

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 575

ЭПИГЕНЕТИКА И МУЛЬТИФАКТОРНЫЕ БОЛЕЗНИ

Вохмянина Н. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Вохмянина Наталья Васильевна,
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова»
Минздрава России,
Кирочная ул., 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
E-mail: Natalya.Vokhmyanina@szgmu.ru

Статья поступила в редакцию 10.05.2023
и принята к печати 07.06.2023.

РЕЗЮМЕ

В настоящее время эпигенетика подробно и активно изучается, определено ее значение в развитии мультифакторных заболеваний. В связи с этим в последнее время появилось большое количество публикаций, в которых анализируются результаты исследований с использованием эпигенетических маркеров. Полученные многообещающие результаты свидетельствуют о возможности раннего выявления и прогнозирования многих мультифакторных заболеваний. В настоящем обзоре кратко изложены теоретические основы эпигенетики и эпигенетических механизмов. Рассмотрено участие эпигенетики в формировании мультифакторной патологии на примере целиакии, рассеянного склероза и сердечно-сосудистых заболеваний, подтвержденное выявленными эпигенетическими маркерами.

Ключевые слова: мультифакторные болезни, эпигенетика, эпигенетические маркеры, эпигенетические механизмы.

Для цитирования: Вохмянина Н.В. Эпигенетика и мультифакторные болезни. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(6):42-49. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-42-49. EDN: HAICPE

EPIGENETICS AND MULTIFACTORIAL DISEASES

Vokhmyanina N. V.

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vokhmyanina Natalia V.,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg,
Russia, 191015.
E-mail: Natalya.Vokhmyanina@szgmu.ru

Received 10 May 2023; accepted 07 June 2023.

ABSTRACT

At present, epigenetics is being studied in detail and actively, and the significance of epigenetics in the development of multifactorial diseases has been determined. In this regard, a large number of publications have recently appeared that analyze the results of studies using epigenetic markers. The obtained promising results indicate the possibility of early detection and prediction of many multifactorial diseases. This review briefly outlines the theoretical foundations of epigenetics and epigenetic mechanisms. The participation of epigenetics in the formation of multifactorial pathology is considered on the example of celiac disease, multiple sclerosis and cardiovascular diseases, confirmed by the identified epigenetic markers.

Key words: epigenetics, epigenetic markers, epigenetic mechanisms, multifactorial diseases.

For citation: Vokhmyanina NV. Epigenetics and multifactorial diseases. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(6):42-49. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-42-49. EDN: HAICPE

Понятие «эпигенетика» появилось в 1942 году благодаря биологу Конраду Уоддингтону (Великобритания) для попытки объяснить сложные динамические взаимодействия между внешней средой и геномом, приводившие к возникновению фенотипа. По определению Конрада Уоддингтона, эпигенетика представляет «ветвь биологии, изучающую причинные взаимодействия между генами и их продуктами, образующими фенотип» (Waddington, 1942 г.) [1].

В настоящее время эпигенетику рассматривают как раздел генетики, который изучает наследуемые изменения активности генов во время развития организма или деления клеток, не связанные с изменениями в последовательности ДНК. Считается, что эпигенетические изменения являются обратимыми и, в отличие от генетической информации, могут воспроизводиться в нескольких поколениях, а при отсутствии фактора, стимулирующего эти изменения, исчезают [2].

Согласно классической «геоцентрической» концепции генный материал является консервативным, а изменения в нем носят случайный и ненаправленный характер. Неизменность генетического материала рассматривается как основа устойчивости видов живых организмов, а мутации — как основа образования новых видов. Под эпигенетической концепцией понимается вся сумма эпигенетических трансформаций (эпигеном), модулятором которых служит окружающая среда, играющая более существенную роль в генной регуляции, нежели сами гены. В данной концепции эпигеном рассматривается как некий посредник между статичным геномом и постоянно меняющейся внешней средой [3]. Результатом такого взаимодействия становятся изменения в экспрессии генов и фенотипе клетки, которые могут устойчиво поддерживаться работой эпигенетических механизмов длительное время. Поэтому при делении дочерние клетки могут наследовать от родительских не только прямую генетическую информацию в виде новой копии всех генов, но и определенный уровень их активности, обеспечивая тем самым свойство наследуемости. Такой тип наследования генетической информации получил название эпигенетического наследования [4, 5].

