

Влияние эпигенетических факторов на развитие аутоиммунных заболеваний, в частности, системной красной волчанки

М.А. Макаров¹, С.Р. Шамгунов¹, Е.М. Вавилова¹, А.Р. Садыкова^{1,2}, Р.Т. Хабибуллина³, Е.В. Моисеенко³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

²ГАОУЗ «Городская клиническая больница №7», Россия, 420132, Казань, ул. Чуйкова, 54

³ГАОУЗ «Городская клиническая больница №11», Россия, 420127, Казань, ул. Максимова, 34/24

Реферат. Введение. Этиология многих аутоиммунных заболеваний до сих пор остается изученной не до конца. В связи с этим все больше внимания уделяется эпигенетическим механизмам, которые помимо того, что вносят ясность в вопросы этиологии данной группы заболеваний, также открывают новые горизонты в вопросах их диагностики и лечения. **Цель исследования.** Проведение анализа данных современных исследований, посвященных изучению эпигенетических факторов, влияющих на развитие аутоиммунных заболеваний, в частности, системной красной волчанки. **Материалы и методы.** Осуществлен обзор современной литературы по проблеме генетических и эпигенетических аспектов развития аутоиммунных заболеваний, в частности, системной красной волчанки. Используемые источники: PubMed, NCBI, E-library, ScienceDirect. **Результаты и их обсуждение.** Примерами ключевых эпигенетических механизмов являются метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК. Системная красная волчанка является многофакторным аутоиммунным заболеванием, в патогенезе которого важную роль играют эпигенетические изменения. Эпигенетическая регуляция при данном заболевании включает как гипометилирование, так и гиперметилирование различных генов, что в конечном счете приводит к активации аутореактивных последовательностей и нарушению иммунной толерантности. Модификации гистонов, такие как ацетилирование и метилирование, также влияют на экспрессию генов, зачастую коррелируя с активностью заболевания. МикроРНК, например, miR-21 и miR-146a, регулируют экспрессию генов, участвующих в иммунных процессах. Их дисрегуляция способствует развитию аутоиммунного ответа. **Выводы.** Исследования в области эпигенетики позволяют глубже понять патогенез системной красной волчанки. Эпигенетические механизмы играют важную роль в нарушении иммунной толерантности и развитии аутоиммунных реакций. Их дальнейшее изучение может способствовать разработке новых подходов в диагностике и лечении системной красной волчанки.

Ключевые слова: системная красная волчанка, аутоиммунные заболевания, эпигенетика, метилирование ДНК, модификация гистонов, некодирующие РНК.

Для цитирования: Макаров М.А., Шамгунов С.Р., Вавилова Е.М., [и др.]. Влияние эпигенетических факторов на развитие аутоиммунных заболеваний, в частности, системной красной волчанки // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, прил. 1. – С. 77–82. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(suppl.1).77-82.

Influence of epigenetic factors on the development of autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus

Maxim A. Makarov¹, Soltan R. Shamgunov¹, Elizaveta M. Vavilova¹, Aida R. Sadykova^{1,2}, Ramziya T. Khabiboullina³, Elena V. Moiseenko³

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia

²City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuykova str., 420132 Kazan, Russia

³City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov str., 420127 Kazan, Russia

Abstract. Introduction. Etiology of many autoimmune diseases remains understudied. Consequently, increasing attention is paid to epigenetic mechanisms. These mechanisms both clarify the etiology of this group of diseases and open new avenues for diagnosis and treatment thereof. **Aim.** To conduct an analysis of current research data focusing on epigenetic factors affecting the development of autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus. **Materials and Methods.** Current literature was reviewed regarding the genetic and epigenetic aspects of autoimmune disease development, specifically systemic lupus erythematosus. The sources used include PubMed, NCBI, eLibrary, and ScienceDirect. **Results and Discussion.** Key epigenetic mechanisms include DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs. Systemic lupus erythematosus is a multifactorial autoimmune disease where epigenetic changes play a crucial role in its pathogenesis. Epigenetic regulation in systemic lupus erythematosus involves both hypomethylation and hypermethylation of various genes, ultimately leading to the activation of autoreactive sequences and the disruption of immune tolerance. Histone modifications, such as acetylation and methylation, also influence gene expression, often correlating with disease activity. MicroRNAs, such as miR-21 and miR-146a, regulate the expression of genes involved in immune processes. Their dysregulation contributes to the development of an autoimmune response. **Conclusions.** Research in the epigenetics allows for a deeper understanding of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Epigenetic mechanisms play a significant role in the disruption of immune tolerance and the development of autoimmune reactions. Further study of these mechanisms may contribute to the development of novel approaches to the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus.

Keywords: systemic lupus erythematosus, autoimmune diseases, epigenetics, DNA methylation, histone modifications, non-coding RNAs.

