

Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета

© А.А. Черников, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Изучение сахарного диабета (СД), его осложнений и смежных патологий непрерывно ведется в течение многих лет. Однако несмотря на большую работу и выдающиеся достижения в изучении механизмов развития СД, а также успехи в разработке новых лекарственных препаратов для контроля гликемии, проблемы, связанные с поздними осложнениями СД, нарастают. Значение гликемического контроля на ранних стадиях СД для развития осложнений проявляется только через достаточно длительный период наблюдения. Такой отсроченный эффект первичного хорошего или неудовлетворительного метаболического контроля, во многом формирующий клиническую судьбу пациента, определяют термином «метаболическая память». Развивающиеся под воздействием гипергликемии нарушения сохраняются длительное время после нормализации показателей углеводного обмена, а эффект предшествующей гипергликемии растягивается на следующие 20 и даже 30 лет. Предметом изысканий в настоящее время является изучение возможных механизмов развития метаболической памяти, в том числе окислительного стресса, конечных продуктов гликирования и эпигенетические механизмы. Их исследование позволит определить потенциальные маркеры раннего развития и прогрессирования сосудистых осложнений, а в перспективе, и новых терапевтических возможностей. Однако более важным является определение вероятной «точки невозврата», которая подразумевает под собой грань, переступая которую, остановить прогрессирование сосудистых осложнений СД не представляется возможным. Результаты многочисленных экспериментальных исследований демонстрируют предпосылки для использования компонентов «метаболической памяти» в качестве потенциальных маркеров прогрессирования осложнений СД, а также в качестве потенциальных терапевтических стратегий таргетного воздействия.

Ключевые слова: сахарный диабет; метаболическая память; окислительный стресс; эпигенетика; конечные продукты гликирования

The role of «metabolic memory» mechanisms in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus

Alexander A. Chernikov, Anastasia S. Severina, Minara S. Shamkhalova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The study of diabetes mellitus (DM), its complications and related pathologies has been continuously performed for many years; however, despite the substantial work and outstanding achievements in studying the mechanisms of DM development and the success of new medicinal products for controlling glycaemia, the problems associated with the late complications of DM continue to increase. The importance of glycaemic control in the early stages of DM for the development of complications is seen only after a sufficiently long period of observation. Such a delayed effect of primary good or unsatisfactory metabolic control, which shapes the patient's clinical fate to a greater extent, is termed 'metabolic memory'. The disorders developed under the influence of hyperglycaemia persist for long periods after the normalisation of carbohydrate metabolism; moreover, the effect of previous hyperglycaemia extends over the next 20 and even 30 years. Current research is focused on the possible mechanisms of metabolic memory development, including oxidative stress, advanced glycation end products and epigenetic mechanisms. This research will provide insight into potential markers for the early development and progression of vascular complications and new therapeutic possibilities for the future. However, determining the probable 'point of no return' is more important, which implies that a point exists; after this point is crossed, the progression of vascular complications associated with DM cannot be prevented or reversed. The results of numerous experimental studies demonstrate that the prerequisite components of metabolic memory can be used as potential markers of the progression of DM complications, and may be potential therapeutic targets.

Key words: diabetes mellitus; metabolic memory; oxidative stress; epigenetics; advanced glycation end products

По данным Международной Федерации Диабета (IDF), сахарным диабетом (СД) страдают 415 млн человек (каждый 11-й), и их численность возрастет до 642 млн (почти 10% общей популяции) к 2040 г. [1]. Несмотря на успехи в изучении механизмов развития СД и впечатляющие результаты по разработке новых лекарственных препаратов по контролю гликемии, проблемы, связанные с диабетом, нарастают. Это, прежде всего, социальные и экономические обременения, определяемые развитием микро- и макрососудистых осложнений. Существование и прогрессирование специфических микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии, нейропатии) ассоциировано с качеством гликемического контроля, тогда как макрососудистых осложнений — с комплексной программой по снижению кардиоваскулярного риска, включающей отказ от курения, контроль гликемии, артериального давления, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию. Это важно, поскольку кардиоваскулярные заболевания остаются основной причиной смерти пациентов с СД. Относительный риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у взрослых с СД составляет от 1 до 3 у мужчин и от 2 до 5 у женщин в сравнении с лицами без диабета [2].

Значение гликемического контроля на ранних стадиях СД для развития осложнений проявляется только через достаточно длительный период наблюдения. Такой отсроченный эффект первичного тщательного метаболического контроля, во многом формирующий клиническую судьбу пациента, определяют термином «метаболическая память», или «эффект наследия». Эта концепция применима в отношении всех микроваскулярных осложнений в случае устойчивых метаболических преимуществ в течение, по меньшей мере, 10 лет. Именно большие преимущественные эффекты лучшего гликемического контроля у пациентов с СД 1 типа (СД1) в исследовании DCCT/EDIC были продемонстрированы для ретинопатии, нефропатии и автономной нейропатии [3]. В когорте первичной профилактики отмечено снижение риска развития ретинопатии на 76% при интенсивной терапии в течение более 6 лет в сравнении с традиционной, а во второй когорте (вторичной профилактики) показатель снизился на 54% с соответствующим снижением риска развития пролиферативной и непролиферативной ретинопатии на 47%. Развитие микроальбуминурии в группе интенсивной терапии снизилось на 39%, а протеинурии на — 55% в сравнении с группой традиционной терапии. Аналогичные результаты были получены и по другим осложнениям. Преимущества сохранялись и в наблюдательном исследовании EDIC, несмотря на отсутствие различий в гликированном гемоглобине [3, 4].

Дальнейшее наблюдение (EDIC 30) до 30 лет показало, что, несмотря на выравнивание гликированного гемоглобина в обеих группах, сохранялось защитное действие предшествующего хорошего контроля гликемии в отношении риска развития микрососудистых осложнений. Концепция «метаболической памяти» оказалась применима и для макрососудистых осложнений, оценен-

ных измерением толщины интимы-медиа и коронарного кальция. Именно в группе интенсивного контроля спустя 18 лет наблюдения отмечено значимое снижение на 58% риска развития сердечно-сосудистых событий (фатальных и нефатальных инфарктов и инсультов) [3, 4].

Таким образом, механизм позитивной «метаболической памяти» обеспечивал защиту от развития сосудистых осложнений спустя почти два десятилетия после окончания исследования DCCT. Иными словами, у больных СД1 риск развития осложнений в данный отрезок времени зависит от контроля гликемии в течение предшествующих 10–20 лет.

