тем, что мишенью для этой miR-375 является *MTPN* – ген белка миотрофина, ответственного за везикулярный транспорт и экзоцитоз [6]. Помимо транспортной функции миотрофин выполняет защитную функцию, предохраняя  $\beta$ -клетки от индуцируемого свободными жирными кислотами апоптоза [16]. Значимость miR-375 в метаболизме глюкозы также подтверждена в исследовании на крысах, в котором было продемонстрировано изменение экспрессии miR-375, регулирующей пролиферацию  $\beta$ -клеток [17], под действием внешних факторов, влияющих на плод на ранних этапах развития.

Интересно, что мишенью miR-375 также может быть ген *SLC2A8*, кодирующий глюкозный транспортер 8 (GLUT8) [[http://www.targetscan.org/vert\\_72/](http://www.targetscan.org/vert_72/), 18]. Точные функции GLUT8 на сегодня неясны, однако существуют сведения о локализации этого белка как в инсулиннезависимых нейронах, так и в инсулинзависимых кардиомиоцитах и скелетной мускулатуре [19]. Перечисленные особенности miR-375 делают ее как многообещающим диагностическим маркером, так и возможной мишенью для терапии СД2.

### *miR-126*

Еще одной перспективной для дальнейшего изучения микроРНК представляется miR-126, высоко экспрессированная в клетках эндотелия сосудов [20, 21]. Считается, что основной функцией miR-126 является подавление активности препрессоров фактора роста эндотелия сосудов VEGF [22]. Так показано, что “пассажирская” цепь miR-126-5р поддерживает пролиферативный резерв клеток эндотелия путем подавления гена-мишени *DLK1* [23], продукт которого является ингибитором ангиогенеза [24], в связи с чем восстановление поврежденной сосудистой стенки и рост сосудов могут быть замедлены при сниженном уровне miR-126.

Исследователями было выявлено, что у лиц с СД2 (по сравнению с контрольной группой) понижен уровень экспрессии miR-126 в агранулоцитах [25] и в поперечнополосатой мускулатуре [26]. Снижение количества циркулирующей микроРНК также наблюдалось в цельной крови [27], плазме [28–32] и сыворотке [33, 34] больных.

Важно отметить, что измененный профиль miRNA-126 отмечался у представителей разных популяций: азиатской [25, 31, 33], европейской [26, 28–30], а также у жителей Среднего Востока [27, 32, 34], что демонстрирует универсальность miR-126 как потенциального биомаркера для диагностики СД2 в перспективе. Однако нельзя не учитывать его неспецифичность: исследователями выявлено снижение экспрессии miR-126 при псориазе [35], новообразованиях желудочно-кишечного, урогенитального трактов, щитовидной, молочной желез, легких и других локализаций [36, 37]. Отчасти, это объясняется участием miR-126 в подавлении трансляцииprotoонкогенов *KRAS* и *CRK* [36].

В то же время, уровень miR-126 повышен при ишемической болезни сердца [38, 39], пролиферативной диабетической ретинопатии [40], эндометриозе [41], а также при приеме аторвастатина [42]. Таким образом, ввиду низкой специфичности, вопрос возможности использования miR-126 как раннего маркера для диагностики СД2 остается открытым.

### *miR-34a*

miR-34a транскрибируется с локуса 1p36 [43]. Известно, что экспрессия miR-34a находится в прямой зависимости от уровня антионкогена p53 [44]. Это объясняется тем, что miR-34a содержит палиндромную последовательность нуклеотидов, совпадающую с канонической последовательностью сайтов связывания белка p53 [45]. Показано, что miR-34a участвует в регуляции клеточного цикла, процессов reparации ДНК и стресс-индукции апоптоза посредством воздействия на таргетные гены *CCNE2*, *CDK6* и *E2F5* [43]. P. Lovis с соавт. продемонстрировали увеличение экспрессии p53 и miR-34a в клетках островков поджелудочной железы мышей, что может служить дополнительным механизмом индукции апоптоза в  $\beta$ -клетках, подвергшихся липотоксическому воздействию свободных жирных кислот [46]. В ряде работ было показано, что у лиц с СД2 уровень miR-34a повышен в сыворотке [11, 47, 48], плазме [49–51] и в агранулоцитах [52].

### *miR-144*

miR-144 также играет важную роль в патогенезе СД2, так как одним из генов-мишений для нее является ген *IRSI1*, кодирующий субстрат 1 инсулинового рецептора [53]. Продукт этого гена выступает посредником между рецепторами инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 и элементами внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT [54]. Известно, что этот сигнальный путь задействован в перемещении инсулинзависимого транспортера глюкозы 4 (GLUT4) из цитоплазмы в плаз-

матическую мембрану, поэтому при повышенном уровне miR-144 нарушается захват глюкозы адипоцитами – клетками скелетной мускулатуры и миокарда [55].

Еще одной функцией miR-144 является участие в адипогенезе. Было показано, что повышение экспрессии miR-144 ингибирует пролиферацию предадипоцитов, способствует их дифференцировке, снижает интенсивность синтеза жирных кислот и стимулирует их окисление путем воздействия на таргетные гены *KLF3* и *CTBP2* [56]. Исследователями было детектировано изменение профиля miR-144 в сыворотке [57], плазме [50, 58–60], по-перечнополосатой мускулатуре [26], агранулоцитах [61] и цельной крови [8] у пациентов с СД2. Учитывая широкую распространенность метаболического синдрома, частота которого варьирует от 20 до 35% у населения России [62], дальнейшее изучение miR-144 как потенциального биомаркера и терапевтической мишени для диагностики и терапии ожирения и СД2 представляется особенно интересным. В то же время существуют исследования, свидетельствующие о повышенной экспрессии miR-144 при ишемической болезни сердца [63], что значительно снижает специфичность miR-144 как биомаркера.

### *miR-29a*

miR-29a транскрибируется с локуса 7q32.3 и детектируется во всех инсулин-зависимых органах и тканях человека [64], а также в плазме [60], сыворотке [11, 12] и цельной крови [8]. Было выявлено, что длительное воздействие насыщенных жирных кислот стимулирует экспрессию miR-29a в миоцитах. miR-29a, в свою очередь, подавляет трансляцию гена-мишени *IRS1*, воздействуя на 3'-нетранслируемую область, и, таким образом, препятствует активации внутриклеточных механизмов, способствующих поглощению глюкозы клеткой [65]. Таким образом, результаты исследований показали, что использование miR-29a как потенциального диагностического биомаркера представляется перспективным.

Следует подчеркнуть, что современные исследования дифференциальной экспрессии циркулирующих РНК при различных заболеваниях направлены преимущественно на оценку профиля экспрессии отдельных микроРНК, ассоциированных с патологией. Однако для понимания патогенеза заболеваний несомненный интерес представляет изучение механизмов совместного действия нескольких микроРНК, которые могут либо усиливать эффект каждой из них, либо выступать в роли антагонистов. В особенности это важно, если микроРНК вовлечены в одни и те же метаболические пути и/или ответственны за подавление трансляции одних и тех же генов. Так, дважды была продемонстрирована одновременная повы-

шенная экспрессия описанных выше miR-29a и miR-375 [11, 12] в сыворотке крови, а также miR-29a и miR-144 [53, 60] в цельной крови и плазме. Любопытно, что последняя пара микроРНК обладает схожими механизмами участия в метаболизме глюкозы, так как геном-мишенью для miR-29a и miR-144 является *IRS1*.