For citation: Makarov, M.A.; Shamgunov, S.R.; Vavilova E.M.; et al. Influence of epigenetic factors on the development of autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025; 18 (suppl.1): 77-82. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(suppl.1).77-82.

Введение. Аутоиммунные заболевания (АЗ) – это группа нарушений, вызванных аномальной реакцией иммунной системы на собственные ткани и органы организма. В настоящее время известно более 80 аутоиммунных заболеваний [1].

Общая распространённость АЗ среди населения составляет примерно 3-5%, при этом большая их часть встречается чаще у женщин [2]. Однако, как ни странно, несмотря на огромный прогресс в диагностике и лечении АЗ, данных об этиологических факторах, приводящих к клинической патологии, по-прежнему мало.

Существует общее мнение, что аутоиммунные заболевания являются следствием генетической предрасположенности в сочетании с факторами окружающей среды. Участие генов в развитии аутоиммунных заболеваний не вызывает сомнений, поскольку выявлены сотни локусов риска для более чем 80 различных заболеваний, многие из которых являются общими для разных заболеваний. Влияние факторов окружающей среды на развитие аутоиммунных заболеваний менее изучено, но получает все большее признание [3]. С другой стороны, относительно низкий уровень конкордантности среди монозиготных близнецов побудил к более тщательному изучению эпигенетических факторов, способствующих развитию этих заболеваний [4]. Так, к примеру, частота заболеваемости системной красной волчанкой (СКВ) у монозиготных близнецов составляет от 24 до 35% [5]. Этот же самый показатель у гомозиготных близнецов при сахарном диабете I типа (СД1) составляет 21-70%, рассеянном склерозе (РС) – 25-31%, а при первичном билиарном циррозе печени (ПБЦП) – 63% [6]. Эпигенетика, как один из молекулярных механизмов, связанных с факторами окружающей среды, была признана важнейшим фактором, влияющим на развитие заболеваний, и может служить дополнительным объяснением нарушения регуляции иммунной системы [7].

Цель исследования.

Провести анализ данных современных исследований, посвященных изучению эпигенетических факторов, влияющих на развитие аутоиммунных заболеваний, в частности, СКВ.

Материалы и методы.

Анализ данных современных исследований, посвященных генетическим и эпигенетическим аспектам развития аутоиммунных заболеваний. Источники: PubMed, E-library, ScienceDirect и NCBI (National Library of Medicine).

Результаты и их обсуждение.

Эпигенетические модификации (ЭМ) являются молекулярными механизмами, которые регулируют экспрессию генов, не изменяя последовательность ДНК. На эпигенетические события может влиять окружающая среда, они динамичны, но также наследуемы и в конечном итоге являются причиной значительных различий между клетками и тканями одного организма, независимо от идентичного генотипа всех диплоидных клеток. Примерами могут служить метилирование ДНК, модификация гистонов и некодирующие РНК [8].

Многочисленные примеры эпигенетических изменений в ДНК были связаны с потерей толерантности, включая гиперметилирование ДНК инсулина при СД1, гипометилирование пептидиларгининдезаминазы 2 (PAD2) и фосфатазы-1 при РС, метилирование промотора CD40L при ПБЦП, модификацию гистонов (глобальное ацетилирование гистонов H3 и H4) в

активированных CD4-T-клетках при СКВ, ингибиторы деацетилазы гистонов (HDAC) при ревматоидном артрите, ацетилирование гистона H4 промотора гена аквапорина 5 (AQP5) при синдроме Шегрена (СШ) и микроРНК (например, miR-21), вовлеченные в сигнальные пути при СД1, РС, СШ, язвенном колите и псориазе. Эпигенетические или стохастические события могут стать важным связующим звеном в понимании взаимодействия генетических факторов и окружающей среды, которое приводит к АЗ [9].

ЭМ могут служить потенциальными биомаркерами АЗ, помогая в ранней диагностике, классификации, оценке прогноза и мониторинге реакции на лечение. Например, у пациентов с АЗ уровень метилирования ДНК отрицательно коррелирует с активностью и тяжестью заболевания, выступая в качестве индикатора состояния болезни [10]. Кроме того, ЭМ также могут быть использованы для терапевтического вмешательства при АЗ путём изменения их уровня для регулирования функций иммунных клеток и активности аутоиммунной реакции. Этот терапевтический подход известен как «эпигенетическая терапия» и обладает такими преимуществами, как обратимость, избирательность и специфичность [11]. Рассмотрим различные эпигенетические механизмы по отдельности.