Дальнейшее развитие концепции было получено в исследованиях ADVANCE и ACCORD. В первом показано значимое снижение риска развития терминальной почечной недостаточности у лиц с СД 2 типа (СД2), получавших интенсивную сахароснижающую терапию с участием гликлазида в течение исследования без свидетельств повышения или понижения риска кардиоваскулярных событий или смерти [5, 6].

Исследование ACCORD, включавшее пациентов с длительным СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, показало нейтральный эффект интенсивного гликемического контроля в течение 3,7 лет на конечные значимые кардиоваскулярные точки. В то же время повышение общей и кардиоваскулярной смертности привело к раннему прекращению рандомизированного гликемического контроля. Однако ретинопатия и другие микроваскулярные конечные точки к этому времени имели преимущества в группе интенсивной терапии. Примечательно, что после 9 лет наблюдения общая смертность значимо не повышалась, тогда как кардиоваскулярная смертность при меньшем росте оставалась значимой [6].

Исследователи заключили, что преимущества интенсивного контроля гликемии не являются кардиоваскулярными для лиц с длительным СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Однако эти выводы не могут быть общепринятыми, поскольку сахароснижающая интервенция в исследовании ACCORD имела крайне интенсивный характер [6].

Таким образом, длительные исследования поддерживают концепцию «эффекта наследия» раннего интенсивного контроля гликемии для профилактики микрососудистых осложнений, а также макрососудистых — в случае их отсутствия в начале наблюдения за эволюцией СД. Однако последнее утверждение было несколько поколеблено результатами исследования EMPA-REG OUTCOME, неожиданно показавшими кардиоваскулярное преимущество для пациентов с длительным СД2 и высоким кардиоваскулярным риском, получавших терапию препаратом группы ингибиторов SGLT-2 — эмпаглифлозином [7]. Исследование продемонстрировало снижение риска достижения конечной комбинированной точки (кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт) на 14%, госпитализации по причине сердечной недостаточности на 35% в сравнении с группой плацебо. Конечно, существует представление, что такие результаты нельзя

в полной мере объяснить только контролем гликемии эмпагlifлозином. Важно отметить эффекты снижения массы тела, гемодинамические эффекты, определяемые снижением экстрацеллюлярного объема и АД.

Таким образом, раннее интенсивное лечение СД, направленное на достижение целевых показателей гликемии, существенно превосходит эффекты позднего достижения компенсации углеводного обмена после длительного периода неудовлетворительных показателей гликемии. Предметами обширных изысканий являются в настоящее время как поиск возможных механизмов развития «метаболической памяти» с целью определения потенциальных маркеров прогрессирования сосудистых осложнений, а в перспективе — и новых терапевтических возможностей, так и определение вероятной «точки невозврата», когда остановить прогрессирование сосудистых осложнений СД не представляется возможным.

Окислительный стресс

Гипергликемия воздействует на ткани посредством 5 основных механизмов: увеличенный ток глюкозы через полиоловый путь, повышенное внутриклеточное формирование конечных продуктов усиленного гликирования, повышение экспрессии рецепторов к конечным продуктам усиленного гликирования и их активирующих лигандов, активация протеинкиназы С, а также повышенная активность гексозаминового пути. Некоторые исследования показали, что все вышеуказанные механизмы активируют окислительный стресс. В норме при метаболизме клеток непрерывно образуются свободные радикалы кислорода (СРК), которые могут как участвовать в качестве передатчиков окислительно-восстановительного сигнала, так и нарушать нормальную передачу сигнала в клетке. К свободным радикалам относятся супероксид (O_2^-), $HOCl$, NO , $ONOO$, причем супероксид играет иницирующую роль в этом процессе, так как после образования в митохондриях он может превращаться в более реактивные формы СРК. При патологических условиях (таких как воздействие постоянной гипергликемии) нарушается баланс между продукцией и детоксикацией СРК, приводя к дисбалансу системы. Супероксид, молекула с периодом жизни, равным минутам, взаимодействуя с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами, приводит к формированию молекул, период полужизни которых намного больше, чем у супероксида. Модификация указанных молекул может приводить к нарушениям клеточной функции в течение длительного времени, что отчасти объясняет феномен метаболической памяти [8]. Показано, что стимулированная воздействием гипергликемии избыточная продукция свободных радикалов в экспериментальных условиях сохраняется даже после нормализации гликемии, что сопровождается индукцией протеинкиназы С, $NAD(P)H$ оксидазы, коллагена, фибронектина и 3-нитротирозина [9].

Митохондрия имеет собственную ДНК, которая, в отличие от ядерной ДНК, хранится в форме открытого хроматина. Открытая структура ДНК характеризуется

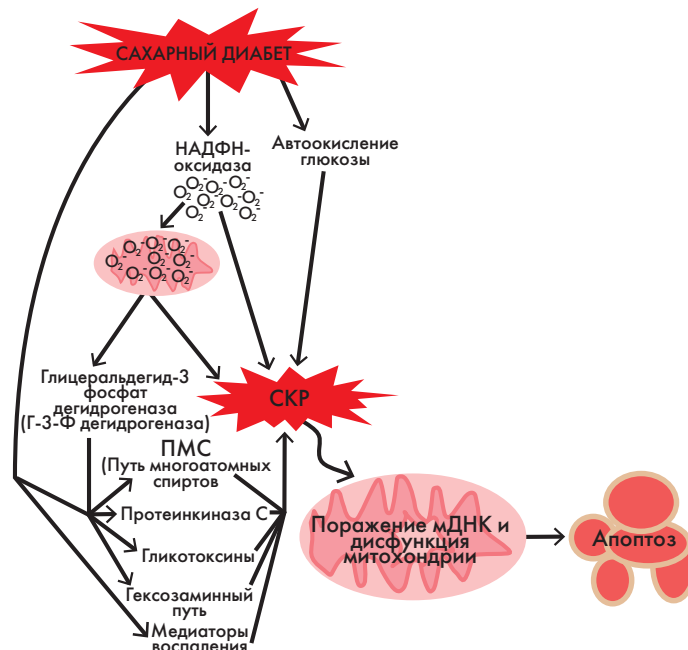


Рис. 1. Роль окислительного стресса в развитии митохондриальной дисфункции при СД (адаптировано [13])

повышенной чувствительностью к повреждающему влиянию СРК [10]. В результате воздействия гипергликемии образование АТФ в митохондриях при помощи цепи переноса электронов нарушается, что приводит к транспорту электронов на молекулы, подобные кислороду (O_2), с формированием супероксида (O_2^-) и других СРК. СРК могут взаимодействовать с митохондриальными белками, в том числе и из цепи переноса электронов, нарушая их функции. Перекись водорода (H_2O_2) и пероксинитрит ($ONOO^-$) могут проходить сквозь мембраны и повреждать молекулы в других областях клетки [11].