### ФУНКЦИИ микроРНК, АССОЦИИРОВАННЫХ С СД2, В РАЗНЫХ ТКАНЯХ

Центральным механизмом в патогенезе СД2 и метаболического синдрома является инсулинерезистентность периферических тканей. Чувствительность тканей к инсулину обусловлена его воздействием на специфические рецепторы на поверхности клеток, что способствует активации внутриклеточных каскадов, приводящих, в конечном итоге, к перемещению транспортера GLUT4 из цитоплазмы в плазматическую мембрану и поглощению глюкозы клеткой [66]. При нарушении активации инсулинового рецептора либо элементов внутриклеточных сигнальных путей, задействованных в переносе GLUT4, снижается способность инсулинозависимых миоцитов и адипоцитов поглощать глюкозу [67].

Наибольшее число микроРНК с измененной экспрессией было обнаружено исследователями в по-перечнополосатой мускулатуре пациентов с СД2. Так, для нее характерна сниженная экспрессия miR-194, участвующей в метаболизме глюкозы по-средством активации сигнального пути PI3K/AKT в ответ на взаимодействие клетки с инсулином [68]. Помимо этого, была продемонстрирована обратная взаимосвязь между экспрессией miR-194 миоцитами и уровнем фосфорилирования киназы гликогенсинтазы GSK3 $\beta$ , ответственной за гликогенез [68]. Также инсулин регулирует уровень экспрессии специфичных для мышечной ткани miR-1 и miR-133a [69].

В работе N. Klöting с соавт. были выявлены специфические для жировой ткани: miR-17-5p, miR-132, miR-134, miR-181a, miR-27a, miR-30e, miR-140, miR-147, miR-155, miR-197 и miR-210, ассоциированные с метаболизмом глюкозы при СД2 [70]. В частности влияние miR-132 на гомеостаз глюкозы объясняется регулированием экспрессии транскрипционного фактора *CREB* [70]. Известно, что *CREB* стимулирует глюконеогенез, опосредует действие глюкагона в ответ на увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ и повышает экспрессию фактора ATF3, подавляющего трансляцию гена *SLC2A4*, ответственного за синтез транспортера глюкозы GLUT4 [71, 72]. Одной из мишней синтезируемой в адипоцитах miR-100 является ген рецептора инсулиноподобного фактора роста *IGFR*, который при одновременной экспрессии с геном инсулинового рецептора *IR*

**Таблица 1.** Изменение уровня микроРНК в тканях и биологических жидкостях

микроРНК	ПК	СК	ЦК	КПЖ	ППМ	ЖТ	А
15a	↓	—	↓	—	↓	—	—
29a	↑	↑	↑	—	—	—	—
30d	↑	↑	↓	—	—	—	—
34a	↑	↑	—	—	—	—	↑
122	—	↑	—	—	—	—	—
126	↓	↓	↓	—	↓	—	↓
126-3p	↓	—	—	—	—	—	—
130a	—	—	↓	—	—	—	↓
144	↑	—	↑	—	↑	—	↑
150	↑	—	↑	—	—	—	—
187	—	—	—	↑	—	—	—
210	↑	—	↑	—	—	—	↓
223	↓	—	—	—	—	—	—
375	↑	↑	↑	↑	—	—	—
let-7f	↓	—	—	—	—	—	—

Примечание. ПК – плазма крови, СК – сыворотка крови, ЦК – цельная кровь, КПЖ – клетки островков поджелудочной железы, ППМ – поперечнополосатая мускулатура, ЖТ – жировая ткань, А – агранулоциты; в таблице перечислены микроРНК, ассоциированные с СД2 по результатам двух и более исследований; стрелками обозначено повышение (↑) либо понижение (↓) уровня экспрессии микроРНК в сравнении с контрольной группой.

способен формировать “гибридный” рецептор. Предполагается, что “гибридный” рецептор может обладать низким сродством с молекулой инсулина, что вносит вклад в развитие инсулинерезистентности при сниженной экспрессии miR-100, характерной для адипоцитов людей с СД2 [73].

Специфичные для  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы miR-7, miR-369, miR-487a, miR-655 и miR-656 транскрибируются с локуса 14q32. Выявлено, что у пациентов с СД2 их экспрессия значительно снижена по сравнению со здоровыми индивидами. Генами-мишениями этих микроРНК являются гены *IAPP* и *TP53INP1*, задействованные в апоптозе  $\beta$ -клеток [74]. Также для пациентов с СД2 характерна гиперэкспрессия miR-187 островковыми клетками поджелудочной железы. Было показано, что, подавляя трансляцию гена-мишени *HIPK3*, miR-187 угнетает индуцируемую глюкозой секрецию инсулина и пролиферацию  $\beta$ -клеток [75, 76]. В 2016 г. X. Hou с соавт. выявили целевой для miR-463-3р ген *ABCG4*, уровень экспрессии которого был обратно пропорционален таковому для miR-463-3р. Авторами было высказано предположение о возможном участии этого гена в индуцируемой глюкозой секреции инсулина, однако вопрос о механизме этого участия остается нерешенным [77].

Во многих исследованиях было проанализировано изменение профиля микроРНК в сыворотке и плазме крови. Так количество рассмотренных выше циркулирующих miR-29a, -34a, -126, -375

было изменено в сыворотке и плазме крови, miR-144 – в плазме (табл. 1).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в мире проведено большое количество исследований, посвященных изменению уровня микроРНК, ассоциированного с СД2, а также выявлены циркулирующие микроРНК, детекция которых возможна в сыворотке и плазме крови, что делает их перспективными маркерами для ранней диагностики СД2 (табл. 2). Однако на изменение уровня микроРНК влияет множество внешних факторов, таких как особенности клинического течения заболевания, наличие осложнений (диабетической нефропатии, ретинопатии) [78] и сопутствующих заболеваний. Немаловажное значение имеет этническая принадлежность пациента [79]. К тому же, зачастую экспрессия той или иной микроРНК нарушается в одинаковой степени при нескольких патологических состояниях, что затрудняет использование микроРНК как специфического диагностического маркера. Но, одновременно с этим, открываются новые возможности для поиска у представителей российской популяции микроРНК со стабильно измененной экспрессией, не зависящей от внешних факторов. Исследование микроРНК является актуальной проблемой, решение которой позволит глубже понять молекулярные механизмы патогенеза СД2, что, несомненно, станет важным

