

## ЗНАЧЕННЯ мікроРНК У РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Кир'ян Є.П. <https://orcid.org/0009-0008-7167-3911>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

*nikolaietrovich208@gmail.com*

**Актуальність.** Цукровий діабет є гетерогенним захворюванням, що визначається генетичними, епігенетичними та екологічними факторами ризику, що тісно взаємодіють один з одним. Генетичні фактори впливають на прогресування діабетичної ретинопатії (ДР), що спричиняє порушення регуляції пов'язаних епігенетичних механізмів, у тому числі утворення некодуючих РНК, що призведе до змін в експресії генів, які залучені до патогенезу ДР.

**Ціль:** встановити значення мікроРНК у розвитку та прогресуванні діабетичної ретинопатії.

**Матеріали та методи.** Було проведено систематичний пошук наукової літератури для виявлення релевантних досліджень, що вивчають роль мікроРНК при ДР. Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA (2020). Було використано чотири електронні бази даних: PubMed, ScienceDirect, Scopus та Web of Science Core Collection. Пошукові терміни включали «microRNA», «diabetic retinopathy».

**Результати.** МікроРНК беруть безпосередню участь у патогенезі цукрового діабету та ДР і впливають на кілька мішеней, що може дати стратегічну перевагу при формулюванні терапевтичних підходів, враховуючи потенціал одночасної модуляції експресії кількох генів. Серед інших, порушення регуляції мікроРНК-146а та мікроР-146а-5р може відігравати важливу роль у виникненні та розвитку ускладнень ДР.

**Висновки.** Незважаючи на велику кількість наукових праць, що пояснюють участь мікро-РНК у розвитку ДР, їх специфічні механізми та молекули-мішені залишаються невивченими, що диктує необхідність проведення подальших досліджень основних сигнальних шляхів та молекулярних механізмів участі мікроРНК у розвитку та прогресуванні ДР.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія; Цукровий діабет 2 типу; МікроРНК; Регуляція експресії генів; Молекулярні біомаркери; Патогенез ретинальних захворювань; Прогресування захворювання.

**Актуальність.** Незважаючи на те, що цукровий діабет 1 типу (ЦД1) та цукровий діабет 2 типу (ЦД2) мають різну етіологію, обидва типи діабету супроводжуються розвитком макро- та мікросудинних ускладнень у великій кількості пацієнтів. Серед таких грізних інвалідизуючих ускладнень, як серцево-судинні порушення, хронічна хвороба нирок, полінейропатія одну з провідних позицій займає діабетична ретинопатія (ДР). В середньому у 99% хворих на ЦД1 і у 60% хворих на ЦД2 протягом 20 років розвивається ДР в тій чи іншого ступеня тяжкості [1].

Незважаючи на всі зусилля зі зниження порушень зору, поширеність ДР зростає (загальна поширеність у 1990 р. – 0,03%, у 2015 р. – 0,04%), водночас поширеність всіх інших причин порушень зору знижується, що пояснюється передбачуваними глобальними демографічними змінами: збільшенням кількості людей з діабетом на 24,8% (у період з 2019 по 2030 рр.), збільшенням чисельності населення на 10,7% (у 2019 році – 7,71 млрд., прогноз на 2030 рік – 8,54 млрд.), збільшенням тривалості життя людей на 13,1% (очікувана тривалість життя: у 2019 році – 64,2 року, прогноз на 2030 рік – 72,6 року), збільшення старіння населення у віці 65+ років (у 2019 році – 9,1%, прогноз на 2030 рік – 11,7%) [2, 3].

Заданими Міжнародної ради офтальмологів, ДР поділяють на непроліферативну (НПДР) та проліферативну (ПДР). Їх розвиток має шість послідовних стадій: НПДР, що включає стадію I: мікроангіоми та невеликі точкові кровотечі, стадію II: тверді ексудати і стадію III: ватно-подібні м'які ексудати; ПДР, що включає стадію IV: неоваскуляризація, крововилив у склоподібне тіло, стадію V: фіброваскулярну проліферацію, організацію склоподібного тіла і стадію VI: відшарування сітківки та подальшу сліпоту, викликану розтягуванням сітківки [4].

ЦД2 є гетерогенним захворюванням, що визначається генетичними, епігенетичними та екологічними факторами ризику, що тісно взаємодіють один з одним [5, 6]. Незважаючи на численні дослідження, молекулярні аспекти механізмів патогенезу захворювання залишаються невивченими [7].

Генетичні фактори впливають на прогресування ДР, що спричиняє порушення регуляції пов'язаних епігенетичних механізмів (метилування ДНК, посттранскрипційна модифікація гістонів у хроматині, утворення некодуючих РНК), що разом призводить до змін в експресії різних генів, які залучені до патогенезу ДР [8, 9].

На генетичні фактори припадає від 25% до 50% ризику розвитку ДР, при цьому дані досліджень значущих асоціацій між різними поліморфізмами та ДР суперечливі через складність багатофакторних, полігенних та екологічних впливів на розвиток захворювання, що ускладнює проведення генетичних досліджень [10].

**Ціль:** встановити значення мікроРНК у розвитку та прогресуванні діабетичної ретинопатії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено систематичний пошук наукової літератури для виявлення релевантних досліджень, що вивчають роль мікроРНК при ДР. Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 [11]. Було використано чотири електронні бази даних: PubMed, ScienceDirect, Scopus та Web of Science Core Collection. Пошукові терміни включали «microRNA», «diabetic retinopathy». Пошук був обмежений англійськими публікаціями, в першу чергу мета-аналізами, аналітичними оглядами та оригінальними дослідницькими статтями з акцентом на нещодавню літературу (протягом останніх 10-15 років), не виключаючи при цьому фундаментальні старі роботи. Процес відбору проводився у два етапи. На першому етапі назви та анотації всіх знайдених документів були незалежно перевірені двома дослідниками для оцінки їх відповідності досліджуваному питанню. Для аналізу було відібрано 650 джерел з глибиною пошуку до 2009 року (521 публікація 2020-2025 рр.). На наступному етапі були знайдені повні тексти потенційно придатних статей, які незалежно оцінювалися. Статті були включені, якщо вони