В эксперименте Zheng и соавт. было показано, что как на культуре клеток, так и в модели на животных индуцированное гипергликемией повышение уровня Вах-белка и ядерного фактора κB сохранялось даже при нормализации гликемии. Кроме того, было обнаружено, что гипергликемия индуцирует активацию PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы), которая, в свою очередь, может подавлять сиртуин 1 (SIRT1), обеспечивая потенциальную петлю обратной связи, усиливающей продукцию СРК в митохондриях, что, в свою очередь, усугубляет воздействие окислительного стресса [12].

Суммируя информацию, можно говорить о положительной обратной связи: свободные радикалы, образовавшиеся в условиях гипергликемии, нарушают митохондриальные механизмы, тем самым усиливая собственное образование (рис. 1) [13].

В результате реакции радикалов азота, в том числе пероксинитрита ($ONOO^-$) и диоксида азота (NO_2), с тирозиновыми остатками происходит добавление нитрогруппы к тирозиновым остаткам с формированием 3-нитротирозина — конечного продукта реакции между пероксинитритом и свободным тирозином или белками,

содержащими тирозин. Повышенный уровень 3-нитротирозина является маркером окислительного стресса при осложнениях СД. Формирование 3-нитротирозина на ферментах, в том числе Ca^{2+} -АТФ-азе саркоплазматического ретикулума, марганцевой супероксиддисмутазе, протациклинсинтазе, тирозингидроксилазе и альдолазе А приводит к подавлению их нормальной функции. 3-Нитротирозин нарушает функцию митохондрий в миокарде [14]. Кроме того, нитрирование белков и липопротеинов может также играть и прямую патофизиологическую роль в развитии атеросклероза. К примеру, нитрированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), поглощенные макрофагами, приводят к ускоренному формированию пенистых клеток [8].

Так, в работе Kowluru и соавт. (2007) было показано, что после 6 месяцев гипергликемии с последующими 6 месяцами хорошего гликемического контроля не было отмечено значительного снижения уровня 3-нитротирозина в сетчатке крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД по сравнению с крысами, имеющими плохой гликемический контроль на всем протяжении исследования. Подобные результаты были получены для индуцированных гипергликемией каспазы-3 и ядерного фактора κB [15].

Кроме того, в эксперименте было продемонстрировано, что нормализация показателей углеводного обмена у крыс с индуцированным СД после некоторого периода декомпенсации не приводила к значимому улучшению (маркеры окислительного стресса оставались повышенными как в моче, так и в корковом веществе почки) [16].

Таким образом, окислительный стресс является одним из основополагающих патофизиологических процессов, участвующих в формировании осложнений СД и нарушающих фундаментальные функции клетки. Нарушения сохраняются длительное время даже после нормализации показателей углеводного обмена, отражая феномен метаболической памяти при развитии сосудистых осложнений СД.

Конечные продукты гликирования

Гликотоксины (AGE) формируются в ходе процесса Майяра, неферментативной реакции между углеводами и аминокислотной группой белков, липидов и нуклеиновых кислот. При гипергликемии и/или окислительном стрессе этот процесс начинается с превращения обратимых базовых аддуктов Шиффа в более стабильные, ковалентно-связанные продукты реорганизации Амадори. Через некоторое время продукты Амадори превращаются в флуоресцентные, вторичные макропротеины, называемые гликотоксинами. Гликотоксины медленно разлагаются и остаются в сосудах на долгое время, даже после достижения эугликемии [17].

Накопление AGE, образующихся под воздействием гипергликемии и сохраняющихся в течение многих лет, может быть одним из очень важных факторов, принимающих участие в метаболической памяти. AGE непосредственно индуцируют сшивку длительно живущих белков,

таких как, например, коллаген, что усугубляет жесткость сосудистой стенки, таким образом способствуя прогрессированию микро- и макрососудистых осложнений СД [18].

AGE имеют собственный рецептор (RAGE), который находится на поверхности клеток, а также в свободном состоянии, и относится к суперсемейству иммуноглобулинов. RAGE являются непосредственными передатчиками сигналов от AGE. Неоднократно было показано, что связывание RAGE с AGE способствует прогрессированию окислительного стресса [19], а также повышению уровня основных провоспалительных и просклеротических цитокинов. Также формирующиеся AGE могут вызывать необратимую модификацию митохондриальных белков, что способствует нарушению функций митохондрий с избыточным образованием свободных радикалов [18].

Поскольку непрерывная активация RAGE представляет собой один из механизмов «метаболической памяти», развивающиеся метаболические нарушения могут рассматриваться как персистирующее воспаление в сочетании с воздействием окислительного стресса, в развитии которых ось AGE-RAGE играет одну из основополагающих ролей. Кроме того, растворимый RAGE (sRAGE) и эндогенно секретирующийся RAGE (esRAGE) могут служить в качестве биомаркеров, а также мишеней терапевтического воздействия при сосудистых осложнениях СД, в частности, хронической болезни почек (ХБП) [20].

Блокада RAGE посредством введения генно-инженерного sRAGE успешно предотвращала развитие микро- и макрососудистых осложнений при диабете [21].

Модифицированные AGE белки не только повышают плотность сосудистой стенки и миокарда, но также приводят к нарушению функций многих систем органов, в том числе принимают участие в патогенезе изолированной систолической гипертензии и диастолической сердечной недостаточности. AGE ингибируют экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота в эндотелиальных клетках, одновременно стимулируя продукцию пероксинитрита [22, 23].

При гликировании ЛПНП снижается их клиренс, нарушается нормальный метаболический путь. Это приводит к увеличению времени жизни ЛПНП и формированию пенистых клеток. [24]. Соответственно, AGE ингибируют выделение холестерина из макрофагов в аполипопротеин (apo) AI и липопротеиды высокой плотности. Это подтверждает роль AGE и их рецепторов при нарушении транспорта холестерина и ускорении формирования пенистых клеток внутри атеросклеротических бляшек [25].

