

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-07:577.216.3:618.2
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21024>
ISSN – 2073-8137

Экспрессия микроРНК в плазме крови и слюне у женщин с гестационным диабетом и ее связь с биохимическими показателями

Л. В. Спирина¹, Д. В. Мысик¹, Е. В. Мицеля^{1,2},
Ю. Г. Самойлова^{1,3}, Н. Д. Зими́на^{1,2}, С. В. Фомина¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск,
Российская Федерация

² Областной перинатальный центр им. И. Д. Евтушенко, Томск,
Российская Федерация

³ Новосибирский государственный университет,
Российская Федерация

Expression of microRNAs in blood plasma and saliva in women with gestational diabetes and its relationship with biochemical parameters

Spirina L. V.¹, Myssik D. V.¹, Mitselya E. V.^{1,2},
Samoilova Yu. G.^{1,3}, Zimina N. D.^{1,2}, Fomina S. V.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² I. D. Yevtushenko Regional Perinatal Center, Tomsk, Russian Federation

³ Novosibirsk State University, Russian Federation

Целью исследования была оценка экспрессии miR-let7b, miR-26a, miR-34a, miR-130a, miR-193a и miR-194 в сыворотке и слюне у 45 беременных с гестационным сахарным диабетом и у 75 женщин без метаболических нарушений. Изменения экспрессии miR-let7b, miR-194, miR-130a, miR-193a и miR-34a ассоциированы с развитием гестационного сахарного диабета и ключевыми метаболическими и гормональными показателями беременных. Полученные данные подтверждают участие микроРНК в формировании гормонально-метаболической дисрегуляции при гестационном сахарном диабете и обосновывают перспективность их дальнейшего изучения как потенциальных биомаркеров, включая использование слюны в качестве неинвазивной биологической среды.

Ключевые слова: микроРНК, гестационный сахарный диабет, беременность, биомаркеры, углеводный обмен, слюна, сыворотка крови

The aim of the study was to assess the expression of miR-let7b, miR-26a, miR-34a, miR-130a, miR-193a, and miR-194 in serum and saliva of 45 pregnant women with gestational diabetes mellitus and 75 without metabolic disorders. Altered expression of miR-let7b, miR-194, miR-130a, miR-193a, and miR-34a is associated with the development of gestational diabetes mellitus and key metabolic and hormonal parameters in pregnant women. The data obtained confirm the involvement of microRNAs in the formation of hormonal and metabolic dysregulation in gestational diabetes mellitus and justify further investigation of their potential as biomarkers, including the use of saliva as a noninvasive biological medium.

Keywords: microRNA, gestational diabetes mellitus, pregnancy, biomarkers, carbohydrate metabolism, saliva, blood serum

Для цитирования: Спирина Л. В., Мысик Д. В., Мицеля Е. В., Самойлова Ю. Г., Зими́на Н. Д., Фомина С. В. Экспрессия микроРНК в плазме крови и слюне у женщин с гестационным диабетом и ее связь с биохимическими показателями. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2026;21(2):112-118. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21024>

For citation: Spirina L. V., Myssik D. V., Mitselya E. V., Samoilova Yu. G., Zimina N. D., Fomina S. V. Expression of microRNAs in blood plasma and saliva in women with gestational diabetes and its relationship with biochemical parameters. *Medical News of North Caucasus*. 2026;21(2):112-118. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21024> (In Russ.)

ВЦД – время нахождения в целевом диапазоне
ГСД – гестационный сахарный диабет
НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПЭ – преэклампсия
HbA1c – гликированный гемоглобин
PPARγ – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (глицитазоновый рецептор обратной инсулинорезистентности)

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – заболевание, характеризующееся впервые выявленной во время беременности гипергликемией, которая не соответствует критериям манифестного диабета [1, 2]. Распространенность ГСД в популяции составляет 4–14 % и ассоциирована с повышенным риском осложнений для матери и плода [3–5]. ГСД сопровождается гипергликемией, глюкозотоксичностью, гиперинсулинемией плода, макросомией, диабетической фетопатией, а также нарушением липидного обмена, что повышает риск сердечно-сосудистых и метаболических нарушений у матери и ребенка [2, 6].

МикроРНК рассматриваются как важные регуляторы метаболических процессов и потенциальные биомаркеры ГСД [7, 8]. Показано, что экспрессия miR-let7a/b, miR-26a/b и miR-193a/b коррелирует с гликемическими показателями и инсулинорезистентностью [9, 10]. Такие микроРНК, как miR-34, miR-130, miR-194 связаны с метаболическими нарушениями [11–13]. Семейство miR-34 регулируется p53 и участвует в развитии инсулинорезистентности и воспаления жировой ткани [11, 14]. miR-194 вовлечена в нарушения липидного обмена и жировой гепатоз [12, 15], тогда как miR-130 подавляет адипогенез через ингибирование глицеронового рецептора обратной инсулинорезистентности (PPAR γ) [13]. Слюна является перспективной неинвазивной средой для оценки микроРНК [16, 17]. Показано, что уровни miR-7, miR-26 и miR-193 в слюне коррелируют с плазменными показателями и отражают гликемический статус [9, 10], а различия в экспрессии miR-26a/b и miR-193a/b у пациенток с ГСД делают их потенциальными маркерами для раннего скрининга и мониторинга [17].