безпосередньо досліджували роль сигналізації TGF- $\beta$  у патогенезі ДН і були опубліковані в рецензованих журналах, що індексуються в Scopus та/або Web of Science.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При обох типах ЦД факторами ризику розвитку та прогресування ДР вважаються тривалість ЦД, недостатній контроль глікемії, системна гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, жіноча стать, вагітність, підвищені рівні азоту, сечовини, гіперкальціємія, підвищена жорсткість аорти та генетичні фактори [12]. Хоча в деяких дослідженнях і встановлені залежності між цими факторами та виникненням чи обтяженням ДР, зараз наявність прямих кореляційних зв'язків залишається вельми спірною та потребує подальших досліджень [13]. Існує припущення, що запалення, генетичні фактори та несприятливі впливи навколишнього середовища також можуть потенційно відігравати важливу роль у виникненні ДР у людей з метаболічним синдромом задовго до виявлення у них стійкої гіперглікемії [14].

За сучасними даними, найбільш важливі гени, пов'язані з ДР, розташовані на хромосомах 1-22 (за винятком хромосом 5, 8, 11, 12, 14, 18, 21, X/Y), а найбільша кількість генів, пов'язаних з розвитком ДР, локалізуються на хромосомах 1 (*SELP*, *MTHFR*, *NVL*, *CRP*) та 7 (*IL-6*, *eNOS*, *AR*, *PAI-1*), при цьому більшість досліджень взаємозв'язку між розвитком ДР та поліморфізмами генів зосереджено на генах *VEGF* (хромосома 6), *ACE* (хромосома 17) та *APOE* (хромосома 19) [15].

В іншому дослідженні виявлено гени з найбільш вираженими змінами експресії – *ADAMTS4* (металопептидаз *ADAM* з тромбоспондином типу 1, мотив 4), *CCND1* (циклін D1), *FZD7* (рецептор класу Frizzled 7) та *RGS5* (регулятор сигналізації G-білка 5), при цьому автори стверджують, що хоча збільшення експресії вважається ключовим фактором ДР, а ні *VEGFA*, а ні *VEGFB* не демонструють підвищення при прогресуванні захворювання [9].

Найбільш суттєвий внесок у схильність до ЦД2 вносять поліморфізми таких генів, як *GCLM*,

*GSS*, *GGT1*, *GGT7*, *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *GPX2*, *RAC1*, *CYBA*, *CYBB* і *NCF2*, вплив поліморфізму кожного з цих генів на окислювально-відновний гомеостаз і, відповідно, ризик ЦД2 та його ускладнень може істотно відрізнятися в різних популяціях, що обумовлено міжпопуляційними відмінностями в частотах мінорних алелів і нерівновагою зі зчеплення між поліморфізмами [16, 17]. Багато аспектів взаємовпливу генетичних варіантів, окислювального стресу та антиоксидантних систем при ЦД та його ускладнення також залишаються невивченими [18].

Приблизно 10%-30% всіх людських генів схильні до регуляторного впливу мікроРНК [19]. Незважаючи на те, що кількість досліджених мікроРНК невелика, вони здатні ефективно впливати на численні гени, і, навпаки, один цільовий ген може взаємодіяти в кооперації з декількома мікроРНК [19]. П'ять мікроРНК (*MiP-148b-3p*, *miR17-5p*, *miR224-5p*, *miR30a-3p* і *miR30a-5p*) були ідентифіковані як асоційовані з ДР, вони демонстрували збагачення своїх передбачуваних мішеней генами, пов'язаними з цим захворюванням, значне негативне зрушення в кореляції з генами-мішенями [9].

МікроРНК – клас некодуючих одноланцюгових молекул РНК довжиною від 17 до 24 нуклеотидів, що кодуються ендегенними генами, модулюють експресію генів за допомогою участі в механізмах транскрипції та посттранскрипції генів-мішеней, вони можуть регулювати практично всі клітинні процеси та процеси розвитку, в тому числі імунні реакції та запалення, є значущими факторами в епігенетичній регуляції генів, що мають вирішальне значення для секреції інсуліну та функції  $\beta$ -клітин [20, 21].

Численні дослідження показали, що аберрантно експресовані мікро-РНК контролюють синтез інсуліну і гомеостаз глюкози, регулюють рівень цитокінів, беруть участь в імунній відповіді, зростанні та диференціюванні клітин, відіграють ключову роль у патогенезі мікросудинних ускладнень ЦД [22].

МікроРНК регулюють процеси метаболізму, запалення, ангіогенезу, зміни в циркулюючих або ретинальних мікроРНК, що корелює з

прогресуванням діабетичних захворювань очей, у зв'язку з чим вони були запропоновані як біомаркери хронічних захворювань, пов'язаних з діабетом, включаючи ДР [22, 23].

За сучасними даними, мікроРНК, серед яких *has-let-7a-5p*, *has-miR-novel-chr5\_15976* та *has-miR-28-3p*, *has-miR-195*, *has-miR-20a-5*, *has-miR-20b-5*, *has-miR-451a* та інші, можуть використовуватися як потенційні біомаркери для стратифікації ДР на всіх її стадіях [24]. При цьому деякі автори стверджують, що, хоча пов'язані з ЦД зміни мікроРНК чітко демонструють кореляцію між ними та прогресуванням ДР, лише деякі мікроРНК безпосередньо сприяють патогенезу ДР [23]. Найбільш значущі в етіопатогенезі ДР мікроРНК представлені таблиці 1.