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК представляет собой хорошо известный биологический процесс, при котором метильная группа присоединяется к определённым участкам нашей ДНК, в частности к тем, где за «С» (цитозином) следует «G» (гуанин). Эти участки называются CpG-сайтами [12]. Это приводит к ингибированию связывания факторов транскрипции с промоторной областью гена, что подавляет транскрипцию гена [13]. В метилировании участвуют специфические ферменты, называемые ДНК-метилтрансферазами (DNMT) и донор метильной группы, S-аденозилметионин [14]. Факторы окружающей среды, некоторые пищевые компоненты, такие как фолиевая кислота и холин, а также образ жизни влияют на активность ДНК-метилтрансфераз и запасы метильных групп. Это может привести к глобальному гипометилированию или гиперметилированию определённых генов [15]. Напротив, деметилирование ДНК и его промежуточная стадия гидроксигирование – это процессы, которые повторно активируют транскрипцию подавленных генов [16]. Процесс метилирования обратим, а значит, мы можем контролировать его для потенциальных методов лечения [17].

Модификация гистонов

Гистоны – это высококонсервативные белки, которые находятся в ядрах эукариотических клеток. Их можно разделить на две основные группы: стержневые гистоны (H2A, H2B, H3 и H4), которые являются частью ядра нуклеосом, основной единицей упаковки ДНК у эукариот; и линкерные гистоны (H1 и H5). Благодаря гистонам, ДНК конденсируется и упорядочивается в ядре, а также модулирует доступность ДНК для механизма транскрипции [18]. При аутоиммунных заболеваниях сообщалось как о глобальных, так и о локально-специфических изменениях, имеющих функциональные последствия. Хотя эффекты модификаций гистонов часто зависят от геномного контекста, некоторые модификации обычно связаны с активацией или подавлением транскрипции. Например, H3K9ac и H3K27ac обычно ассоциируются с активными промоторами и

энхансерами, H3K4me3 также содержится в активных промоторах, а H3K4me1 – в энхансерах, в то время как H3K36me3 – в телах транскрибируемых генов. Напротив, H3K9me3 и H3K27me3 обычно считаются «молчащими». Таким образом, ожидается, что различные паттерны экспрессии генов в аутоиммунных типах клеток будут сопровождаться изменениями в некоторых из вышеуказанных модификаций гистонов [19].

Метилирование гистонов может как увеличивать, за счет снижения взаимодействий между гистоновыми хвостами и ДНК, тем самым обеспечивая доступ факторам транскрипции, так и уменьшать экспрессию генов, в зависимости от того, какие аминокислоты метилированы, и от количества метильных групп, которые добавляются к этим аминокислотам. Например, триметилирование гистона H3 по лизину 4 (H3K4me3) является активной точкой транскрипции гена. Тем не менее, диметилирование гистона H3 по лизину 9 (H3K9me2) является сигналом к подавлению транскрипции гена. Метилирование может происходить либо по лизину, либо по аргинину [20, 21].

Ацетилирование приводит к изменению общего заряда гистонowego хвоста с положительного на нейтральный, что приводит к уменьшению связывания ДНК с гистонами. При этом ДНК становится более доступной для транскрипционных факторов. Таким образом, ацетилирование гистонов, осуществляемое гистонацетилтрансферазами (НАТ), увеличивает экспрессию генов за счет активации транскрипции. Деацетилирование, осуществляемое молекулами гистондеацетилазы (HDAC), имеет противоположный эффект. При деацетилировании гистоновых хвостов ДНК становится более плотной из-за противоположного заряда гистона и ДНК, что делает ее менее доступной для связывания с транскрипционными факторами. Это приводит к снижению уровня экспрессии генов, процесс известен, как сайленсинг генов [22, 23, 24].

МикроРНК

Малые некодирующие РНК (19–21 нуклеотид), называемые микроРНК (miRNA), в основном влияют на посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов, либо ограничивая трансляцию матричной РНК (мРНК), либо способствуя деградации мРНК [25].

ПремиРНК транспортируются в цитоплазму с помощью экспортина 5 и затем расщепляются с помощью Dicer на зрелые микроРНК, которые затем загружаются в РНК-индуцированный сайленсинг-комплекс (RISC). Комплекс miRNA/RISC подавляет регуляцию специфических генных продуктов, репрессируя трансляцию с помощью связывания с частично комплементарными последовательностями в 3'-нетранслируемых областях (UTRs) мРНК-мишеней или направляя мРНК на деградацию путем связывания с полностью комплементарными последовательностями [26].

