

© К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов, 2021
УДК 616.61 : 616.379-008.64]-092 : 575.1

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-35-42

*К.А. Айтбаев¹, И.Т. Муркамилов², В.В. Фомин³, Ж.А. Муркамилова⁴,
Ф.А. Юсупов⁵*

РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

¹НИИ молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова, г. Бишкек, Кыргызстан; ²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан; ³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; ⁴Кыргызско-Российский Славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан; ⁵Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан

РЕФЕРАТ

Диабетическая нефропатия (ДН) является хроническим осложнением диабета и наиболее распространенной причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН). Были предложены многочисленные факторы, как способствующие развитию ДН, так и участвующие в её патогенезе. Однако молекулярные механизмы, которые приводят к развитию ДН, остаются на сегодняшний день не вполне понятными. В последнее время с развитием высокопроизводительных технологий появляются доказательства, свидетельствующие об эпигенетических механизмах регуляции экспрессии генов, включая метилирование ДНК, некодирующие РНК и гистоновые модификации, которые играют ключевую роль в патогенезе ДН посредством вторичной регуляции генов. Все эти данные могут способствовать созданию новых, более эффективных диагностических и терапевтических технологий для ДН.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, эпигенетика, метилирование ДНК, некодирующие РНК, гистоновые модификации

*К.А. Aitbaev¹, I.T. Murkamilov², V.V. Fomin³, Zh.A. Murkamilova⁴,
F.A. Yusupov⁵*

THE ROLE OF EPIGENETIC MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY

¹Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Kyrgyzstan; ²I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ⁴Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan; ⁵Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

ABSTRACT

Diabetic nephropathy (DN) is a chronic complication of diabetes and the most common cause of the end-stage renal disease (ESRD). Numerous factors have been considered, both contributing to the development of DN, and participating in its pathogenesis. However, to date, the molecular mechanisms, that lead to the development of DN, remain not fully understood. Recently, with the development of high-performance technologies, evidence demonstrating epigenetic mechanisms of regulation of gene expression, including DNA methylation, non-coding RNAs, and histone modifications that play a key role in the pathogenesis of DN through the secondary regulation of genes are starting to appear. All these data can contribute to the creation of new, more effective diagnostic and therapeutic technologies for DN.

Keywords: diabetic nephropathy, epigenetics, DNA methylation, non-coding RNA, histone modification

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Роль эпигенетических механизмов в патогенезе диабетической нефропатии. *Нефрология* 2021;25(2):35-42. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-35-42

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A. The role of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):35-42. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-2-35-42

Контактная информация:

Муркамилов И. Т. 720020, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92. Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, кафедра факультетской терапии. Тел.: (312) 62-09-91; E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID:0000-0001-8513-9279

Corresponding author:

Ilkhom T. Murkamilov, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan, Akhunbaev Street, 92, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Department of faculty therapy. Phone: (312) 62-09-91; E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID:0000-0001-8513-9279

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) является основным осложнением сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов, характеризуется гломерулярной гипертрофией, протеинурией, снижением клубочковой фильтрации и ренальным фиброзом, что приводит к хронической почечной недостаточности (ХПН), высокому сердечно-сосудистому риску, инвалидизации и смертности больных [1]. В этой связи раннее выявление больных с СД, предрасположенных к развитию ДН, может служить важным шагом к более эффективным профилактическим и лечебным мероприятиям с целью предотвращения наступления неблагоприятных исходов [2].

ДН классифицируется как осложнение диабета, обусловленное поражением мелких кровеносных сосудов почки. Многочисленные факторы, в том числе этническая принадлежность и наследственные генетические особенности, были предложены для объяснения причины развития ДН [3, 4]. Внутр клубочковая гипертензия и гиперфильтрация возникают из-за гипергликемии, резистентности к инсулину и нарушенной гемодинамики. Однако молекулярные механизмы, ведущие к развитию ДН, остаются до сих пор не вполне понятными.

В последнее время появляются данные, свидетельствующие о важной роли эпигенетических механизмов в патогенезе ДН. В этой связи весьма интересным представляется тот факт, что у людей, подверженных гипергликемии, с большей долей вероятности могут развиваться диабетические осложнения. В основе этого феномена лежит так называемая «метаболическая память», которая имеет эпигенетическое происхождение [5]. Эпигенетика – сравнительно недавнее направление биологической науки, изучающее наследуемые свойства организма, которые не связаны с изменением собственно нуклеотидной последовательности ДНК [3]. Эпигенетические модификации включают метилирование ДНК, гистоновые посттрансляционные модификации (ПТМ) и некодирующие РНК [6]. Наиболее известным и хорошо изученным к настоящему времени эпигенетическим механизмом является метилирование цитозиновых оснований ДНК, в результате которого нуклеотид ДНК, цитозин, превращается в 5-метилцитозин. Другим значимым эпигенетическим знаком является модификация гистоновых белков, вокруг которых наматывается нить ДНК для образования нуклеосомы. Кроме того, в качестве важной части эпигенетики рассматриваются некодирующие РНК, которые могут регулировать экс-

прессию генов как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции [7].