Сучасні дані показують, що циркулюючі мікроРНК, які позитивно пов'язані з прогресуванням ДР, включають мікроРНК-21, мікроРНК-15а, мікроРНК-155 та мікроРНК-122, тоді як мікроРНК -17-3p, мікроРНК-126, мікроРНК-423, мікроРНК-200b та мікроРНК-20b прогресивно зменшуються в міру розвитку ПДР [25]. У міру збільшення тяжкості ДР у пацієнтів з ЦД2 сироваткова мікроРНК-221 прогресивно активується і має найвищу діагностичну ефективність у порівнянні з ангіотензином II або VEGF [26].

МікроРНК що циркулюють, зв'язуючись з іншими молекулами, можуть мігрувати за межі клітин і потрапляти в кровообіг [27]. Близько 10% циркулюючих мікроРНК потрапляють у кровотік через екзосоми, більшість інших утворюють комплекси з РНК-зв'язуючими білками, такими як Ago2, NPM1 (ядерний фосфопротеїн 1) та ліпопротеїн високої щільності (ЛПВЩ) [28]. Ці мікроРНК можуть бути стабільно присутніми в рідинах організму, легко доступні, специфічні для захворювань і чутливі до невеликих змін, що робить їх ідеальними діагностичними, моніторинговими та прогностичними біомаркерами для низки захворювань, у тому числі ЦД і ДР [24, 29].

Численні дослідження показали, що мікроРНК діють як фундаментальна сполучна ланка між поляризацією

макрофагів і пошкодженням тканин, вони є ключовими регуляторами поляризації макрофагів від прозапального фенотипу M1 до протизапального M2, тісно пов'язаних із запаленням, за допомогою регуляції транскрипційних факторів [30]. Так, доведено, що мікроРНК-23а сприяє поляризації макрофагів до фенотипу M2 шляхом прямого пригнічення передачі сигналів Toll-подібного рецептора (TLR) та інтерферону (IFN); мікроРНК-27-3p регулює вироблення прозапальних цитокінів в альвеолярних макрофагах шляхом впливу на рецептор- $\gamma$ , що активується проліфератором пероксисом (PPAR- $\gamma$ ) *miR-211* модулює поляризацію макрофагів M1 за допомогою перетворювача сигналу та активатора транскрипції 1 (STAT3) та супресора передачі сигналів цитокінів 1 (SOCS1); мікроРНК-155 може модулювати поляризацію макрофагів M1 шляхами JNK, Akt і STAT6 [31].

МікроРНК відіграють ключову роль в епігенетичній взаємодії між запаленням і функцією  $\beta$ -клітин, що є критичним аспектом у патогенезі ЦД2, дерегуляція таких специфічних мікроРНК, як *miR-126* та *miR-146a*, рівень яких помітно знижується у пацієнтів із ЦД2, є яскравим тому підтвердженням [32]. В людини мікроРНК-146a кодується геном *MI-R146A*, розташованим на хромосомі 5q33.3; у моноцитах кодується локусом гена *LOC285628*, розташованим на хромосомі 5. Зміна рівнів експресії цих мікроРНК пояснюється такими епігенетичними модифікаціями, як метилювання ДНК та модифікації гістонів, що впливають на транскрипцію та стабільність генів мікроРНК [33].

Декілька досліджень довели, що рівень *miR-146a* пов'язаний з поширеністю ЦД2 та його ускладнень [34]. Так, у крові пацієнтів із ЦД2 констатовано зниження рівня мікроРНК-146a, що корелює з посиленням запалення [23]. МікроРНК-146a реагує на стимуляцію ліпополісахаридами, її активація залежить від NF- $\kappa$ B, а підвищений рівень її експресії шкодить IL-1R/TLR-опосередкованій активації NF- $\kappa$ B, що також сприяє підтримці запалення в сітківці [35]. Передбачувана

## Основні мікроРНК (miRNA), що задіяні у патогенезі ДР

Мікро-РНК	Участь у патогенезі ДР	Джерело
miR-138-5p	Впливають на SIRT1 (сиртуїн), приймають участь в процесах посиленого фероптозу	Tang et al., 2022. doi: 10.4103/1673-5374.355743
miR-29b	Впливають на PTEN (гомолог фосфатази і тензин-ну), приймають участь в окислювальному стресі і апоптозі	Han et al., 2023. doi: 10.1080/13813455.2020.17971
miR-34a	Впливають на P53 (пухлинний білок P53), приймають участь в окислювальному стресі і апоптозі	Li et al., 2021. doi: 10.2147/DMSO.S290633
miR-93-5p	Впливають на SIRT1, приймають участь в окислювальному стресі і запаленні	Zhan et al., 2023. doi: 10.1186/s12886-022-02762-8.
miR-1	Впливають на SIRT3, приймають участь в окислювальному стресі	Liu et al., 2020. doi: 10.14814/phy2.14331
miR-19b	Впливають на SIRT4, приймають участь в окислювальному стресі	Liu et al., 2020. doi: 10.14814/phy2.14331
miR-320	Впливають на SIRT5, приймають участь в окислювальному стресі	Liu et al., 2020. doi: 10.14814/phy2.14331
miR-301a-3p	Впливають на STEAP4 (шостигрансємбранний епітеліальний антиген простагландину 4), приймають участь в окислювальному стресі і апоптозі	Wang et al., 2021. doi: 10.1007/s00011-020-01431-0
miR-338-3p	Впливають на SLC1A5 (член 5 сімейства розчинних переносників 1), приймають участь в окислювальному стресі і фероптозі	Zhou et al., 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.941982
miR-126	Впливають на SIRT1, SPRED (зв'язаний з ростком EVH-домен, що містить 1), CRK (протоонкоген CRK, адаптерний білок), PLAGL (цинковий палець білка PLAG1). Потенційний біомаркер	Pramanik et al., 2022. doi: 10.2147/DMSO.S346097
miR-132	Впливають на SIRT1, SPRED1, CRK, PLAGL2 (білок цинкових пальців PLAGL2). Потенційний біомаркер	Pramanik et al., 2022. doi: 10.2147/DMSO.S346097
miR-139-5p	Впливають на LMO4 (фактор транскрипції домену LIM LMO4), приймають участь в окислювальному стресі і запаленні	Shao et al., 2021. doi: 10.1155/2021/1629783
miR-133-3p	Впливають на FBN1 (фібрилін 1), приймають участь в окислювальному стресі і ангіогенезі	Li et al., 2021. doi: 10.1007/s40618-020-01405-3