Эпигенетическим модификациям подвергаются различные части структуры генома. Все модификации являются обратимыми, и для каждой существуют ферменты, которые ее устанавливают или удаляют [2].

Эпигенетические изменения, отражающиеся на экспрессии генов, связаны с тремя основными механизмами эпигенетики [4]:

- геномный (метилирование ДНК);
- протеомный (модификация гистонов);
- транскриптомный (регуляция экспрессии генов посредством РНК, в первую очередь микро-РНК).

Метилирование ДНК представляет один из хорошо изученных и центральных регуляторных механизмов эпигенетики, который защищает геном от экспрессии генов экзогенных вирусных и эндогенных повторяющихся последовательностей ДНК.

Метилирование ДНК происходит благодаря присоединению метильной группы (СН₃) в позиции С-5 азотистого основания — цитозина, с образованием метилцитозина. Этот процесс катализируется ДНК-метилтрансферазами. Для метилирования цитозина необходим комплементарный к нему гуанин, в результате образуются два нуклеотида, разделенные фосфатом (СрG). Скопление неактивных последовательностей СрG, лишенных метилирования и расположенных в промоторе большинства генов, называется островками СрG. Они представлены в геноме неравномерно и имеют высокую плотность расположения в них динуклеотидов СрG. Метилирование сайтов СрG может ингибировать экспрессию гена, обеспечивая долговременное подавление его экспрессии.

Второй регуляторный механизм экспрессии генов (протеомный) связан с модификацией гистонов. В настоящее время известны различные виды модификаций гистонов: метилирование, фосфорилирование, ацетилирование, рибозилирование, убиквитинирование, которые происходят в участках, обогащенных аминокислотными остатками лизина, аргинина. Гистоны влияют на доступность определенных участков ДНК для транскрипции посредством изменения конформации хроматина путем модификации упаковки ДНК в нуклеосомах, то есть степени ее прилегания к белковым субъединицам. Соответственно, от насыщенности гистоновых мономеров остатками фосфорной или уксусной кислоты, рибозы или белка убиквитина зависит степень «компактности» упаковки ДНК, от которой зависит транскрипция определенных участков генома [2, 6]. Этот процесс имеет решающее значение для регуляции экспрессии генов, что позволяет разным клеткам экспрессировать разные гены.

Третий эпигенетический механизм обеспечивается за счет малых некодирующих молекул РНК, в частности, микро-РНК (длиной 18–25 нуклеотидов), которые принимают участие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов путем РНК интерференции.

Известно, что работа эпигенетических механизмов способна не только регулировать экспрессию,

но и устойчиво поддерживать гены в новом состоянии достаточно длительное время, в том числе при клеточном делении, обеспечивая тем самым свойство наследуемости. В настоящее время определено, что нарушение механизмов эпигенетической регуляции напрямую или косвенно связано со множеством заболеваний, являющихся результатом сочетанного эффекта неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома. Эти болезни получили название мультифакторных (многофакторных, комплексных) заболеваний (МФЗ) и представляют обширную группу социально значимых заболеваний, таких как: сердечно-сосудистые (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, инсульт), бронхолегочные (бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких), психические заболевания, злокачественные новообразования, инфекционные болезни и др. [7, 8].

Было установлено, что для каждого из них характерен определенный генетический полиморфизм, который включает преимущественно однонуклеотидные замены (SNP — Single Nucleotide Polymorphism), не влияющие на структуру белка. Именно эти замены нуклеотидов нередко представляют собой аллельные варианты (различные формы одного и того же гена), ассоциированные с различными МФЗ. Аллельные варианты гена, которые совместимы с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного МФЗ, получили название «генов предрасположенности» [7]. Подобные «генные комплексы» или «генетические модули» специфичны для каждого мультифакторного заболевания МФЗ [8]. Однако проведенные в начале 2000-х годов широкогеномные исследования ассоциаций (англ. Genome-Wide Association Studies — GWAS) показали, что однонуклеотидный полиморфизм (SNP) объясняет только малую долю наследуемости большинства МФЗ (не более 10 %), формируя так называемую проблему «недостающей наследуемости». Одним из объяснений «недостающей наследуемости» могут стать эпигенетические механизмы, которые влияют на функциональную активность генов, устанавливая и поддерживая фенотип клетки [9, 10]. Значимость эпигенетических механизмов в этиологии МФЗ можно объяснить частотой эпигенетических модификаций генов (эпимутаций), которая превышает на два-три порядка частоту структурных генных мутаций. Очевидно, что при таких отличиях вклад эпигенетических механизмов в формирование сложного наследуемого фенотипа может быть достаточно высоким, и он будет заметно превышать вклад полиморфизма генов, обычно фиксируемого

