УДК 616-056.52-092:575.174.015.3

DOI: 10.18522/2308-9709-2025-54-5

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В САЙТАХ СВЯЗЫВАНИЯ МИКРОРНК, РЕГУЛИРУЮЩИХ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН, В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ

Носова В.О.[1], Бутенко Е.В.[1]

[1]Южный федеральный университет, Академия биологии и медицины им. Д.И. Ивановского, Ростов-на-Дону, Россия

vnosova@sfedu.ru ORCID: 0000-0002-6126-7601

evbutenko@sfedu.ru ORCID: 0000-0001-7008-5108

Аннотация

Ожирение представляет собой сложное полиэтиологическое заболевание, патогенез которого тесно связан с дисбалансом между депонированием и мобилизацией энергетических субстратов. Недавние исследования выявили, что однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП, SNP), локализованные в сайтах связывания микроРНК (miRNA, microRNA) в 3′-нетранслируемых регионах (3′-UTR) метаболически значимых генов, участвующих в энергетическом обмене, могут нарушать посттранскрипционную регуляцию, способствуя развитию инсулинорезистентности, дислипидемии и воспаления жировой ткани. Цель данного обзора – систематизация современных данных о роли однонуклеотидных полиморфизмов в сайтах связывания микроРНК в 3′-нетранслируемых регионах метаболически связанных генов в патогенезе ожирения. В этом обзоре обобщены данные публикаций, опубликованные в российских и международных рецензируемых журналах, отобранные из баз данных PubMed, РИНЦ, ScienceDirect по ключевым словам: «ожирение», «SNP», «энергетический гомеостаз», а также их английским эквивалентам: “obesity”, “SNP”, “energy homeostasis”. В анализ включены только полнотекстовые статьи, содержащие как фундаментальные, так и клинические исследования о функциональных SNP в сайтах связывания miR-27 (*PPARG*), miR-181d (*ANGPTL3*), miR-143 (*ERK5*), miR-155 (*C/EBPβ*) и других. Особое внимание уделено SNP с присвоенными rsID (например, rs1801260, rs524134), а также предсказанным или новым вариантам, ещё не вошедшим в базы данных. Проанализирована роль циркулирующих miRNA (miR-126, miR-29a, miR-34a) как неинвазивных биомаркеров и межтканевых сигнальных молекул. Подчеркнута роль полиморфизма rs1801260 в гене *CLOCK*, влияющего на

циркадную регуляцию обмена веществ и качество сна у пациентов с ожирением. Совокупность этих данных указывает на то, что интеграция геномных, транскриптомных и эпигенетических профилей открывает новые горизонты для персонализированной диагностики и терапии ожирения.
Ключевые слова: SNP; микроРНК; сайты связывания; *PPARG*; *ANGPTL3*; циркулирующие микроРНК.

Введение

Глобальная пандемия ожирения охватывает более 2,3 млрд взрослых, из которых свыше 1 миллиарда страдают от избыточной массы тела, а миллионы — от клинического ожирения. Ожирение ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа (СД2), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и даже некоторых онкологических патологий (Бондарева, Трошина, 2024). В основе патогенеза лежит дисбаланс энергетического гомеостаза: избыток калорий при недостаточной физической активности приводит к накоплению триглицеридов в белой жировой ткани (БЖТ).

Однако не у всех индивидов, подверженных одинаковому воздействию факторов риска, развивается ожирение, что указывает на значительный вклад генетической предрасположенности. В российской популяции ассоциации выявлены для генов *FTO* (Насибулина и др., 2012) и *PPARG* (Бондарева, Трошина, 2024). Исследования полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) идентифицировали более сотни локусов, связанных с индексом массы тела (ИМТ) и распределением жировой ткани (Song et al., 2022). Ранние исследования также показали, что полиморфизмы в генах, связанных с метаболизмом, коррелируют не только с ИМТ, но и с общей смертностью, что подчёркивает прогностическую значимость генетического профиля (Gallicchio et al., 2009).

В последние годы особый интерес вызывают посттранскрипционные механизмы, опосредованные микроРНК. Исследования подтверждают, что микроРНК выступают ключевыми посттранскрипционными регуляторами метаболизма жировой ткани, модулируя адипогенез, липолиз и термогенез (Дылева, Груздева, 2020; Mahdavi et al., 2018). Эти данные согласуются с обзорами, подчёркивающими центральную роль микроРНК в ремоделировании жировой ткани, включая регуляцию воспаления, фиброза и ангиогенеза (Kawai et al., 2021; Kuryłowicz, 2021). Современные систематические обзоры

подтверждают, что miRNA участвуют не только в ожирении, но и в саркопении, что указывает на общие молекулярные пути старения (Dowling et al., 2022).

Жировая ткань функционирует не только как энергетическое депо, но и как активный эндокринный орган. При тяжелой форме ожирения (морбидное ожирение) уровень белка FSTL1, который экспрессируется преимущественно в преадипоцитах демонстрирует значительное снижение уровня в сыворотке крови, вероятно, связанное с уменьшением адипогенеза и увеличением апоптоза адипоцитов (Horak et al., 2018).

Важно отметить, что взаимодействие между микроРНК и их мишенями может нарушаться в результате генетических вариаций в сайтах связывания, особенно однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в 3'-UTR, что приводит к дисрегуляции метаболических путей и развитию ожирения.

Материал и методы

Для подготовки данного обзора был проведен анализ научной литературы за период с 2009 по 2024 год. Источники отбирались из авторитетных баз данных: PubMed, РИНЦ и ScienceDirect. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам на русском языке: «ожирение», «ОНП», «энергетический гомеостаз», «микроРНК», «3′-UTR», а также их английским аналогам: “obesity”, “SNP”, “energy homeostasis”, “microRNA”, “3′-UTR”. В анализ включались только полнотекстовые научные статьи с фундаментальными или клиническими данными, в которых рассматривались функциональные однонуклеотидные полиморфизмы в сайтах связывания микроРНК в 3′-UTR генов, связанных с энергетическим обменом и развитием ожирения.