Многочисленные исследования показывают, что эпигенетические процессы участвуют и в патогенезе ДН. В этом обзоре мы обсудим последние достижения в изучении эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов при ДН с фокусированием внимания на роли трёх типов эпигенетической модификации – метилирования ДНК, некодирующих РНК и гистоновых модификаций.

Метилирование ДНК при диабетической нефропатии

Наиболее изученным эпигенетическим механизмом является метилирование ДНК – ковалентная модификация, которой подвергаются преимущественно остатки цитозина, находящиеся перед остатками гуанина (СрG-динуклеотиды, СрG-сайты) в полинуклеотидной цепи. При этом метильная группа переносится с молекулы S-аденозинметионина (SAM) на углерод в пятом положении пиримидинового кольца с образованием 5-метилцитозина. Метилирование ДНК, часто описываемое как «замалчивающая» эпигенетическая метка, катализируется специфическими ДНК-метилтрансферазами [8]. Как правило, если метилирование ДНК происходит в области промотора гена, то это приводит к ингибированию (репрессии) данного гена. В то же время, если метилирование ДНК происходит в кодируемых областях гена, оно может модулировать элонгацию транскрипции и альтернативный сплайсинг. Метилирование ДНК широко представлено в геномах различных организмов и имеет большое значение для их развития [9].

Предполагается наличие двух основных механизмов транскрипционного блока. Первый состоит в том, что 5-метилцитозин ингибирует связывание с ДНК некоторых факторов транскрипции, мишенями, для которых являются последовательности, содержащие СрG-нуклеотиды. В реализацию второго механизма вовлечены белки и белковые комплексы, которые специфично связываются с метилированными СрG-динуклеотидами и ингибируют присоединение к ДНК факторов транскрипции [7].

Сообщается, что гипергликемия может модулировать ДНК-метилирование. В частности, в проксимальных канальцах почек при диабете наблюдалось индуцирование аномального метилирования ДНК [9, 10]. Однако не только повышенный уровень глюкозы является причиной развития недостаточно адаптивных эпигенетических изменений

при диабете. На эпигенетический профиль могут влиять и многие другие факторы, такие как гипоксия, воспаление и цитокины [11, 12]. Роль метилирования ДНК в ДН привлекает большое внимание, отчасти и в связи с применением высокопроизводительных технологий секвенирования.

При сравнении пациентов с СД 2-го типа «с» или «без» ДН несколько генов имели чётко различающийся характер метилирования. Одним из них был ген UNC13B, который по оценкам опосредует апоптоз гломерулярных клеток, вызванный гипергликемией, и может иметь отношение к инициации и патогенезу ДН [13]. Другая группа исследователей идентифицировали 187 генных мишеней, которые демонстрировали различия в метилировании ДНК, выделенных из слюны пациентов с диабетом 2-го типа и ТСПН по сравнению с пациентами с диабетом без ТСПН [14]. В микропрепарированных канальцах пациентов с ДН профили ДНК-метилирования демонстрировали различия в метилированных генах, участвующих в фиброгенезе [15]. В другом исследовании анализ метилирования ДНК в эпителиальных клетках канальцев почек показал значительные различия в метилировании 1061 гена у пациентов с ДН по сравнению с контролем [16].

Участие метилирования ДНК в патогенезе ДН также подтверждается экспериментальными исследованиями. Сообщается, что гиперметилирование RASAL1 (активаторы RAS-подобных белков) повышало активацию Ras (белки, регулирующие размножение клеток) в фибробластах, что способствовало их пролиферации и развитию фиброза [17]. Воздействие гипергликемии на эндотелиальные клетки сосудов изменяло характер метилирования ДНК в нескольких генах, участвующих в дисфункции эндотелиальных клеток [18].

В совокупности этими исследованиями были идентифицированы гены, специфичные для ДН, а также доказана важность ДНК-метилирования в регуляции фибротических и других генов, связанных с развитием ДН.

Некодирующие РНК при диабетической нефропатии

РНК ранее рассматривалась в качестве не более чем промежуточной молекулы, которая служит матрицей для синтеза белка. Однако с развитием высокопроизводительных технологий классический взгляд на молекулярную биологию в корне изменился [19, 20]. По оценкам менее чем 2 % человеческого генома транскрибируется в РНК, которые могут кодировать белок [21–23]. Это означает, что большинство РНК являются некодирующими

белок РНК (нкРНК), которые можно разделить на длинные нкРНК (более 200 нуклеотидов в длину) и малые нкРНК (менее 200 нуклеотидов), называемые микроРНК.