Существуют различные контрольные точки, которые гарантируют удаление или подавление аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, которые регулярно и хаотично вырабатываются в процессе лимфогенеза. Однако аутореактивные лимфоциты иногда преодолевают контрольные точки и продолжают жить в периферических лимфоидных тканях. Когда эти аутореактивные клетки активизируются, они начинают ожесточенную атаку на собственные ткани, что приводит к аутоиммунным заболеваниям. МикроРНК контролируют аутоиммунитет, влияя на формирование, дифференцировку и функции многих типов клеток, включая клетки врожденного им-

мунитета, клетки адаптивного иммунитета и местные резидентные клетки [27, 28]. МикроРНК всегда считались важным фактором, влияющим на нормальное функционирование иммунной системы, пути иммунологической толерантности и аутоиммунитет. Недавние исследования, проведенные в рамках клинических испытаний и на животных моделях, показывают, что микроРНК играют роль в этиологии различных аутоиммунных заболеваний. Некоторые аутоиммунные заболевания человека имеют значительную связь между своим прогрессированием и аномальной экспрессией микроРНК [29]. Как в центральных, так и в периферических лимфоидных органах микроРНК играют роль в поддержании иммунологической толерантности и борьбе с аутоиммунными заболеваниями. Кроме того, микроРНК регулируют и влияют на развитие CD8+ Т-клеток, Treg-клеток, Th1-клеток, Th2-клеток и тимуса, воздействуя на уровни микроРНК-155, микроРНК-147 и микроРНК-146 [30].

В данной работе мы решили остановиться и более подробно разобрать влияние эпигенетических факторов на развитие СКВ, как одного из самых распространенных аутоиммунных заболеваний.

СКВ – это хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением [31].

Эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, посттрансляционная модификация гистонов и микроРНК, играют важную роль в развитии СКВ [32]. Было показано, что эпигенетические модификаторы контролируют функцию Т- и В-клеток во время аутоиммунных реакций [33]. Вероятно, самым убедительным доказательством причинно-следственной связи между метилированием ДНК и СКВ является прямое сравнение мононуклеарных клеток периферической крови генетически идентичных монозиготных близнецов, различающихся по развитию СКВ, которое выявило 49 участков гипометилирования ДНК у пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми близнецами [34].

Кроме того, с механизмом метилирования связывают и большую распространенность СКВ среди женщин. Деметилирование гена CD40LG и, возможно, других генов на инактивированной X-хромосоме в CD4+ Т-клетках женщин с СКВ может объяснить, почему женщины чаще страдают от этого заболевания [35]. С другой стороны, деметилирование ДНК, осуществляемое на инактивированной X-хромосоме у женщин, приводит к образованию деметилированных CD4+ Т-клеток, которые экспрессируют высокий уровень CD40LG и, как следствие, гиперстимулируют В-клетки к продукции IgG [36].

Деметилированные аутореактивные CD4+ Т-клетки чрезмерно стимулируют выработку антител В-клетками и убивают макрофаги, высвобождая апоптотический ядерный материал, который стимулирует выработку аутоантител, подобных волчаночным. Кроме того, введение экспериментально деметилированных CD4+ Т-клеток сингенным мышам вызывает выработку антител к ДНК и заболевание, подобное волчанке [37].

Считается, что дисбаланс между клетками Th1 и Th2, наблюдаемый у пациентов с СКВ, приводит к нарушению регуляции выработки цитокинов, что способствует поликлональной активации В-клеток, наблюдаемой у пациентов с СКВ. В подтверждение этого было продемонстрировано, что аномально вы-

сокая секреция IL-10 моноцитами и лимфоцитами приводит к повышенной выработке иммуноглобулинов у пациентов с СКВ. IL-13 вырабатывается в основном клетками Th2 и участвует в их дифференцировке. Он также стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, вызывая синтез IgM, общего IgG, IgG4 и IgE. Гипометилирование ДНК в промоторных областях генов IL-10 и IL-13 в CD4+ Т-клетках при СКВ является причиной гиперэкспрессии данных цитокинов. Уровни IL-10 и IL-13 у пациентов с активной СКВ значительно повышены и коррелируют с активностью заболевания. Эти результаты позволяют предположить, что IL-10 и IL-13 играют критически важную роль в этиологии СКВ и, возможно, других ревматических аутоиммунных заболеваний; однако механизм, приводящий к их избыточной выработке, неизвестен [38]. Гипометилированными также являются гены IL-6 и IL-17A. Повышенная экспрессия провоспалительного IL-6 приводит к широкой активации иммунной системы посредством дифференцировки нейтрофилов, активации В- и Т-клеток и индукции выработки иммуноглобулинов при СКВ [39]. Провоспалительный эффекторный цитокин IL-17A вызывает воспаление и способствует выработке антител. Повышенная экспрессия IL-17A была обнаружена в Т-клетках и воспалённых тканях пациентов с СКВ [40].

Помимо гипометилирования в патогенезе СКВ имеет место и гиперметилирование. Так, гиперметилирование гена FOXP3 было исследовано в Т-клетках детей с СКВ и продемонстрировано как одна из причин усиления иммунного ответа, поскольку FOXP3 является важным фактором транскрипции для дифференцировки Т-регуляторных клеток. Гиперметилирование генов в аутореактивных мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с СКВ может быть подавлено с помощью сигнального пути MEK/ERK при совместном культивировании с мезенхимальными стволовыми клетками, что продемонстрировало терапевтический потенциал мезенхимальных стволовых клеток при СКВ [41]. Ингибирование передачи сигналов по пути ERK снижает экспрессию DNMT1 в Т-клетках, вызывая деметилирование ДНК и сверхэкспрессию генов, чувствительных к метилированию [42].