Цель исследования заключалась в определении экспрессии miR-let7b, miR-26a, miR-34a, miR-130a, miR-193a и miR-194 в сыворотке крови и слюне беременных женщин с гестационным сахарным диабетом по сравнению с женщинами без метаболических нарушений, а также анализе их связи с показателями углеводного, липидного и тиреоидного обмена.

Материал и методы. В исследование были включены 45 беременных женщин с диагнозом ГСД, установленным как до проведения стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), так и по результатам ПГТТ с 75 г глюкозы (основная группа). В качестве группы сравнения выступали 75 беременных женщин без ГСД по данным обследования до 24 недель и нормальными результатами стандартного ПГТТ с 75 г глюкозы. Забор венозной крови и слюны производился одновременно с установкой датчика непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) FreeStyle Libre 2 (Abbott Diabetes Care Ltd, Великобритания) на сроке 24–28 недель. Критерии исключения: пациентки с декомпенсированной соматической патологией и другими типами сахарного диабета.

Для обследования пациенток основной и контрольной групп были использованы клинические рекомендации Минздрава РФ «Нормальная беременность» (2024). При установлении диагноза ГСД пациентки получали лечение в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ «Гестационный сахарный диабет» (2024) и «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2025). Лечение пациенток основной группы включало только диетотерапию

и диетотерапию в комбинации с инсулинотерапией в соответствии с показаниями. Женщины в группе контроля не получали лечение и не применяли сахароснижающие препараты. Все пациентки на протяжении беременности состояли на диспансерном учете в женской консультации по месту прикрепления, где в полном объеме прошли обследования на разных сроках беременности, такие как стандартный биохимический анализ крови, общий анализ крови, ультразвуковое исследование состояния плода не менее одного раза в триместр. Оценка тиреоидного статуса, как правило, производилась однократно за беременность. В ходе исследования анализировались данные электронных амбулаторных карт, а результаты заносились в электронную базу данных. При обработке данных учитывались не только лабораторные показатели, но и особенности течения беременности, такие как осложнения беременности и родов, прибавка массы тела за беременность, антропометрические показатели матери до беременности и перед родами, антропометрические данные новорожденных.

Показатели датчика НМГ выгружались через личный кабинет врача libreView и позволяли оценить время нахождения в целевом диапазоне (ВЦД) уровня глюкозы межклеточной жидкости (с поправкой на уровень венозной плазмы) за весь период ношения датчика НМГ. В качестве референсного интервала ВЦД использовался диапазон, рекомендованный для пациенток с сахарным диабетом 1-го типа во время беременности (гликемия от 3,5 до 7,8 ммоль/л), поскольку на данный момент стандартизированные параметры гликемии по данным НМГ для пациенток с ГСД и без него отсутствуют. Группы распределились по достижению параметра ВЦД более 90 % и менее 90 % соответственно.

Для получения сыворотки крови взятую венозную кровь центрифугировали при 3000 об/мин и отделяли сыворотку от осадка, затем замораживали при температуре –20 °С. Для получения смешанной слюны промывали рот дистиллированной водой и в течение 5–10 мин собирали 1–3 мл слюны в полиэтиленовую пробирку. Затем пробы центрифугировали при 3000 об/мин и аликвоту хранили при температуре –20 °С. Перед исследованием образцы однократно размораживали при комнатной температуре.

Все исследования выполнялись в соответствии с Хельсинкской декларацией и правилами этического комитета Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 16.12.2024).

Выделение микроРНК проводили с помощью набора для выделения суммарной РНК и микроРНК из реагента «Ли́ра» («Биолабмикс», Россия). Сочетали методы фенол-хлороформной экстракции нуклеиновых кислот и их селективной сорбции на кремниевой мембране, где лизис образца происходит в реагенте «Ли́ра», содержащем фенол и гуанидин тиоцианат. Качество и целостность выделенных нуклеиновых кислот были оценены при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, США). RIN составил от 2.2 до 3.3.

Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной обратной-транскриптной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) на амплификаторе iCycler (DTprime, ДНК-технология, Россия). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ m-MuLV-RH (Биолабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в

соответствии с инструкцией к набору. ПЦР проводилась в трех репликах объемом 25 мкл, содержащих 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), 300 нМ прямого, обратного и RT праймеров и 50 нг кДНК. Праймеры для ПЦР: Hsa-miR-34a-5p: F: 5'-CGCGTGGCAGTGTCTTAGCT-3'; R: 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'; RT primer: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGACTGGATACGACACAAC-3'; Hsa-miR-130a: F: 5'-GCCGCCAGTGCAATGTAA-3'; R: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'; RT primer: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGACTGGATACGACATGCCCT-3'; Hsa-miR-194: F: 5'-CACGCATGTAACAGCAAC-3'; R: 5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'; RT-primer: 5'-GTCGTATCGAGAGCAGGGTCCGAGGTATTCGACTCGATACGACTCCACAT-3'; hsa-miR-26b-5p: F 5'-ATGCGCGCTTCAAGTAATTCA-3'; R 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGT-3'; RT 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGACTGGATACGACACCTAT-3'; hsa-let-7b-5p: F 5'-AACACGTGTGAGGTAGTAGGT-3'; R 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGT-3'; RT 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGACTGGATACGACAACCACGTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGACTGGATACGACACCTAT-3'; hsa-miR-193b-3p: F 5'-AACCATGAACGTGCCCTCAA-3'; R 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGT-3'; RT 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGACTGGATACGACAGCGGG-3'; U6: F 5'-CTCGCTTCCGCGCAGCACATATACT-3'; R 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTGTC-3'; RT primer 5'-AAAATATGGAACGCTTCACGAATTTGG-3'.

Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл – 95 °C, 10 мин – предварительная денатурация; 40 циклов – 1-й шаг 95 °C, 10 с и 2-й шаг 20 с при температуре 60 °C. Для количественной оценки уровня экспрессии микроРНК использовали метод относительных определений количественных значений 2-ΔΔCt. В качестве эндогенного контроля использовалась экспрессия малой ядерной РНК RNU6, а парные образцы сыворотки крови выступали в качестве референсного контроля.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Проверка данных на нормальность распределения выполнена с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Значения экспрессии генов представлены в условных единицах экспрессии (усл. ед.) как *Me* (Q1; Q3). Для оценки значимых различий использовался *U*-критерий Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У пациенток с ГСД экспрессия микроРНК-7b в слюне оказалась в 2,64 раза ниже, чем в группе беременных без метаболических нарушений. Для других анализируемых микроРНК статистически значимых различий не обнаружено.

При исследовании ассоциаций изучаемых маркеров сыворотки крови и слюны с показателями углеводного, липидного обмена и гормонального статуса последние были ранжированы на группы в зависимости от их референсных значений. Ассоциаций между экспрессией miR-let7b, miR-26a, miR-130a в сыворотке крови и слюне и уровнем ТТГ, тироксина в сыворотке крови беременных женщин с ГСД и без него выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Экспрессия микроРНК в сыворотке крови и слюне беременных женщин в зависимости от уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (Т4), *Me* (Q25; Q75)

МикроРНК	Без ГСД							
	Сыворотка крови				Слюна			
	ТТГ <3,2 мкМЕ/л (0,10; 0,31)	ТТГ ≥3,2 мкМЕ/л (0,080; 0,455)	Т4 общий <17,4 мкг/дл (0,09; 0,31)	Т4 общий ≥17,4 мкг/дл (0,44; 0,95)	ТТГ <3,2 мкМЕ/л (0,63; 1,65)	ТТГ ≥3,2 мкМЕ/л (0,01; 0,06)	Т4 общий <17,4 мкг/дл (0,445; 1,840)	Т4 общий ≥17,4 мкг/дл (0,245; 1,624)
miR-let7b	0,17 (0,10; 0,31)	0,185 (0,080; 0,455)	0,16 (0,09; 0,31)	0,695 (0,44; 0,95)	1,17 (0,63; 1,65)	0,02 (0,01; 0,06)	1,095 (0,445; 1,840)	1,156 (0,245; 1,624)
miR-26a	0,005 (0; 0)	0,02 (0,01; 0,06)	0,01 (0,0; 0,02)	0,01 (0; 0,02)	0,01 (0; 0,02)	0,15 (0,15; 0,15)	0,01 (0; 0,16)	0,10 (0; 0,19)
miR-193a	0,02 (0,01; 0,06)	0,020 (0,005; 0,105)	0,02* (0,01; 0,05)	0,395** (0,380; 0,410)	0,22 (0,09; 0,47)	0,18 (0,18; 0,18)	0,200 (0,095; 0,440)	0,180 (0,075; 0,750)
miR-34a	0,06 (0,03; 0,19)	0,03 (0,025; 0,11)	0,05 (0,03; 0,15)	0,52 (0,12; 0,92)	0,35 (0,17; 0,61)	0,11 (0,11; 0,11)	0,305 (0,150; 0,590)	0,345 (0,160; 0,620)
miR-130a	0,04* (0,02; 0,12)	0,01* (0,0; 0,055)	0,02 (0,01; 0,10)	0,08 (0,02; 0,14)	0,28 (0,15; 0,40)	0,21 (0,21; 0,21)	0,265 (0,175; 0,630)	0,365 (0,189; 0,530)
miR-194	0,17 (0,09; 0,42)	0,160 (0,095; 0,395)	0,155 (0,070; 0,280)	0,31 (0,20; 0,42)	0,37 (0,21; 0,45)	0,03 (0,03; 0,03)	0,345 (0,190; 0,450)	0,245 (0,159; 0,485)
	ГСД							
	Сыворотка крови				Слюна			
	ТТГ <3,2 мкМЕ/л	ТТГ ≥3,2 мкМЕ/л	Т4 общий <17,4 мкг/дл	Т4 общий ≥17,4 мкг/дл	ТТГ <3,2 мкМЕ/л	ТТГ ≥3,2 мкМЕ/л	Т4 общий <17,4 мкг/дл	Т4 общий ≥17,4 мкг/дл
miR-let7b	0,19 (0,06; 0,44)	0,11 (0; 0,14)	0,11 (0,04; 0,29)	1,25 (1,25; 1,25)	0,44 (0,07; 1,34)	0,32 (0,13; 0,51)	0,40 (0,07; 0,77)	0,01 (0,01; 0,01)
miR-26a	0,005 (0; 0,010)	0,03 (0; 0,06)	0,02 (0; 0,06)	0,005 (0; 0,010)	0,015 (0; 0,030)	0,02 (0,0; 0,04)	0,005 (0; 0,010)	0,03 (0,03; 0,03)
miR-193a	0,03 (0,01; 0,08)	0,01 (0,01; 0,14)	0,035 (0,010; 0,110)	0,005 (0; 0,01)	0,13 (0,01; 0,54)	0,18 (0,13; 0,23)	0,13 (0,01; 0,50)	0,03 (0; 0,06)
miR-34a	0,05 (0,02; 0,37)	0,03 (0; 0,04)	0,065 (0,020; 0,400)	0,03 (0,03; 0,03)	0,19 (0,07; 0,43)	0,16 (0,04; 0,28)	0,155 (0,040; 0,330)	0,01 (0,01; 0,01)
miR-130a	0,03 (0; 0,28)	0,02 (0; 0,03)	0,035 (0,01; 0,26)	0,01 (0,01; 0,01)	0,11 (0,06; 0,56)	0,105 (0,020; 0,19)	0,11 (0,02; 0,35)	0,05 (0,05; 0,05)
miR-194	0,18 (0,13; 0,59)	0,18 (0,03; 1,57)	0,22 (0,17; 0,59)	0,68 (0,68; 0,68)	0,32* (0,09; 0,73)	0,015* (0; 0,03)	0,22 (0,03; 0,64)	0,09 (0,09; 0,09)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой с концентрацией ТТГ < 3,2 мкМЕ/л; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой с концентрацией Т4 общий < 17,4 мкг/дл.