МикроРНК (microRNA, abbreviated miRNA) представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК, способные подавлять мишени мРНК. МикроРНК содержат 20 ~ 22 нуклеотидов и обычно связываются с 3'-транслированными областями таргетной мРНК, чтобы способствовать трансляционной репрессии и /или деградации мРНК [24]. Сообщается, что более чем 250 зрелых микроРНК идентифицированы у человека, которые регулируют, по крайней мере, 60 % белок-кодирующих генов [25]. Следовательно, микроРНК могут модифицировать экспрессию многочисленных генов, чтобы модулировать ключевые клеточные функции и влиять на течение различных заболеваний, в том числе и ДН.

Помимо того, получены данные, свидетельствующие об органной и тканевой специфичности микроРНК. Например, некоторые микроРНК (miR-192, miR-194, miR-204, miR-215 и miR-216a) экспрессируются, преимущественно, в почках и, соответственно, рассматриваются как имеющие отношение к регуляции почечных функций [26]. С другой стороны – имеются различия и в экспрессии микроРНК в корковом и мозговом веществе почки. Так, экспрессия микроРНК-192 в корковом веществе была в 20 раз выше, чем в мозговом [19]. Были идентифицированы и многие другие микроРНК, участвующие в патогенезе ДН [28]. Так, в мезангиальных клетках и почечных клубочках диабетических мышей в ответ на введение TGF- β 1 отмечалась стимуляция нескольких микроРНК (miR-192, miR-200b/c, miR-21 и miR-1207-5p) по сравнению с недиабетическими контрольными мышами (как известно, TGF- β 1 сигнальный путь является основным регулятором почечного фиброза, который играет важную роль в развитии ДН). Среди этих микроРНК наиболее изученной является miR-192.

Сообщалось, что экспрессия miR-192 была повышена в клубочках мышей со стрептозотоцином (STZ)-индуцированным СД и у мышей с генотипом db/db (линия мышей с «нуль» мутацией по рецептору лептина – LEPR) [29]. Экспрессия miR-192 увеличивалась также в клетках канальцев, обработанных TGF- β 1 [30]. В этой связи весьма интересные данные получены Putta et al. [36, 37], которые ингибировали экспрессию miR-192 на мышинной модели ДН. В почках диабетических мышей ингибирование miR-192 существен-

но снижало экспрессию генов коллагена, TGF- β 1 и фибронектина, а также ослабляло протеинурию у этих диабетических мышей. Авторы исследования считают, что полученные ими результаты свидетельствуют о возможности использования новых подходов к терапии ДН, основанных на модулировании экспрессии микроРНК [36, 37].

В многочисленных исследованиях изучались и другие функции miR-192 при ДН. По результатам этих исследований функции miR-192 при ДН можно суммировать следующим образом: 1) miR-192 могут стимулировать экспрессию в мезангиальных клетках почки ключевых коллагеновых генов Col1a2 и Col4a1, которые связаны с патогенезом ДН [29]; 2) miR-192 способны влиять на экспрессию других микроРНК, таких как miR-216a / miR-217 и miR-200b/c, которые, в свою очередь, участвуют в регулировании уровней Zeb1 и Zeb2 (репрессоры E-box, сайта связывания белка на промоторе ДНК) и экспрессии коллагена, способствуя авторегуляции TGF- β 1 в мышечных мезангиальных клетках путем ингибирования Zeb1. Кроме того, miR-216 / miR-217 также были связаны с TGF- β 1-индуцированной активацией Akt (семейство внутриклеточных белков, регулирующих активность цитозольных протеинов) и клеточной гипертрофией, которые являются ключевыми характеристиками ДН [38]; 3) miR-192 участвуют в формировании петли амплификации с p53 (фактор транскрипции) в ответ на введение TGF- β 1. В этом исследовании уровни TGF- β 1, p53 и miR-192 были повышены в корковом веществе почки диабетических мышей по сравнению с контрольными мышами [34]. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что miR-192 является одним из ключевых регуляторов патогенетических механизмов при ДН.

Сходным образом miR-21 модулировал экспрессию и активность важных факторов, связанных с диабетической почечной болезнью. Механизм регулирования miR-21 почечного повреждения заключается в воздействии на Smad7 (белок, являющийся антагонистом рецептора TGF- β 1), потому что снижение активности miR-21 может восстановить уровни Smad7 и подавить активацию сигнальных путей TGF- β и NF- κ B [39]. В корковом веществе почки eNOS-дефицитных мышей (OVE26) с СД 1-го типа активность miR-21 была повышена, что могло оказать воздействие на Pten (гомолог фосфатазы и тензина) и способствовать активации mTOR (внутриклеточный протеин, регулирующий развитие и гипертрофию мышечных волокон), которая связана с ДН.