miR-17-3p	Впливають на STAT1 (перетворювач сигналу і активатор транскрипції 1), приймають участь в окислювальному стресі і запаленні	Li et al., 2021. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107010
miR-21	Біомаркер ДР. Посилює дисфункцію ендотелію сітківки	Roy et al., 2021. doi: 10.2174/157339981666200503035035
miR-216a	Біомаркер ДР. Пригнічує синтазу оксиду азоту 2 (NOS2)/янус-кінази (JAK)/перетворювача сигналу і активатора транскрипції (STAT)	Liu et al., 2020. doi: 10.1016/j.yexmp.2020.104445
miR-29b-3p	Біомаркери ДР. Блокують SIRT1	Zeng et al., 2020. doi: 10.3389/fphys.2019.01621
miR-203a-3p	Біомаркери ДР. Знижують VEGFA, що індукується HIF-1 $\alpha$	Han et al., 2020. doi: 10.1111/1440-1681.13163
miR-183	Біомаркери ДР. Знижують PI3K/Akt/VEGF, що підвищують регуляцію VTG1	Zhang et al., 2019. doi: 10.1152/ajpendo.00444.2018
miR-200b	Біомаркери ДР. Знижують рівень VEGF	Han et al., 2020. doi: 10.1111/1440-1681.13163
miR-150	Біомаркери ДР. Знижують рівень TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B	Ko et al., 2022. doi: 10.3390/ijms232012099
miR-204	Біомаркери ДР. Підвищують SIRT1, Vcl-2	Bereimipour et al., 2021. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112737
miR-3197	Біомаркери ДР. Посилюють гомолог Notch 2 (NOTCH2)	Ji et al., 2020. doi: 10.1016/j.j.cca.2019.10.036
miR-2116-5p	Біомаркери ДР. Посилюють гомолог Notch 2 (NOTCH2)	Ji et al., 2020. doi: 10.1016/j.j.cca.2019.10.036
miR-93	Біомаркери ДР. Знижують рівні TGF $\beta$ и VEGFA	Saleh et al., 2022. doi: 10.3389/bjbs.2021.10192
miR-335-3p	Біомаркери ДР. Знижують рівень ендотеліального фактору росту (EGFR)	Xia et al., 2022. doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210447
miR-425-5p	Біомаркери ДР. Підвищують рівні малага1 и VEGF	Liu et al., 2022. doi: 10.1159/000516906
miR-320a	Біомаркери ДР. Знижують рівень гомолога фос-фатази і тензину (PTEN)	Prado et al., 2020. doi: 10.1186/s13104-020-05001-9

miR-122	Біомаркери ДР. Підвищують рівень VEGF	Pastukh et al., 2019. doi: 10.1007/s10238-019-00546-x
miR-205-5p	Біомаркери ДР. Посилення ангіогенезу. Знижують рівень малатал	Oltra et al., 2020. doi: 10.1111/jcmm.14822
miR-26a-5p	Біомаркери ДР. Знижують PTEN в плазмі	Shi et al., 2021. doi: 10.1038/s41433-021-01393-5
miR-431-5p	Біомаркери ДР. Знижують PTEN у позаклітинних везикулах та сироватці	Yu et al., 2021. doi: 10.1016/j.biocel.2021.105975
miR-29c-3p	Біомаркери ДР. Знижують VEGF в плазмі	Torus et al., 2023. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03278-2
miR-6a-5p, miR-20a-5p, miR-3a-20p	Біомаркери ДР. Знижують VEGF у сітківці і сироватці	Platania et al., 2019. doi: 10.1111/bph.14665
miR-20b	Біомаркери ДР. Знижують VEGF у сітківці і сироватці	Shaker et al., 2019. doi: 10.1002/iub.1970
miR-3-320p, miR-495b	Біомаркери ДР. Підвищують рівні VEGF в плазмі та сироватці	Santovito et al., 2021. doi: 10.1038/s41598-021-83047-w
miR-1281	Біомаркери ДР. Підвищують VEGF у плазмі та сироватці	Greco et al., 2020. doi: 10.3389/fendo.2020.00528
miR-4448, miR-338-3p, miR-485-5p, miR-9-5p	Біомаркери ДР. Знижують SIRT, білки forkhead box O (FOXO) 1 і FOXO3 у сироватці	Li et al., 2019. doi: 10.3389/fgene.2019.00531
miR-374a	Біомаркери ДР. Знижують у сироватці SIRT, білки forkhead box O (FOXO) 1 і FOXO3	Wang et al., 2022. doi: 10.1080/08164622.2021.1913043
miR-214-3p, miR-218-5p, miR145-5P	Біомаркери ДР. Знижують у сироватці SIRT, білки forkhead box O (FOXO) 1 і FOXO3	Li et al., 2019. doi: 10.3389/fgene.2019.00531
miR-4328, miR-4422, miR-548z, miR-628-5p	Знижують у сироватці SIRT, білки forkhead box O (FOXO) 1 і FOXO3	Liu et al., 2023. doi: 10.1007/s00592-023-02077-0
miR-21-3p, miR-30b-5p	Біомаркери ДР. Знижують у сироватці SIRT, білки forkhead box O (FOXO) 1 і FOXO3	Mazzeo et al., 2019. doi: 10.1016/j.exer.2019.04.015
miR-17-3p, miR-20b	Біомаркери ДР. Знижують у сироватці SIRT, білки forkhead box O (FOXO) 1 і FOXO3	Shaker et al., 2019. doi: 10.1002/iub.1970

функція мікроРНК-146а заснована на цьому шляху: її підвищення шляхом сигналізації NF-κB проковує її на пряме зниження регуляції її цільових генів, таких як фактор 6, асоційований з TNF рецептором (TRAF6), і кіназа 1, асоційована з рецептором IL-1 (IRAK1), що призводить до послаблення або припинення надмірної запальної реакції через негативну петлю зворотного зв'язку [36].