Гликотоксины, при взаимодействии со своим рецептором, подавляют протеинкиназу Akt и циклооксигеназу-2 и, как следствие, ускоряют апоптоз, подавляют миграцию и формирование трубки эндотелиальных клеток-предшественников [26]. При блокировании адгезии, распространения и миграции клеток-предшественников через гликирование последовательности Arg-Гли-Асп

фибронектина происходит нарушение восстановительной способности сосудов [27].

Кроме того, было показано, что, несмотря на то, что один из продуктов гликирования, гликированный гемоглобин A_{1c}, может частично быть ферментативно дегликирован, что не наблюдается для других AGE. Возможно, формирование митохондриальных AGE является по существу необратимым феноменом и может отчасти отвечать за длительную природу «метаболической памяти» посредством формирования избыточного количества реактивных форм кислорода. Это, в свою очередь, может приводить к катастрофическому повреждению митохондриальной ДНК (mtДНК) и подавлению функции дыхательной цепи, что усиливает повреждающее действие окислительного стресса на клетки, запуская глюкозозависимый каскад реакций, а это способствует прогрессированию осложнений диабета в рамках «метаболической памяти» [28].

Эпигенетические механизмы

Эпигенетические механизмы включают в себя посттрансляционные модификации гистонов, изменения доступа к хроматину вследствие метилирования ДНК и контроль экспрессии генов посредством некодирующих микроРНК. Все вместе вышеуказанные процессы позволяют клеткам быстро реагировать на изменение окружающей среды, а также участвуют в способности клеток «запоминать» изменения при прекращении воздействия стимулов. В частности, эпигенетические изменения комплексов ДНК/гистонов представляют собой важные модуляторы воспалительных и окислительных генов, таким образом, приводя к постоянному воздействию окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Вследствие этого возможные эпигенетические изменения, развивающиеся под воздействием гипергли-

кемии, представляют особый интерес в свете изучения феномена «метаболической памяти» при СД (рис. 2).

Модификации гистонов

Единицей строения хроматина является нуклеосома, которая состоит из 147 пар нуклеотидов ДНК вокруг октомеров из белков-гистонов (по 2 копии H2A, H2B, H3 и H4). Более 100 посттрансляционных модификаций белков-гистонов метилированы и/или ацетилированы по лизиновым остаткам. Ацетилирование нейтрализует положительный заряд лизиновых остатков, что сильно влияет на структуру хроматина и ассоциировано с транскрипционным активированием генов. Начальные исследования эпигенетических модификаций и изменений транскрипции генов при СД были сконцентрированы на ацетилировании и метилировании.

Одиночная модификация гистонов не оказывает существенного влияния на регуляцию транскрипции генов. Регуляция транскрипции генов зависит от суммы всех гистоновых модификаций на данном локусе. Для понимания эпигенетического контроля измененной персистентной генной экспрессии при СД и «метаболической памяти» необходимо идентифицировать полный профиль хроматина на каждом локусе. Это было показано в исследовании Zhong Q. и Kowluru R.A. [30], в котором авторы проверяли модификации гистонов на ретикулярной марганцевой супероксиддисмутазе и *Sod2* (ген супероксиддисмутазы 2 типа) и обнаружили снижение ее экспрессии в ответ на гипергликемию. Исследование проводили на мышах со стрептозотоцин-индуцированным СД или галактоз-индуцированным СД. В первой группе мышей в течение первых 4 месяцев поддерживали плохой гликемический контроль с последующими 4 месяцами хорошего гликемического контроля. Во второй группе: 2 месяца гипергликемии и 2 месяца эугликемии (формирование метаболической памяти). Было обнаружено повышение ацетилирования в H3K9 и рекрутирование фактора транскрипции p65 на его промоторе/энхансере. Повышенное триметилирование H4K20 me³ (репрессивная модификация гистонов) также было обнаружено на локусе *Sod2*, что может, предположительно, перекрывать активирующие модификации.

Третий класс гистоновых деацетилаз (HDAC) – сиртуин 1 (SIRT1), многофункциональный белок, который не только деацетилирует гистоновые хвосты, но и также многие негистоновые субстраты, включая факторы транскрипции и ко-регуляторы [31]. SIRT1 может регулировать многие клеточные процессы, включая воспалительный ответ и уровень СРК. Это привело Kadiyala CSR и соавт. [32] к предположению, что SIRT1 может играть большую роль в метаболической памяти. Ученые исследовали эту гипотезу при помощи инкубации клеток капилляров эндотелия сетчатки быков (BRECs) при нормальном уровне глюкозы в течение 3 недель, затем 3-недельной острой гипергликемии, или при гипергликемии в течение 1 недели и следующими за этим 2 неделями нормогликемии (моделирование «метаболической па-

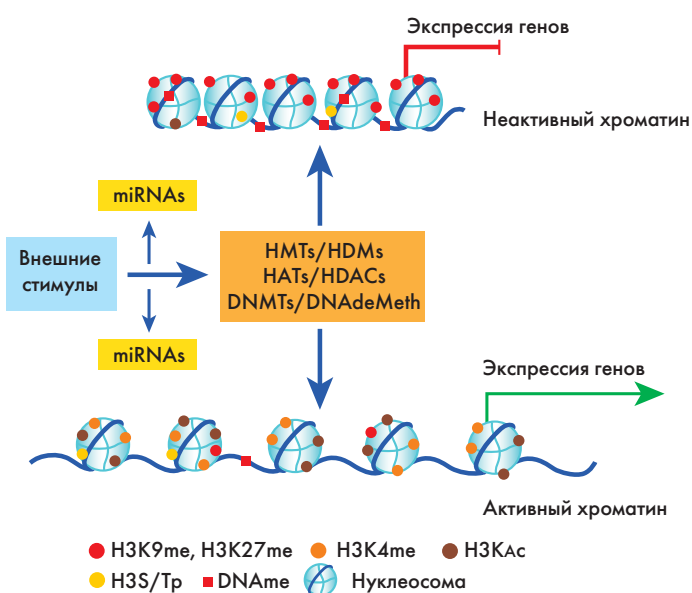


Рис. 2. Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов (адаптировано из [29]).