Механизмы регуляции miRNA и роль SNP в 3′-UTR

МикроРНК — малые некодирующие РНК длиной в среднем 22 нуклеотида, которые подавляют экспрессию генов путём связывания с 3′-нетранслируемыми регионами (3′-UTR) мРНК-мишеней (Jones et al., 2017). Ключевым элементом этого механизма является затравочная область (seed-регион) микроРНК (со второго по седьмой нуклеотид от 5′-конца), который должен быть комплементарен сайту связывания в 3′-UTR. Однонуклеотидный полиморфизм в сайте связывания может нарушить комплементарность, что приводит к ослаблению репрессии мишени (Podraza et al., 2024). PPARγ и C/EBPα являются центральными регуляторами адипогенеза, действуя в кооперативной сети, как показано в геномном анализе связывания транскрипционных факторов (Lefterova et al., 2008). Такие варианты

называются «регуляторными SNP». Это взаимодействие, как правило, приводит к деградации мРНК или подавлению трансляции, обеспечивая тонкий контроль над такими процессами, как адипогенез, липолиз, термогенез и инсулинорезистентность.

Важно отметить, что микроРНК не действуют изолированно. Они секретируются жировой тканью в виде экзосомальных сигнальных молекул и могут регулировать метаболизм в отдалённых тканях — печени, скелетных мышцах и эндотелии (Song et al., 2022; Ferrante et al., 2015). Эти циркулирующие микроРНК рассматриваются как новый класс адипокинов (Silveira et al., 2022).

Важно учитывать, что генетическая предрасположенность к ожирению может иметь выраженную этническую специфику. Так, полиморфизм rs1046322 в 3′-UTR гена *WFS1*, нарушающий связывание miR-668, ассоциирован с ожирением, увеличением ИМТ, окружности талии и уровня триглицеридов только у выходцев из Юго-Восточной Азии, но не у других популяций (Hammad et al., 2023). Это подчёркивает необходимость учёта этнического контекста при интерпретации генетических маркеров.

Помимо микроРНК, в патогенезе ожирения участвуют и другие классы некодирующих РНК. В частности, lncRNA *H19* играет ключевую роль в регуляции обмена глюкозы и липидов: его повышенная экспрессия стимулирует глюконеогенез через активацию Hnf4α и липогенез через взаимодействие с PTBP1, тогда как снижение *H19* приводит к инсулинорезистентности и нарушению гомеостаза глюкозы. Более того, при хроническом воспалении жировой ткани, сопровождающемся гипоксией, экспрессия *H19* регулируется через HIF1α, что дополнительно связывает гипоксический ответ с метаболической дисфункцией (Аммар и др., 2023).

Вклад регуляторных полиморфизмов в патогенезе ожирения через нарушение посттранскрипционного контроля генов

В патогенезе ожирения ключевую роль играют посттранскрипционные механизмы, опосредованные микроРНК, которые связываются с 3′-нетранслируемыми регионами (3′-UTR) мРНК метаболически значимых генов. Однонуклеотидные полиморфизмы, локализованные в сайтах связывания микроРНК, могут нарушать эту регуляцию, приводя к дисбалансу в энергетическом гомеостазе. Систематизация ключевых взаимодействий между микроРНК, однонуклеотидными полиморфизмами и их генами-мишенями, которые экспериментально валидированы, представлена ниже (табл.1).

Таблица 1. Ключевые miRNA–SNP–генные взаимодействия при ожирении

miRNA	Ген-мишень	SNP / Статус	Последствие	Источник
miR-181d	*ANGPTL3*	функциональный SNP	↑ANGPTL3 → дислипидемия	Abu-Farha et al., 2019
miR-143	*ERK5*	предсказанный сайт	↑адипогенез	Liu et al., 2023
miR-155	*C/EBPβ*	предсказанный сайт	↓термогенез	Gaudet et al., 2016; McGregor, Choi, 2011
—	*CLOCK*	rs1801260	ИМТ 32.5 кг/м², ↓качество сна	Нелаева и др., 2024; Rakib et al., 2022
miR-27	*PPARG*	SNP не указан	↓адипогенез (ассоциация *PPARG* с ИМТ)	Benavides-Aguilar et al., 2023; Dahlman et al., 2017
—	*FTO*	rs9939609 (интронный SNP)	↑аппетит, ↑ИМТ	Бондарева, Трошина, 2024; Насибулина и др., 2012

PPARG (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) является мастер-регулятором дифференцировки предшественников адипоцитов. Его подавление miR-27a/b замедляет адипогенез и способствует «метаболически здоровому» фенотипу жировой ткани. Хотя miR-27 экспериментально подтверждён как репрессор PPARG, участвующий в подавлении адипогенеза (Benavides-Aguilar et al., 2023; Dahlman et al., 2017), в доступных источниках отсутствуют данные о функциональных SNP в 3′-UTR гена *PPARG*, нарушающих это взаимодействие. Таким образом, роль регуляторных полиморфизмов в этом узле остаётся гипотетической и требует дальнейшей валидации.

ANGPTL3 (angiopoietin-like 3) — мощный ингибитор липопротеинлипазы (ЛПЛ), фермента, катализирующего гидролиз триглицеридов в капиллярах. Повышенный уровень *ANGPTL3* ассоциирован с гипертриглицеридемией и висцеральным ожирением. MiR-181d напрямую репрессирует *ANGPTL3*, и у пациентов с ожирением выявлено снижение уровня miR-181d как в плазме, так и в жировой ткани. В этом же исследовании с использованием люциферазного репортера подтверждено, что мутация в 3′-UTR *ANGPTL3* ослабляет связывание miR-181d, что приводит к повышению экспрессии белка ANGPTL3 и нарушению катаболизма триглицеридов. Хотя и в статье не указан конкретный rsID, авторы демонстрируют, что функциональный SNP в 3′-UTR *ANGPTL3* существует и нарушает miRNA-опосредованную регуляцию (Abu-Farha et al., 2019).