У експериментальних тварин із стрептозотоциніндукованим діабетом внутрішньоочна ін'єкція мікроРНК-146а пригнічує викликане ЦД збільшення прозапальної молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM1), пом'якшує пошкодження світлочутливості сітківки та цілісності мікросудинних судин; їх надекспресія також пригнічує запальну реакцію в ендотеліальних клітинах сітківки шляхом придушення експресії TLR4, фосфорильованого NF-κB і TNF-α та блокування подальшої передачі сигналів TLR4 [37].

Блок Roundabout 4 (ROBO4), основний компонент ангиогенезу, і HIF-1α також є мішенями для мікроРНК-146а – зниження рівня miR-146а може призвести до зниження виживання клітин, підвищення проникності та підвищення рухливості клітин у патогенезі ДР [38].

МікроРНК-146а, діючи як регулятор NF-κB та Nrf2, може інгібувати процеси запалення, опосередкованого NF-κB, шляхом придушення експресії його цільових генів, таких як IRAK1 та TRAF6. Так, доведено, що у експериментальних тварин, позбавлених гена мікроРНК-146а, розвиваються запальні захворювання, а активність мікроРНК-146а як молекулярного гальма відіграє важливу роль в інгібуванні запалення за рахунок прямого впливу на зниження вироблення запальних цитокінів у макрофагах [39]. Також є дані про те, що мікроРНК-146а беруть участь у передачі сигналів ErbB, резистентності до інгібіторів тирозинкінази EGFR, сигнальному шляху MAPK, ендокринної резистентності, модулюванні сигналів Toll-подібних рецепторів, передачі сигналів TNF, сигнальному шляху NF-κB спільно з мікроРНК-155,

мікроРНК-125b та мікроРНК-150 та іншими РНК беруть участь у процесах цитокінової відповіді, активності вродженої імунної системи, у різних ускладненнях ЦД [8].

В експерименті мікроРНК146а/NAP-DH оксидаза 4 знижує генерацію АФК та запалення у моделі діабетичної нефропатії, що має, як відомо, загальні патогенетичні механізми з ДР [40]. У недавній роботі також згадується про те, що мікроРНК-146а значно знижує експресію в мононуклеарних клітинах периферичної крові, експресія мікроРНК-146а негативно корелює з HbA1C, мРНК TRAF6, TNF, IL-6 та інсулінорезистентністю, нижча експресія мікроРНК-146а впливає на поганий глікемічний контроль, інсулінорезистентність [41].

Сучасні дані говорять про те, що зниження мікроРНК-146а при інсулінорезистентності і ДР може бути пов'язане зі змінами в експресії генів, що беруть участь у запаленні, окислювальному стресі, метаболізмі глюкози і ліпідів, що дозволяє вважати цю мікроРНК важливим індикатором в прогнозуванні ускладнень [42].

Незважаючи на те, що в сучасних дослідженнях часто повідомляється про дерегуляцію мікроРНК-146а у пацієнтів з ЦД2, відомості все ж суперечливі [36]. Дослідження підтверджують той факт, що гени *IRAK1*, *TRAF6*, *NUMB* та *STX3* є прямими мішенями мікроРНК-146 при ЦД [43]. У людей ген *IRAK1* кодує інтерлейкін-1-зв'язану кіназу 1 – маркер старіння ендотеліальних клітин, що характеризується придбанням асоційованого зі старінням секреторного фенотипу запального механізму старіння [44].

МікроРНК-146а-5p діє як негативний регулятор сигналізації NF-κB, запобігаючи гіперсекреції прозапальних цитокінів або хемокінів. Збільшення експресії мікроРНК-146а-5p шляхом інгібування сигнальних шляхів NF-κB покращує ендотеліальну функцію та запобігає прогресуванню діабетичних ускладнень [45]. Нещодавнє дослідження показало, що підвищені рівні ретинол-зв'язуючого білка 4 (RBP4) у плазмі крові були пов'язані з ДР у китайських пацієнтів із ЦД2,

а надекспресія miR-146a-5p може обмежувати експресію цього білка каскадним шляхом [46]. У цій же популяції було виявлено також, що поліморфізми rs1800896 в гені *IL-10*, rs2010963 в гені *VEGFA* і rs2070600 в гені *RAGE* пов'язані з ризиком ПДР, при цьому, на думку авторів, поліморфізм rs291016 в гені мікроРНК-146a може не бути зв'язаним з ДР [47].

Активність мікроРНК-146a-5p пов'язана з регуляцією запалення та старіння, у людей мікроРНК-146a-5p в основному експресується в ендотеліальних клітинах та лейкоцитах та інгібує запалення за рахунок зниження експресії NF-κB (експресія мікроРНК-146a-5p залежить від активації шляху NF-κB), збільшення мікроРНК-146a-5p інгібує запалення та окислювальний стрес, а також послаблює ускладнення діабету [44].

Існують докази того, що нейрозапальні механізми при хворобі Альцгеймера аналогічні механізмам ДР, переважно НПДР [48, 49]. Нейрозапалення є однією з ознак нейродегенеративних захворювань, у тому числі хвороби Альцгеймера, а мікроРНК-146a-5p є її раннім та поширеним патологічним біомаркером і може бути ключовим медіатором пов'язаного з різними запальними процесами імунної відповіді [49].

