

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-339

## ЛАНДШАФТ ДИСРЕГУЛЯЦИИ МИКРОРНК ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И КОМОРБИДНОСТЯХ: ОБЩИЕ И ТКАНЕСПЕЦИФИЧНЫЕ ПАТТЕРНЫ<sup>\*</sup>

### THE LANDSCAPE OF MICRORNA DYSREGULATION IN METABOLIC SYNDROME AND COMORBIDITIES: COMMON AND TISSUE-SPECIFIC PATTERNS

М. М. Лопатин, М. М. Бограя, С. С. Воронова, М. А. Вульф, Л. С. Литвинова

Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград

M. M. Lopatin, M. M. Bograya, S. S. Voronova, M. A. Vulf, L. S. Litvinova

*Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad*

✉ mikhaillopatin28@gmail.com

#### Аннотация

Путем интегративного анализа мультитканевых транскриптомных данных пациентов с метаболическим синдромом и его осложнениями проявлены двухуровневая система дисрегуляции микроРНК: кросс-тканевые универсальные микроРНК поддерживают системное воспаление и метаболическую дисфункцию, а тканеспецифичные драйверы определяют развитие орган-селективных патологий. Результаты открывают путь к мультимаркерной диагностике и тканеселективной терапии.

#### Abstract

By integrative analysis of multi-tissue transcriptome data from patients with metabolic syndrome and its comorbidities, a two-level system of microRNA dysregulation was revealed: cross-tissue universal microRNAs support systemic inflammation and metabolic dysfunction, and tissue-specific drivers determine the development of organ-selective pathologies. The results open the way to multi-marker diagnostics and tissue-selective therapy.

Метаболический синдром (МС) представляет собой не просто совокупность факторов риска, а интегрированный патологический комплекс. Его ключевые компоненты — абдоминальное ожирение, дислипидемия (гипертриглицеридемия и снижение уровней липопротеинов высокой плотности), гипергликемия и артериальная гипертензия — взаимодействуют через общие патогенетические механизмы, главным образом инсулинерезистентность и метавоспаление [1]. Эта системная взаимосвязь закономерно приводит к развитию коморбидностей: как мультисистемных (включая сахарный диабет 2-го типа (СД2) и атеросклероз), так и заболеваний с преимущественно органоспецифичной манифестацией, например неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

МикроРНК являются важными регуляторами сложноокрестированного патогенеза МС и его осложнений. При этом они демонстрируют парадокс: несмотря на системный характер МС, предполагающий кросс-тканевую дисрегуляцию микроРНК, их экспрессия зачастую обладает выраженной тканевой специфичностью. Кроме того, парадоксальным примером служит miR-223. В жировой ткани повышенная экспрессия miR-223 подавляет GLUT4, усиливая инсулинерезистентность [2]. В печени же miR-223 ингибирует провоспалительные гены CXCL10 и TAZ, оказывая протективный эффект против стеатогепатита [3]. Этот тканеспецифичный дуализм, по-видимому, обусловлен дифференциальной экспрессией мишней и контекст-зависимой передачей сигналов, подчеркивая сложность микроРНК-регуляторных сетей при МС. При этом механизмы межтканевой синергии микроРНК при системных метаболических нарушениях остаются малоизученными. Возникает вопрос: как согласуется/соотносится системная дисрегуляция микроРНК при МС с их тканеспецифичными профилями, особенно при развитии коморбидностей?

В качестве первого приближения к решению этого комплексного вопроса целью настоящего исследования стало выявление универсальных и тканеспецифичных микроРНК-регуляторов, ассоциированных с МС и его осложнениями с помощью интегративного анализа мультитканевых транскриптомных данных.

Из базы Gene Expression Omnibus были отобраны исследования микроРНК-профилирования для пациентов с МС и коморбидностями. Использовались образцы из тканей, релевантных патологиям (например, печень для НАЖБП, жировая ткань для ожирения, кровь для системных маркеров). Дифференциально экспрессируемые микроРНК (ДЭМ) идентифицировались при  $|\log_2 FC| > 1$ , FDR < 0,05. Учитывались как повышенные, так и пониженные экспрессируемые микроРНК.

\* Исследование выполнено в рамках государственного задания (проект № FZWM-2024-0012).

© М. М. Лопатин, М. М. Бограя, С. С. Воронова, М. А. Вульф, Л. С. Литвинова, 2025

Выявленные ДЭМ были классифицированы как кросс-тканевые (дисрегулированы в  $\geq 2$  тканях) с вариабельным направлением экспрессии и универсальные и тканеспецифические (уникальны для 1 ткани). Для каждого класса ДЭМ проводился анализ обогащения биологических путей (GO, KEGG) по их предсказанным мишениям для выявления ассоциированных патогенетических процессов. Чтобы выявить функционально связанные группы микроРНК проводился анализ коэкспрессии и кластерный анализ (иерархическая кластеризация) всех ДЭМ на основе их паттернов  $\log_2 FC$ .

В результате работы было обнаружено 304 уникальных ДЭМ, из которых 25 микроРНК показали универсальную (однонаправленную) дисрегуляцию независимо от типа коморбидности и локализации ткани (например, miR-143-3p), 16 ДЭМ были дисрегулированы кросс-тканево, но с вариабельным направлением (как let-7b-5p). Обнаружилось также, что локализация значительно больше формирует схожесть измененного микроРНК-профиля, чем сама патология.

Анализ коэкспрессии микроРНК выявил функциональные кластеры, ассоциированные с ключевыми патологическими процессами. В частности, был идентифицирован кластер воспаления, объединяющий микроРНК, совместно повышенные в жировой ткани и печени при НАЖБП и обогащенные мишениями в путях NF-κB/TNF-сигналинга, а также модуль фиброза, включающий микроРНК, специфично повышенные в печени (НАЖБП) и регулирующие гены внеклеточного матрикса (ECM) и TGF-β-пути.

Таким образом дисрегуляция микроРНК при МС формирует двухуровневую регуляторную систему, где универсальные паттерны поддерживают системное воспаление и метаболическую дисфункцию, а тканеспецифичные драйверы определяют развитие орган-селективных осложнений. Мультитканевое профилирование микроРНК-сигнатур открывает перспективы для ранней диагностики коморбидностей на основе мультимаркерных панелей и разработки тканеселективных терапевтических стратегий.

### **Литература**

1. Saklayen M. G. The global epidemic of the metabolic syndrome // Current Hypertension Reports. 2018. Vol. 20, No. 2. P. 12.
2. Chuang T.-Y., Wu H.-L., Chen C.-C. et al. MicroRNA 223 expression is upregulated in insulin resistant human adipose tissue // Journal of Diabetes Research. 2015. Vol. 2015. P. 1–8.
3. He Y., Hwang S., Cai Y. et al. MicroRNA 223 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and cancer by targeting multiple inflammatory and oncogenic genes in hepatocytes // Hepatology. 2019. Vol. 70, No. 4. P. 1150–1167.