мантии»). Также они исследовали сетчатку от нормальных мышей, мышей со стрептозотоцин-индуцированным СД без терапии инсулином в течение 6 недель (группа гипергликемии) и мышей с СД, которые 2 недели находились без терапии инсулином, а следующие за этим 4 недели получали инсулин (группа метаболической памяти). Экспрессия SIRT1 и его активность снижались в ответ на гипергликемию, вероятно, необратимо при «метаболической памяти». В экспериментах р65 ядерного фактора κ B и фактор апоптоза, *Bax* (ген, запускающий апоптоз клетки), были повышены благодаря СРК, индуцированным гипергликемией. Также они оставались повышенными при достижении нормогликемии. Была показана возможность SIRT1 деацетилировать и стимулировать АМФ-активируемую протеинкиназу, которая, в свою очередь, активирует марганцевую супероксиддисмутазу и uncoupling-белок 2. Совместно они катализируют снижение СРК. В то время, когда экспрессия SIRT1 была повышенной или активированной при использовании метформина – СРК, ядерный фактор и экспрессия *Bax* снижались. Vahtola и соавт. [33] показали, что в кардиомиоцитах мышей с диабетом уровень SIRT1 был повышенным при гипергликемии. Все это говорит о ткань-специфическом эпигенетическом контроле и о важности определения эпигенетического профиля во всех тканях с целью определения возможности терапевтического воздействия.

Манипуляции с эпигенетическими механизмами были исследованы в контексте диабетической нефропатии. Считается, что эпигенетические модификации предшествуют и способствуют повышению альбуминурии, первому клиническому признаку поражения почек, потере подоцитов, гломерулярной гипертрофии и разрастанию мезангиального матрикса. Эпидермальный фактор роста и его рецептор участвуют в мезангиальной экспансии, индуцированной гипергликемией [34, 35, 36]. Совместно эти факторы привели Gilbert и соавт. [37] к изучению ингибитора гистоновых деацетилаз, вориностата как возможного ингибитора гипертрофии почек при гипергликемии. При культивировании клеток проксимальных канальцев с вориностатом, рецептор эпидермального фактора роста и его мРНК снижались, и пролиферация клеток подавлялась. Более того, ежедневное применение вориностата в течение 4 недель среди крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД значительно снижало гипертрофию почек и гломерулярную гипертрофию.

МикроРНК

МикроРНК – это семейство коротких (19–24 нуклеотидов в длину), не кодирующих одноцепочечных молекул РНК, которые регулируют экспрессию генов благодаря присоединению к специфическим местам на 3'-нетранслируемом участке (3'-UTR) на таргетной матричной РНК (мРНК), что приводит к репрессии трансляции или деградации мРНК [38]. Каждая микроРНК может регулировать до 200 мРНК специфически или совместно с другими микроРНК. Эти молекулы

могут контролировать экспрессию более 60% генов, кодирующих белки [39].

Некоторые исследования подтвердили, что микроРНК вносят свой вклад в течение диабетической нефропатии. Long и соавт. идентифицировали десять микроРНК, активность которых избирательно повышается в почечных клубочках от мышей с генотипом *db/db*, эндотелиальных клеток сосудов почек и подоцитах при гипергликемии [40]. Получены убедительные данные, что одна из этих девяти микроРНК, miR-29c, целенаправленно влияет на *Sprouty* homolog 1 (*Spry1*) и ингибирует его синтез в ответ на гипергликемию. Это критически важно для диабетической нефропатии, так как *SPRY1* подавляет Rho-киназы, чья активность связана с диабетической нефропатией через индуцирование апоптоза подоцитов и синтез мезангиального фибронектина. В этом исследовании использовались химически модифицированные технологии нокаутирования экспрессии микроРНК29c, и это коррелировало с улучшением альбуминурии у *db/db* мышей. Deu и соавт. описали, что экспрессия микроРНК-21 индуцирована гипергликемией, что, в свою очередь, ингибирует экспрессию *PTEN* (гена супрессора онкогенеза), вызывая активацию мезангиальной гипертрофии и избыток фибронектина [41].

Показано, что 3'UTR ТФР- β 2 (трансформирующий фактор роста β 2) включает таргет-область для семейства микроРНК-141/200a, и в этом исследовании эктопическая повышенная экспрессия микроРНК-141 или микроРНК-200a уменьшала экспрессию ТФР- β 2, возможно, снижая синтез генов внеклеточного матрикса *in vitro*. Как дополнительное свидетельство участия семейства микроРНК141/200a при диабетической нефропатии, авторы показали, что уровни этих микроРНК были снижены в коре почек ароЕ-мышей с диабетом. Совместно эти данные подтверждают, что микроРНК-200a играют центральную роль в аккумуляции внеклеточного матрикса при диабетической нефропатии [42].

Исследование повышения уровня мРНК в контексте диабетической нефропатии представило доказательства того, что модулирование экспрессии микроРНК при диабетической болезни почек возможно [43]. Предыдущая работа этой лаборатории показала, что микроРНК-192 может быть главным регулятором при диабетической нефропатии как предшествующая каскаду событий, ведущих к гломерулярной гипертрофии. Эта микроРНК подавляет репрессоры Е-боксов (E-box repressors), такие как *Zeb1* и *Zeb2*, в мезангиальных клетках мышей и клубочках от мышей при гипергликемии [44]. Так как некоторые Е-боксы найдены в регионах, предшествующих промотору белков внеклеточного матрикса (коллаген I 2a и коллаген IV a1), ТФР- β , фактор роста соединительной ткани, фибронектин и другие микроРНК (микроРНК-216a/217 и семейство микроРНК-200), модулирующие уровни микроРНК-192, могут иметь плеiotропные эффекты. В работе Putta и соавт. [43] проверяли эффективность использования ингибиторов микроРНК-192, модифицированных закрытыми нуклеиновыми кислотами (ЗНК), на мышинных моделях диабетической нефропа-

тии. При использовании ЗНК-модифицированных анти-микроРНК-192 (с момента манифестации СД, в течение 17 недель), уровни микроРНК-192 в почках среди мышей с СД и группе контроля значительно снизились. Более того, было достигнуто сопутствующее повышение *Zeb1/2*, что приводило к снижению экспрессии генов коллагена, ТФР- β и фибронектина. С точки зрения диабетической нефропатии, лечение СД ЗНК-модифицированными анти-микроРНК-192 снижает протеинурию. Это исследование показало, что фармакологическое вмешательство, направленное на этот эпигенетический механизм, может быть использовано в будущем при лечении диабетической нефропатии.