Однако в группе пациенток без ГСД в сыворотке крови определено возрастание miR-193a в 19,7 раза с ростом концентрации тироксина. При уровне T4 < 17,4 мкг/дл медиана экспрессии miR-193a составила 0,02 (0,01; 0,05), тогда как при T4 ≥ 17,4 мкг/дл – 0,395 (0,380; 0,410). Ассоциация с уровнем ТТГ была также выявлена для экспрессии miR-130a в сыворотке крови беременных женщин без метаболических нарушений. При сравнении экспрессии miR-130a в сыворотке крови пациенток без ГСД уровень экспрессии снижался в 4 раза (от 0,04 (0,02; 0,12) при ТТГ < 3,2 мкМЕ/л до 0,010 (0; 0,055) при ТТГ ≥ 3,2 мкМЕ/л ($p = 0,04$). Стоит отметить, что в слюне пациенток с ГСД экспрессия miR-194 была связана с содержанием ТТГ и с ростом гормона снижалась практически в 2 раза. При ТТГ < 3,2 мкМЕ/л медиана экспрессии miR-194 составила 0,32 (0,09; 0,73), тогда как при ТТГ ≥ 3,2 мкМЕ/л – 0,015 (0; 0,030) ($p = 0,023$).

В дальнейшем были изучены ассоциации между панелью микроРНК и показателями липидного и углеводного обменов. Отмечено, что в основной группе, представленной беременными с ГСД экспрессия miR-130a в сыворотке снижалась в 3 раза с возрастанием концентрации холестерина (при концентрации общего холестерина < 5,5 ммоль/л экспрессия составила 0,28 (0,03; 0,74) усл. ед., тогда как при концентрации общего холестерина ≥ 5,5 ммоль/л – 0,01 (0; 0,03) усл. ед., $p = 0,011$) (табл. 2).

При этом экспрессия miR-let7b у беременных с ГСД снижалась в 18 раз с ростом концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) (табл. 3). Экспрессия miR-let7b в сыворотке крови от HbA1c в группе пациенток с ГСД при HbA1c < 6,0% составила 0,18 (0,07; 0,63) усл. ед., а при HbA1c ≥ 6,0% равнялась 0,01 (0; 0,02) усл. ед. ($p = 0,029$). Кроме того, у пациенток с ГСД зафиксировано снижение экспрессии miR-194 в сыворотке в 1,5 раза с увеличением концентрации глюкозы в крови. Экспрессия miR-194 в сыворотке крови составила 0,175 (0,125; 0,265) усл. ед., в группе с концентрацией глюкозы > 5 ммоль/л экспрессия микроРНК была равна 0,27 (0,16; 0,64) усл. ед. ($p = 0,05$).

Изменения экспрессии микроРНК, ассоциированные с показателями углеводного обмена, были также установлены для беременных без ГСД. При выделении групп в зависимости от концентрации

глюкозы экспрессия miR-34a и miR-130a в сыворотке возрастала в 5,11 и 3,4 раза соответственно. Экспрессия miR-34a составила 0,045 (0,020; 0,300) усл. ед. при уровне глюкозы < 5,0 ммоль/л и 0,23 (0,12; 0,43) усл. ед. при уровне глюкозы ≥ 5,0 ммоль/л, $p = 0,006$. Экспрессия miR-130a в сыворотке крови при концентрации глюкозы < 5,0 ммоль/л составила 0,025 (0,010; 0,100) усл. ед., при концентрации глюкозы ≥ 5,0 ммоль/л равнялась 0,085 (0,030; 0,200) усл. ед. ($p = 0,035$).