Длинные некодирующие РНК (lncRNAs, long non-coding RNAs). Длинные некодирующие РНК определяются как большая и разнообразная группа некодирующих белок транскриптов длиной более 200 нуклеотидов [40]. Накопленные данные свидетельствуют, что длинные некодирующие РНК влияют на транскрипцию, процессинг пре-мРНК и трансляцию [43, 44]. Однако в отличие от микроРНК имеются только несколько исследований, в которых обнаружена связь lncRNAs с ДН. Например, в исследовании Kato et al. [45] экспрессия lncRNA RP23, как гена-хозяина, и ассоциированных с ней miR-216 и miR-217 индуцировалась введением TGF- β 1. Другой ген-хозяин lncRNA CJ241444 участвовал в корегуляции совместно с miR-192 и также индуцировался введением TGF- β 1. Этот механизм регуляции включал факторы транскрипции Smad, белок C-ets-1 и ацетилирование гистонов [46]. Генетический анализ, проведенный на основе метода беспорогового анализа представленности генов (GSEA, gene set enrichment analyses), показал, что экспрессия мегакластера в составе почти 40 микроРНК и их хозяина, длинного некодирующего транскрипта РНК (lnc-MGC), координированно повышалась в клубочках на мышечной модели ДН. При этом ингибирование lncRNA MGC снижало экспрессию кластера miRNAs и уменьшало ранние признаки ДН в мезангиальных клетках *in vitro* и у мышей *in vivo* [47].

В другом исследовании [48] сообщалось о том, что экспрессия 21 наиболее изученных lncRNAs была стимулирована в почках у мышей дикого типа, но подавлена у Smad3-нокаутных мышей. Беспристрастный анализ РНК-секвенирования почечных клубочков выявил дифференциальное экспрессирование lncRNA Tug1 в диабетической среде. Как было установлено, ген Tug1 регулирует митохондриальную биоэнергетику при диабетической нефропатии [49].

Ещё одна lncRNA, названная Malat1, может иметь отношение к ДН. Экспрессия данной lncRNA повышалась в эндотелиальных клетках пупочной вены человека, инкубированной в среде с высоким содержанием глюкозы [52]. Это было связано с параллельным увеличением сывороточного амилоидного антигена 3 (SAA3), а также воспалительных цитокинов – TNF- α и интерлейкина-6. Уровень MALAT1 был значительно повышен также в почках диабетических мышей, которые показывали сходные изменения. Такие клеточные изменения были предотвращены после трансфекции специфической siRNA (small interfering RNA)

MALAT1 [52]. Результаты этого исследования показывают, что lncRNA MALAT1 регулирует индуцированную глюкозой стимуляцию воспалительных медиаторов посредством активации SAA3. Идентификация этого механизма открывает большие возможности для развития новых терапевтических технологий, нацеленных на специфические молекулы РНК.

Модификации гистонов при диабетической нефропатии

Как известно, нить ДНК накручена на белковый комплекс, называемый нуклеосомой. В свою очередь, нуклеосома состоит из 4 типов ядерных белков – гистонов H2A, H2B, H3, H4. В состав гистонов входят положительно заряженные аминокислоты (лизин и аргинин), которые сосредоточены в их концевых участках. Эти гистоновые концевые фрагменты (главным образом, N-терминальные участки или N-концевые «хвосты») могут претерпевать многочисленные посттрансляционные модификации (ПТМ), такие как ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и т.д. [53]. К наиболее важным ПТМ гистонов относятся ацетилирование лизина, метилирование лизина и фосфорилирование лизина. Ацетилирование лизина катализируется гистоновыми ацетилтрансферазами, например p300 и CBP (CREB-binding protein), которые также действуют как транскрипционные коактиваторы, а деацетилирование – посредством HDAC (histone deacetylase). В то же время, метилирование лизина катализируется лизин-метилтрансферазами, а деметилирование – лизин-деметилазами [54].

Гистоновые ПТМ являются одними из наиболее охарактеризованных эпигенетических изменений при диабете, их роль при ДН изучалась в *in vitro* и *in vivo* исследованиях [55]. Так, функциональная роль метилирования лизина гистона H3 при TGF- β 1-опосредованной экспрессии гена экстрацеллюлярного матрикса в мезангиальных клетках была продемонстрирована у крыс с нормальным и высоким уровнями глюкозы в крови [56]. В другом исследовании сообщалось, что высокий уровень глюкозы ингибирует метилирование ДНК и повышает содержание ацетилированной формы гистона H3K9 (H3K9ac) на промоторе редокс-регулирующего белка p66 и стимулирует экспрессию адапторного белка p66shc в диабетической мышинной почке [57]. Гистоновые модификации показали связь и с микроРНК. Так, ацетилирование гистона посредством p300, активируемое Akt, участвует в индукции miR-192 при диабетической нефропатии. В совокупности эти данные

позволяют глубже понять механизм регуляции микроРНК через сигнал-опосредованные изменения в эпигенетическом ацетилировании гистона в норме и при болезненных состояниях [46].