Feng и соавт. культивировали эндотелиальные клетки пупочной вены человека и показали повышение экспрессии фибронектина с одновременным снижением экспрессии микроРНК146а [45]. Участки 3'UTR микроРНК фибронектина включают участки-мишени для микроРНК146а. Это было показано при трансфекционных исследованиях: и при связывании микроРНК146а, и при контроле экспрессии фибронектина этой микроРНК. Снижение экспрессии микроРНК146а происходило у мышей со стрептозотоцин-индуцированным СД *in vivo*. Дополнительно авторы предполагают, что глюкоза-индуцированное подавление опосредовано через деацетилазу гистонов p300 и что стоит рассматривать триаду фибронектин/p300/микроРНК146а и в почках, и в сердце. Это исследование не только показало контроль микроРНК экспрессии фибронектина, но также и функциональную связь контроля экспрессии гена микроРНК и модификации гистонов, которые не были описаны до этого исследования.

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК происходит в динуклеотидах CpG. У позвоночных метилирование геномной ДНК определяется по всему геному, кроме коротких, неметилированных участков, называемых CpG-островками, расположенных преимущественно в промоторах [45, 46]. Исторически центральной функцией метилирования ДНК была стабилизация ДНК в репрессированных участках и, следовательно, ингибирование активности промотора. Однако последние исследования метилирования ДНК показали, что метилирование на «телах» активных генов значительно выше, чем неактивных [47, 48]. Это, скорее всего, необходимо для подавления нежелательной транскрипции, регулирования сплайсинга РНК, модуляции элонгации и для регулирования активности ткань-специфического альтернативного промотора [49].

Вариации «нормального» метилирования ДНК могут коррелировать с различными аспектами СД, в том числе со склонностью к развитию СД [50, 51], инсулинорезистентностью [52], развитием осложнений [53] и возможностью ранней диагностики [54]. Полный профиль геномного метилирования ДНК среди пациентов с СД2 показал 276 локусов CpG. Данные локусы значительно

гипометилированы и могут играть роль в нарушении регуляции и патогенезе заболевания [55].

Продемонстрирована причинно-следственная связь между гипергликемией и изменением метилирования ДНК: гипометилирование ДНК было индуцировано в печени крыс с СД1 через 2 недели после манифестации гипергликемии [56]. Однако также было показано гиперметилирование ДНК в печени на 12-й неделе на модели СД2 (Zucker diabetic fatty rat) [57]. Pirola и соавт. [58] изучали первичные эндотелиальные клетки аорты в условиях гипергликемии *in vitro* и провели полный анализ как ацетилирования гистонов, так и метилирования ДНК. В этом исследовании были показаны значительные изменения метилирования ДНК и то, что индуцированное гиперметилирование локализуется в регионах внутри 5 т.п.н. транскрипционных стартовых сайтов. Они также показали обширные изменения в ацетилировании H3K9/K14. Также интереснейшим фактом стало то, что локализация гиперацетилирования коррелировала с гипометилированием ДНК и индукцией генов в ответ на гипергликемию. Однако ни одно из этих исследований не включало исследования влияния продолжительной гипергликемии или феномена метаболической памяти.

Изменения метилирования ДНК, индуцированные гипергликемией, персистирующие при метаболической памяти, были исследованы на стрептозотоцин-индуцированном СД1 типа на рыбах данио-рериосеи семейства карповых [59]. Из-за того, что эти рыбы имеют способность к регенерации пораженных клеток поджелудочной железы, они уникальны для исследования метаболической памяти после репарации клеток поджелудочной железы и восстановления эугликемии. Второе преимущество этой системы состоит в том, что митотически передающиеся компоненты (эпигенетические модификации) можно рассматривать без других факторов (AGE, СРК и т.д.) предыдущей гипергликемии. В этом исследовании было зафиксировано нарушение регенерации восстановления хвостового плавника после восстановления эугликемии. Было показано значительное деметилирование, которое поддерживалось после достижения эугликемии, т.е. модулирования феномена метаболической памяти. Кроме того, гипометилирование ДНК равномерно распределено на промоторах, внутригеновых и межгеновых сайтах. Когда эти данные были рассмотрены в контексте глобального изменения экспрессии генов, была определена корреляция для группы генов. Наиболее интересным является факт, что по крайней мере 3 члена комплекса репликационного механизма эпигенетического кода (ECREM), который отвечает за дублирование эпигенетического кода во время репликации [60], были изменены во время их экспрессии. Таким образом, был найден механизм, благодаря которому возможна передача эпигенетических изменений метилирования ДНК и модификация гистонов при гипергликемии и поддержания данных изменений при делении клеток, что говорит об участии эпигенетических факторов в феномене метаболической памяти.

Таким образом, в целом ряде экспериментальных исследований показано наличие множественных изменений эпигенетических механизмов регуляции генов, которые могут принимать участие в формировании феномена метаболической памяти. Существующие к настоящему времени схемы лечения большинства диабетических осложнений являются недостаточно эффективными, соответственно, изучение эпигенетических механизмов является обоснованным, поскольку они позволяют получить новую информацию о механизмах развития сосудистых осложнений СД, а также в последующем, вероятно, позволят обозначить новые мишени для воздействия лекарственных средств (например, эпигенетические лекарства, модуляторы микроРНК), поскольку эпигенетические изменения являются потенциально обратимыми по своей природе.

Заключение

Накопленные в настоящее время данные по изучению механизмов «метаболической» памяти пока неоднозначны, что может быть обусловлено различием их специфических эффектов в зависимости от типа используемых моделей. Однако существуют предпосылки для использования компонентов «метаболической памяти» в

качестве потенциальных биомаркеров прогрессирования осложнений СД, а также в качестве потенциальных терапевтических стратегий таргетного воздействия. Требуется дальнейшая расшифровка механизмов реализации действия отдельных компонентов и их комбинации с целью улучшения прогноза пациентов с СД.

Дополнительная информация

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках Государственного задания «Взаимодействие генетических, эпигенетических, метаболических и воспалительных факторов развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета, в том числе после хирургически индуцированной ремиссии сахарного диабета».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Черников А.А. — анализ литературы, написание текста; Северина А.С. — анализ литературы, написание текста, редакционная правка; Шамхалова М.Ш. — написание текста, редакционная правка; Шестакова М.В. — редакционная правка.