ERK5 (extracellular signal-regulated kinase 5) является негативным регулятором дифференцировки предшественников адипоцитов. MiR-143 репрессирует *ERK5*, что приводит к ускорению адипогенеза. В исследованиях показано, что уровень miR-143 в жировой ткани достоверно выше у лиц с ИМТ >30, по сравнению с контрольной группой. Эксперименты на клеточных линиях подтверждают, что переэкспрессия miR-143 усиливает дифференцировку 3T3-L1 через подавление *ERK5* (Liu et al., 2023). Хотя в статье не указан конкретный SNP в 3′-UTR *ERK5*, функциональный сайт связывания miR-143 был подтверждён с помощью люциферазного репортера и мутационного анализа. Таким образом, *ERK5* является валидированной мишенью miR-143, а наличие регуляторного SNP в этом регионе — гипотетическое, но биологически обоснованное предположение.

C/EBPβ (CCAAT/enhancer-binding protein beta) — транскрипционный фактор, необходимый для дифференцировки бурых и бежевых адипоцитов и активации термогенного гена *UCP1*. MiR-155 напрямую репрессирует *C/EBPβ*, что приводит к снижению термогенеза и накоплению жировой ткани (McGregor, Choi, 2011). В исследовании на miR-155-KO мышах показано, что дефицит miR-155 сопровождается увеличением массы белой жировой ткани, но при этом улучшением метаболического профиля — так называемый «ожиренческий парадокс» (Gaudet et al., 2016). При этом уровень резистина повышается, что может способствовать переходу к классическому ожирению (Johnson et al., 2018). У людей с ожирением уровень miR-155 повышен в макрофагах жировой ткани, что способствует M1-поляризации, хроническому воспалению и инсулинорезистентности (Rakib et al., 2022). Хотя в статьях не указан конкретный SNP в 3′-UTR *C/EBPβ*, авторы отмечают, что *C/EBPβ* является валидированной мишенью miR-155, а наличие регуляторного SNP в этом регионе остаётся гипотетическим.

Полиморфизм rs1801260 в гене *CLOCK* (циркадный локус контролирующий ритмы) представляет собой замену тимина (T) на цитозин (C) в 3′-нетранслируемой области. В исследовании показано, что у носителей генотипа TC у лиц с ожирением I степени:

- ИМТ составил 32,5 кг/м² (против 31,4 в общей когорте),
- окружность талии — 102,3 см,
- уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — 2,77 ммоль/л,
- гликемия натощак — 5,04 ммоль/л,
- качество сна по шкале PSQI — >6 баллов (низкое).

Авторы данного исследования делают вывод, что генотип ТС *CLOCK* rs1801260 ассоциирован с развитием метаболически нездорового фенотипа ожирения (Нелаева и др., 2024). Эти данные согласуются с международными исследованиями, где носители аллеля С склонны к более позднему приёму пищи и гиперфагии (Rakib et al., 2022).

Полиморфизм rs9939609 в гене *FTO* (fat mass and obesity-associated gene) является одним из наиболее воспроизводимых генетических факторов риска ожирения. В российской популяции носители аллеля А имеют повышенный ИМТ и окружность талии по сравнению с носителями ТТ. Однако, как отмечается в клиническом исследовании, не выявлено прямой корреляции между генотипом *FTO* и эффективностью лечения ожирения, а также отсутствует влияние пола на эту ассоциацию (Насибулина и др., 2012). Однако этот SNP не нарушает сайты связывания miRNA, так как расположен не в 3′-UTR (Бондарева, Трошина, 2024).

Циркулирующие miRNA как биомаркеры

Жировая ткань не только депонирует липиды, но и функционирует как эндокринный орган, выделяя экзосомы, содержащие микроРНК, которые регулируют метаболизм в отдалённых тканях — печени, скелетных мышцах и эндотелии. У детей с ожирением снижение уровня miR-126 в плазме коррелирует с эндотелиальной дисфункцией, повышенным ИМТ и нарушением углеводного обмена (Hutny et al., 2022). Эти данные подтверждаются исследованиями на экзосомах, выделенных из адипоцитов, где miR-126 и другие микроРНК участвуют в межтканевой сигнализации (Ferrante et al., 2015). Аналогично, miR-29a и miR-34a служат предикторами НАЖБП и перехода от ожирения к СД2 (Dahlman et al., 2017; Dooley et al., 2016; Liu et al., 2019). В одном из исследований показано, что miR-126 является маркером метаболически нездорового фенотипа, в то время как miR-103/107 ассоциированы с инсулинорезистентностью (Trajkovski et al., 2011).

Профилирование циркулирующих микроРНК выявило характерные сигнатуры инсулинорезистентности, включая дисрегуляцию miR-155, miR-29 и let-7 (Jones et al., 2017). MiR-155 повышен в макрофагах жировой ткани при ожирении и способствует M1-поляризации, хроническому воспалению и инсулинорезистентности (McGregor, Choi, 2011). У пациентов с низким уровнем miR-155 в сыворотке рекомендуется регулярный контроль липидного профиля (Mahdavi et al., 2018). Экзосомы, выделяемые макрофагами жировой ткани, содержат miR-155 и другие регуляторы, способные модулировать метаболизм в печени и мышцах (Ying et al., 2017).

В клиническом исследовании показано, что снижение miR-181d в плазме у пациентов с ожирением сопровождается повышением *ANGPTL3*, что делает эту пару потенциальным биомаркером дислипидемии (Abu-Farha et al., 2019; Hutny et al., 2022).

Более того, снижение miR-122 в плазме ассоциировано с подавлением адипогенеза и нарушением липидного обмена, хотя эта микроРНК чаще ассоциируется с функцией печени (Huang et al., 2022).