Ещё одним признаком того, что изменённое метилирование ДНК и экспрессия генов влияют на патофизиологию СКВ, является пониженное метилирование эндогенных ретровирусов человека. Повышенный уровень интерферона I типа в сыворотке крови и повышенная экспрессия генов, связанных с интерфероном, указывают на возможность вирусной природы СКВ. Действительно, ретровирусные инфекции, вызванные Т-лимфотропным вирусом человека I типа или ВИЧ-1, напоминают симптомы СКВ. Однако ретровирусы не были выделены у пациентов с СКВ. Исследование склонных к волчанке новозеландских мышей предложило альтернативное объяснение вышеупомянутым результатам: активация эндогенных ретровирусных последовательностей (ERVS). У людей и мышей ERVS были интегрированы в геном в ходе эволюции в результате ретровирусных инфекций. У современных людей ERVS составляют примерно 8% всего генома. Действительно, сообщалось о ненормальной экспрессии ERVS, вызывающих выработку аутоантител, у склонных к волчанке мышей и пациентов с СКВ. Повышенная транскрипция ERVS связана с двумя механизмами: повышенной транскрипционной активностью через разрешающие гаплотипы промоторов в локусе

HRES-1 и пониженным метилированием ДНК ERVS в В- и Т-клетках, что приводит к общему нарушению экспрессии генов, особенно способствующих развитию СКВ. Таким образом, принято считать, что HRES-1 является мишенью эпигенетической регуляции при СКВ, способствуя развитию заболевания за счёт нарушения иммунной регуляции и выработки аутоантител [43].

Ранние исследования выявили глобальное гипоацетилирование гистонов H3 и H4 в активных CD4+ Т-клетках при волчанке [44]. Используя маркировку стабильными изотопами в сочетании с масс-спектрометрией, было обнаружено глобальное сайт-специфическое как гипоацетилирование, так и гиперметилирование (за исключением H3K4) гистонов H3 и H4 у MRL-lpr/lpr мышей по сравнению с контрольной группой MRL/MPJ [45]. Введение же ингибитора HDAC трихостатина А (TSA) восстанавливало нормальный уровень ацетилирования гистонов и улучшало клинические проявления СКВ [46].

Кроме того, транскрипционный фактор RFX1 снижает уровень ацетилирования H3ac и повышает уровень триметилирования H3K9me3, привлекая HDAC1 и SUV39H1 соответственно. Таким образом, снижение экспрессии RFX1, наблюдаемое при СКВ, усиливает экспрессию CD11a/CD18 и CD70 в CD4+ Т-клетках. В свою очередь, сверхэкспрессированный транскрипционный фактор CREMA подавляет экспрессию IL-2 посредством HDAC1-опосредованного деацетилирования H3K18 и DNMT3A-опосредованного гиперметилирования ДНК в Т-клетках при СКВ. Сниженная экспрессия IL-2 в свою очередь способствует уменьшению количества Treg у пациентов с СКВ [47].

МикроРНК играют важную роль в патогенезе системной красной волчанки (СКВ), что проявляется в нарушении толерантности к собственным клеткам [48]. По сравнению с контрольной группой, мононуклеарные клетки периферической крови пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) показали увеличение уровня некоторых miRNA (miR-189, miR-61, miR-78, miR-21, miR-142-3p, miR-342, miR-299-3p, miR-198 и miR-298) и снижение уровня других (miR-196a, miR-17-5p, miR-409-3p, miR-141, miR-383, miR-112 и miR-184) [49]. Аналогичные изменения, по сравнению с контрольной группой, были зафиксированы в тканях, поражённых аутоиммунным процессом, например, в почках [50].

Повышенные уровни микроРНК при СКВ представлены miR-21, miR-148a, miR-126, miR-155, miR-31, кластером miR-182-96-183. miR-21 воздействует на RasGRP1 и PDCD4, что приводит к ингибированию DNMT1, гипометилированию ДНК и повышению уровня IL-10. miR-148a и miR-126 также подавляют DNMT1, способствуя гипометилированию ДНК и активации аутореактивных генов. miR-155 влияет на CD62L, что приводит к изменению функции регуляторных Т-клеток (Treg), а miR-31 снижает уровень FOXP3, ключевого транскрипционного фактора для Treg-клеток, что нарушает их функцию. Кластер miR-182-96-183 воздействует на FOXO1 и FOXO3a, что приводит к нарушению толерантности В- и Т-клеток, активации Th-клеток и продукции аутоантител.