на уровне SNP [9]. Кроме этого, установлено, что статус метилирования коррелирует с наличием целого ряда внешних факторов риска, значимых для развития МФЗ (нарушение правильно организованного режима бодрствования и сна, физическая активность; фактор питания: психоэмоциональная стимуляция; климатогеографические условия; наличие хронических заболеваний; возраст, курение, ожирение, токсины, вирусы, ионизирующая радиация и др.). При этом в ряде случаев такое взаимодействие приводит к стабильным патологическим изменениям, лежащим в основе многих хронических заболеваний, которые влияют на функциональную активность генов, устанавливая и поддерживая фенотип клетки [10].

Следует также отметить, что большинство идентифицированных к настоящему времени генетических и эпигенетических вариантов являются биомаркерами многофакторных заболеваний, а не причинными вариантами. В настоящее время предполагают, что трудности в идентификации генетических вариантов для МФЗ могут быть связаны с вносимым неодинаковым вкладом на разных стадиях развития одного и того же патологического процесса или же предрасположением к формированию отдельных эндофенотипов, но не заболеваниями в целом. Это предполагает изучение проблемы «недостающей наследуемости» [11].

В связи с широким полиморфизмом клинических проявлений, серьезно затрудняющим своевременную постановку диагноза, быстрым ростом частоты встречаемости (1–2 % встречаемости во всем мире), влиянием внешних факторов на развитие болезни, глютеновая энтеропатия как мультифакторное заболевание определила актуальность дальнейшего изучения с привлечением таких новых и перспективных научных направлений, как эпигенетика. Проведенные исследования выявили у больных целиакией присутствие эпигенетических модификаций. Изучение воздействия эпигенетических механизмов на развитие целиакии показало низкий уровень метилирования в генах, которые оказывают эффект на транскрипционный ядерный фактор NF- κ B, связанный с иммунным ответом (адаптивный и врожденный иммунитет). Было также выявлено пониженное метилирование в генах SB2H3 и IL21, что сочеталось с формированием воспалительного ответа и нарушением барьерной функции эпителия тонкого кишечника. Кроме этого, снижение эпигенетического профиля метилирования в гистонах (H3K36me3) было зафиксировано при T-клеточной лимфоме, ассоциированной с глютеновой энтеропатией (EATL), которая является наиболее распространенным злокачественным осложнением

при целиакии. Изменение в метилировании гистона H3K27me3 было связано с гиперплазией крипт. Кроме этого, было подтверждено значение такого внешнего фактора, как микробиота, изменение которого влияет на активность ферментов, участвующих в эпигенетической регуляции, и провоцирует изменение в экспрессии генов. Были также выявлены различные профили метилирования HLA-генов, которые вносят основной вклад в наследственную предрасположенность к целиакии. Полученный результат не был подтвержден в когортных исследованиях [12, 13].

Нужно отметить, что эпигенетический профиль метилирования ДНК до сих пор исследовался только в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки. Для исключения инвазивной процедуры получения биоматериала, Neagn и коллеги исследовали эпигенетические профили метилирования в образцах слюны, полученных в группе больных целиакией, у пациентов, находящихся на безглютеновой диете, и в группе контроля. Анализ результатов проведенных исследований показал, что профили метилирования ДНК в слюне хорошо коррелируют с профилями метилирования ДНК в биоптате слизистой оболочки тонкого кишечника, что определяет перспективность данного метода, особенно для скрининга пациентов с наследственной предрасположенностью к целиакии [14].

Что касается другого многофакторного заболевания (рассеянный склероз, РС), имеющего генетическую предрасположенность и развивающегося при воздействии факторов внешней среды, то эпигенетические модификации нашли подтверждение в развитии рассеянного склероза и, как оказалось, играют важную роль. Так, проведенные исследования выявили дифференциальное метилирование генов, вовлеченных в регуляцию аутоиммунных реакций (IL2RA, PTPN6, SOCS1) и поддержание функционирования ЦНС (PADI2, CDKN2A, RUNX3, NEUROG1, BDNF). При этом наблюдаемые различия в уровнях метилирования ДНК были разнонаправленными, что указывает на вовлечение этого процесса как в активацию воспалительного процесса в ЦНС, так и в его подавление [15, 16]. Кроме того, в клетках крови наблюдали гиперметилирование гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, дефицит которого считается одним из основных внешних триггеров развития рассеянного склероза [17].