**Таблица 2.** Результаты исследований, посвященных изучению экспрессии микроРНК при СД2

Источник	Повышенный уровень экспрессии микроРНК	Пониженный уровень экспрессии микроРНК	Метод исследования	Ткань	Страна
[70]	miR-147, -181a, -197	miR-17-5p, -27a, -30e, -132, -134, -140, -155, -210	Микрочипы	ЖТ	Германия
[80]	miR-125b, -199a-5p, -221, -1229	miR-30a, -130b, -484, -K12-7	Микрочипы + + ОТ-ПЦР РВ	ЖТ	Испания
[73]	—	miR-125b, -181a, -210, -378	Микрочипы + + ОТ-ПЦР РВ	ЖТ	Сингапур
[74]	miR-187, -224, -589	miR-7, -369, -487a, -655, -656	ОТ-ПЦР РВ	КПЖ	США
[75]	miR-187, -345	—	То же	КПЖ	США, Великобритания
[81]	miR-124a	—	»	КПЖ	Италия
[77]	miRNA-463-3p	—	»	КПЖ	Китай
[82]	—	miR-146a	»	А	Индия
[26]	—	miR-21, -27a, -27b, <b>-126</b> , -130a	Микрочипы + + ОТ-ПЦР РВ	А	Китай
[83]	—	miR-155, -146a	ОТ-ПЦР РВ	А	Мексика
[84]	miR-34c-5p, -576-3p	—	Микрочипы + + ОТ-ПЦР РВ	А	Германия, Эквадор
[85]	—	miR-146a	ОТ-ПЦР РВ	А	Италия
[86]	—	miR-155	То же	А	Иран
[87]	—	miR-223-3p	»	А	Китай
[88]	miR-18a	miR-34c	»	А	Китай
[53]	<b>miR-34a, -125b</b>	—	»	А	Китай
[89]	miR-21	—	»	А	Иран
[61]	miR-144-3p, 20a-5p, 188-3p	miR-548k	»	А	Франция
[90]	—	miR-181b, -126-5p	»	А	Испания
[28]	miR-28-3p	miR-20b, -21, -24, <b>-15a, -126</b> , -191, -197, -223, -320, -486	Микрочипы + + ОТ-ПЦР РВ	ПК	Италия
[91]	miRNA-146a	—	ОТ-ПЦР РВ	ПК	Китай
[92]	—	miR-223, -146a	То же	ПК	Китай
[9]	<b>miR-375</b>	—	»	ПК	Китай
[93]	miR-326	let-7a, -7f	Микрочипы + + ОТ-ПЦР РВ	ПК	Германия
[58]	<b>miR-144, -486-5p, -150</b>	—	ОТ-ПЦР РВ	ПК	Швеция, Ирак
[10]	<b>miR-375</b>	—	То же	ПК	Китай
[94]	miR-199	—	»	ПК	Китай
[29]	miR-140-5p, -142-3p, -222	miR-423-5p, -125b, -192, -195, -130b, -532-5p, <b>-126</b>	»	ПК	Испания

Таблица 2. Продолжение

Источник	Повышенный уровень экспрессии микроРНК	Пониженный уровень экспрессии микроРНК	Метод исследования	Ткань	Страна
[95]	—	miR-185	ОТ-ПЦР РВ	ПК	Китай
[96]	—	miR-126-3p, -21-5p	То же	ПК	Италия
[97]	miR-572	miR-1249, -320b, -6069	Микрочипы + + ОТ-ПЦР РВ	ПК	Китай
[49]	miR-21, -30d, <b>-34a</b> , -148a	—	ОТ-ПЦР РВ	ПК	США
[30]	—	<b>miR-126</b> , -26a	То же	ПК	Германия
[98]	miR-148a-3p	miR-222-3p, -342-3p	»	ПК	Италия
[99]	—	miR-126-3p	»	ПК	Италия
[50]	miR-32, <b>-34a</b> , -136, <b>-144</b> , -193b	let-7c, -7d, -7e, -7f, miR-485-3p	»	ПК	Новая Зеландия
[32]	—	<b>miR-126</b>	»	ПК	Китай
[100]	miR-29c	—	Микрочипы + + ОТ-ПЦР РВ	ПК	Китай
[101]	—	miR-146a	ОТ-ПЦР РВ	ПК	Иран
[32]	miR-210	<b>miR-126</b>	То же	ПК	Египет
[51]	<b>miR-34a</b>	—	»	ПК	Китай
[102]	<b>miR-150</b> , -miR-30a-5p	<b>miR-15a</b> , <b>-375</b>	»	ПК	Испания
[60]	let-7b, <b>miR-144</b> , <b>-29a</b>	miR-142	»	ПК	Китай
[103]	miR-30d	—	»	ПК	Индия
[104]	miR-21	—	»	ПК	Италия
[105]	miR-103a	—	»	ПК	Китай
[106]	let-7f-5p, miR-7-5p, -15b-5p, -320c, -205-5p, -335-5p	let-7i-5p	»	ПК	США
[107]	—	miR-30c	»	ПК	Египет
[108]	—	miR-122-5p, -192-5p, -483-5p, -885-5p, -99a-5p, -339-5p, -146a-5p	NGS (Illumina) + + ОТ-ПЦР РВ	ПК	Дания
[59]	<b>miR-144</b>	miR-223	ОТ-ПЦР РВ	ПК	Китай
[69]	—	miR-1, -133a	То же	ППМ	Франция
[26]	miR-106b, -138-1, -142-3p, -142-5p, -143, <b>-144</b> , -15b, -181a-2-185, -193a-5p, -30b, -30c-2, -32, -371-5p, -451, -503, -518c, -589, -597, -600, -634, -658, -665, -668, 765, -921, -923, -93, -937	miR-100, -10a, -10b, <b>-126</b> , -128, -133a, -152, -154, <b>-15a</b> , -190, -196a, -199a-3p, -199a-5p, -208a, -27b, -30e, -331-3p, -342-3p, -362-3p, -374a, -374b, -378, -442a, -423-3p, -424, -455-5p, -519d, -768-3p, -768-5p, -801, -95, -98, -99a	Микрочипы	ППМ	Дания

Таблица 2. Продолжение

Источник	Повышенный уровень экспрессии микроРНК	Пониженный уровень экспрессии микроРНК	Метод исследования	Ткань	Страна
[68]	—	miR-194	Микрочипы + + ОТ-ПЦР РВ	ППМ	Австралия
[109]	miRNA-133b-3, -206, -27a-3p	—	ОТ-ПЦР РВ	ППМ	Нидерланды
[47]	<b>miR-34a</b>	—	То же	СК	Китай
[11]	miR-9, <b>-29a</b> , -30d, <b>-34a</b> , -124a, -146a, <b>-375</b>		»	СК	Китай
[110]	miR-181a	—	»	СК	Китай
[12]	<b>miR-29a, -375</b>	—	КФ-ПЦР РВ	СК	Китай
[111]	—	miR-503	ОТ-ПЦР РВ	СК	Испания
[112]	—	miR-146a	То же	СК	Эквадор
[113]	—	miR-18a	»	СК	Китай
[114]	—	miR23a, -let-7i, -486, -96, -186, -191, -192, -146a	»	СК	Китай
[33]	—	<b>miR-126</b>	»	СК	Китай
[13]	miR-101, <b>-375</b> , -802	—	»	СК	Япония
[115]	miR-9, -370	—	»	СК	Финляндия
[116]	—	miR-593	»	СК	Китай
[117]	miR-130b-3p, -374a-5p	—	»	СК	Индия
[118]	miR-451a, -4534	miR-320d, -3960, -572	Микрочипы + + ОТ-ПЦР РВ	СК	Китай
[119]	—	miR-574-3p, -146a	ОТ-ПЦР РВ	СК	Эквадор
[120]	miR-661, -571, -770-5p, -892b, -1303	—	То же	СК	Китай
[34]	—	<b>miR-126</b>	»	СК	Египет
[121]	miR-221, -222	—	»	СК	Китай
[48]	miR-21, -24-1, <b>-34a</b> , -148a, -27a, -146a, -223, -326	—	»	СК	США
[57]	miR-455-5p, -454-3p, -144-3p, -96-5p	miR-409-3p, -665, -766-3p	»	СК	Китай
[122]	miR-486, -146b, -15b	—	»	СК	Китай
[123]	miR-532-3p, -20b-5p, -150-5p	miR-502-3p, -363-3p, -30d-5p	»	СК	Швеция
[78]	miR-99b, -122	miR-486	Микрочипы + + ОТ-ПЦР РВ	СК	Китай
[124]	—	miR-20b	ОТ-ПЦР РВ	СК	Египет
[125]	miR-122	—	То же	СК	Италия
[126]	miR-543	—	»	СК	Китай
[7]	<b>miR-375</b>	—	»	ТПЖ	Китай