Анализ зависимости уровня экспрессии остальных исследуемых микроРНК в сыворотке крови и слюне от показателей углеводного обмена глюкоза натощак и HbA1c в контрольной и основной группах не выявил статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

В результате проведенного исследования было отмечено, что экспрессия miR-let7b в слюне у пациенток с ГСД ниже в 2,64 раза по сравнению с контрольной группой. Выявлено, что экспрессия miR-let7b в слюне у женщин с ГСД в 2,64 раза ниже, чем у беременных без ГСД. Зафиксированы изменения выбранных микроРНК у женщин в обеих группах исследования. У пациенток без ГСД наблюдалось увеличение экспрессии miR-193a в 19,7 раза при повышении уровня тироксина в сыворотке. Однако у данной группы женщин экспрессия miR-130a снижалась в 4 раза при росте концентрации ТТГ. Также обнаружено, что экспрессия miR-34a и miR-130a увеличивалась при повышении уровня глюкозы в сыворотке крови в 5,11 и 3,4 раза соответственно.

Стоит отметить, что изменения уровня экспрессии микроРНК из исследуемой панели были зарегистрированы как в слюне, так и в сыворотке крови у женщин с ГСД. В частности, в слюне экспрессия miR-194 снижалась в 2 раза при повышении ТТГ в группах с уровнем ТТГ менее 3,2 мкМЕ/л и 3,2 мкМЕ/л и выше. В сыворотке крови у пациенток с ГСД экспрессия miR-130a уменьшалась в 3 раза при повышении общего холестерина. Экспрессия miR-let7b в сыворотке снижалась в 18 раз в группах с уровнем HbA1c менее 6,0 и выше 6,0 %. Экспрессия miR-194 также была ассоциирована с уровнем глюкозы в крови, снижаясь в 1,5 раза при ее повышении в группах с показателем < 5,0 ммоль/л и > 5,0 ммоль/л.

Таблица 2

Экспрессия микроРНК в сыворотке крови и слюне беременных женщин в зависимости от концентрации холестерина, Me (Q25; Q75)

МикроРНК	Без ГСД				ГСД			
	Сыворотка крови		Слюна		Сыворотка крови		Слюна	
	Холестерин общий < 5,5 ммоль/л	Холестерин общий ≥ 5,5 ммоль/л	Холестерин общий < 5,5 ммоль/л	Холестерин общий ≥ 5,5 ммоль/л	Холестерин общий < 5,5 ммоль/л	Холестерин общий ≥ 5,5 ммоль/л	Холестерин общий < 5,5 ммоль/л	Холестерин общий ≥ 5,5 ммоль/л
miR-let7b	0,05 (0,02; 0,31)	0,25 (0,16; 0,95)	3,59 (2,51; 4,68)	0,44 (0,22; 4,68)	0,15 (0,10; 1,25)	0,16 (0,06; 0,29)	0,44 (0,25; 0,51)	0,83 (0,14; 5,03)
miR-26a	0,01 (0; 0,02)	0,01 (0,0; 0,025)	1,63 (1,46; 1,80)	0,01 (0; 2,93)	0,005 (0; 0,010)	0,005 (0; 0,010)	0,01 (0; 0,02)	0,005 (0; 0,135)
miR-193a	0,05 (0,04; 0,13)	0,12 (0,02; 0,41)	2,38 (2,30; 2,46)	0,50 (0,01; 3,03)	0,02 (0,01; 0,08)	0,03 (0,01; 0,05)	0,13 (0,01; 0,38)	0,335 (0,015; 2,50)
miR-34a	0,14 (0,07; 0,43)	0,33 (0,05; 0,7)	0,565 (0,140; 0,990)	0,33 (0,10; 2,27)	0,23 (0,02; 0,40)	0,04 (0,02; 0,06)	0,09 (0,05; 0,28)	0,295 (0,115; 0,440)
miR-130a	0,05 (0,01; 0,09)	0,12 (0,02; 0,14)	0,25 (0,20; 0,30)	0,04 (0; 0,98)	0,28* (0,03; 0,74)	0,01 (0; 0,03)*	0,08 (0,06; 0,21)	0,110 (0,015; 0,345)
miR-194	0,15 (0,05; 0,21)	0,24 (0,16; 0,42)	1,45 (0,84; 2,07)	0,28 (0,17; 4,14)	0,30 (0,18; 0,64)	0,165 (0,110; 0,300)	0,07 (0,03; 0,59)	0,440 (0,120; 1,075)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой с концентрацией холестерина < 5,5 ммоль/л.

Таблица 3

Экспрессия микроРНК в сыворотке крови и слюне беременных женщин в зависимости от уровня глюкозы натощак и HbA1c, Me (Q25; Q75).