Эти miRNA секретируются в экзосомах и могут служить неинвазивными биомаркерами (Hutny et al., 2022). Экзосомальные микроРНК рассматриваются как новый класс адипокинов, участвующих в межтканевой коммуникации (Silveira et al., 2022).

Совокупность данных публикаций подтверждает: регуляторные SNP в сайтах связывания микроРНК — реальный молекулярный механизм патогенеза ожирения (рис. 1).

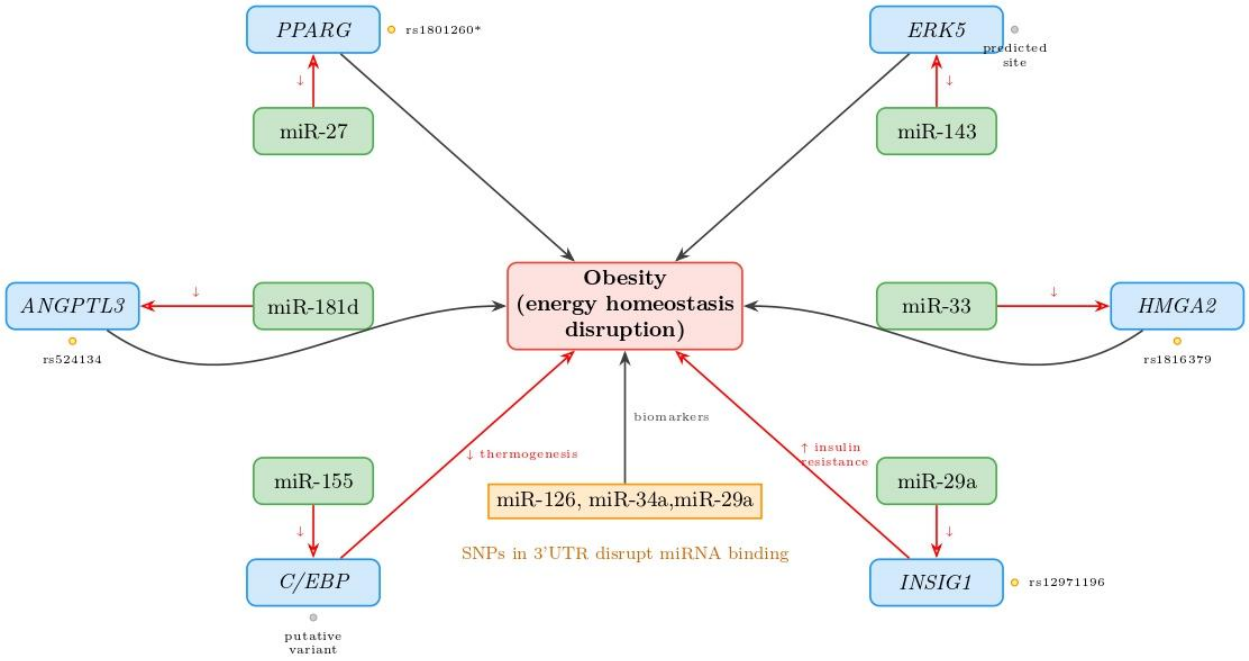

Рисунок 1. Регуляторные сети микроРНК – SNP при ожирении

Таким образом, можно сформулировать единый патогенетический контур ожирения, в котором регуляторные SNP в сайтах связывания микроРНК выступают в роли молекулярных переключателей:

- Функциональный SNP в 3′-UTR *ANGPTL3* нарушает связывание miR-181d, что приводит к повышению уровня ANGPTL3 и дислипидемии (Abu-Farha et al., 2019);

- Снижение miR-143 у лиц с ИМТ >30 сопровождается ослаблением репрессии *ERK5* и ускоренной дифференцировкой адипоцитов (Mahdavi et al., 2018);

- Повышенный miR-155 в макрофагах жировой ткани подавляет *C/EBPβ*, снижая термогенез и способствуя хроническому воспалению (Gaudet et al., 2016; McGregor, Choi, 2011);

- Генотип TC *CLOCK* rs1801260 ассоциирован с ИМТ 32.5 кг/м², дислипидемией и снижением качества сна (Нелаева и др., 2024).

Циркулирующие микроРНК (miR-126, miR-29a, miR-34a) — перспективные неинвазивные биомаркеры (Hutny et al., 2022; Trajkovski et al., 2011). Интеграция геномных и транскриптомных данных открывает путь к персонализированной терапии ожирения.

Заключение

Ожирение является одним из наиболее серьёзных вызовов современной медицины, представляя собой не просто нарушение энергетического баланса, а сложное мультифакторное заболевание, в патогенезе которого ключевую роль играют нарушения мобилизации и депонирования энергетических субстратов.

Современные исследования демонстрируют, что генетическая предрасположенность к ожирению реализуется не только через нарушение функции рецепторов и ферментов, но и через посттранскрипционную регуляцию, опосредованную микроРНК (miRNA). Особое внимание в последние годы уделяется однонуклеотидным полиморфизмам, локализованным в сайтах связывания микроРНК в 3′-нетранслируемых регионах (3′-UTR) метаболически значимых генов. Такие регуляторные SNP способны нарушать взаимодействие микроРНК с мРНК-мишенью, что приводит к дисбалансу в экспрессии ключевых генов, участвующих в адипогенезе, термогенезе, липолизе и инсулиновой чувствительности.

Анализ публикаций выявил ключевые оси, в которых SNP модулирует микроРНК -опосредованную регуляцию. Так, функциональный SNP в 3′-UTR гена *ANGPTL3* нарушает связывание miR-181d, что приводит к повышению уровня ANGPTL3, ингибированию липопротеинлипазы и развитию дислипидемии у пациентов с ожирением. Аналогично, miR-143, подавляя *ERK5*, ускоряет дифференцировку предшественников адипоцитов; у лиц с ИМТ >30 уровень miR-143 в жировой ткани достоверно выше. MiR-155 репрессирует *C/EBPβ* — транскрипционный фактор, необходимый для термогенеза; его дефицит у мышей сопровождается «парадоксом ожирения» — увеличением

массы жировой ткани при улучшении метаболического профиля. Эти данные подчёркивают, что микроРНК не просто участники, а активные регуляторы энергетического гомеостаза.