Перспективы использования эпигенетических механизмов в диагностике и терапии диабетической нефропатии

Как основная причина почечной недостаточности, ДН во всём мире требует заместительной почечной терапии. Вместе с тем, эффективные методы раннего выявления и механизмы противодействия прогрессированию патофизиологических изменений при ДН остаются до сих пор не вполне ясными [58, 59]. Микроальбуминурия до настоящего времени представляет собой «золотой стандарт» диагностики ДН в рутинной практике, хотя прогностическая значимость и специфичность этого метода в выявлении диабетического поражения почек ограничены [2]. Однако с развитием новых технологий, таких как количественная ПЦР в реальном времени, ДНК-микрочипы и высокопроизводительное секвенирование, стало возможным использовать нкРНК в качестве более чувствительных биомаркеров ДН. Для этого у некодирующих белок РНК имеются все необходимые характеристики. Во-первых, микроРНК имеют определенную стабильность и обладают тканевой специфичностью. Во-вторых, микроРНК обильно экспрессируются в моче и сохраняют устойчивость в тканях [60, 61]. В-третьих, в некоторых случаях уровень экспрессии микроРНК изменяется уже на ранней стадии развития ДН, что связано с фиброзом [62]. Например, Mohan et al. [63] сообщают, что miR-451-5p и miR-16 выполняют защитную функцию при диабете (низкие уровни в почках этих микроРНК были ассоциированы с более высокими индексами ренальной патологии), воздействуя на гены воспаления и фиброза в почечной ткани, в то время как повышение содержания miR-451-5p в экзосомах мочи может иметь прогностическую ценность в качестве раннего и чувствительного неинвазивного биомаркера ренальной дисфункции. Это может потенциально помочь в выявлении лиц с диабетом, у которых в последующем могут развиваться сосудистые осложнения в почках. Подобно микроРНК, lncRNAs также могут оказаться весьма полезными в серийном мониторинге пациентов с диабетом.

Современная стандартная терапия диабетической нефропатии включает интенсивное лечение гипергликемии и жёсткий контроль кровяного давления, главным образом, через блокаду системы ренин-ангиотензин (RAS) [64]. В то же время,

как уже упоминалось, при ДН наблюдается аномальная экспрессия микроРНК. В этой связи направленная регуляция экспрессии микроРНК может быть рассмотрена в качестве нового подхода к терапии ДН.

Как обсуждалось выше, метилирование гистонов имеет связь с феноменом «метаболической памяти». Предварительные исследования с эндотелиальными клетками показали, что преходящие эпизоды гипергликемии могут стимулировать изменения в экспрессии генов, которые зависят от модификаций гистонов. Примечательно, что эти изменения в экспрессии генов сохранялись и после возвращения организма к состоянию нормогликемии [65]. Однако молекулярные механизмы «метаболической памяти» пока ещё полностью не раскрыты, и в этой связи продолжение исследований в данном направлении могут оказаться полезными и привести к разработке высокоэффективных терапевтических технологий и снизить в мире бремя диабетической нефропатии.

ВЫВОДЫ

Патогенез ДН включает сложные взаимодействия между метаболическими и гемодинамическими факторами и, в то же время, растущее с каждым годом число исследований свидетельствует о важной роли эпигенетических модификаций при ДН. В этом обзоре мы осветили некоторые новые механизмы патогенеза ДН, включая метилирование ДНК, некодируемые РНК и гистоновую модификацию. Быстрое развитие высокопроизводительных методов скрининга генома значительно расширило понимание генетических и эпигенетических изменений при ДН. В отличие от генетических изменений эпигенетические изменения обратимы, что дает возможность разработки на их основе новых терапевтических технологий. Однако механизм действия этих ингибиторов в настоящее время не совсем ясен, и для его полного понимания требуется проведение дальнейших исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет* 2011; 14 (1): 81-88
2. Kamysheva ES, Bobkova IN, Kutyryna IM. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной

- терапии. *Сахарный диабет* 2017; 20 (1):42-50. <https://doi.org/10.14341/DM8237>
3. Kamysheva ES, Bobkova IN, Kutyryna IM. New insights on microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets. *Diabetes mellitus* 2017;20:1:42-50. <https://doi.org/10.14341/DM8237>
4. Regele F, Jelencsics K, Shiffman D et al. Genome-wide studies to identify risk factors for kidney disease with a focus on patients with diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015; 30 (4): iv26-iv34. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv087>
5. Cowie CC, Port FK, Wolfe RA et al. Disparities in incidence of diabetic endstage renal disease according to race and type of diabetes. *New England Journal of Medicine* 1989; 321(16):1074-1079. <https://doi.org/10.1056/NEJM198910193211603>
6. Pirola L, Balcerczyk A, Okabe J, El-Osta A. Epigenetic phenomena linked to diabetic complications. *Nature Reviews Endocrinology* 2010; 6(12):665-675. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.188>
7. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nature Biotechnology* 2010; 28 (10):1057-1068. <https://doi.org/10.1038/nbt.1685>
8. Thomas MC. Epigenetic mechanisms in diabetic kidney disease. *Current Diabetes Reports* 2016;16:3:31. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0723-9>
9. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, startsites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics* 2012; 13 (7):484-492. <https://doi.org/10.1038/nrg3230>
10. Barres R, Osler ME, Yan J et al. Non-CpG methylation of the PGC-1α promoter through DNMT3B controls mitochondrial density. *Cell Metabolism* 2009; 10(3):189-198. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.07.011>
11. Marumo T, Yagi S, Kawarazaki W et al. Diabetes induces aberrant DNA methylation in the proximal tubules of the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015; 26 (10):2388-2397. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070665>
12. Wu R, Wang L, Yin R, et al. Epigenetics/epigenomics and prevention by curcumin of early stages of inflammatory-driven colon cancer. *Molecular Carcinogenesis* 2020. <https://doi.org/10.1002/mc.23146>
13. Gu HF. Genetic and epigenetic studies in diabetic kidney disease. *Frontiers in genetics* 2019;10:507. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00507>
14. Bell CG, Teschendorff AE, Rakyan VK et al. Genome-wide DNA methylation analysis for diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *BMC Medical Genomics* 2010;3:33. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-3-33>
15. Sapientza C, Lee J, Powell J et al. DNA methylation profiling identifies epigenetic differences between diabetes patients with ESRD and diabetes patients without nephropathy. *Epigenetics* 2011; 6(1):20-28. <https://doi.org/10.4161/epi.6.1.13362>
16. Hasegawa K, Wakino S, Simic P et al. Renal tubular sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing claudin-1 overexpression in podocytes. *Nature Medicine* 2013; 19(11):1496-1504. <https://doi.org/10.1038/nm.3363>
17. Ko Y-A, Mohtat D, Suzuki M et al. Cytosine methylation changes in enhancer regions of core pro-fibrotic genes characterize kidney fibrosis development. *Genome Biology* 2013;14(10): article R108. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r108>
18. Bechtel W, McGoohan S, Zeisberger EM. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nature Medicine* 2010;5:16:544-550. <https://doi.org/10.1038/nm.2135>
19. Pirola L, Balcerczyk A, Tothill RW et al. Genome-wide analysis distinguishes hyperglycemia regulated epigenetic signatures of primary vascular cells. *Genome Research* 2011; 21(10):1601-1615. <https://doi.org/10.1101/gr.116095.110>
20. Liang F, Holt I, Perte G et al. Gene index analysis of the human genome estimates approximately 120,000 genes. *Nature Genetics* 2000; 25(2): 239-240. <https://doi.org/10.1038/76126>
21. Kapranov P, Cawley SE, Drenkow J et al. Large-scale transcriptional activity in chromosomes 21 and 22. *Science* 2002; 296 (5569):916-919. Doi: 10.1126/science.1068597
22. Djebali S, Davis CA, Merkel A et al. Landscape of tran-