Як відомо, нейродегенерація є раннім симптомом розвитку ДР при ЦД, що дозволяє передбачити пряму участь мікроРНК-146a-5p у формуванні цього захворювання. Встановлено, що у пацієнтів з ДР рівні мікроРНК-146a-5p у крові знижені, що може бути використане як новий біологічний маркер для ранньої ідентифікації ДР [50]. У недавній роботі, що описує вплив РНК на нейродегенеративні процеси, було доведено, що мікроРНК-146b-5p має високий вміст у нейронах людського мозку та імунних клітинах, при бронхіальній астмі підвищення мікроРНК-146a-5p призводить до зниження експресії IRAK-1 та подвоєння астроцитів [51]. Порушення в системі імунної відповіді та міжклітинних взаємодій, що беруть участь як у ДР, так і в бронхіальній астмі, може сприяти хронічному запаленню, втраті нейронів та дегенерації капілярів; виявлено також загальні гени ризику бронхіальної астми

і ДР (*OARD1*, *NFYA*, *TREM1*), що дозволяє припустити потенційний зв'язок між цими двома захворюваннями [49].

## ВИСНОВКИ

1. Безліч РНК беруть безпосередню участь у патогенезі ЦД та ДР, мікроРНК впливають на кілька мішеней, що може дати стратегічну перевагу при формуванні терапевтичних підходів, враховуючи потенціал одночасної модуляції експресії кількох генів.
2. Порушення регуляції мікроРНК-146a та мікроР-146a-5p може відігравати важливу роль у виникненні та розвитку ускладнень ЦД, проте залишається багато нез'ясованих аспектів участі цих мікроРНК у патогенезі ДР при ЦД2.
3. Незважаючи на велику кількість наукових праць, що пояснюють участь мікро-РНК у розвитку ДР, їх специфічні механізми та молекули-мішені залишаються невивченими, що диктує необхідність проведення подальших досліджень основних сигнальних шляхів та молекулярних механізмів участі мікроРНК у розвитку та прогресуванні ДР.

**Відмова від відповідальності.** Автор заявляє, що висловлені у поданій статті думки є його власними, а не офіційними позиціями установи.

**Конфлікт інтересів.** Автор цього рукопису підтверджує, що під час написання рукопису не було конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

## REFERENCES

1. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. The Effect of Diet and Lifestyle on the Course of Diabetic Retinopathy-A Review of the Literature. *Nutrients*. 2022 Mar 16;14(6):1252. doi: 10.3390/nu14061252.
2. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, et al. Vision Loss Expert Group. Magni-

- tude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Sep;5(9):e888-e897. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30293-0.
3. World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423). United Nations: Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2019. Available on: [https://population.un.org/wpp/assets/Files/WPP2019\\_Highlights.pdf](https://population.un.org/wpp/assets/Files/WPP2019_Highlights.pdf).
  4. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 20;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 20;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816.
  5. Beulens JWJ, Pinho MGM, Abreu TC, den Braver NR, Lam TM, Huss A, Vlaanderen J, Sonnenchein T, et al. Environmental risk factors of type 2 diabetes-an exposome approach. *Diabetologia*. 2022 Feb;65(2):263-274. doi: 10.1007/s00125-021-05618-w.
  6. Laakso M, Fernandes Silva L. Genetics of Type 2 Diabetes: Past, Present, and Future. *Nutrients*. 2022 Aug 4;14(15):3201. doi: 10.3390/nu14153201.
  7. Ripon Rouf ASM, Amin MA, Islam MK, Haque F, Ahmed KR, Rahman MA, Islam MZ, Kim B. Statistical Bioinformatics to Uncover the Underlying Biological Mechanisms That Linked Smoking with Type 2 Diabetes Patients Using Transcriptomic and GWAS Analysis. *Molecules*. 2022 Jul 8;27(14):4390. doi: 10.3390/molecules27144390.
  8. He Y, Dan Y, Gao X, Huang L, Lv H, Chen J. DNMT1-mediated lncRNA MEG3 methylation accelerates endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021 Mar 1;320(3):E598-E608. doi: 10.1152/ajpendo.00089.2020.
  9. Becker K, Klein H, Simon E, Viollet C, Haslinger C, Leparac G, Schultheis C, Chong V, Kuehn MH, Fernandez-Albert F, Bakker RA. In-depth transcriptomic analysis of human retina reveals molecular mechanisms underlying diabetic retinopathy. *Sci Rep*. 2021 May 18;11(1):10494. doi: 10.1038/s41598-021-88698-3.
  10. Gurung RL, Burdon KP, McComish BJ. A Guide to Genome-Wide Association Study Design for Diabetic Retinopathy. *Methods Mol Biol*. 2023;2678:49-89. doi: 10.1007/978-1-0716-3255-0\_5.
  11. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
  12. Ghamdi AHA. Clinical Predictors of Diabetic Retinopathy Progression; A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(3):242-247. doi: 10.2174/1573399815666190215120435.
  13. Al Zabadi H, Taha I, Zagha R. Clinical and Molecular Characteristics of Diabetic Retinopathy and Its Severity Complications among Diabetic Patients: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2022 Jul 7;11(14):3945. doi: 10.3390/jcm11143945.
  14. Mbata O, Abo El-Magd NF, El-Remessy AB. Obesity, metabolic syndrome and diabetic retinopathy: Beyond hyperglycemia. *World J Diabetes*. 2017 Jul 15;8(7):317-329. doi: 10.4239/wjd.v8.i7.317.
  15. Sienkiewicz-Szłapka E, Fiedorowicz E, Król-Grzymała A, Kordulewska N, Rozmus D, Cieślińska A, Grzybowski A. The Role of Genetic Polymorphisms in Diabetic Retinopathy: Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 1;24(21):15865. doi: 10.3390/ijms242115865.
  16. Kinney N, Kang L, Bains H, Lawson E, Husain M, Husain K, Sandhu I, Shin Y, Carter JK, Anandakrishnan R, Michalak P, Garner H. Ethnically biased microsatellites contribute to differential gene expression and glutathione metabolism in Africans and Europeans. *PLoS One*. 2021 Mar 25;16(3):e0249148. doi: 10.1371/journal.pone.0249148.
  17. Tonin G, Dolžan V, Klen J. Genetic and Transcriptomic Background of Oxidative Stress and Antioxidative Therapies in Late Complications of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Feb 24;13(3):277. doi: 10.3390/antiox13030277.
  18. Choi Y, Kwon HK, Park S. Polygenic Variants Linked to Oxidative Stress and the Antioxidant System Are Associated with Type 2 Diabetes