Список литературы | References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th Edition [Internet]. Brussels, Belgium: IDF; 2015. Available from <http://www.diabetesatlas.org/>. Accessed 20 February 2016
2. Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(6):474-480. doi: 10.1016/j.numecd.2010.01.008.
3. Nathan DM, DCCT EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16. doi: 10.2337/dc13-2112.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете // Терапевтический архив. — 2015. — Т. 87. — №10. — С. 4-10. [Dedov II, Shestakova MV. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Ter Arkh*. 2015;87(10):4-10. (in Russ.)] doi: 10.17116/terarkh201587104-10.
5. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016;39(5):694-700. doi: 10.2337/dc15-2322.
6. ACCORD Study Group. Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care*. 2016;39(5):701-708. doi: 10.2337/dc15-2283.
7. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):717-725. doi: 10.2337/dc16-0041.
8. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):410-415. doi: 10.1210/jc.2008-1824.
9. Ihnat MA, Thorpe JE, Kamat CD, et al. Reactive oxygen species mediate a cellular 'memory' of high glucose stress signalling. *Diabetologia*. 2007;50(7):1523-1531. doi: 10.1007/s00125-007-0684-2.
10. Foury F, Hu J, Vanderstraeten S. Mitochondrial DNA mutators. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(22):2799-2811. doi: 10.1007/s00018-004-4220-y.
11. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*. 1996;271(5 Pt 1):C1424-1437.
12. Zheng Z, Chen H, Li J, et al. Sirtuin 1-mediated cellular metabolic memory of high glucose via the LKB1/AMPK/ROS pathway and therapeutic effects of metformin. *Diabetes*. 2012;61(1):217-228. doi: 10.2337/db11-0416.
13. Kowluru RA, Mishra M. Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(11):2474-2483. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.08.001.
14. Cai L, Kang YJ. Cell death and diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol*. 2003;3(3):219-228.
15. Kowluru RA, Kanwar M, Kennedy A. Metabolic memory phenomenon and accumulation of peroxynitrite in retinal capillaries. *Exp Diabetes Res*. 2007;2007:21976. doi: 10.1155/2007/21976.
16. Schisano B, Tripathi G, McGee K, et al. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia*. 2011;54(5):1219-1226. doi: 10.1007/s00125-011-2049-0.
17. Yamagishi S, Nakamura N, Suematsu M, et al. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. *Mol Med*. 2015;21 Suppl 1:S32-40. doi: 10.2119/molmed.2015.00067.
18. Rosca MG, Mustata TG, Kinter MT, et al. Glycation of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated with excess superoxide formation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(2):F420-430. doi: 10.1152/ajprenal.00415.2004.
19. Lander HM, Tauras JM, Ogiste JS, et al. Activation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21(ras)-dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress. *J Biol Chem*. 1997;272(28):17810-17814.
20. Koyama H, Nishizawa Y. AGEs/RAGE in CKD: irreversible metabolic memory road toward CVD? *Eur J Clin Invest*. 2010;40(7):623-635. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02298.x.
21. Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W, et al. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. *Circulation*. 2002;106(22):2827-2835.
22. Daffu G, del Pozo CH, O'Shea KM, et al. Radical roles for RAGE in the pathogenesis of oxidative stress in cardiovascular diseases and beyond. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):19891-19910. doi: 10.3390/ijms141019891.
23. Fukami K, Yamagishi S, Okuda S. Role of AGEs-RAGE system in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2014;20(14):2395-2402.
24. Bucala R, Makita Z, Vega G, et al. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(20):9441-9445. PMC44828.
25. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Rosuvastatin blocks advanced glycation end products-elicited reduction of macrophage cholesterol efflux by suppressing NADPH oxidase activity via inhibition of geranylgeranylation of Rac-1. *Horm Metab Res*. 2011;43(9):619-624. doi: 10.1055/s-0031-1283148.
26. Chen Q, Dong L, Wang L, et al. Advanced glycation end products impair function of late endothelial progenitor cells through effects on protein kinase Akt and cyclooxygenase-2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;381(2):192-197. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.02.040.