В клетках периферической крови у больных РС по сравнению с контрольной группой было выявлено 18 дифференциально экспрессирующихся микро-РНК, которые потенциально могли модулировать экспрессию 128 генов. И, если учесть,

что основная роль микро-РНК в норме, вероятно, заключается в регуляции экспрессии генов, позволяющих поддерживать гомеостаз врожденных и приобретенных механизмов иммунного ответа, то предполагаемый результат может быть причиной развития различных патологий, в том числе аутоиммунной природы. К сожалению, их роль в этом процессе пока остается неясной и продолжает активно изучаться [18].

Были также проанализированы результаты исследований процессов метилирования ДНК в костной ткани у пациентов с остеопорозом [19–23], представляющим системное метаболическое заболевание скелета, хронически прогрессирующее снижением прочности кости и повышением риска переломов, зачастую приводящих к инвалидизации. Исследования показали, что эпигенетические механизмы влияют на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток путем воздействия на сигнальную систему Wnt/ β -катенин [21], костное ремоделирование, усиливая процессы резорбции через цитокиновую систему RANK/RANKL/OPG [22], которая имеет ключевое значение для дифференцировки и активации остеокластов. Было также выявлено гиперметилирование ДНК в промоторе гена RANKL при остеопоротических переломах. Также в промоторе гена склеростина, секретируемого остеоцитами, было обнаружено повышение метилирования ДНК, что благоприятно отразилось на функционировании сигнального пути Wnt/ β -катенин и способствовало остеогенезу.

Большое значение отводится изучению эпигенетических модификаций при сердечно-сосудистых заболеваниях, составляющих самую большую группу среди мультифакторных болезней. Результаты исследований выявили усиление ацетилирования и значительно уменьшенное метилирование гистонов (H3K9 и H3K27), которые вызывали в гладкомышечных клетках тяжелые атеросклеротические поражения, коррелировавшие с тяжестью заболевания.

Повышенное метилирование ДНК промотора гена SMAD7 было связано со снижением его экспрессии у больных атеросклерозом. В периферической крови пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца были зафиксированы повышенные уровни метилирования ДНК в мононуклеарных клетках. Эти результаты положительно коррелировали с тяжестью коронарного атеросклероза.

Микро-РНК были идентифицированы как интересные и значимые эпигенетические биомаркеры атеросклероза, которые могли быть повышенными (miR-27b, miR-130a, miR-210) на ранних стадиях заболевания. Среди изучаемых микро-РНК был определен диагностический биомаркер miR-17-5p,

повышенный уровень которого надежно коррелировал с коронарным атеросклерозом. Выявленные низкие уровни других микро-РНК (miR-18a-5p, miR-27a-3p, miR-199a-3p, miR-223-3p и miR-652-3p) были связаны с обострением сердечно-сосудистого заболевания и повышенной вероятностью повторной госпитализации. Повышение miR-33a могло быть причиной накопления холестерина и усугубления воспалительного процесса в интимае стенок сосудов при атеросклерозе. Именно поэтому miR-33a плазмы крови была предложена в качестве подходящего биомаркера при атеросклерозе.

Уровни miR-11, miR-126 были в плазме пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) значительно повышены, но снижались до нормального уровня при приеме лекарств. Микро-РНК miR-499 была рекомендована как биомаркер инфаркта миокарда и предиктор риска ишемии миокарда.

Таким образом, представленные результаты исследований подтвердили участие эпигенетических механизмов в развитии МФЗ и позволили сформировать первые эпигенетические маркеры. Кроме этого, большинство эпигенетических модификаций показали хорошую корреляцию с функцией и экспрессией генов, выявляя ранние стадии болезни, что определяет их в качестве ранних маркеров МФЗ. К тому же проведенные исследования продемонстрировали разный уровень метилирования на разных стадиях заболевания, отдавая расшифровку эпигенетической регуляции решающее значение для понимания возникновения и прогрессирования метаболических заболеваний, а также для разработки новых профилактических или лечебных терапевтических стратегий в лечении клинических МФЗ [26].

