

УДК 616-002.2;616.03.035

https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/17

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МОДИФИКАЦИЙ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

©*Айтбаев К. А.*, ORCID: 0000-0003-4973-039X, SPIN-код: 9988-2474, д-р мед. наук,
Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины,
г. Бишкек, Кыргызстан, kaitbaev@yahoo.com

©*Мамутова С. К.*, Диабетическая и эндокринологическая ассоциация Кыргызстана,
г. Бишкек, Кыргызстан, kaitbaev@yahoo.com

©*Муркамилов И. Т.*, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-код: 4650-1168, канд. мед. наук,
Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызстан, murkamilov.i@mail.ru

©*Фомин В. В.*, ORCID:0000-0002-2682-4417, SPIN-код: 8465-2747, д-р мед. наук., член-корр.
РАН, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
г. Москва, Россия, fomin_vic@mail.ru

©*Кудайбергенова И. О.*, ORCID:0000-0003-3007-8127, SPIN-код:8107-2508, д-р мед. наук.,
Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызстан, k_i_o2403@mail.ru

©*Муркамилова Ж. А.*, ORCID:0000-0002-7653-0433, SPIN-код: 3574-1870, Киргизско-
Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан, murkamilovazh.t@mail.ru

©*Юсупов Ф. А.*, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-код: 7415-1629, д-р мед. наук, Ошский
государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, furcat_y@mail.ru

TYPE 2 DIABETES MELLITUS: THE ROLE OF EPIGENETIC MODIFICATIONS IN PATHOPHYSIOLOGY AND PROSPECTS FOR THE USE OF EPIGENETIC THERAPY

©*Aitbaev K.*, ORCID:0000-0003-4973-039X, SPIN-code:9988-2474, Dr. habil., Scientific Research
Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan, kaitbaev@yahoo.com

©*Mamutova S.*, Diabetic and Endocrinological Association of Kyrgyzstan,
Bishkek, Kyrgyzstan, kaitbaev@yahoo.com

©*Murkamilov I.*, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-code: 4650-1168, M.D., Kyrgyz State
Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, murkamilov.i@mail.ru

©*Fomin V.*, ORCID: 0000-0002-2682-4417, SPIN-code: 8465-2747, Dr. habil., corresponding
member of RAS, The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of
the Russian Federation, fomin_vic@mail.ru

©*Kudaibergenova I.*, ORCID:0000-0003-3007-8127, SPIN-код:8107-2508, Dr. habil., Kyrgyz
State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, k_i_o2403@mail.ru

©*Murkamilova Zh.*, ORCID: 0000-0002-7653-0433, SPIN-code:3574-1870, Kyrgyz-Russian Slavic
University, Bishkek, Kyrgyzstan, murkamilovazh.t@mail.ru

©*Yusupov F.*, ORCID:0000-0003-0632-6653, SPIN-code: 7415-1629, Dr. habil., Osh State
University, Osh, Kyrgyzstan, furcat_y@mail.ru

Аннотация. Рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД2) в мире с каждым годом приобретает все более угрожающий характер. Чтобы остановить эпидемию СД2 необходимы новые знания о причинах развития данного заболевания и подходах к его профилактике и лечению. В последние десятилетия, с развитием высокопроизводительных

технологий, получены доказательства, свидетельствующие об эпигенетических механизмах регуляции экспрессии генов, включая метилирование ДНК, гистоновые модификации и некодирующие микроРНК, изменения которых играют ключевую роль в патофизиологии некоторых болезней, включая СД2. Триггерами модификаций этих эпигенетических механизмов могут служить определенные факторы окружающей среды, такие как диета, низкая физическая активность, воздействие микробов и загрязнителей, а также образ жизни. В свою очередь, эпигенетические модификации могут изменять экспрессию и функции некоторых генов, участвующих в биосинтезе инсулина и метаболизме глюкозы, что приводит к гипергликемии и инсулинорезистентности. К счастью, эпигенетические изменения можно устранить путем блокировки или активации модулирующих ферментов. Таким образом, эпигенетическое репрограммирование может явиться новым подходом в профилактике и терапии СД2.

Abstract. The increase in the incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the world is becoming more and more threatening every year. To stop the T2DM epidemic, new knowledge is needed about the causes of the development of this disease and approaches to its prevention and treatment. In recent decades, with the development of high-throughput technologies, evidence has been obtained indicating epigenetic mechanisms of gene expression regulation, including DNA methylation, histone modifications, and noncoding microRNAs, changes in which play a key role in the pathophysiology of some diseases, including T2DM. Certain environmental factors such as diet, physical inactivity, exposure to microbes and pollutants, and lifestyle can trigger modifications to these epigenetic mechanisms. In turn, epigenetic modifications can alter the expression and function of some genes involved in insulin biosynthesis and glucose metabolism, leading to hyperglycemia and insulin resistance. Fortunately, epigenetic changes can be reversed by blocking or activating modulating enzymes. Thus, epigenetic reprogramming may be a new approach in the prevention and treatment of T2DM.