МикроРНК	Без ГСД							
	Сыворотка крови				Слюна			
	Глюкоза < 5,0 ммоль/л	Глюкоза ≥ 5,0 ммоль/л	HbA1c < 6,0%	HbA1c ≥ 6,0%	Глюкоза < 5,0 ммоль/л	Глюкоза ≥ 5,0 ммоль/л	HbA1c < 6,0%	HbA1c ≥ 6,0%
miR-let7b	0,14 (0,05; 0,27)	0,14 (0,08; 0,31)	0,14 (0,07; 0,25)	0,31 (0,31; 0,31)	0,985 (0,220; 1,770)	0,44 (0,09; 4,68)	1,17 (0,44; 2,03)	1,47 (0,34; 2,00)
miR-26a	0,005 (0; 0,010)	0,02 (0; 0,06)	0,005 (0; 0,010)	0,03 (0; 0,05)	0,075 (0; 0,150)	0,5 (0; 1,8)	0 (0,009; 0,170)	0,05 (0; 0,10)
miR-193a	0,02 (0,01; 0,13)	0,06 (0,02; 0,13)	0,02 (0,01; 0,04)	0,04 (0,04; 0,04)	0,245 (0,090; 1,000)	0,09 (0,03; 2,46)	0,22 (0,09; 0,50)	0,28 (0,09; 0,54)
miR-34a	0,045 (0,020; 0,300)	0,23* (0,12; 0,43)	0,045 (0,020; 0,190)	0,07 (0,07; 0,07)	0,245 (0,110; 0,610)	0,14 (0,04; 0,53)	0,33 (0,17; 0,70)	0,43 (0,27; 0,75)
miR-130a	0,025 (0,010; 0,100)	0,085* (0,030; 0,200)	0,035 (0,020; 0,100)	0,01 (0,01; 0,01)	0,21 (0,10; 0,37)	0,10 (0,08; 0,30)	0,23 (0,09; 0,40)	0,28 (0,19; 0,40)
miR-194	0,155 (0,090; 0,320)	0,195 (0,150; 0,280)	0,16 (0,10; 0,37)	0,15 (0,15; 0,15)	0,345 (0,170; 0,550)	0,28 (0,03; 2,07)	0,37 (0,21; 0,45)	0,35 (0,28; 0,46)
	ГСД							
	Сыворотка крови				Слюна			
	Глюкоза < 5,0 ммоль/л	Глюкоза ≥ 5,0 ммоль/л	HbA1c < 6,0%	HbA1c ≥ 6,0%	Глюкоза < 5,0 ммоль/л	Глюкоза ≥ 5,0 ммоль/л	HbA1c < 6,0 %	HbA1c ≥ 6,0%
miR-let7b	0,265 (0,105; 0,535)	0,14 (0,02; 0,27)	0,18 (0,07; 0,63)	0,01** (0,0; 0,02)	0,325 (0,040; 1,170)	0,51 (0,25; 1,34)	0,290 (0,055; 0,830)	2,18 (0; 4,36)
miR-26a	0 (0; 0,01)	0,02 (0; 0,06)	0,005 (0; 0,01)	0,03 (0; 0,07)	0,03 (0; 0,06)	0,005 (0; 0,010)	0,01 (0; 0,02)	0,005 (0; 0,01)
miR-193a	0,030 (0,010; 0,065)	0,03 (0,01; 0,15)	0,03 (0,01; 0,08)	0,08 (0,01; 0,15)	0,13 (0,04; 0,50)	0,23 (0,01; 0,54)	0,12 (0,01; 0,52)	0,195 (0,010; 0,380)
miR-34a	0,04 (0,02; 0,28)	0,055 (0,020; 0,490)	0,055 (0,020; 0,400)	0,115 (0,020; 0,210)	0,105 (0,040; 0,430)	0,28 (0,17; 0,43)	0,105 (0,035; 0,295)	0,50 (0,43; 0,57)
miR-130a	0,045 (0; 0,270)	0,02 (0,01; 0,19)	0,025 (0,010; 0,530)	0,095 (0; 0,190)	0,10 (0,05; 0,80)	0,13 (0,06; 0,35)	0,095 (0,025; 0,275)	0,305 (0,210; 0,400)
miR-194	0,175 (0,125; 0,265)	0,27* (0,16; 0,64)	0,205 (0,130; 0,590)	0,41 (0,18; 0,64)	0,23 (0,07; 0,64)	0,24 (0,21; 0,73)	0,22 (0,07; 0,48)	0,415 (0,240; 0,590)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой, где глюкоза $\geq 5,0$ ммоль/л; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой с HbA1c $< 6,0$ %.

Установлено более высокое содержание miR-let7b в слюне у пациенток без ГСД по сравнению с группой с ГСД, что может свидетельствовать о вовлеченности данной микроРНК в регуляцию процессов, связанных с поддержанием гликемического гомеостаза. Это подтверждается исследованиями, где выявлены корреляции с уровнем глюкозы, HOMA-IR и массой β -клеток [10]. Снижение экспрессии miR-let7b при ГСД, а также ее ассоциация с уровнем HbA1c в группе беременных с ГСД указывают на возможную связь данной микроРНК с хронической гипергликемией [18]. Известно, что miR-let7a/b участвует в регуляции сигнальных каскадов PI3K/AKT и mTOR, влияя на инсулиновую чувствительность тканей-мишеней [4, 19].

Отмечены ассоциации между экспрессией miR-194 в слюне с содержанием ТТГ в сыворотке и концентрацией глюкозы, которые позволяют

предположить участие данной микроРНК в перекрестной регуляции тиреоидных и углеводных метаболических осей, что важно в контексте описанных в литературе случаев субклинического гипотиреоза во время беременности и, как следствие, низкого уровня ТТГ у пациенток с ГСД с преэклампсией [20].