**Таблица 2.** Окончание

Источник	Повышенный уровень экспрессии микроРНК	Пониженный уровень экспрессии микроРНК	Метод исследования	Ткань	Страна
[127]	—	miR-103b	ОТ-ПЦР РВ	Т	Китай
[53]	<b>miR-144, -150, -192, -29a, -320</b>	miR-146a, -182, -30d	Микрочипы + + ОТ-ПЦР РВ	ЦК	Испания
[8]	miR-27a, <b>-150, -192, -320a, -375</b>	miR-17, -92a, -130a, -195, -197, -509-5p, -652	Микрочипы + + ОТ-ПЦР РВ	ЦК	Сингапур
[128]	let-7a	—	ОТ-ПЦР РВ	ЦК	Китай
[129]	—	miR-130a, -10b, -143	То же	ЦК	Китай
[130]	—	<b>miR-15a</b>	»	ЦК	Бахрейн
[27]	—	<b>miR-126</b>	»	ЦК	Бахрейн
[130]	miR-147	—	»	ЦК	Пакистан
[132]	miR-210	—	»	ЦК	Китай
[133]	—	miR-126-p, -181b	»	ЦК	Иран

Примечание. ЖТ – жировая ткань, КПЖ – клетки островков поджелудочной железы, А – агранулоциты, ПК – плазма крови, ППМ – поперечнополосатая мускулатура, СК – сыворотка крови, ТПЖ – ткань поджелудочной железы, Т – тромбоциты, ЦК – цельная кровь, ОТ-ПЦР РВ – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени, КФ-ПЦР РВ – количественная флуоресцентная ПЦР в реальном времени, NGS (next generation sequencing) – секвенирование следующего поколения; полужирным шрифтом выделены микроРНК, ассоциированные с СД2 по результатам четырех и более исследований.

шагом на пути к разработке персонифицированного подхода к диагностике и терапии пациентов.

Работа выполнена в рамках темы прикладных научных исследований (ПНИ № АААА-А20-120041390028-0).

Настоящая статья не содержит исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Всемирная организация здравоохранения. Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes] // Женева. 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Esteller M.* Non-coding RNAs in human disease // Nat. Rev. Genet. 2011. V. 12. № 12. P. 861–874.  
<https://doi.org/10.1038/nrg3074>
- Lu T.X., Rothenberg M.E.* MicroRNA // J. Allergy Clin. Immunol. 2018. V. 141. № 4. P. 1202–1207.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.034>
- O'Brien J., Hayder H., Zayed Y. et al.* Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation // Front. Endocrinol. 2018.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- He Y., Ding Y., Liang B. et al.* A systematic study of dysregulated microRNA in type 2 diabetes mellitus // Int. J. Mol. Sci. 2017. V. 18. № 3. pii. E456.  
<https://doi.org/10.3390/ijms18030456>
- Poy M.N., Eliasson L., Krutzfeldt J. et al.* A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion // Nature. 2004. V. 432. № 7014. P. 226–230.
- Zhao H., Guan J., Lee H.M. et al.* Up-regulated pancreatic tissue microRNA-375 associates with human type 2 diabetes through beta-cell deficit and islet amyloid deposition // Pancreas. 2010. V. 39. № 6. P. 843–846.  
<https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181d12613>
- Karolina D.S., Tavintharan S., Armugam A. et al.* Circulating miRNA profiles in patients with metabolic syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. V. 97. № 12. E2271–6.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2012-1996>
- Sun K., Chang X., Yin L. et al.* Expression and DNA methylation status of microRNA-375 in patients with type 2 diabetes mellitus // Mol. Med. Rep. 2014. V. 9. № 3. P. 967–972.  
<https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1872>
- Wang X., Chang X., Li J. et al.* DNA methylation of microRNA-375 in impaired glucose tolerance // Exp. Ther. Med. 2014. V. 8. № 3. P. 775–780.  
<https://doi.org/10.3892/etm.2014.1816>
- Kong L., Zhu J., Han W. et al.* Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: A clinical study // Acta Diabetol. 2011. V. 48. № 1. P. 61–69.  
<https://doi.org/10.1007/s00592-010-0226-0>