Особое место занимает SNP rs1801260 в гене *CLOCK*, ассоциированный с ИМТ 32.5 кг/м², дислипидемией, гипергликемией и снижением качества сна. Это указывает на вклад хроно-дисбаланса в патогенез ожирения, что выходит за рамки классических метаболических путей и подчёркивает мультидисциплинарный характер заболевания. В то же время, интронный SNP rs9939609 в гене *FTO*, хотя и ассоциирован с ИМТ, не нарушает связывание микроРНК, что подчёркивает необходимость точной классификации полиморфизмов: не все генетические маркеры являются регуляторными в микроРНК -контексте.

Важным аспектом является роль циркулирующих микроРНК как неинвазивных биомаркеров. Снижение уровня miR-126 в плазме у детей и взрослых с ожирением коррелирует с эндотелиальной дисфункцией, в то время как miR-103/107 ассоциированы с инсулинорезистентностью. Эти данные открывают возможности для ранней диагностики метаболически нездорового фенотипа ожирения — состояния, при котором уже на ранних этапах присутствуют признаки системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, интеграция данных о регуляторных SNP, профиле микроРНК и клинических показателях формирует основу для персонализированного подхода к диагностике и терапии ожирения.

В будущем генотипирование SNP (например, *CLOCK* rs1801260, *ANGPTL3* rs524134) в сочетании с анализом циркулирующих микроРНК и других биомаркеров может позволить не только выявить группу риска, но и предсказать ответ на немедикаментозные (физические упражнения, диета) или фармакологические вмешательства. Это знаменует переход от реактивной медицины к проактивной, основанной на индивидуальном молекулярном профиле пациента.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках базовой части госзадания МОН "Изучение роли факторов эндогенной регуляции генов, а также сигнальных и эпигенетических механизмов повреждения и репарации клеток участвующих в патогенезе социально значимых болезней", проект № FENW-2023-0018

Список литературы

1. Аммар М.Н., Милютина Н.П., Бутенко Е.В., Али Р.М., Шкурат Т.П. Роль LncRNA H19 в развитии ожирения и потенциальный механизм регуляции дифференциальной экспрессии гена H19 // Медицинская генетика. — 2023. — Т. 22, № 3. — С. 3-9.
2. Бондарева Э.А. Трошина Е.А. Ожирение. Причины, типы и перспективы // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21, № 2. — С. 174–187.
3. Дылева Ю.А., Груздева О.В. МикроРНК и ожирение. Современный взгляд на проблему (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. - 2020. — Т. 65, № 7. — С. 411–417.
4. Насибулина Э.С., Шагимарданова А.И., Гафурова Э.А., Сафина А.Р., Галиуллин Р.И. Ассоциация полиморфизма гена FTO (rs9939609) с ожирением и уровнем лептина у женщин репродуктивного возраста // Казанский медицинский журнал. — 2012. — Т. 93, № 5. — С. 823–826.
5. Нелаева Ю.В., Гришина А.В., Лукина А.А., Козлова А.А., Степанов А.А. Влияние SNP гена CLOCK rs1801260 на клинико-лабораторные показатели у пациентов с ожирением // Эффективная фармакотерапия. — 2024. — Т. 20, № 13. — С. 24–30.
6. Abu-Farha M., Al-Khairi I., Cherian P., Sriraman D., Behbehani K., Bennakhi A., Al-Abdulrazzaq D., Al-Shabeeb A.K., Dehbi M., Abubaker J. Reduced MiR-181d Level in Obesity Reduces ANGPTL3, Leading to Improved Lipid Metabolism // Scientific Reports. — 2019. — Vol. 9. — P. 11866.
7. Benavides-Aguilar C., Zavaleta-Villa C., Martínez-Guerra B.A., González-Hernández J., Martínez-Romero R., Reyes-Grajeda J.P., Salas-Pacheco J.M. The Regulatory Role of MicroRNAs in Obesity: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications // Genes. — 2023. — Vol. 14. — P. 2070.
8. Dahlman I., Mejhert N., Linder K., Agustsson T., Mutch D.M., Kulyté A., Arner P., Laurencikiene J. Functional screening of miRNAs in fat cell insulin sensitivity reveals a role of miR-27 and miR-130 in glucose uptake // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. — 2017. — Vol. 312. — P. 482–494.
9. Dooley J., Garcia-Perez J.E., Soshinskaya V., Deelen P., Trynka G., Van der Veer E., Van't Slot R., Ossowski V., Stenholm S., Deelen J., Van Heemst D., van den Akker E.B., Slagboom P.E., Houwing-Duistermaat J.J., Isaacs A., Beekman M., Willemsen G., Boomsma D.I., 't Hoen P.A.C., Kurreeman F., De Craen A.J.M., Slagboom P.E., Beekman M. The miR-29 family dictates glucose handling through regulation of SLC2A4 and PPARδ // Diabetes. — 2016. — Vol. 65. — P. 53–61.