Кроме того, у беременных с ГСД экспрессия miR-130a, miR-194 в сыворотке крови ассоциирована с повышением общего холестерина и концентрации глюкозы в крови [16]. Данные факты связаны с ролью исследуемых микроРНК в липидном обмене. Показано, что miR-130 подавляет адипогенез, блокируя экспрессию PPAR γ [13], а miR-194 участвует в развитии жирового гепатоза печени, который связан с нарушением липидного обмена [12, 15], участием PPAR γ и, как следствие, накоплением липидов в печени [21].

Выявленные ассоциации экспрессии miR-193a с уровнем тироксина в группе пациенток без ГСД указывают на чувствительность данной микроРНК к тиреоидному статусу в условиях гестации. Аналогичным образом, разнонаправленные изменения экспрессии miR-130a в зависимости от уровня ТТГ в группе без ГСД от концентрации общего холестерина в группе с ГСД указывают на возможную роль данной микроРНК в интеграции сигналов энергетического и липидного обмена [12, 14].

Ассоциации экспрессии miR-34a и miR-130a с уровнем глюкозы натощак в группе пациенток без ГСД, а также miR-194 с гликемическими показателями в группе пациенток с ГСД могут отражать компенсаторные и адаптационные изменения микроРНК-регуляции на ранних этапах метаболических сдвигов [13, 21]. При этом отсутствие статистически значимых различий для части исследованных микроРНК подчеркивает гетерогенность молекуляр-

ных механизмов, лежащих в основе ГСД, и указывает на необходимость дифференцированного подхода к интерпретации их потенциала [4–6, 17].

Заключение. Результаты исследования расширяют представления о молекулярных механизмах патогенеза гестационного сахарного диабета и подтверждают перспективность использования микроРНК в качестве кандидатных биомаркеров метаболических нарушений во время беременности. В результате проведенного исследования были выявлены изменения в экспрессии микроРНК в слюне и сыворотке крови, которые связаны с параметрами углеводного и липидного обмена, а также с тиреоидным статусом. Стоит отметить, что метаболическое репрограммирование наблюдается как у женщин с ГСД, так и у беременных без метаболических нарушений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Сухарева О. Ю., Мокрышева Н. Г., Андреева Е. Н. [и др.]. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, О. Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2025;28(5S):1-175. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Sukhareva O. Yu., Mokrysheva N. G., Andreeva E. N. [et al.]. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Sukhareva O. Yu. 12th Edition. *Sakharnyy diabet. – Diabetes Mellitus*. 2025;28(5S):1-175. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/DM2025S5>
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(1S):S321-S338. <https://doi.org/10.2337/dc26-S015>
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Исаков М. А., Железнякова А. В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(2S):4-61. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Isakov M. A., Zheleznyakova A. V. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation. Status 2018. *Sakharnyy diabet. – Diabetes mellitus*. 2019;22(2S):4-61. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/DM12208>
4. da Silva P. H. C. M., Santos K. dF., da Silva L., da Costa C. C. P., Santos R. dS., Reis A. A. dS. MicroRNAs associated with the pathophysiological mechanisms of gestational diabetes mellitus: A systematic review for building a panel of miRNAs. *J. Pers. Med*. 2023;13(7):1126. <https://doi.org/10.3390/jpm13071126>
5. Mitra T., Gulati R., Uppal A., Kumari S. R., Tripathy S. [et al.]. Prospecting of exosomal-miRNA signatures as prognostic marker for gestational diabetes mellitus and other adverse pregnancy outcomes. *Front. Endocrinol*. 2023;14:1097337. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1097337>
6. Lu W., Hu C. Molecular biomarkers for gestational diabetes mellitus and postpartum diabetes. *Chin Med. J. (Engl)*. 2022;135(16):1940-1951. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002160>
7. Treiber T., Treiber N., Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2019;20(1):5-20. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0050-1>
8. Ha M., Kim V. N. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2014;15(8):509-524. <https://doi.org/10.1038/nrm3838>
9. Ghaneialvar H., Mohseni M. M., Kenarkoobi A., Kakaee S. Are miR-26a and miR-26b microRNAs potent prognostic markers of gestational diabetes? *Health Sci. Rep*. 2024;7(6):e2152. <https://doi.org/10.1002/hsr2.2152>
10. Juchnicka I., Kuźmicki M., Niemira M., Bielska A., Sidorkiewicz I. [et al.]. miRNAs as predictive factors in early diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:839344. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.839344>
11. Zarkesh M., Tabaei K., Akbarzadeh M., Daneshafrooz A., Zadeh-Vakili A. Association of miR-34a and miR-143 levels with PPAR γ gene expression in adipose tissues of non-diabetic adults. *J. Physiol. Anthropol*. 2022;41(1):13. <https://doi.org/10.1186/s40101-022-00286-0>
12. Tzur Y., Winek K., Madrer N., Dubnov S., Bennett E. R. [et al.]. Lysine tRNA fragments and miR-194-5p co-regulate hepatic steatosis via β -Klotho and perilipin 2. *Mol. Metab*. 2024;79:101856. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101856>
13. Yamazaki M., Okito M., Harada A., Miyake K., Tamiya T., Nakamura T. d-Allulose supplementation prevents diet-induced hepatic lipid accumulation via miR-130-mediated regulation in C57BL/6 mice. *Mol. Nutr. Food Res*. 2023;67(3):e2200748. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200748>
14. Pan Y., Hui X., Hoo R. L. C., Ye D., Chan C. Y. C. [et al.]. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation. *J. Clin. Invest*. 2019;129(2):834-849. <https://doi.org/10.1172/JCI123069>
15. Wang J., Zhao D., Ding C. Z., Guo F., Wu L. N. [et al.]. MicroRNA-194: a novel regulator of glucagon-like peptide-1 synthesis in intestinal L cells. *Cell Death Dis*. 2021;12(1):113. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03366-0>
16. Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф., Пекарец Н. А., Гречкина В. В., Петрова М. М. Циркулирующие микроРНК – перспективные биомаркеры для оценки риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 2. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):394-410. [Shnayder N. A., Nasyrova R. F., Pekarets N. A., Grechkina V. V., Petrova M. M. Circulating micrornas are promising biomarkers for assessing the risk of antipsychotic-induced metabolic syndrome (review): Part 2. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii. – Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):394-410. (In Russ.).] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-499>
17. Пакин В. С., Вашуква Е. С., Капустин Р. В., Аржанова О. Н., Глотов А. С., Баранов В. С. Оценка уровня микроРНК в плаценте при тяжелом гестозе на фоне гестационного сахарного диабета *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(3):110-115. [Pakin V. S., Vashukova E. S., Kapustin R. V., Arzhanova O. N., Glotov A. S., Baranov V. S. Peculiarities of placental microRNA expression in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. – Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(3):110-115. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/JOWD663110-115>
18. Anderson E. C., Foley H. B., Levy J. J., Romano M. E., Gui J. [et al.]. Maternal glucose levels and late pregnancy circulating extracellular vesicle and particle miRNAs in the MADRES pregnancy cohort. *Epigenetics*. 2024;19(1):2404198. <https://doi.org/10.1080/15592294.2024.2404198>
19. Stevanović-Silva J., Beleza J., Coxito P., Rocha H., Gaspar T. B. [et al.]. Exercise performed during pregnancy positively modulates liver metabolism and promotes