- Risk and Interact with Lifestyle Factors. *Antioxidants* (Basel). 2023 Jun 15;12(6):1280. doi: 10.3390/antiox12061280.
19. Aghaei-Zarch SM, Alipourfard I, Rasoulzadeh H, Najafi S, Aghaei-Zarch F, Partov S, Movafagh A, Jahanara A, Toolabi A, Sheikhmohammadi A, Pour NN, Neghad SK, Ashrafi-Asgarabad A. Non-coding RNAs: An emerging player in particulate matter 2.5-mediated toxicity. *Int J Biol Macromol*. 2023 Apr 30;235:123790. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123790.
20. Arora S, Singh P, Tabassum G, Dohare R, Syed MA. miR-16-5p regulates aerobic glycolysis and tumorigenesis of NSCLC cells via LDH-A/lactate/NF- $\kappa$ B signaling. *Life Sci*. 2022 Sep 1;304:120722. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120722.
21. Jazieh C, Arabi TZ, Asim Z, Sabbah BN, Al-saud AW, Alkattan K, Yaqinuddin A. Unraveling the epigenetic fabric of type 2 diabetes mellitus: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 22;15:1295967. doi: 10.3389/fendo.2024.1295967.
22. Zhao X, Ling F, Zhang GW, Yu N, Yang J, Xin XY. The Correlation Between MicroRNAs and Diabetic Retinopathy. *Front Immunol*. 2022 Jul 25;13:941982. doi: 10.3389/fimmu.2022.941982.
23. Ko GY, Yu F, Bayless KJ, Ko ML. MicroRNA-150 (miR-150) and Diabetic Retinopathy: Is miR-150 Only a Biomarker or Does It Contribute to Disease Progression? *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 11;23(20):12099. doi: 10.3390/ijms232012099.
24. Ma L, Wen Y, Li Z, Wu N, Wang Q. Circulating MicroRNAs as Potential Diagnostic Biomarkers for Diabetic Retinopathy: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 8;13:929924. doi: 10.3389/fendo.2022.929924.
25. Milluzzo A, Maugeri A, Barchitta M, Sciacca L, Agodi A. Epigenetic Mechanisms in Type 2 Diabetes Retinopathy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 28;22(19):10502. doi: 10.3390/ijms221910502.
26. Liu HN, Li X, Wu N, Tong MM, Chen S, Zhu SS, Qian W, Chen XL. Serum microRNA-221 as a biomarker for diabetic retinopathy in patients associated with type 2 diabetes. *Int J Ophthalmol*. 2018 Dec 18;11(12):1889-1894. doi: 10.18240/ijo.2018.12.02.
27. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, Mitchell PS, Bennett CF, Pogosova-Agadjanyan EL, Stirewalt DL, Tait JF, Tewari M. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 22;108(12):5003-8. doi: 10.1073/pnas.1019055108.
28. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas DJ, Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. 2010 Nov;56(11):1733-41. doi: 10.1373/clinchem.2010.147405.
29. Pozniak T, Shcharbin D, Bryszewska M. Circulating microRNAs in Medicine. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 3;23(7):3996. doi: 10.3390/ijms23073996.
30. Yunna C, Mengru H, Lei W, Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur J Pharmacol*. 2020 Jun 15;877:173090. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173090.
31. Boucher A, Klopfenstein N, Hallas WM, Skibbe J, Appert A, Jang SH, Pulakanti K, Rao S, Cowden Dahl KD, Dahl R. The miR-23a27a24-2 microRNA Cluster Promotes Inflammatory Polarization of Macrophages. *J Immunol*. 2021 Feb 1;206(3):540-553. doi: 10.4049/jimmunol.1901277.
32. Benko J, Sarlinova M, Mikusova V, Bolek T, Pec MJ, Halasova E, Galajda P, Samos M, Mokan M. MiR-126 and miR-146a as markers of type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Bratisl Lek Listy*. 2023;124(7):527-533. doi: 10.4149/BLL\_2023\_081.
33. Jazieh C, Arabi TZ, Asim Z, Sabbah BN, Al-saud AW, Alkattan K, Yaqinuddin A. Unraveling the epigenetic fabric of type 2 diabetes mellitus: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 22;15:1295967. doi: 10.3389/fendo.2024.1295967.
34. Li K, Zhao B, Wei D, Wang W, Cui Y, Qian L, Liu G. miR 146a improves hepatic lipid and glucose metabolism by targeting MED1. *Int J Mol Med*. 2020 Feb;45(2):543-555. doi: 10.3892/ijmm.2019.4443.
35. Sun WJ, An XD, Zhang YH, Zhao XF, Sun YT, Yang CQ, Kang XM, Jiang LL, Ji HY, Lian FM. The ideal treatment timing for diabetic retinopathy: the molecular pathological mechanisms underlying early-stage diabetic retinopathy are