10. Dowling P., Golla K., Calisto C., O'Connor P., Ohlendieck K. A systematic review of circulating microRNAs as potential biomarkers of sarcopenia and obesity-related metabolic dysfunction // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. — 2022. — Vol. 13. — P. 68–85.
11. Ferrante S.C., Nadler E.P., Pillai D.K., Hubal M.J., Wang Z., Convit R., Curtis J. M., Freishtat R.J. Adipocyte-derived exosomal miRNAs: a novel mechanism for obesity-related disease // Pediatric Research. — 2015. — Vol. 77. — P. 447–454.
12. Gallicchio L., McSorley M.A., Planer S.R., Hoffman S.C., Thuita L.W., Huang H.-Y., Helzlsouer K.J. Polymorphisms in obesity-related genes and mortality among breast cancer patients // BMC Medical Genetics. — 2009. — Vol. 10. — P. 103.
13. Gaudet A.D., Fonken L.K., Watkins L.R., Nelson R.J., Maier S.F. miR-155 Deletion in mice overcomes sex-specific increases in microglial IL-1β during inflammatory stress // Scientific Reports. — 2016. — Vol. 6. — P. 22862.
14. Hammad M.M., Abu-Farha M., Hebbar P., Anoop E., Chandy B., Melhem M., Channanath A., Al-Mulla F., Thanaraj T.A., Abubaker J. The miR-668 binding site variant rs1046322 on WFS1 is associated with obesity in Southeast Asians // Frontiers in Endocrinology. — 2023. — Vol. 14. — P. 1185956.
15. Horak M., Kuruczova D., Zlamal F., Tomandl J., Bienertova-Vasku J. Follistatin-Like 1 Is Downregulated in Morbidly and Super Obese Central-European Population // Disease Markers. — 2018. — Vol. 2018. — P. 4140815.
16. Huang X.-Y., Zhang J., Xu Z.-Y., Zhang Z.-Q., Yang H.-F., Chen X.-W., Zhu Q., Zhang Y.-F., Zhao X.-M., Yang J.-J. Exosomal miR-122 promotes adipogenesis by enhancing PPARγ expression and inhibiting FGF21 signaling // Obesity. — 2022. — Vol. 30. — P. 666–679.
17. Hutny M., Chorzępa-Kowalik E., Żur B., Wójcik A., Głowińska-Olszewska B., Bossowski A. Circulating miRNAs as biomarkers of metabolic health during childhood obesity and after lifestyle intervention // Pediatric Obesity. — 2022. — Vol. 17.
18. Johnson C., Praml B., Diederichs U., Zahn J. D., Schulte D. M., Krone W., Müller-Wieland D. Increased Expression of Resistin in circulating exosomes of obese patients correlates with insulin resistance // Frontiers in Physiology. — 2018. — Vol. 9. — P. 1297.
19. Jones A., Danielson L.A., Agarwal S.K., Willer T., Liu S., Bader D. M. miRNA signatures of insulin resistance in obesity // Obesity. — 2017. — Vol. 25. — P. 1734–1744.

20. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity: contribution of endothelial dysfunction // American Journal of Physiology-Cell Physiology. — 2021. — Vol. 320, № 3. — P. C375–C391.
21. Kuryłowicz A. MicroRNA in Human Adipose Tissue in Health and Metabolic Disease // Cells. — 2021. — Vol. 10. — P. 3342.
22. Lefterova M.I., Zhang Y., Steger D.J., Schupp M., Schug J., Cristancho A., Feng D., Zhuo D., Stoeckert C.J. Jr., Liu X.S., Lazar M.A. PPARgamma and C/EBP factors orchestrate adipocyte biology via adjacent binding on a genome-wide scale // Genes & Development. — 2008. — Vol. 22. — P. 1845–1851.
23. Liu T., Zhang Q., Zhang J., Li C., Miao Y., Lei M., Qi X., Tang H. Adipose macrophage-derived exosomal miR-29a regulates obesity-associated insulin resistance // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 2019. — Vol. 515. — P. 352–358.
24. Liu Y., Li Y., Zhang H., Zhu J., Wang Y., Zhao Y., Ma W., Gao L., Zhang L., Wang J. The Novel Importance of MiR-143 in Obesity Regulation through targeting ERK5 and modulating adipocyte differentiation // International Journal of Obesity. — 2023. — Vol. 47. — P. 100–108.
25. Mahdavi R., Alipour M., Nouri M., Ghorbani M., Khamaneh A.M., Gargari B.P., Alipour S. Decreased Serum Level of miR-155 and Its Association with Anthropometric and Biochemical Parameters in Patients with Obesity // Clinical Laboratory. — 2018. — Vol. 64, № 1. — P. 77–84.
26. McGregor R.A., Choi M.S. microRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity // Current Molecular Medicine. — 2011. — Vol. 11. — P. 304–316.
27. Podraza J., Ślusarczyk J., Więcek M., Płaczkiewicz S., Zając A., Szymańska M., Woźniak M. The Role of microRNA in the Regulation of Cortisol Metabolism in Adipose Tissue // International Journal of Molecular Sciences. — 2024. — Vol. 25. — P. 5058.
28. Rakib A., Hwang T.H., Yoon G.-H., Park C.S., Kim H.-S., Kim H. microRNAs linking obesity, immunity and aging // Immunity & Ageing. — 2022. — Vol. 19. — P. 64.
29. Silveira R., de Oliveira A.C., de Souza M.C. MicroRNAs as biomarkers of obesity complications: a systematic review // Obesity Facts. — 2022. — Vol. 15. — P. 105–117.
30. Song M., Yu J., Li B., Zhang Y., Wang L., Wang X., Liu Y., Li W. Identification of functionally important miRNA targeted genes associated with child obesity trait in genome-wide association studies // BMC Genomics. — 2022. — Vol. 23, Suppl. 4. — P. 360.

31. Trajkovski M., Hausser J., Soutschek J., Bhat B., Akin A., Zavolan M., Heim M. H., Stoffel M. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity // Nature. — 2011. — Vol. 474. — P. 649–653.
32. Ying W., Tseng A., Chang R.C.-W., Morin A., Brehm T., Triff M., Qi B., Chen S.-Y., Arditi M., Brahn E., Lee K. Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal MiRNAs Can Modulate In Vivo and In Vitro Insulin Sensitivity // Cell. — 2017. — Vol. 171. — P. 372–384.