Среди пониженных микроРНК при СКВ выделяют miR-146a и miR-125a. miR-146a подавляет экспрессию таких транскрипционных факторов, как IRF5 и STAT-1, усиливающих экспрессию интерферонов. Исходя из этого снижение уровня miR-146a способствует гиперэк-

спрессии IFN- α , что характерно для СКВ. miR-125a аналогично miR-146a воздействует на транскрипционный фактор KLF-13, вызывая повышение уровня хемокина RANTES, участвующего в привлечении иммунных клеток в очаги воспаления. Соответственно, снижение уровня miR-125a способствует гиперэкспрессии хемокина RANTES [51].

Многие микроРНК связаны и с развитием волчаночного нефрита. Например, снижение уровня miR-26a и miR-30b способствует повышению экспрессии гена HER-2, активируя путь интерферона I типа, что способствует развитию воспаления и повреждению почечной ткани. Гиперэкспрессия miR-148a-3p снижает экспрессию PTEN, способствуя пролиферации клеток клубочков. Сниженная экспрессия miR-183 ведет к активации сигнальных путей mTOR и TGF- β /Smad/TLR3, что способствует развитию воспаления и фиброза в почках. miR-150 также, подавляя SOCS1, способствует усилению фиброзных процессов в почках. Эти микроРНК могут служить потенциальными биомаркерами для диагностики и мониторинга волчаночного нефрита [52].

Заключение.

Эпигенетические изменения представляют собой важный аспект в понимании патогенеза аутоиммунных заболеваний, открывая новые возможности для их диагностики, лечения и профилактики. Их изучение может стать толчком в понимании вопросов этиологии аутоиммунных заболеваний. Это особенно важно для таких сложных и многофакторных заболеваний, как СКВ, которое, в свою очередь, является ярким примером сочетания разных эпигенетических механизмов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gao X, Huang X, Wang Y, et al. Global research hotspots and frontier trends of epigenetic modifications in autoimmune diseases: A bibliometric analysis from 2012 to 2022. *Medicine* (Baltimore). 2023; 102 (39): e35221. DOI: 10.1097/MD.00000000000035221
- Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, et al. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun*. 2007; 29 (1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jaut.2007.05.002
- Ellis JA, Kemp AS, Ponsonby AL. Gene-environment interaction in autoimmune disease. *Expert Rev Mol Med*. 2014; 16: e4. DOI: 10.1017/erm.2014.5
- Zhang Y, Maskan Bermudez N, Sa B, et al. Epigenetic mechanisms driving the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and dermatomyositis. *Exp Dermatol*. 2024; 33 (1): e14986. DOI: 10.1111/exd.14986
- Marion MC, Ramos PS, Bachali P, et al. Nucleic Acid-Sensing and Interferon-Inducible Pathways Show Differential Methylation in MZ Twins Discordant for Lupus and Overexpression in Independent Lupus Samples: Implications for Pathogenic Mechanism and Drug Targeting. *Genes* (Basel). 2021; 12 (12): 1898. DOI: 10.3390/genes12121898
- Meda F, Folci M, Baccarelli A, Selmi C. The epigenetics of autoimmunity. *Cell Mol Immunol*. 2011; 8 (3): 226-236. DOI: 10.1038/cmi.2010.78
- Wu H, Chen Y, Zhu H, et al. The Pathogenic Role of Dysregulated Epigenetic Modifications in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2019; 10: 2305. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02305
- Surace AEA, Hedrich CM. The Role of Epigenetics in Autoimmune/Inflammatory Disease. *Front Immunol*. 2019; 10: 1525. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01525
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015; 278 (4): 369-395. DOI: 10.1111/joim.12395
- Wu H, Liao J, Li Q, et al. Epigenetics as biomarkers in autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2018; 196: 34-39. DOI: 10.1016/j.clim.2018.03.011
- Zhang Z, Zhang R. Epigenetics in autoimmune diseases: Pathogenesis and prospects for therapy. *Autoimmun Rev*. 2015; 14 (10): 854-863. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.05.008
- Ciechomska M, Roszkowski L, Maslinski W. DNA Methylation as a Future Therapeutic and Diagnostic Target in Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2019; 8 (9): 953. DOI: 10.3390/cells8090953
- Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell*. 2007; 128 (4): 669-681. DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.033
- Fuso A. The 'golden age' of DNA methylation in neurodegenerative diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51 (3): 523-534. DOI: 10.1515/cclm-2012-0618
- Mahmoud AM, Ali MM. Methyl Donor Micronutrients that Modify DNA Methylation and Cancer Outcome. *Nutrients*. 2019; 11 (3): 608. DOI: 10.3390/nu11030608
- Kohli RM, Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature*. 2013; 502 (7472): 472-9. DOI: 10.1038/nature12750
- Danieli MG, Casciaro M, Paladini A, et al. Exposome: Epigenetics and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2024; 23 (6): 103584. DOI: 10.1016/j.autrev.2024.103584
- Shechter D, Dormann HL, Allis CD, et al. Extraction, purification and analysis of histones. *Nat Protoc*. 2007; 2 (6): 1445-57. DOI: 10.1038/nprot.2007.202
- Karagianni P, Tzioufas AG. Epigenetic perspectives on systemic autoimmune disease. *J Autoimmun*. 2019; 104: 102315. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102315
- Greer JM, McCombe PA. The role of epigenetic mechanisms and processes in autoimmune disorders. *Biologics*. 2012; 6: 307-327. DOI: 10.2147/BTT.S24067
- Gupta S, Kim SY, Artis S, et al. Histone methylation regulates memory formation. *J Neurosci*. 2010; 30 (10): 3589-3599. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3732-09.2010
- Gallinari P, Di Marco S, Jones P, et al. HDACs, histone deacetylation and gene transcription: from molecular biology to cancer therapeutics. *Cell Res*. 2007; 17 (3): 195-211. DOI: 10.1038/sj.cr.7310149
- De Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, et al. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J*. 2003; 370 (3): 737-749. DOI: 10.1042/BJ20021321
- Struhl K. Histone acetylation and transcriptional regulatory mechanisms. *Genes Dev*. 1998; 12 (5): 599-606. DOI: 10.1101/gad.12.5.599
- Nag S, Mitra O, Tripathi G, et al. Exploring the theranostic potentials of miRNA and epigenetic networks in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Immun Inflamm Dis*. 2023; 11 (12): e1121. DOI: 10.1002/iid3.1121
- He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet*. 2004; 5 (7): 522-531. DOI: 10.1038/nrg1379
- Saito Y, Saito H, Liang G, Friedman JM. Epigenetic alterations and microRNA misexpression in cancer and autoimmune diseases: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014; 47 (2): 128-135. DOI: 10.1007/s12016-013-8401-z
- Zhu S, Pan W, Qian Y. MicroRNA in immunity and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2013; 91 (9): 1039-1050. DOI: 10.1007/s00109-013-1043-z
- Simpson LJ, Ansel KM. MicroRNA regulation of lymphocyte tolerance and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015; 125 (6): 2242-2249. DOI: 10.1172/JCI78090
- Jadideslam G, Ansarin K, Sakhinia E, et al. The MicroRNA-326: Autoimmune diseases, diagnostic biomarker, and therapeutic target. *J Cell Physiol*. 2018; 233 (12): 9209-9222. DOI: 10.1002/jcp.26949
- Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Асеева Е.А., Лила А.М. Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки // Доктор.Ру. — 2021. — Т. 20, вып. 7. — С. 40–50. Panafidina TA, Popkova TV, Aseeva EA, Lila AM. Sovremennyy podhod v diagnostike i lechenii sistemnoy krasnoy volchanki [A modern approach to the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus]. *Doktor.Ru* [Doctor.Ru]. 2021; 20 (7): 40–50. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-40-50
- Hedrich CM. Epigenetics. Academic Press. 2021; 277-292. DOI: 10.1016/B978-0-12-814551-7.00032-5
- Adams DE, Shao WH. Epigenetic Alterations in Immune Cells of Systemic Lupus Erythematosus and Therapeutic Implications. *Cells*. 2022; 11 (3): 506.