- mitochondrial biogenesis of female offspring in a rat model of diet-induced gestational diabetes. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2022;1868(11):166526. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2022.166526>
20. Jamalpour S., Zain S. M., Vazifehmand R., Mohamed Z., Pung Y. F. [et al.]. Analysis of serum circulating microRNAs level in Malaysian patients with gestational diabetes mellitus. *Sci. Rep.* 2022;12(1):20295. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23816-3>
21. Torres L. F., Cogliati B., Otton R. Green tea prevents NAFLD by modulation of miR-34a and miR-194 expression in a high-fat diet mouse model. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019;2019:4168380. <https://doi.org/10.1155/2019/4168380>

Поступила 01.03.2026

Сведения об авторах:

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики; тел.: +79609758577; e-mail: spirinalvl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

Мысик Данила Викторович, студент; тел.: +79832317341; e-mail: danilamysik@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-1767-7196>

Мицеля Елена Вадимовна, аспирант; тел.: +79095460099; e-mail: voelva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1429-3604>

Самойлова Юлия Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая центром клинических исследований; директор Института медицины и медицинских технологий; тел.: +7913826742; e-mail: samoilova_y@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Зимина Наталья Даниловна, ассистент мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра; тел.: +79095460099; e-mail: falloutgerl@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-9576-666X>

Фомина Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделением; тел.: +79131056799; e-mail: statfom@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7517-3393>

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-006.6-091; 616-091.8
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21025>
ISSN – 2073-8137

Особенности ангиогенеза колоректальной карциномы

Б. Д. Сеферов, Е. П. Голубинская, Ю. А. Ермола,
А. В. Кубышкин, Е. Ю. Зяблицкая, В. А. Кубышкин

Крымский федеральный университет
им. В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Features of angiogenesis of colorectal carcinoma

Seferov B. D., Golubinskaya E. P., Ermola Yu. A.,
Kubyshkin A. V., Zyablitskaya E. Yu., Kubyshkin V. A.

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Проведена оценка патогенетических механизмов колоректального рака (КРР) с позиций анализа активности ангиогенных факторов микроокружения опухоли. Выполнено гистологическое, а также иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии HIF1a, VEGF-A, ANG1, ANG2, TIE2 препаратов фрагментов тканей опухоли у 263 пациентов с морфологически верифицированным КРР. Оценка результатов позволила охарактеризовать три иммунофенотипа опухоли в зависимости от степени выраженности опухоль-ассоциированной инфильтрации: «холодный», «промежуточный», «горячий». Выявлено статистически значимое увеличение экспрессии HIF1a и VEGF-A в группе пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) и зависимость экспрессии HIF1a, VEGF-A от степени инфильтрации. В обеих группах пациентов установлена высокая степень экспрессированности ANG1 и ANG2. Выраженность экспрессии TIE2 варьировалась независимо от статуса ангиопоэтинов и клинической манифестации опухоли, однако была более сопоставима с показателями степени инфильтрации опухоли. Иммуногистохимическая оценка ангиогенных факторов, анализ их взаимоотношений с параметрами опухолевой трансформации должны стать рутинной практикой для прогнозирования эффективности и персонализации назначаемых схем лекарственной терапии.

Ключевые слова: колоректальный рак, ангиогенез, факторы роста, HIF1a, VEGF, ANG1, ANG2, TIE2