- a matter of concern. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Nov 9;14:1270145. doi: 10.3389/fendo.2023.1270145.
36. Ghaffari M, Razi S, Zalpoor H, Nabi-Afjadi M, Mohebichamkhorami F, Zali H. Association of MicroRNA-146a with Type 1 and 2 Diabetes and their Related Complications. *J Diabetes Res*. 2023 Mar 3;2023:2587104. doi: 10.1155/2023/2587104.
37. Zhuang P, Muraleedharan CK, Xu S. Intraocular Delivery of miR-146 Inhibits Diabetes-Induced Retinal Functional Defects in Diabetic Rat Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Mar 1;58(3):1646-1655. doi: 10.1167/iovs.16-21223.
38. Gong Q, Xie J, Li Y, Liu Y, Su G. Enhanced ROBO4 is mediated by up-regulation of HIF-1 $\alpha$ /SP1 or reduction in miR-125b-5p/miR-146a-5p in diabetic retinopathy. *J Cell Mol Med*. 2019 Jul;23(7):4723-4737. doi: 10.1111/jcmm.14369.
39. Xu J, Zgheib C, Liechty KW. miRNAs in bone marrow-derived mesenchymal stem cells MicroRNA in regenerative medicine. 2015:111-136. doi: 10.1016/B978-0-12-405544-5.00004-6.
40. Wan RJ, Li YH. MicroRNA 146a/NAPDH oxidase4 decreases reactive oxygen species generation and inflammation in a diabetic nephropathy model. *Mol Med Rep*. 2018 Mar;17(3):4759-4766. doi: 10.3892/mmr.2018.8407.
41. Dzung PT, Trung NT, Van Khanh L, Chinh DD, Van De D, Van Tong H, Toan NL. Clinical association and diagnostic significance of miRNA-29a and miRNA-147b in type 2 diabetes mellitus. *Int J Med Sci*. 2023 Aug 28;20(10):1316-1325. doi: 10.7150/ijms.84899.
42. Rasoulinejad SA, Akbari A, Nasiri K. Interaction of miR-146a-5p with oxidative stress and inflammation in complications of type 2 diabetes mellitus in male rats: Anti-oxidant and anti-inflammatory protection strategies in type 2 diabetic retinopathy. *Iran J Basic Med Sci*. 2021 Aug;24(8):1078-1086. doi: 10.22038/IJBMS.2021.56958.12706.
43. Li X, Dai A, Tran R, Wang J. Text mining-based identification of promising miRNA biomarkers for diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 25;14:1195145. doi: 10.3389/fendo.2023.1195145.
44. Prattichizzo F, Giuliani A, Ceka A, Rippo MR, Bonfigli AR, Testa R, Procopio AD, Olivieri F. Epigenetic mechanisms of endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Clin Epigenetics*. 2015 May 23;7(1):56. doi: 10.1186/s13148-015-0090-4.
45. Kamali K, Korjan ES, Eftekhari E, Malekzadeh K, Soufi FG. The role of miR-146a on NF- $\kappa$ B expression level in human umbilical vein endothelial cells under hyperglycemic condition. *Bratislav Lek Listy*. 2016;117(7):376-80. doi: 10.4149/bl\_2016\_074.
46. Chen Q, He Y, Wang X, Zhu Y, Huang Y, Cao J, Yan R. LncRNA PTGS2 regulates islet  $\beta$ -cell function through the miR-146a-5p/RBP4 axis and its diagnostic value in type 2 diabetes mellitus. *Am J Transl Res*. 2021 Oct 15;13(10):11316-11328.
47. Jin H, Jiang D, Ding Z, Xiong Y, Zeng X, Liao M, Zheng L, Yang B. Association of four gene polymorphisms in Chinese Guangxi population with diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol*. 2021 Oct 27;21(1):383. doi: 10.1186/s12886-021-02146-4.
48. Little K, Llorián-Salvador M, Scullion S, Hernández C, Simó-Servat O, Del Marco A, Bosma E, Vargas-Soria M, et al. RECOGNISED consortium (GA 847749). Common pathways in dementia and diabetic retinopathy: understanding the mechanisms of diabetes-related cognitive decline. *Trends Endocrinol Metab*. 2022 Jan;33(1):50-71. doi: 10.1016/j.tem.2021.10.008.
49. Ouyang F, Yuan P, Ju Y, Chen W, Peng Z, Xu H. Alzheimer's disease as a causal risk factor for diabetic retinopathy: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 18;15:1340608. doi: 10.3389/fendo.2024.1340608.
50. Barutta F, Corbetta B, Bellini S, Guarrera S, Matullo G, Scandella M, Schalkwijk C, Stehouwer CD, Chaturvedi N, Soedamah-Muthu SS, Durazzo M, Gruden G. MicroRNA 146a is associated with diabetic complications in type 1 diabetic patients from the EURODIAB PCS. *J Transl Med*. 2021 Nov 25;19(1):475. doi: 10.1186/s12967-021-03142-4.
51. Ma YM, Zhao L. Mechanism and Therapeutic Prospect of miRNAs in Neurodegenerative Diseases. *Behav Neurol*. 2023 Nov 23;2023:8537296. doi: 10.1155/2023/8537296.

## THE IMPORTANCE OF microRNA IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY

*Kiryana E.P.*

*Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine*

**Background.** Diabetes mellitus is a heterogeneous disease determined by genetic, epigenetic and environmental risk factors that closely interact with each other. Genetic factors influence the progression of diabetic retinopathy (DR), which causes dysregulation of related epigenetic mechanisms, including the formation of non-coding RNAs, which leads to changes in the expression of genes involved in the pathogenesis of DR.

**Aim:** to establish the importance of microRNA in the development and progression of diabetic retinopathy.

**Materials and methods.** A systematic literature search was conducted to identify relevant studies investigating the role of microRNAs in DR. The search strategy was developed in accordance with the PRISMA (2020) guidelines. Four electronic databases were used: PubMed, ScienceDirect, Scopus, and Web of Science Core Collection. Search terms included “microRNA,” “diabetic retinopathy.”

**Results.** MicroRNAs are directly involved in the pathogenesis of diabetes and DR and affect multiple targets, which may provide a strategic advantage in the formulation of therapeutic approaches, given the potential to simultaneously modulate the expression of multiple genes. Among others, dysregulation of miRNA-146a and miR-146a-5p may play an important role in the onset and progression of DR complications.

**Conclusion.** Despite the large number of scientific works explaining the involvement of microRNAs in the development of DR, their specific mechanisms and target molecules remain unstudied, which dictates the need for further research into the main signaling pathways and molecular mechanisms of the participation of microRNAs in the development and progression of DR.

**Key words:** diabetic retinopathy; Type 2 diabetes; MicroRNA; Regulation of gene expression; Molecular biomarkers; Pathogenesis of retinal diseases; Disease progression.