- DOI: 10.3390/cells11030506
34. Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Res.* 2010; 20 (2): 170-179. DOI: 10.1101/gr.100289.109
35. Lu Q, Wu A, Tesmer L, et al. Demethylation of CD40LG on the inactive X in T cells from women with lupus. *J Immunol.* 2007; 179 (9): 6352-6358. DOI: 10.4049/jimmunol.179.9.6352
36. Zhou Y, Yuan J, Pan Y, et al. T cell CD40LG gene expression and the production of IgG by autologous B cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2009; 132 (3): 362-370. DOI: 10.1016/j.clim.2009.05.011
37. Gorelik G, Richardson B. Aberrant T cell ERK pathway signaling and chromatin structure in lupus. *Autoimmun Rev.* 2009; 8 (3): 196-8. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.07.043
38. Zhao M, Tang J, Gao F, et al. Hypomethylation of IL10 and IL13 promoters in CD4+ T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010: 931018. DOI: 10.1155/2010/931018
39. Ohl K, Tenbrock K. Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011: 432595. DOI: 10.1155/2011/432595
40. Frangou E, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, et al. REDD1/autophagy pathway promotes thromboinflammation and fibrosis in human systemic lupus erythematosus (SLE) through NETs decorated with tissue factor (TF) and interleukin-17A (IL-17A). *Ann Rheum Dis.* 2019; 78 (2): 238-248. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213181
41. Akhil A, Bansal R, Anupam K, et al. Systemic lupus erythematosus: latest insight into etiopathogenesis. *Rheumatol Int.* 2023; 43 (8): 1381-1393. DOI: 10.1007/s00296-023-05346-x
42. Sawalha AH, Jeffries M, Webb R, et al. Defective T-cell ERK signaling induces interferon-regulated gene expression and overexpression of methylation-sensitive genes similar to lupus patients. *Genes Immun.* 2008; 9 (4): 368-78. DOI: 10.1038/gene.2008.29
43. Hedrich CM, Mäbert K, Rauen T, Tsokos GC. DNA methylation in systemic lupus erythematosus. *Epigenomics.* 2017; 9 (4): 505-525. DOI: 10.2217/epi-2016-0096
44. Aslani S, Mahmoudi M, Karami J, et al. Epigenetic alterations underlying autoimmune diseases. *Autoimmunity.* 2016; 49 (2): 69-83. DOI: 10.3109/08916934.2015.1134511
45. Garcia BA, Busby SA, Shabanowitz J, et al. Resetting the epigenetic histone code in the MRL-lpr/lpr mouse model of lupus by histone deacetylase inhibition. *J Proteome Res.* 2005; 4 (6): 2032-42. DOI: 10.1021/pr050188r
46. Miceli-Richard C. Epigenetics and lupus. *Joint Bone Spine.* 2015; 82 (2): 90-3. DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.03.004
47. Araki Y, Mimura T. Epigenetic Dysregulation in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (2): 1019. DOI: 10.3390/ijms25021019
48. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12 (12): 716-730. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.186
49. Dai Y, Huang Y-S, Tang M, et al. Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2007; 16 (12): 939-946. DOI: 10.1177/0961203307084158
50. Dai Y, Sui W, Lan H, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in renal biopsies of lupus nephritis patients. *Rheumatol Int.* 2009; 29 (7): 749-54. DOI: 10.1007/s00296-008-0758-6
51. Amarilio G, La Cava A. miRNA in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2012; 144 (1): 26-31. DOI: 10.1016/j.clim.2012.04.005
52. Hiramatsu-Asano S, Wada J. Therapeutic Approaches Targeting miRNA in Systemic Lupus Erythematosus. *Acta Med Okayama.* 2022; 76 (4): 359-371. DOI: 10.18926/AMO/63887