- scription in human cells. *Nature* 2012;489:101–108. <https://doi.org/10.1038/nature11233>
22. Consortium Encode Project. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012; 489: 57–74. <https://doi.org/10.1038/nature11247>
23. Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T et al. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs. *Nature* 2002; 420: 563–573. <https://doi.org/10.1038/nature01266>
24. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009;136 (2):215–233. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002>
25. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Research* 2014;1:42:D68–D73. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1181>
26. Sun Y, Koo S, White N et al. Development of a micro-array to detect human and mouse microRNAs and characterization of expression in human organs. *Nucleic acids research* 2004; 32(22): article e188. <https://doi.org/10.1093/nar/gnh186>
27. Tian Z, Greene AS, Pietrusz JL et al. MicroRNA-target pairs in the rat kidney identified by microRNA microarray, proteomic, and bioinformatic analysis. *Genome Research* 2008; 18(3):404–411. <https://doi.org/10.1101/gr.6587008>
28. Wu H, Kong L, Zhou S et al. The role of microRNAs in diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes Research* 2014; 2014: article ID 920134, 12 pages. <https://doi.org/10.1155/2014/920134>
29. Kato M, Zhang J, Wang M et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF- β -induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104(9):3432–3437. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611192104>
30. Chung ACK, Huang XR, Meng X, Lan XY. miR-192 mediates TGF- β /Smad3-driven renal fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21(8):1317–1325. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010020134>
31. Krupa A, Jenkins R, DongLuo D et al. Loss of microRNA-192 promotes fibrogenesis in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21(3):438–447. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009050530>
32. Wang B, Herman-Edelstein M, Koh P et al. E-cadherin expression is regulated by miR-192/215 by a mechanism that is independent of the profibrotic effects of transforming growth factor- β . *Diabetes* 2010;59(7):1794–1802. <https://doi.org/10.2337/db09-1736>
33. Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy-emerging epigenetic mechanisms. *Nature Reviews Nephrology* 2014;10 (9):517–530. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.116>
34. Deshpande SD, Putta S, Wang M et al. Transforming growth factor- β -induced cross talk between p53 and a MicroRNA in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2013; 62(9):3151–3162. <https://doi.org/10.2337/db13-0305>
35. Kato M, Natarajan R. MicroRNAs in diabetic nephropathy: Functions, biomarkers, and therapeutic targets. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2015; 1353:72–88. <https://doi.org/10.1111/nyas.12758>
36. Putta S, Lanting L, Sun G, Lawson G, Kato M, Natarajan R. Inhibiting microRNA-192 ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012; 23(3):458–469. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011050485>
37. Jia Y, Guan M, Zheng Z et al. MiRNAs in urine extracellular vesicles as predictors of early-stage diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes Research* 2016; 2016: Article ID 7932765, 10 pages. <https://doi.org/10.1155/2016/7932765>
38. Kato M, Arce L, Wang M et al. A microRNA circuit mediates transforming growth factor- β 1 autoregulation in renal glomerular mesangial cells. *Kidney International* 2011; 80(4): 358–368. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.43>
39. Zhong X, Chung ACK, Chen HY et al. MiR-21 is a key therapeutic target for renal injury in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2013; 56(3):663–674. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2804-x>
40. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annual Review of Biochemistry* 2012; 81: 145–166. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-051410-092902>
41. Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136 (4):629–641. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.006>
42. Ebert MS, Sharp PA. Emerging roles for natural microRNA sponges. *Current Biology* 2010; 20 (19):R858–R861. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.08.052>
43. Yang X, Tao L, Zhu J, Zhang S. Long Noncoding RNA FTX Reduces Hypertrophy of Neonatal Mouse Cardiac Myocytes and Regulates the PTEN/PI3K/Akt Signaling Pathway by Sponging MicroRNA-22. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 2019;25:9609–9617. <https://doi.org/10.12659/MSM.919654>
44. Reichelt-Wurm S, Wirtz T, Chittka D, et al. Glomerular expression pattern of long non-coding RNAs in the type 2 diabetes mellitus BTBR mouse model. *Scientific reports* 2019;9:1:1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46180-1>
45. Kato M, Putta S, Wang M et al. TGF- β activates Akt kinase through a microRNA-dependent amplifying circuit targeting PTEN. *Nature Cell Biology* 2009;11(7):881–889. <https://doi.org/10.1038/ncb1897>
46. Kato M, Dang V, Wang M et al. TGF- β induces acetylation of chromatin and of Ets-1 to alleviate repression of miR-192 in diabetic nephropathy. *Science Signaling* 2013;6 (278): article no. ra43. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2003389>
47. Kato M, Wang M, Chen Z et al. An endoplasmic reticulum stress-regulated lncRNA hosting a microRNA megacluster induces early features of diabetic nephropathy. *Nature Communications* 2016;7: article 12864. <https://doi.org/10.1038/ncomms12864>
48. Zhou Q, Chung ACK, Huang XR, Dong Y, Yu X, Lan HY. Identification of novel long noncoding rnas associated with TGF- β /Smad3-mediated renal inflammation and fibrosis by RNA sequencing. *American Journal of Pathology* 2014; 184(2):409–417. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.10.007>
49. Long J, Badal SS, Ye Z et al. Long noncoding RNA Tug1 regulates mitochondrial bioenergetics in diabetic nephropathy. *Journal of Clinical Investigation* 2016;126(11):4205–4218. <https://doi.org/10.1172/JCI87927>
50. Ji P, Diederichs S, Wang W et al. MALAT-1, a novel non-coding RNA, and thymosin β 4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003;22 (39):8031–8041. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206928>
51. Liu J.-Y, Yao J, Li X.-M et al. Pathogenic role of lncRNA MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus. *Cell Death and Disease* 2014; 5: article ID e1506. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.466>
52. Puthanveetil P, Chen S, Feng B, Gautam A, Chakrabarti S. Long non-coding RNA MALAT1 regulates hyperglycaemia induced inflammatory process in the endothelial cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2015; 19 (6):1418–1425. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12576>
53. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007;128(4):693–705. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.005>
54. Liu R, Lee K, He JC. Genetics and epigenetics of diabetic nephropathy. *Kidney Diseases* 2015; 1(1):42–51. <https://doi.org/10.1159/000381796>
55. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *The Journal of Experimental Medicine* 2008; 205:2409–2417. <https://doi.org/10.1084/jem.20081188>
56. Sun G, Reddy MA, Yuan H, Lanting L, Kato M, Natarajan R. Epigenetic histone methylation modulates fibrotic gene expression. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21 (12):2069–2080. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010060633>
57. Bock F, Shahzad K, Wang H et al. Activated protein C ameliorates diabetic nephropathy by epigenetically inhibiting the

redox enzyme p66Shc. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110 (2): 648–653. <https://doi.org/10.1073/pnas.1218667110>

58. Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetology & metabolic syndrome* 2019; 11:1:7. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0403-4>