12. Liang G., Song Y., Shao D. et al. The change of serum miR-375 and miR-29a and their correlation with glycemic control and lipid profile in patients with newly diagnosed type 2 diabetes // Chinese J. Lab. Diagnosis. 2013. № 17. P. 475–478.
13. Higuchi C., Nakatsuka A., Eguchi J. et al. Identification of circulating miR-101, miR-375 and miR-802 as biomarkers for type 2 diabetes // Metabolism. 2015. V. 64. № 4. P. 489–497.  
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.12.003>
14. Kloosterman W.P., Lagendijk A.K., Ketting R.F. et al. Targeted inhibition of miRNA maturation with morpholinos reveals a role for miR-375 in pancreatic islet development // PLoS Biol. 2007. V. 5. № 8. e203.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050203>
15. Keller D.M., McWeeney S., Arsenlis A. et al. Characterization of pancreatic transcription factor Pdx-1 binding sites using promoter microarray and serial analysis of chromatin occupancy // J. Biol. Chem. 2007. V. 282. № 44. P. 32084–32092.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M700899200>
16. Li Y., Xu X., Liang Y. et al. miR-375 enhances palmitate-induced lipoapoptosis in insulin-secreting NIT-1 cells by repressing myotrophin (V1) protein expression // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2010. V. 3. № 3. P. 254–264.
17. Ouamari A.E., Baroukh N., Martens G.A. et al. miR-375 targets 3' phosphoinositide-dependent protein kinase-1 and regulates glucose-induced biological responses in pancreatic b-cells // Diabetes. 2008. V. 57. № 10. P. 2708–2717.  
<https://doi.org/10.2337/db07-1614>
18. Agarwal V., Bell G.W., Nam J., Bartel D.P. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs // eLife. 2015. № 4. e05005.  
<https://doi.org/10.7554/eLife.05005>
19. Scheepers A., Joost H., Schürmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function // J. Parenter. Enteral Nutr. 2004. V. 28. № 5. P. 364–371.  
<https://doi.org/10.1177/0148607104028005364>
20. Wang S., Aurora A.B., Johnson B.A. et al. An endothelial-specific microRNA governs vascular integrity and angiogenesis // Dev. Cell. 2008. V. 15. № 2. P. 261–271.  
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.07.002>
21. Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis // Nature. 2011. V. 473. № 7347. P. 298–307.  
<https://doi.org/10.1038/nature10144>
22. Wang L., Lee A.Y.W., Wigg J.P. et al. miR-126 regulation of angiogenesis in age-related macular degeneration in CNV mouse model // Int. J. Mol. Sci. 2016. V. 17. № 6. P. 1–16.  
<https://doi.org/10.3390/ijms17060895>
23. Schober A., Nazari-Jahantigh M., Wei Y. et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1 // Nat. Med. 2014. V. 20. № 4. 368–376.  
<https://doi.org/10.1038/nm.3487>
24. Rodríguez P., Higuera M.A., González-Rajal A. et al. The non-canonical NOTCH ligand DLK1 exhibits a novel vascular role as a strong inhibitor of angiogenesis // Cardiovasc. Res. 2012. V. 93. № 2. P. 232–241.  
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvr296>
25. Meng S., Cao J.T., Zhang B. et al. Downregulation of microRNA-126 in endothelial progenitor cells from diabetes patients, impairs their functional properties, via target gene Spred-1 // J. Mol. Cell Cardiol. 2012. V. 53. № 1. P. 64–72.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2012.04.003>
26. Gallagher I.J., Scheele C., Keller P. et al. Integration of microRNA changes in vivo identifies novel molecular features of muscle insulin resistance in type 2 diabetes // Genome Med. 2010. V. 2. № 2. P. 1–18.  
<https://doi.org/10.1186/gm130>
27. Al-Kafaji G., Al-Mahroos G., Abdulla Al-Muhtares H. et al. Circulating endothelium-enriched microRNA-126 as a potential biomarker for coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus patients // Biomarkers. 2017. V. 22. № 3–4. P. 268–278.  
<https://doi.org/10.1080/1354750X.2016.1204004>
28. Zampetaki A., Kiechl S., Drozdov I. et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes // Circ. Res. 2010. V. 107. № 6. P. 810–817.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.226357>
29. Ortega F.J., Mercader J.M., Moreno-Navarrete J.M. et al. Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization // Diabetes Care. 2014. V. 37. № 5. P. 1375–1383.  
<https://doi.org/10.2337/dc13-1847>
30. Jansen F., Wang H., Przybilla D. et al. Vascular endothelial microparticles-incorporated microRNAs are altered in patients with diabetes mellitus // Cardiovasc. Diabetol. 2016. V. 15. № 49. P. 1–10.  
<https://doi.org/10.1186/s12933-016-0367-8>
31. Zhang J., Sun X.J., Chen J. et al. Increasing the miR-126 expression in the peripheral blood of patients with diabetic foot ulcers treated with maggot debridement therapy // J. Diabetes Complications. 2017. V. 31. № 1. P. 241–244.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.07.026>
32. Amr K.S., Abdelmawgoud H., Ali Z.Y. et al. Potential value of circulating microRNA-126 and microRNA-210 as biomarkers for type 2 diabetes with coronary artery disease // Br. J. Biomed. Sci. 2018. V. 75. № 2. P. 82–87.  
<https://doi.org/10.1080/09674845.2017.1402404>
33. Liu Y., Gao G., Yang C. et al. The role of circulating microRNA-126 (miR-126): a novel biomarker for screening prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus // Int. J. Mol. Sci. 2014. V. 15. № 6. P. 10567–10577.  
<https://doi.org/10.3390/ijms150610567>
34. Rezk N.A., Sabbah N.A., Saad M.S. Role of microRNA 126 in screening, diagnosis, and prognosis of diabetic patients in Egypt // IUBMB Life. 2016. V. 68. № 6. P. 452–458.  
<https://doi.org/10.1002/iub.1502>
35. Duan Y., Zou J., Mao J. et al. Plasma miR-126 expression correlates with risk and severity of psoriasis and its high level at baseline predicts worse response to Tripterygium wilfordii Hook F in combination with acitretin //

- Biomed. Pharmacother. 2019. V. 115. P. 1–7.  
<https://doi.org/10.1016/j.bioph.2019.108761>
36. Ebrahimi F., Gopalan V., Smith R.A. et al. miR-126 in human cancers: clinical roles and current perspectives // Exp. Mol. Pathol. 2014. V. 96. № 1. P. 98–107.  
<https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2013.12.004>
  37. Wen Q., Zhao J., Bai L. et al. miR-126 inhibits papillary thyroid carcinoma growth by targeting LRP6 // Oncol. Rep. 2015. V. 34. № 4. P. 2202–2210.  
<https://doi.org/10.3892/or.2015.4165>
  38. Fichtlscherer S., De Rosa S., Fox H. et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease // Cire. Res. 2010. V. 107. № 5. P. 677–684.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.215566>
  39. Wang X., Lian Y., Wen X. et al. Expression of miR-126 and its potential function in coronary artery disease // Afr. Health Sci. 2017. V. 17. № 2. P. 474–480.  
<https://doi.org/10.4314/ahs.v17i2.22>
  40. Liu R., Liu C.M., Cui L.L. et al. Expression and significance of MiR-126 and VEGF in proliferative diabetic retinopathy // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2019. V. 23. № 15. P. 6387–6393.  
[https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201908\\_18518](https://doi.org/10.26355/eurrev_201908_18518)
  41. Cheng F., Lu L., Wang H. et al. Expression and significance of miR-126 and miR-145 in infertility due to endometriosis // J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2019. V. 29. № 6. P. 585–587.  
<https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.06.585>
  42. Pan X., Hou R., Ma A. et al. Atorvastatin upregulates the expression of miR-126 in apolipoprotein E-knockout mice with carotid atherosclerotic plaque // Cell. Mol. Neurobiol. 2017. V. 37. № 1. P. 29–36.  
<https://doi.org/10.1007/s10571-016-0331-x>
  43. Bommer G.T., Gerin I., Feng Y. et al. p53-Mediated activation of miRNA34 candidate tumor-suppressor genes // Curr. Biol. 2007. V. 17. № 15. P. 1298–1307.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.06.068>
  44. Raver-Shapira N., Marciano E., Meiri E. et al. Transcriptional activation of miR-34a contributes to p53-mediated apoptosis // Mol. Cell. 2007. V. 26. № 5. P. 731–743.  
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.05.017>
  45. He L., He X., Lim L. P. et al. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network // Nature. 2007. V. 447. № 7148. P. 1130–1134.  
<https://doi.org/10.1038/nature05939>
  46. Lovis P., Roggeli E., Laybutt D.R. et al. Alterations in microRNA expression contribute to fatty acid-induced pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction // Diabetes. 2008. V. 57. № 10. P. 2728–2736.  
<https://doi.org/10.2337/db07-1252>
  47. Kong L., Han W., Jiang X. et al. Expression and clinical significance of peripheral miR-34a during the onset of type 2 diabetes // J. Shandong University (Health Sciences). 2010. V. 48. № 10. P. 1–3.  
<https://doi.org/10.1007/s00592-010-0226-0>
  48. Nunez Lopez Y.O., Garufi G., Seyhan A.A. Altered levels of circulating cytokines and microRNAs in lean and obese individuals with prediabetes and type 2 diabetes // Mol. Biosyst. 2016. V. 3. № 1. P. 106–121.  
<https://doi.org/10.1039/c6mb00596a>
  49. Seyhan A.A., Nunez Lopez Y.O., Xie H. et al. Pancreas-enriched miRNAs are altered in the circulation of subjects with diabetes: a pilot cross-sectional study // Sci. Rep. 2016. V. 6. P. 1–15.  
<https://doi.org/10.1038/srep31479>
  50. Jones A., Danielson K.M., Benton M.C. et al. miRNA signatures of insulin resistance in obesity // Obesity (Silver Spring). 2017. V. 25. № 10. P. 1734–1744.  
<https://doi.org/10.1002/oby.21950>
  51. Sun Y., Peng R., Li A. Sequence variation in microRNA-34a is associated with diabetes mellitus susceptibility in a southwest Chinese Han population // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2018. V. 11. № 3. P. 1637–1644.
  52. Shen Y., Xu H., Pan X. et al. miR-34a and miR-125b are upregulated in peripheral blood mononuclear cells from patients with type 2 diabetes mellitus // Exp. Ther. Med. 2017. V. 14. № 6. P. 5589–5596.  
<https://doi.org/10.3892/etm.2017.5254>
  53. Karolina D.S., Armugam A., Tavintharan S. et al. MicroRNA 144 impairs insulin signaling by inhibiting the expression of insulin receptor substrate 1 in type 2 diabetes mellitus // PLoS One. 2011. V. 6. № 8. e22839.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022839>
  54. Coppers K.D., White M.F. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2 // Diabetologia. 2012. V. 55. № 10. P. 2565–2582.  
<https://doi.org/10.1007/s00125-012-2644-8>
  55. Thong F.S., Dugani C.B., Klip A. Turning signals on and off: GLUT4 traffic in the insulin-signaling highway // Physiology (Bethesda). 2005. V. 20. P. 271–284.  
<https://doi.org/10.1152/physiol.00017.2005>
  56. Shen L., Li Q., Wang J. et al. miR-144-3p promotes adipogenesis through releasing C/EBP $\alpha$  from Klf3 and CtBP2 // Front. Genet. 2018. V. 9. P. 1–11.  
<https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00677>
  57. Yang Z.M., Chen L.H., Hong M. Serum microRNA profiling and bioinformatics analysis of patients with type 2 diabetes mellitus in a Chinese population // Mol. Med. Rep. 2017. V. 15. № 4. P. 2143–2153.  
<https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6239>
  58. Wang X., Sundquist J., Zöller B. et al. Determination of 14 circulating microRNAs in Swedes and Iraqis with and without diabetes mellitus type 2 // PLoS One. 2014. V. 9. № 1. e86792.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086792>
  59. Yang S., Zhao J., Chen Y. et al. Biomarkers associated with ischemic stroke in diabetes mellitus patients // Cardiovasc. Toxicol. 2016. V. 16. № 3. P. 213–222.  
<https://doi.org/10.1007/s12012-015-9329-8>
  60. Liang Y.Z., Dong J., Zhang J. et al. Identification of neuroendocrine stress response-related circulating microRNAs as biomarkers for type 2 diabetes mellitus and insulin resistance // Front. Endocrinol (Lausanne). 2018. V. 28. № 9. P. 1–11.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00132>
  61. Lareyre F., Clément M., Moratal C. et al. Differential micro-RNA expression in diabetic patients with abdominal aortic aneurysm // Biochimie. 2019. V. 162. P. 1–7.  
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.03.012>

62. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом // Москва. 2013. 43 с.
63. Chen B., Luo L., Wei X. et al. Altered plasma miR-144 as a novel biomarker for coronary artery disease // Ann. Clin. Lab. Sci. 2018. V. 48. № 4. P. 440–445.
64. Slusarza A., Pulakat L. The two faces of miR-29 // Cardiovasc. Med. (Hagerstown). 2015. V. 16. № 7. P. 480–490.  
<https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000246>
65. Yang W.M., Jeong H.J., Park S.Y. et al. Induction of miR-29a by saturated fatty acids impairs insulin signaling and glucose uptake through translational repression of IRS-1 in myocytes // FEBS Lett. 2014. V. 588. № 13. P. 2170–2176.  
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.05.011>
66. Майоров А.Ю. Инсулинерезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 35–43.
67. Funaki M., Randhawa P., Janmey P.A. Separation of insulin signaling into distinct GLUT4 translocation and activation steps // Mol Cell Biol. 2004. V. 24. № 17. P. 7567–7577.  
<https://doi.org/10.1128/MCB.24.17.7567-7577.2004>
68. Latouche C., Natoli A., Reddy-Luthmoodoo M. et al. MicroRNA-194 modulates glucose metabolism and its skeletal muscle expression is reduced in diabetes // PLoS One. 2016. V. 11. № 5. e0155108.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155108>
69. Granjon A., Gustin M.P., Rieusset J. et al. The microRNA signature in response to insulin reveals its implication in the transcriptional action of insulin in human skeletal muscle and the role of a sterol regulatory element-binding protein-1c/myocyte enhancer factor 2C pathway // Diabetes. 2009. V. 58. № 11. P. 2555–2564.  
<https://doi.org/10.2337/db09-0165>
70. Klöting N., Berthold S., Kovacs P. et al. MicroRNA expression in human omental and subcutaneous adipose tissue // PLoS One. 2009. V. 4. № 3. e4699.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004699>
71. Altarejos J.Y., Montminy M. CREB and the CRTC co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2011. V. 12. № 3. P. 141–151.  
<https://doi.org/10.1038/nrm3072>
72. Cho I., Jung M., Kwon K. et al. Deregulation of CREB signaling pathway induced by chronic hyperglycemia downregulates neuroD transcription // PLoS One. 2012. V. 7. № 4. e34860.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034860>
73. Pek S.L., Sum C.F., Lin M.X. et al. Circulating and visceral adipose miR-100 is down-regulated in patients with obesity and type 2 diabetes // Mol. Cell. Endocrinol. 2016. V. 427. P. 112–123.  
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.03.010>
74. Kameswaran V., Bramswig N.C., McKenna L.B. et al. Epigenetic regulation of the DLK1-MEG3 microRNA cluster in human type 2 diabetic islets // Cell. Metab. 2014. V. 19. № 1. P. 135–145.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.11.016>
75. Shojima N., Hara K., Fujita H. et al. Depletion of homeodomain-interacting protein kinase 3 impairs insulin secretion and glucose tolerance in mice // Diabetologia. 2012. V. 55. № 12. P. 3318–3330.  
<https://doi.org/10.1007/s00125-012-2711-1>
76. Locke J.M., da Silva X.G., Dawe H.R. et al. Increased expression of miR-187 in human islets from individuals with type 2 diabetes is associated with reduced glucose-stimulated insulin secretion // Diabetologia. 2014. V. 57. № 1. P. 122–128.  
<https://doi.org/10.1007/s00125-013-3089-4>
77. Hou X., Wu W., Yin B. et al. MicroRNA-463-3p/ABCG4: A new axis in glucose-stimulated insulin secretion // Obesity (Silver Spring). 2016. V. 24. № 11. P. 2368–2376.  
<https://doi.org/10.1002/oby.21655>
78. Shaker O.G., Abdelaaleem O.O., Mahmoud R.H. et al. Diagnostic and prognostic role of serum miR-20b, miR-17-3p, HOTAIR, and MALAT1 in diabetic retinopathy // IUBMB Life. 2019. V. 71. № 3. P. 310–320.  
<https://doi.org/10.1002/iub.1970>
79. Chang X., Li S., Li J. et al. Ethnic differences in microRNA-375 expression level and DNA methylation status in type 2 diabetes of Han and Kazak populations // J. Diabetes Research. 2014.  
<https://doi.org/10.1155/2014/761938>
80. Ortega F.J., Moreno-Navarrete J.M., Pardo G. et al. MiRNA expression profile of human subcutaneous adipose and during adipocyte differentiation // PLoS One. 2010. V. 5. № 2. e9022.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009022>
81. Sebastiani G., Po A., Miele E. et al. MicroRNA-124a is hyperexpressed in type 2 diabetic human pancreatic islets and negatively regulates insulin secretion // Acta Diabetol. 2015. V. 52. № 3. P. 523–530.  
<https://doi.org/10.1007/s00592-014-0675-y>
82. Balasubramanyam M., Aravind S., Gokulakrishnan K. et al. Impaired miR-146a expression links subclinical inflammation and insulin resistance in type 2 diabetes // Mol. Cell. Biochem. 2011. V. 351. № 1–2. P. 197–205.  
<https://doi.org/10.1007/s11010-011-0727-3>
83. Corral-Fernández N.E., Salgado-Bustamante M., Martínez-Leija M.E. et al. Dysregulated miR-155 expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with type 2 diabetes // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2013. V. 121. № 6. P. 347–353.  
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1341516>
84. Baldeón R.L., Weigelt K., de Wit H. et al. Type 2 diabetes monocyte microRNA and mRNA expression: Dyslipidemia associates with increased differentiation-related genes but not inflammatory activation // PLoS One. 2015. V. 10. № 6. e0129421.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129421>
85. Lenin R., Sankaramoorthy A., Mohan V. et al. Altered immunometabolism at the interface of increased endoplasmic reticulum (ER) stress in patients with type 2 diabetes // J. Leukoc. Biol. 2015. V. 9. № 4. P. 615–622.  
<https://doi.org/10.1189/jlb.3A1214-609R>
86. Mazloom H., Alizadeh S., Pasalar P. et al. Downregulated microRNA-155 expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetic patients is not correlated with increased inflammatory cytokine production // Cytokine. 2015. V. 76. № 2. P. 403–408.  
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.07.007>