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID: 0000-0002-4014-4098, канд. мед. наук, доцент, e-mail: Maks.vfrfhjd2011@yandex.ru ; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03. (Автор, ответственный за переписку).
ШАМГУНОВ СОЛТАН РАМИЛОВИЧ, ORCID: 0009-0000-5622-5493, e-mail: soltan.sh@mail.ru ; студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03.
ВАВИЛОВА ЕЛИЗАВЕТА МИХАЙЛОВНА, ORCID: 0009-0002-3164-5963, e-mail: lizav2903@gmail.com ; студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03.
САДЫКОВА АИДА РИФГАТОВНА, ORCID: 0000-0001-8324-2424, канд. мед. наук, доцент, e-mail: aidasad@mail.ru ; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03; врач отделения ультразвуковой диагностики ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, 420132, Россия, Казань, ул. Чуйкова, 54.
ХАБИБУЛЛИНА РАМЗИЯ ТАЛГАТОВНА, ORCID: 0009-0002-4037-603X, e-mail: ramt69@mail.ru ; заместитель главного врача по медицинской части ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», Россия, 420127, Казань, ул. Максимова, 34/24.
МОИСЕЕНКО ЕЛЕНА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID: 0009-0006-8917-6775, e-mail: Lenander1@mail.ru ; врач-терапевт терапевтического отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», Россия, 420127, Казань, ул. Максимова, 34/24.

ABOUT THE AUTHORS:

MAXIM A. MAKAROV, ORCID: 0000-0002-4014-4098, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru ; Associate Professor, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. (Corresponding Author).
SOLTAN R. SHAMGUNOV, ORCID: 0009-0000-5622-5493, e-mail: soltan.sh@mail.ru ; Student of Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia.
ELIZAVETA M. VAVILOVA, ORCID: 0009-0002-3164-5963, e-mail: lizav2903@gmail.com ; Student of Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia.
AIDA R. SADYKOVA, ORCID: 0000-0001-8324-2424, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: aidasad@mail.ru ; Associate Professor, Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Sonographer, City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuykova str., 420132 Kazan, Russia.
RAMZIYA T. Khabiboullina, ORCID: 0009-0002-4037-603X, e-mail: ramt69@mail.ru ; Chief Medical Officer, City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov str., 420127 Kazan, Russia.
ELENA V. MOISEENKO, ORCID: 0009-0006-8917-6775, e-mail: Lenander1@mail.ru ; Internist at the Therapeutic Department of City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov str., 420127 Kazan, Russia.