59. Raval N, Kumawat A, Kalyane D, Kalia K, Tekade RK. Understanding molecular upsets in diabetic nephropathy to identify novel targets and treatment opportunities. *Drug Discovery Today* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.01.008>

60. Li M, Guo Q, Cai H et al. miR-218 regulates diabetic nephropathy via targeting IKK- β and modulating NK- κ B-mediated inflammation. *Journal of cellular physiology* 2020; 235:4:3362–3371. <https://doi.org/10.1002/jcp.29224>

61. Nascimento LR, Domingueti CP. MicroRNAs: new biomarkers and promising therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Brazilian Journal of Nephrology* 2019. AHEAD. <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0165>

62. Lai JY, Luo J, O'Connor C et al. MicroRNA-21 in glomerular injury. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015; 26 (4):805–816. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013121274>

63. Mohan A, Singh RS, Kumari M et al. Urinary exosomal microRNA-451-5p is a potential early biomarker of diabetic nephropathy in rats. *PLoS ONE* 2016; 11(4):article ID e0154055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154055>

64. Dounousi E, Duni A, Leivaditis K et al. Improvements in the management of diabetic nephropathy. *Review of Diabetic Studies* 2015; 12(1-2):119–133. <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.119>

65. Tonna S, El-Osta A, Cooper ME, Tikellis C. Metabolic memory and diabetic nephropathy: potential role for epigenetic mechanisms. *Nature Reviews Nephrology* 2010; 6(6):332–341. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.55>

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Айтбаев Кубаныч Авеннович, д-р мед. наук
720040, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, д. 3. Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, руководитель отдела патологической физиологии. Тел.: (312) 66-25-13; E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID:0000-0003-4973-039X

Муркамилов Илхом Торобекович, канд. мед. наук
Кыргызстан, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92, исполняющий обязанности доцента кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева; старший преподаватель кафедры терапии №2 медицинского факультета Кыргызско-Российского славянского университета. Тел.: (312) 62-09-91; E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID:0000-0001-8513-9279

Чл.-кор. РАН Виктор Викторович Фомин, д-р мед. наук
119146, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел.: 8 (499) 248-62-22. E-mail: fomin@mma.ru. ORCID:0000-0002-2682-4417

Муркамилова Жамила Абдилалимовна,
Кыргызстан, 720000, г. Бишкек, ул. Киевская, д. 44. Кафедра терапии №2 медицинского факультета ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет», заочный аспирант. Тел.: (+996) 552435009. murkamilovazh.t@mail.ru. ORCID:0000-0002-7653-0433

Фуркат Абдулахатович Юсупов, д-р мед. наук
Кыргызстан, 714000, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Зав. каф. неврологии, психиатрии и нейрохирургии медицинского факультета Ошского государственного университета. Главный невролог Южного региона Кыргызстана. Тел.: (+996) 557202071. E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

About the authors:

Kubanych A. Aitbaev, MD, PhD, DMedSci
720040, Kyrgyzstan, Bishkek, T. Moldo, Street, 3. Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Center for Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrakhimov, Head of the Department of Pathological Physiology. Member of the Board of the Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan, Phone: (312) 66-25-13; E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID:0000-0003-4973-039X

Ilkhom T. Murkamilov, MD, PhD,
720020, Kyrgyzstan, Bishkek, Akhunbaev Street, 92, acting associate professor of the Department of faculty therapy of Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Senior lecturer of Kyrgyz-Russian Slavic University. Chairman of the board of Chronic Kidney Disease specialists Society of Kyrgyzstan. Phone: (312) 62-09-91; E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID:0000-0001-8513-9279

Corresponding member of RAS Viktor V. Fomin, MD, PhD, DMedSci
119146, Russia, Moscow, 6 Bolshaya Pirogovskaya, Street 6. Head of the Department of Faculty Therapy No.1 of the Sklifosovsky Institute, Vice-rector in clinical work and continuous professional education, I.M. Sechenov First Moscow State medical University (Sechenov University). Phone: +7 (499) 248-62-22. E-mail: fomin@mma.ru. ORCID:0000-0002-2682-4417

Correspondence graduate student Zhamila A. Murkamilova, MD
720000, Kyrgyzstan, Bishkek, Kiev, Street, 44. Department of Therapy No. 2 of the Medical Faculty, SEI HPE Kyrgyz-Russian Slavic University. Phone: (+996) 552435009. murkamilovazh.t@mail.ru. ORCID:0000-0002-7653-0433

Furkat A. Yusupov, MD, PhD.
714000, Kyrgyzstan, Osh, Lenin Street, 331. Head of the Department of neurology, psychiatry and medicinal genetics of medicinal faculty of Osh State University. Board member of Chronic Kidney Disease specialists Society of Kyrgyzstan, Chief neurologist of Southern region of Kyrgyzstan. Phone: (+996) 557202071. E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

Поступила в редакцию: 01.02.2020

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 01.02.2020

Accepted for publication: 25.01.2021