Ключевые слова: метилирование ДНК, микроРНК, гистоновые модификации, эпигеном, метаболизм глюкозы, гипергликемия, инсулинорезистентность.

Keywords: DNA methylation, microRNA, histone modifications, epigenome, glucose metabolism, hyperglycemia, insulin resistance.

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является нарушением обмена веществ, которое часто связано с повышенным уровнем глюкозы в крови вследствие недостаточной продукции инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Заболевание может быть вызвано также избыточной продукцией глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы и резистентностью к инсулину в некоторых тканях, включая скелетные мышцы, жировую ткань, и печень [1–2]. Симптомы СД2 включают патологическую жажду и голод, учащенное мочеиспускание, потерю веса, слабость, плохое зрение, хронические язвы, частые инфекции и темные пятна на коже [3–4]. Поздние осложнения СД2 развиваются медленно и, с течением времени, могут нанести серьезный ущерб здоровью [3]. Эти осложнения включают сердечно-сосудистые заболевания, диабетическую полинейропатию, почечную недостаточность, дефекты зрения, язвы, потерю слуха, проблемы с кожей и болезнь Альцгеймера [3, 5]. СД2 передается по наследству и с заболеванием, в частности, связаны

мутации в не менее чем в 100 генах или вариантах генов [6–7].

Рост распространенности СД происходит во всем мире. По данным Международной Диабетической Федерации численность пациентов с СД в возрасте 20–79 лет на 1 января 2018 г. превысила 425 млн [8].

В Российской Федерации по данным регистра больных СД на 1 января 2019 г. состояло на диспансерном учете 4,58 млн человек (3,1% населения), из них 92% (4,2 млн.) — СД2 [9]. В США распространенность диагностированных случаев СД увеличилась с 0,93% в 1958 г. — до 7,40% в 2015 г. [10].

Из зарегистрированных случаев СД у взрослых СД2 составляет от 90% до 95% [10]. В Кыргызстане за последние 10 лет заболеваемость СД увеличилась в 2 раза, а за последние 15 лет — в 2,5 раза [11].

Факторами риска заболевания являются употребление западных диет, избыточная масса тела, низкая физическая активность, воздействие загрязнителей и микробов, а также наследственность [12–14]. Однако «причинные» гены не объясняют полностью весь механизм наследования СД2, что свидетельствует о существовании еще и других, помимо генов, факторов наследственности [15–16]. Поиск этих дополнительных генетических факторов привел к открытию, что модификации химических меток в ДНК, часто известные как эпигенетические изменения, могут модулировать СД2 [1].

Эпигенетические изменения — это наследственные модификации экспрессии и функции генов, не влияющие на нуклеотидную последовательность [17–18]. На протяжении всей жизни индивидуума эпигенетические изменения постоянно влияют на структуру хроматина и доступность ДНК, активируя и деактивируя различные части генома в определенные промежутки времени [19–21]. Таким образом, эпигеном управляет процессом формирования фенотипа человека, включая и патогенез той или иной болезни [6].

Эпигенетика при СД2

В ряде исследований показано, что эпигенетические изменения могут быть вовлечены в патогенез СД2. Метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференция (микроРНК) являются основными механизмами, с помощью которых эпигенетические изменения модифицируют фенотипы, включая проявления болезни. До эпигенетической модификации триггеры окружающей среды взаимодействуют с генами через определенные химические вещества в ДНК.

Метилирование ДНК в патогенезе СД2

Метилирование ДНК является одним из эпигенетических механизмов, в котором метильная группа присоединяется к ДНК, вызывая изменения в экспрессии и функции генов. В частности, одним из процессов метилирования ДНК является ковалентное присоединение метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца, в результате чего образуется 5-метилцитозин (5-mC) [22–23]. Метильные группы нарушают ДНК-белковые взаимодействия, выступая в большую бороздку ДНК и препятствуя связыванию специфических транскрипционных факторов [24]. Метилирование в промоторной зоне гена, как правило, приводит к подавлению соответствующего гена. 5-метилцитозин присутствует примерно в 1,5% геномной ДНК человека [24]. В соматических клетках взрослого организма метилирование ДНК обычно происходит в CpG-динуклеотидах; метилирование ДНК вне CpG-динуклеотидов встречается в эмбриональных стволовых клетках [24]. В зародышевых клетках и вокруг промоторов нормальных соматических клеток,

СрG сайты не метилированы, что не препятствует осуществлению экспрессии генов [25].