Однако, несмотря на подробное и активное изучение и многообещающие результаты проведенных исследований, эпигенетика еще не получила широкого внедрения в клиническую медицину. Это в первую очередь связано с недостаточным количеством полноэпигеномных ассоциативных исследований, с последующим изучением уровней метилирования, малочисленностью рандомизированных и проспективных клинических испытаний. Сюда же можно добавить отсутствие стандартизации методов для клинического применения и отсутствие сравнимости результатов стандартных маркеров с эпигенетическими маркерами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Есть надежда, что новые механизмы эпигенетической регуляции предоставят дополнительные возможности для диагностических маркеров забо-

леваний и потенциальных терапевтических решений. Продолжение исследований в этой области будет способствовать дальнейшему пониманию процессов развития заболеваний, что позволит лучше раскрыть новую терапевтическую стратегию и улучшить качество жизни пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol.* 2012 Feb;41(1):10. DOI: 10.1093/ije/dyr184. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22186258.
2. Shchuko AG, Veselov A A, Yurieva TN, et.al, Epigenetics and methods of its realization *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2017;37(4):26–35. In Russian [Шуко А.Г., Веселов А.А., Юрьева Т.Н. и др. Эпигенетика и способы ее реализации. Сибирский научный медицинский журнал. 2017;37(4):26–35].
3. Smirnov VV, Leonov GE. Epigenetics: theoretical aspects and practical value *Lechaschi Vrach.* 2016;(12):26–30. In Russian [Смирнов В.В., Леонов Г.Е. Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение. Журнал: Лечащий врач. 2016. № 12. С. 26–30].
4. Patkin EL, Quinn J. Epigenetical mechanisms of susceptibility to complex human disease *Ecological genetics.* 2010. Vol. VIII, № 4. P. 44–56. In Russian [Паткин Е.Л., Квинн Дж. Эпигенетические механизмы предрасположенности к комплексным патологиям человека. Экологическая генетика. 2010, Т. VIII, № 4. С. 44–56]. DOI: 10.17816/ecogen112371.
5. Patkin EL, Sofronov GA. Environment-dependent human disease: the epigenetic mechanisms of their development and inheritance *Medical academic journal.* 2015. Vol. 15. N. 3. P. 7–23. In Russian [Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Эколого-зависимые болезни человека. Эпигенетические механизмы возникновения и наследования. Медицинский академический журнал. 2015, т. 15, № 3. С. 7–23]. DOI: 10.17816/MAJ115019.
6. Das A. Epigenetics, the Environment, and Children's Health Across Lifespans. Berlin: Springer, 2016. P. 353–359.
7. Baranov VS, Baranova EV. Human genome, epigenetics of complex diseases and personalized medicine *Biosfera,* 2012, т. 4, № 1. С. 76–85. In Russian [Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина. Междисциплинарный научный

и прикладной журнал «Биосфера», 2012;4(1):76–85]. DOI:10.24855/biosfera.v15i1.790.

8. Baranov VS. Genomics and predictive medicine. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2021;36(4):14–28. In Russian [Баранов В.С. Геномика и предиктивная медицина. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021;36(4):14–28]. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28>.

9. Puzyrev VP. Phenome-genome relations and pathogenetics of multifactorial disease. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. 2011. № 9: 17–27. In Russian [Пузырев В.П. Феномо-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний. Вестник РАМН. 2011. № 9. С. 17–27].

10. Estela G, Toraño, et al. The Impact of External Factors on the Epigenome: In Utero and over Lifetime. BioMed Research International, vol. 2016, Article ID 2568635, 17 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2568635>

11. Sevini F, Giuliani C, Vianello D, et al. mtDNA mutations in human aging and longevity: controversies and new perspectives opened by high-throughput technologies // Exp. Gerontol. 2014. V. 56. P. 234–244.

12. Cielo D, Galatola M, Fernandez-Jimenez N, et al. Combined Analysis of Methylation and Gene Expression Profiles in Separate Compartments of Small Bowel Mucosa Identified Celiac Disease Patients' Signatures. Sci Rep. 2019. P. 10020. DOI:10.1038/s41598-019-46468-2.