87. Long Y., Zhan Q., Yuan M. et al. The expression of microRNA-223 and FAM5C in cerebral infarction patients with diabetes mellitus // *Cardiovasc. Toxicol.* 2017. V. 17. № 1. P. 42–48.  
<https://doi.org/10.1007/s12012-015-9354-7>
88. Wang S.S., Li Y.Q., Liang Y.Z. et al. Expression of miR-18a and miR-34c in circulating monocytes associated with vulnerability to type 2 diabetes mellitus and insulin resistance // *J. Cell. Mol. Med.* 2017. V. 21. № 12. P. 3372–3380.  
<https://doi.org/10.1111/jcmm.13240>
89. Andoorfar S., Hosseini Tafreshi S.A., Rezvani Z. Assessment of the expression level of miRNA molecules using a semi-quantitative RT-PCR approach // *Mol. Biol. Rep.* 2019. V. 46. № 5. P. 5057–5062.  
<https://doi.org/10.1007/s11033-019-04959-5>
90. Dehghani M.R., AghaeiZarch S.M., Vahidi Mehrjardi M.Y. et al. Evaluation of miR-181b and miR-126-5p expression levels in T2DM patients compared to healthy individuals: Relationship with NF-κB gene expression // *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 2020. Pii: S2530-0164(19). P. 30252–30256.  
<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.09.009>
91. Rong Y., Bao W., Shan Z. et al. Increased microRNA-146a levels in plasma of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 9. e73272.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073272>
92. Duan X., Zhan Q., Song B. et al. Detection of platelet microRNA expression in patients with diabetes mellitus with or without ischemic stroke // *J. Diabetes Complications.* 2014. V. 28. № 5. P. 705–710.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.04.012>
93. Santovito D., De Nardis V., Marcantonio P. et al. Plasma exosome microRNA profiling unravels a new potential modulator of adiponectin pathway in diabetes: Effect of glycemic control // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. V. 99. № 9. P. 1681–1685.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2013-3843>
94. Yan S.T., Li C.L., Tian H. et al. MiR-199a is overexpressed in plasma of type 2 diabetes patients which contributes to type 2 diabetes by targeting GLUT4 // *Mol. Cell. Biochem.* 2014. V. 397. № 1–2. P. 45–51.  
<https://doi.org/10.1007/s11010-014-2170-8>
95. Bao L., Fu X., Si M. et al. MicroRNA-185 targets SOCS3 to inhibit beta-cell dysfunction in diabetes // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 2. e0116067.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116067>
96. Olivier F., Spazzafumo L., Bonafè M. et al. MiR-21-5p and miR-126a-3p levels in plasma and circulating angiogenic cells: Relationship with type 2 diabetes complications // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 34. P. 35372–35382.  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.6164>
97. Yan S., Wang T., Huang S. et al. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes // *Acta. Diabetol.* 2016. V. 53. № 5. P. 693–702.  
<https://doi.org/10.1007/s00592-016-0837-1>
98. de Candia P., Spinetti G., Specchia C. et al. A unique plasma microRNA profile defines type 2 diabetes progression // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 12. e0188980.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188980>
99. Giannella A., Radu C.M., Franco L. et al. Circulating levels and characterization of microparticles in patients with different degrees of glucose tolerance // *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. V. 16. № 1. P. 118.  
<https://doi.org/10.1186/s12933-017-0600-0>
100. Guo J., Li J., Zhao J. et al. MiRNA-29c regulates the expression of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy by targeting tristetraprolin // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 1–13.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-01027-5>
101. Alipoor B., Ghaedi H., Meshkani R. et al. The rs2910164 variant is associated with reduced miR-146a expression but not cytokine levels in patients with type 2 diabetes // *J. Endocrinol. Invest.* 2018. V. 41. № 5. P. 557–566.  
<https://doi.org/10.1007/s40618-017-0766-z>
102. Jiménez-Lucena R., Camargo A., Alcalá-Díaz J.F. et al. A plasma circulating miRNAs profile predicts type 2 diabetes mellitus and prediabetes: From the CORDIOPREV study // *Exp. Mol. Med.* 2018. V. 50. № 12. P. 1–12.  
<https://doi.org/10.1038/s12276-018-0194-y>
103. Sucharita S., Ashwini V., Prabhu J.S. et al. The role of circulating microRNA in the regulation of beta cell function and insulin resistance among Indians with type 2 diabetes // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018. V. 22. № 6. P. 770–773.  
[https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_162\\_18](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_162_18)
104. La Sala L., Mrakic-Sposta S., Tagliabue E. et al. Circulating microRNA-21 is an early predictor of ROS-mediated damage in subjects with high risk of developing diabetes and in drug-naïve T2D // *Cardiovasc. Diabetol.* 2019. V. 18. № 1. P. 1–12.  
<https://doi.org/10.1186/s12933-019-0824-2>
105. Luo M., Xu C., Luo Y. et al. Circulating miR-103 family as potential biomarkers for type 2 diabetes through targeting CAV-1 and SFRP4 // *Acta. Diabetol.* 2020. V. 57. № 3. P. 309–322.  
<https://doi.org/10.1007/s00592-019-01430-6>
106. Atkin S.L., Ramachandran V., Yousri N.A. et al. Changes in blood microRNA expression and early metabolic responsiveness 21 days following bariatric surgery // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. V. 9.  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00773>
107. Luo M., Wang G., Xu C. et al. Circulating miR-30c as a predictive biomarker of type 2 diabetes mellitus with coronary heart disease by regulating PAI-1/VN interactions // *Life Sci.* 2019. V. 239.  
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117092>
108. Ghai V., Kim T.K., Etheridge A. et al. Extracellular vesicle encapsulated microRNAs in patients with type 2 diabetes are affected by metformin treatment // *J. Clin. Med.* 2019. V. 8. № 5. Pii: E617.  
<https://doi.org/10.3390/jcm8050617>
109. Dahlmans D., Houzelle A., Jørgensen J.A. et al. Evaluation of muscle microRNA expression in relation to human peripheral insulin sensitivity: A cross-sectional study in metabolically distinct subject groups // *Front. Physiol.* 2017. V. 8. P. 1–10.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00711>
110. Zhou B., Li C., Qi W. et al. Downregulation of miR-181a upregulates sirtuin-1 (SIRT1) and improves hepatic insulin sensitivity // *Diabetologia.* 2012. V. 55. № 7.