27. Bhatwadekar AD, Glenn JV, Li G, et al. Advanced glycation of fibronectin impairs vascular repair by endothelial progenitor cells: implications for vasodegeneration in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(3):1232-1241. doi: 10.1167/iov.07-1015.
28. Monnier VM, Bautista O, Kenny D, et al. Skin collagen glycation, glycooxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1999;48(4):870-880. PMC2862597.
29. Reddy MA, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications. *Cardiovasc Res*. 2011;90(3):421-429. doi: 10.1093/cvr/cvr024.
30. Zhong Q, Kowluru RA. Epigenetic changes in mitochondrial superoxide dismutase in the retina and the development of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2011;60(4):1304-1313. doi: 10.2337/db10-0133.
31. Yu J, Auwerx J. Protein deacetylation by SIRT1: an emerging key post-translational modification in metabolic regulation. *Pharmacol Res*. 2010;62(1):35-41. doi: 10.1016/j.phrs.2009.12.006.
32. Kadiyala CSR, Zheng L, Du Y, et al. Acetylation of retinal histones in diabetes increases inflammatory proteins: effects of minocycline and manipulation of histone acetyltransferase (HAT) and histone deacetylase (HDAC). *J Biol Chem*. 2012;287(31):25869-25880. doi: 10.1074/jbc.M112.375204.
33. Vahtola E, Louhelainen M, Forsten H, et al. Sirtuin1-p53, forkhead box O3a, p38 and post-infarct cardiac remodeling in the spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rat. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:5. doi: 10.1186/1475-2840-9-5.
34. Advani A, Wiggins KJ, Cox AJ, et al. Inhibition of the epidermal growth factor receptor preserves podocytes and attenuates albuminuria in experimental diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16(6):573-581. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01451.x.
35. Gilbert RE, Huang Q, Thai K, et al. Histone deacetylase inhibition attenuates diabetes-associated kidney growth: potential role for epigenetic modification of the epidermal growth factor receptor. *Kidney Int*. 2011;79(12):1312-1321. doi: 10.1038/ki.2011.39.
36. Zhou Q, Shaw PG, Davidson NE. Inhibition of histone deacetylase suppresses EGF signaling pathways by destabilizing EGFR mRNA in ER-negative human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(2):443-451. doi: 10.1007/s10549-008-0148-5.
37. Gilbert RE, Huang Q, Thai K, et al. Histone deacetylase inhibition attenuates diabetes-associated kidney growth: potential role for epigenetic modification of the epidermal growth factor receptor. *Kidney Int*. 2011;79(12):1312-1321. doi: 10.1038/ki.2011.39.
38. Shantikumar S, Caporali A, Emanuelli C. Role of microRNAs in diabetes and its cardiovascular complications. *Cardiovasc Res*. 2012;93(4):583-593. doi: 10.1093/cvr/cvr300.
39. Liang R, Bates DJ, Wang E. Epigenetic Control of MicroRNA Expression and Aging. *Curr Genomics*. 2009;10(3):184-193. doi: 10.2174/138920209788185225.
40. Long J, Wang Y, Wang W, et al. MicroRNA-29c is a signature microRNA under high glucose conditions that targets Sprouty homolog 1, and its in vivo knockdown prevents progression of diabetic nephropathy. *J Biol Chem*. 2011;286(13):11837-11848. doi: 10.1074/jbc.M110.194969.
41. Dey N, Das F, Mariappan MM, et al. MicroRNA-21 orchestrates high glucose-induced signals to TOR complex 1, resulting in renal cell pathology in diabetes. *J Biol Chem*. 2011;286(29):25586-25603. doi: 10.1074/jbc.M110.208066.
42. Wang B, Koh P, Winbanks C, et al. miR-200a Prevents renal fibrogenesis through repression of TGF-beta2 expression. *Diabetes*. 2011;60(1):280-287. doi: 10.2337/db10-0892.
43. Putta S, Lanting L, Sun G, et al. Inhibiting microRNA-192 ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(3):458-469. doi: 10.1681/ASN.2011050485.
44. Kato M, Zhang J, Wang M, et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF-beta-induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(9):3432-3437. doi: 10.1073/pnas.0611192104.
45. Feng B, Chen S, McArthur K, et al. miR-146a-Mediated extracellular matrix protein production in chronic diabetes complications. *Diabetes*. 2011;60(11):2975-2984. doi: 10.2337/db11-0478.
46. Maunakea AK, Chepelev I, Zhao K. Epigenome mapping in normal and disease States. *Circ Res*. 2010;107(3):327-339. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.222463.
47. Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*. 2009;462(7271):315-322. doi: 10.1038/nature08514.
48. Ball MP, Li JB, Gao Y, et al. Targeted and genome-scale strategies reveal gene-body methylation signatures in human cells. *Nat Biotechnol*. 2009;27(4):361-368. doi: 10.1038/nbt.1533.
49. Laurent L, Wong E, Li G, et al. Dynamic changes in the human methylome during differentiation. *Genome Res*. 2010;20(3):320-331. doi: 10.1101/gr.101907.109.
50. Caramori ML, Kim Y, Moore JH, et al. Gene expression differences in skin fibroblasts in identical twins discordant for type 1 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(3):739-744. doi: 10.2337/db11-0617.
51. Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest*. 2008;118(6):2316-2324. doi: 10.1172/JCI33655.
52. Zhao J, Goldberg J, Bremner JD, Vaccaro V. Global DNA methylation is associated with insulin resistance: a monozygotic twin study. *Diabetes*. 2012;61(2):542-546. doi: 10.2337/db11-1048.
53. Sapienza C, Lee J, Powell J, et al. DNA methylation profiling identifies epigenetic differences between diabetes patients with ESRD and diabetes patients without nephropathy. *Epigenetics*. 2014;6(1):20-28. doi: 10.4161/epi.6.1.13362.
54. Akirav EM, Lebastchi J, Galvan EM, et al. Detection of beta cell death in diabetes using differentially methylated circulating DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(47):19018-19023. doi: 10.1073/pnas.1111008108.
55. Volkmar M, Dedeurwaerder S, Cunha DA, et al. DNA methylation profiling identifies epigenetic dysregulation in pancreatic islets from type 2 diabetic patients. *EMBO J*. 2012;31(6):1405-1426. doi: 10.1038/emboj.2011.503.
56. Williams KT, Garrow TA, Schallinske KL. Type 1 diabetes leads to tissue-specific DNA hypomethylation in male rats. *J Nutr*. 2008;138(11):2064-2069. doi: 10.3945/jn.108.094144.
57. Williams KT, Schallinske KL. Tissue-specific alterations of methyl group metabolism with DNA hypermethylation in the Zucker (type 2) diabetic fatty rat. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(2):123-131. doi: 10.1002/dmrr.1281.
58. Pirola L, Balcerzyk A, Tothill RW, et al. Genome-wide analysis distinguishes hyperglycemia regulated epigenetic signatures of primary vascular cells. *Genome Res*. 2011;21(10):1601-1615. doi: 10.1101/gr.116095.110.
59. Olsen AS, Sarraf MP, Jr., Leontovich A, Intine RV. Heritable transmission of diabetic metabolic memory in zebrafish correlates with DNA hypomethylation and aberrant gene expression. *Diabetes*. 2012;61(2):485-491. doi: 10.2337/db11-0588.
60. Alhosin M, Sharif T, Mousli M, et al. Down-regulation of UHRF1, associated with re-expression of tumor suppressor genes, is a common feature of natural compounds exhibiting anti-cancer properties. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011;30:41. doi: 10.1186/1756-9966-30-41.

Информация об авторах [Authors Info]

Черников Александр Александрович, клинический ординатор [Alexander A. Chernikov, clinical resident]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0857-6656>; eLibrary SPIN: 4631-3473; e-mail: saneqhdron@yandex.ru.

Северина Анастасия Сепреевна, к.м.н. [Anastasia S. Severina, MD, PhD]; ORCID <http://orcid.org/0000-0002-0296-4933>; eLibrary SPIN 3182-9510; e-mail: ansev1@mail.ru. Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 4942-5481; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; e-mail: shamkhalova@mail.ru. Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru.

Цитировать:

Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №2. — С. 126-134. doi: 10.14341/7674

To cite this article:

Chernikov AA, Severina AS, Shamkhalova MS, Shestakova MV. The role of «metabolic memory» mechanisms in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(2):126-134. doi: 10.14341/7674