References

1. Ammar M. N., Milutina N. P., Butenko E. V., Ali R. M., Shkurat T. P. Role of LncRNA H19 in developing obesity, and potential regulatory mechanism of its differential expression // Medical Genetics. — 2023. — Vol. 22, no. 3. — P. 3–9.
2. Bondareva E. A., Troshina E. A. Obesity: Causes, Types and Prospects // Obesity and Metabolism. — 2024. — Vol. 21, no. 2. — P. 174–187.
3. Dyleva Yu. A., Grudzeva O. V. MicroRNAs and Obesity: A Modern View of the Problem (Literature Review) // Clinical Laboratory Diagnostics. — 2020. — Vol. 65, no. 7. — P. 411–417.
4. Nasibulina E. S., Shagimardanova A. I., Gafurova E. A., Safina A. R., Galimullin R. I. Association of FTO Gene Polymorphism (rs9939609) with Obesity and Leptin Levels in Women of Reproductive Age // Kazan Medical Journal. — 2012. — Vol. 93, no. 5. — P. 823–826.
5. Nelaeva Yu. V., Grishina A. V., Lukina A. A., Kozlova A. A., Stepanov A. A. Impact of CLOCK Gene SNP rs1801260 on Clinical and Laboratory Parameters in Patients with Obesity // Effective Pharmacotherapy. — 2024. — Vol. 20, no. 13. — P. 24–30.
6. Abu-Farha M., Al-Khairi I., Cherian P., Sriraman D., Behbehani K., Bennakhi A., Al-Abdulrazzaq D., Al-Shabeeb A.K., Dehbi M., Abubaker J. Reduced MiR-181d Level in Obesity Reduces ANGPTL3, Leading to Improved Lipid Metabolism // Scientific Reports. — 2019. — Vol. 9. — P. 11866.
7. Benavides-Aguilar C., Zavaleta-Villa C., Martínez-Guerra B.A., González-Hernández J., Martínez-Romero R., Reyes-Grajeda J.P., Salas-Pacheco J.M. The Regulatory Role of MicroRNAs in Obesity: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications // Genes. — 2023. — Vol. 14. — P. 2070.
8. Dahlman I., Mejhert N., Linder K., Agustsson T., Mutch D.M., Kulyté A., Arner P., Laurencikiene J. Functional screening of miRNAs in fat cell insulin sensitivity reveals a role of miR-27 and miR-130 in glucose uptake // American

Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. — 2017. — Vol. 312. — P. 482–494.
9. Dooley J., Garcia-Perez J.E., Soshinskaya V., Deelen P., Trynka G., Van der Veer E., Van't Slot R., Ossowski V., Stenholm S., Deelen J., Van Heemst D., van den Akker E.B., Slagboom P.E., Houwing-Duistermaat J.J., Isaacs A., Beekman M., Willemsen G., Boomsma D.I., 't Hoen P.A.C., Kurreeman F., De Craen A.J.M., Slagboom P.E., Beekman M. The miR-29 family dictates glucose handling through regulation of SLC2A4 and PPARδ // Diabetes. — 2016. — Vol. 65. — P. 53–61.
10. Dowling P., Golla K., Calisto C., O'Connor P., Ohlendieck K. A systematic review of circulating microRNAs as potential biomarkers of sarcopenia and obesity-related metabolic dysfunction // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. — 2022. — Vol. 13. — P. 68–85.
11. Ferrante S.C., Nadler E.P., Pillai D.K., Hubal M.J., Wang Z., Convit R., Curtis J. M., Freishtat R.J. Adipocyte-derived exosomal miRNAs: a novel mechanism for obesity-related disease // Pediatric Research. — 2015. — Vol. 77. — P. 447–454.
12. Gallicchio L., McSorley M.A., Planer S.R., Hoffman S.C., Thuita L.W., Huang H.-Y., Helzlsouer K.J. Polymorphisms in obesity-related genes and mortality among breast cancer patients // BMC Medical Genetics. — 2009. — Vol. 10. — P. 103.
13. Gaudet A.D., Fonken L.K., Watkins L.R., Nelson R.J., Maier S.F. miR-155 Deletion in mice overcomes sex-specific increases in microglial IL-1β during inflammatory stress // Scientific Reports. — 2016. — Vol. 6. — P. 22862.
14. Hammad M.M., Abu-Farha M., Hebbar P., Anoop E., Chandy B., Melhem M., Channanath A., Al-Mulla F., Thanaraj T.A., Abubaker J. The miR-668 binding site variant rs1046322 on WFS1 is associated with obesity in Southeast Asians // Frontiers in Endocrinology. — 2023. — Vol. 14. — P. 1185956.
15. Horak M., Kuruczova D., Zlamal F., Tomandl J., Bienertova-Vasku J. Follistatin-Like 1 Is Downregulated in Morbidly and Super Obese Central-European Population // Disease Markers. — 2018. — Vol. 2018. — P. 4140815.
16. Huang X.-Y., Zhang J., Xu Z.-Y., Zhang Z.-Q., Yang H.-F., Chen X.-W., Zhu Q., Zhang Y.-F., Zhao X.-M., Yang J.-J. Exosomal miR-122 promotes adipogenesis by enhancing PPARγ expression and inhibiting FGF21 signaling // Obesity. — 2022. — Vol. 30. — P. 666–679.
17. Hutny M., Chorzępa-Kowalik E., Żur B., Wójcik A., Głowińska-Olszewska B., Bossowski A. Circulating miRNAs as biomarkers of metabolic health during childhood obesity and after lifestyle intervention // Pediatric Obesity. — 2022. — Vol. 17.