13. Gnodi E, Meneveri R, Barisani D. Celiac disease: From genetics to epigenetics. /World J Gastroenterol. 2022 Jan 28;28(4):449–463. DOI: 10.3748/wjg.v28.i4.449. PMID: 35125829; PMCID: PMC8790554.

14. Hearn NL. Comparison of DNA methylation profiles from saliva in Coeliac disease and non-coeliac disease individuals / Hearn NL, Chiu CL, Lind JM.// BMC Med Genomics 2020. P. 13:16. DOI:10.1186/s12920-020-0670-9.

15. Kiselev IS, Kulakova OG, Boyko AN, Favorova OO. DNA Methylation As an Epigenetic Mechanism in the Development of Multiple Sclerosis Acta Naturae. 2021;13(2):45–57. In Russian [Киселев И.С., Кулакова О.Г., Бойко А.Н., Фаворова О.О. Вовлечение эпигенетического механизма метилирования ДНК в развитие рассеянного склероза Acta Naturae. 2021. Т. 13, № (2). С. 45–57]. DOI:10.32607/actanaturae.11043.

16. Vakhitov VA, Kuzmina USh, Bakhtiyarova KZ, et al. Epigenetic Mechanisms of Multiple Sclerosis Pathogenesis. Human Physiology. 2020;46(1):123–132. In Russian [Вахитов В.А., Кузьмина У.Ш., Бахтиярова К.З. и др. Эпигенетические механизмы патогенеза рассеянного склероза. Физиология человека. 2020. Т. 46. № 1. С. 123–132]. DOI:10.31857/S0131164620010154.

17. Ayuso T, Aznar P, et al. Vitamin D receptor gene is epigenetically altered and transcriptionally up-regulated in multiple sclerosis. PLoS One. 2017 Mar 29;12(3):e0174726. DOI: 10.1371/journal.pone.0174726. PMID: 28355272; PMCID: PMC5371344.

18. Freiesleben S, Hecker M, Zettl UK, et al. Analysis of microRNA and Gene Expression Profiles in Multiple Sclerosis: Integrating Interaction Data to Uncover Regulatory Mechanisms // Sci. Rep. 2016. V. 6. P. 34512.

19. Yalaev BI, Tyurin AV, Mirgalieva RY, Khusainova RI. The role of DNA methylation in the disorders of bone metabolism. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2019;23(1):67–74. In Russian [Ялаев Б.И., Тюрин А.В., Миргалиева Р.Я., Хусаинова Р.И. Роль метилирования ДНК в нарушении костного метаболизма. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019;23(1):67–74]. DOI 10.18699/VJ19.463.

20. Xu F, Li W, Yang X, Na L, et al. The Roles of Epigenetics Regulation in Bone Metabolism and Osteoporosis. Front. Cell Dev. Biol. 2021 Jan 25;8:619301. DOI: 10.3389/fcell.2020.619301. PMID: 33569383; PMCID: PMC7868402.

21. Wang Q, Cai J, Cai XH, Chen L. (2013). miR-346 regulates osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by targeting the Wnt/beta-catenin pathway. PLoS One 8:e72266. 10.1371/journal.pone.0072266

22. Wang P, Cao Y, Zhan D, et al. Influence of DNA methylation on the expression of OPG/RANKL in primary osteoporosis. Int. J. Med. Sci. 2018;151480–1485. 10.7150/ijms.27333

23. Grebennikova TA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Epigenetic Aspects of Osteoporosis. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015;70 (5):541–548. In Russian [Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Эпигенетические аспекты остеопороза. Вестник РАМН. 2015;70(5):541–548]. DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1440

24. Soler-Botija C, Gálvez-Montón C, Bayés-Genís A. Epigenetic Biomarkers in Cardiovascular Diseases. Front Genet. 2019 Oct 9;10:950. DOI: 10.3389/fgene.2019.00950. PMID: 31649728; PMCID: PMC6795132.

25. Wang K, Long B, et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223. Eur Heart J. 2016 Sep 1;37(33):2602–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv713. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802132.

26. Wu YL, Lin ZJ, Li CC, et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. Sig Transduct Target Ther 8, 98 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01333-7>

Информация об авторах:

Вохмянина Наталья Васильевна, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В. В. Соколовского ФГБОУ «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Author information:

Vokhmyanina Natalia V., MD, PhD, professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Biological and General Chemistry named after V. V. Sokolovsky of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.