- P. 2032–2043.  
<https://doi.org/10.1007/s00125-012-2539-8>
111. *Pescador N., Pérez-Barba M., Ibarra J.M. et al.* Serum circulating microRNA profiling for identification of potential type 2 diabetes and obesity biomarkers // PLoS One. 2013. V. 8. № 10. e77251.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077251>
112. *Baldeón R.L., Weigelt K., de Wit H. et al.* Decreased serum level of miR-146a as sign of chronic inflammation in type 2 diabetic patients // PLoS One. 2014. V. 9. № 12. e115209.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115209>
113. *Mao G., Liu L.* MicroRNA-18a is a genetic marker for the early diagnosis of cerebral injury induced by type 2 diabetes // Exp. Ther. Med. 2014. V. 8. № 6. P. 1901–1905.  
<https://doi.org/10.3892/etm.2014.1996>
114. *Yang Z., Chen H., Si H. et al.* Serum miR-23a, a potential biomarker for diagnosis of pre-diabetes and type 2 diabetes // Acta Diabetol. 2014. V. 51. № 5. P. 823–831.  
<https://doi.org/10.1007/s00592-014-0617-8>
115. *Motawae T.M., Ismail M.F., Shabayek M.I.* MicroRNAs 9 and 370 association with biochemical markers in T2D and CAD complication of T2D // PLoS One. 2015. V. 10. № 5. e0126957.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126957>
116. *Wu L., Dai X., Zhan J. et al.* Profiling peripheral microRNAs in obesity and type 2 diabetes mellitus // APMIS. 2015. V. 123. № 7. P. 580–585.  
<https://doi.org/10.1111/apm.12389>
117. *Prabu P., Rome S., Sathishkumar C. et al.* Circulating MiRNAs of asian indian phenotype identified in subjects with impaired glucose tolerance and patients with type 2 diabetes // PLoS One. 2015. V. 10. № 5. e0128372.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128372>
118. *Ding L., Ai D., Wu R. et al.* Identification of the differential expression of serum microRNA in type 2 diabetes // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2016. V. 80. № 3. P. 461–465.  
<https://doi.org/10.1080/09168451.2015.1107460>
119. *Baldeón R.L., Weigelt K., de Wit H. et al.* Study on inflammation-related genes and microRNAs, with special emphasis on the vascular repair factor HGF and miR-574-3p, in monocytes and serum of patients with T2D // Diabetol. Metab. Syndr. 2016. V. 8. P. 1–12.  
<https://doi.org/10.1186/s13098-015-0113-5>
120. *Wang C., Wan S., Yang T. et al.* Increased serum microRNAs are closely associated with the presence of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus // Sci. Rep. 2016. V. 6.  
<https://doi.org/10.1038/srep20032>
121. *Li M.Y., Pan S.R., Qiu A.Y. et al.* Roles of microRNA-221/222 in type 2 diabetic patients with post-menopausal breast cancer // Genet. Mol. Res. 2016. V. 15. № 2.  
<https://doi.org/10.4238/gmr.15027259>
122. *Cui X., You L., Zhu L. et al.* Change in circulating microRNA profile of obese children indicates future risk of adult diabetes // Metabolism. 2018. V. 78. P. 95–105.  
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.006>
123. *Katayama M., Wiklander O.P.B., Fritz T. et al.* Circulating exosomal miR-20b-5p is elevated in type 2 diabetes and could impair insulin action in human skeletal muscle // Diabetes. 2019. V. 68. № 3. P. 515–526.  
<https://doi.org/10.2337/db18-0470>
124. *Regmi A., Liu G., Zhong X. et al.* Evaluation of serum microRNAs in patients with diabetic kidney disease: A nested case-controlled study and bioinformatics analysis // Med. Sci. Monit. 2019. V. 25. P. 1699–1708.  
<https://doi.org/10.12659/MSM.913265>
125. *Willeit P., Skroblin P., Moschen A.R. et al.* Circulating microRNA-122 is associated with the risk of new-onset metabolic syndrome and type 2 diabetes // Diabetes. 2017. V. 66. № 2. P. 347–357.  
<https://doi.org/10.2337/db16-0731>
126. *Zhao Q., Gu Y., Wei Y. et al.* Screening and identification of circulating miRNA molecular markers in T2DM based on molecular network // J. diabetes and its complications. 2020. V. 34. № 6.  
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.107443>
127. *Luo M., Li R., Deng X. et al.* Platelet-derived miR-103b as a novel biomarker for the early diagnosis of type 2 diabetes // Acta Diabetol. 2015. V. 52. № 5. P. 943–949.  
<https://doi.org/10.1007/s00592-015-0733-0>
128. *Zhou J., Peng R., Li T. et al.* A potentially functional polymorphism in the regulatory region of let-7a-2 is associated with an increased risk for diabetic nephropathy // Gene. 2013. V. 527. № 2. P. 456–461.  
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.088>
129. *Jiao Y., Zhu M., Mao X. et al.* MicroRNA-130a expression is decreased in Xinjiang Uygur patients with type 2 diabetes mellitus // Am. J. Transl. Res. 2015. V. 7. № 10. P. 1984–1991.
130. *Al-Kafaji G., Al-Mahroos G., Alsayed N.A. et al.* Peripheral blood microRNA-15a is a potential biomarker for type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes // Mol. Med. Rep. 2015. V. 12. № 5. P. 7485–7490.  
<https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4416>
131. *Moeez S., Riaz S., Masood N. et al.* Evaluation of the rs3088442 G>A SLC22A3 gene polymorphism and the role of microRNA 147 in groups of adult pakistani populations with type 2 diabetes in response to metformin // Can. J. Diabetes. 2019. V. 43. № 2. P. 128–135. e3.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2018.07.001>
132. *Li X., Jia Z., Zhao X. et al.* Expression of miR-210 in the peripheral blood of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and its effect on the number and function of endothelial progenitor cells // Microvascular Res. 2020. № 131.  
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104032>
133. *Dehghani M.R., Aghaei Zarch S.M., Vahidi Mehrjardi M.Y. et al.* Evaluation of miR-181b and miR-126-5p expression levels in T2DM patients compared to healthy individuals: Relationship with NF-κB gene expression // Endocrinol Diabetes Nutr. 2020. V. 67. № 7. P. 454–460.  
<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.09.009>

## MicroRNAs as a Potential Biomarkers of Type 2 Diabetes

Z. N. Tonyana<sup>a,\*</sup>, Y. A. Nasykhova<sup>a, b</sup>, A. A. Mikhailova<sup>a, b</sup>, and A. S. Glotova<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, 199034 Russia

<sup>b</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

\*e-mail: ziravard@yandex.ru

MicroRNAs are small non-coding RNAs that control post-transcriptional regulation of gene expression. Many works have been published demonstrating changes in the miRNA expression level in type 2 diabetes patients. A systematic review of 91 studies published from November 2009 to June 2020 which characterized the changes in miRNA expression in patients with type 2 diabetes was performed. Possible target genes and related mechanisms of participation in glucose metabolism of the most studied miR-29a, -34a, -126, -144, -375 and the prospects for using these miRNAs as potential biomarkers of type 2 diabetes mellitus are discussed.

**Keywords:** miRNA, type 2 diabetes, biomarker.