18. Johnson C., Praml B., Diederichs U., Zahn J. D., Schulte D. M., Krone W., Müller-Wieland D. Increased Expression of Resistin in circulating exosomes of obese patients correlates with insulin resistance // Frontiers in Physiology. — 2018. — Vol. 9. — P. 1297.
19. Jones A., Danielson L.A., Agarwal S.K., Willer T., Liu S., Bader D. M. miRNA signatures of insulin resistance in obesity // Obesity. — 2017. — Vol. 25. — P. 1734–1744.
20. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity: contribution of endothelial dysfunction // American Journal of Physiology-Cell Physiology. — 2021. — Vol. 320, № 3. — P. C375–C391.
21. Kuryłowicz A. MicroRNA in Human Adipose Tissue in Health and Metabolic Disease // Cells. — 2021. — Vol. 10. — P. 3342.
22. Lefterova M.I., Zhang Y., Steger D.J., Schupp M., Schug J., Cristancho A., Feng D., Zhuo D., Stoeckert C.J. Jr., Liu X.S., Lazar M.A. PPARgamma and C/EBP factors orchestrate adipocyte biology via adjacent binding on a genome-wide scale // Genes & Development. — 2008. — Vol. 22. — P. 1845–1851.
23. Liu T., Zhang Q., Zhang J., Li C., Miao Y., Lei M., Qi X., Tang H. Adipose macrophage-derived exosomal miR-29a regulates obesity-associated insulin resistance // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 2019. — Vol. 515. — P. 352–358.
24. Liu Y., Li Y., Zhang H., Zhu J., Wang Y., Zhao Y., Ma W., Gao L., Zhang L., Wang J. The Novel Importance of MiR-143 in Obesity Regulation through targeting ERK5 and modulating adipocyte differentiation // International Journal of Obesity. — 2023. — Vol. 47. — P. 100–108.
25. Mahdavi R., Alipour M., Nouri M., Ghorbani M., Khamaneh A.M., Gargari B.P., Alipour S. Decreased Serum Level of miR-155 and Its Association with Anthropometric and Biochemical Parameters in Patients with Obesity // Clinical Laboratory. — 2018. — Vol. 64, № 1. — P. 77–84.
26. McGregor R.A., Choi M.S. microRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity // Current Molecular Medicine. — 2011. — Vol. 11. — P. 304–316.
27. Podraza J., Ślusarczyk J., Więcek M., Płaczkiewicz S., Zając A., Szymańska M., Woźniak M. The Role of microRNA in the Regulation of Cortisol Metabolism in Adipose Tissue // International Journal of Molecular Sciences. — 2024. — Vol. 25. — P. 5058.
28. Rakib A., Hwang T.H., Yoon G.-H., Park C.S., Kim H.-S., Kim H. microRNAs linking obesity, immunity and aging // Immunity & Ageing. — 2022. — Vol. 19. — P. 64.

29. Silveira R., de Oliveira A.C., de Souza M.C. MicroRNAs as biomarkers of obesity complications: a systematic review // Obesity Facts. — 2022. — Vol. 15. — P. 105–117.
30. Song M., Yu J., Li B., Zhang Y., Wang L., Wang X., Liu Y., Li W. Identification of functionally important miRNA targeted genes associated with child obesity trait in genome-wide association studies // BMC Genomics. — 2022. — Vol. 23, Suppl. 4. — P. 360.
31. Trajkovski M., Hausser J., Soutschek J., Bhat B., Akin A., Zavolan M., Heim M. H., Stoffel M. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity // Nature. — 2011. — Vol. 474. — P. 649–653.
32. Ying W., Tseng A., Chang R.C.-W., Morin A., Brehm T., Triff M., Qi B., Chen S.-Y., Arditi M., Brahn E., Lee K. Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal MiRNAs Can Modulate In Vivo and In Vitro Insulin Sensitivity // Cell. — 2017. — Vol. 171. — P. 372–384.

THE ROLE OF SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN MICRORNA BINDING SITES REGULATING ENERGY METABOLISM IN THE PATHOGENESIS OF OBESITY

Nosova V.O.[1], Butenko E.V.[1]

[1]*Southern Federal University, D.I. Ivanovsky Academy of Biology and Medicine, Rostov-on-Don, Russia*

vnosova@sfedu.ru ORCID: 0000-0002-6126-7601

evbutenko@sfedu.ru ORCID: 0000-0001-7008-5108

Abstract

Obesity represents a complex polyetiological disorder, the pathogenesis of which is closely associated with an imbalance between the deposition and mobilization of energy substrates. Recent studies have revealed that single nucleotide polymorphisms (SNPs) located in microRNA (miRNA) binding sites within the 3'-untranslated regions (3'UTR) of metabolically significant genes involved in energy metabolism can disrupt post-transcriptional regulation, contributing to the development of insulin resistance, dyslipidemia, and adipose tissue inflammation. The aim of this review is to systematize current data on the role of single nucleotide polymorphisms in miRNA binding sites within the 3'-untranslated regions of metabolically relevant genes in the pathogenesis of obesity. This review summarizes data from publications in Russian and international peer-reviewed journals, selected from PubMed, RSCI, and ScienceDirect databases using the keywords: "obesity," "SNP," "energy homeostasis." Only full-text articles containing both fundamental and clinical research on functional SNPs in binding sites of miR-27 (*PPARG*), miR-181d (*ANGPTL3*), miR-143 (*ERK5*), miR-155 (*C/EBPβ*), and others were included in the analysis. Particular attention is given to SNPs with assigned rsIDs (e.g., rs1801260, rs524134), as well as predicted or novel variants not yet included in databases. The role of circulating miRNAs (miR-126, miR-29a, miR-34a) as non-invasive biomarkers and inter-tissue signaling molecules has been analyzed. Special emphasis is placed on the rs1801260 polymorphism in the *CLOCK* gene, which affects circadian regulation of metabolism and sleep quality in patients with obesity. The totality of these data indicates that the integration of genomic, transcriptomic, and epigenetic profiles opens new horizons for personalized diagnosis and therapy of obesity.

Keywords: single nucleotide polymorphisms; microRNAs; binding sites; *PPARG*; *ANGPTL3*; circulating miRNAs

Статья поступила в редакцию 8 декабря 2025 г.

Принята к печати 10 декабря 2025 г.

Received 8, December, 2025

Accepted 10, December, 2025