Класс ферментов, известный как ДНК-метилтрансферазы (DNMT), опосредует спаривание метильных групп с ДНК [26]. Три DNMT, а именно DNMT1, DNMT3a и DNMT3b, необходимы для инициации и поддержания процессов метилирования ДНК [2]. Еще два не менее важных фермента, DNMT2 и DNMT3L, выполняют более специализированные задачи [25]. DNMT1 поддерживает уже метилированную ДНК, тогда как DNMT3a и 3b модулируют создание новых или *de novo* процессов метилирования ДНК [25]. Однако в пораженных клетках три фермента: DNMT1, DNMT3a и 3b взаимодействуют и вызывают чрезмерное метилирование ДНК [25].

Не менее важную роль, чем метилирование ДНК, в эпигенетической модификации организмов играет процесс деметилирования ДНК. В результате этого процесса происходит удаление метильной группы из ДНК, что необходимо для перепрограммирования метилированной ДНК и восстановления нарушенной экспрессии генов. Деметилирование может быть пассивным, когда не происходит полного метилирования новосинтезированной цепочки ДНК по образцу старой и поэтому в дочерней цепи метильные группы теряются [27]. Этот процесс может происходить также активно, когда 5-метилцитозин удаляется с ДНК при помощи белков семейства TET (Ten-Eleven-Translocation), которые окисляют 5-метилцитозин в 5-гидроксиметилцитозин [27].

За последние несколько десятилетий в ряде исследований было показано, что репрограммирование эпигенома ДНК участвует в развитии и патогенезе многих хронических заболеваний, включая СД2. Так, в одной работе исследование бета-клеток поджелудочной железы диабетиков и недиабетиков показало эпигенетические изменения почти в 850 генах, более 100 из которых имели нарушенную экспрессию [17]. В другом исследовании 17 генов, предрасполагающих к развитию СД2, включая TCF7L2, THADA, KCNQ1, FTO и IRS1, показали различную степень метилирования в островках поджелудочной железы у лиц с СД2 [1]. Ген EHX3L2, который важен для транспорта инсулина, также был чрезмерно метилирован и подавлен в островковых клетках поджелудочной железы у индивидуумов с диабетом [1]. В то же время гены CDKN1A и PDE7B, напротив, демонстрировали снижение метилирования ДНК и повышенную экспрессию параллельно с нарушением секреции инсулина в ответ на стимулирование глюкозой [1].

Исследования показали, что небольшие изменения в экспрессии генов со временем могут оказывать огромное влияние на СД [28]. Эпигеном зависит от типа клетки или ткани, а также от процессов эпигенетической модификации, ведущих к патогенезу заболевания. В островковых клетках поджелудочной железы ген PPARGC1A обеспечивает контроль за синтезом коактиватора транскрипции, который, в свою очередь, регулирует митохондриальный окислительный метаболизм [29]. Экспрессия этого гена усиливает глюкозо-стимулированное высвобождение инсулина из островковых клеток поджелудочной железы человека [30]. Тем не менее, в островковых клетках поджелудочной железы диабетиков, промотор гена PPARGC1A был чрезмерно метилирован, а экспрессия подавлена по сравнению с недиабетиками [31]. Другой ген под названием UNC13B (активируется гипергликемией, а кодируемый белок вызывает апоптоз в клетках), расположенный на хромосоме 9 и экспрессируемый в эпителиальных клетках коркового вещества почек, также был чрезмерно метилирован у пациентов с диабетом [32].

Поскольку ожирение предрасполагает к СД2, то наличие метилирования ДНК в жировой ткани могло бы служить доказательством жизненно важной роли данной эпигенетической модификации в патогенезе болезни [33]. Действительно, исследования

доказали участие метилирования ДНК жировой ткани в развитии СД2. Например, метилирование ДНК в промоторе гена ADRB3 (нарушение его функции характерно для развития сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии и т.д.) в висцеральной жировой ткани вызывает аномальное соотношение окружностей талии и бедер, а также повышение артериального давления у мужчин с ожирением [34]. Кроме того, ген PPARGC1A (участвует в дифференцировке клеток, метаболизме жиров и углеводов) в подкожной жировой ткани показал изменение метилирования ДНК после диеты с высоким содержанием жиров [35]. Это исследование еще раз подтверждает участие PPARGC1A в эпигенетической модуляции метаболических процессов в нескольких тканях, включая жировую и мышечную [36], а также островки поджелудочной железы [30]. В исследовании висцеральной жировой ткани у лиц, страдающих ожирением, выявлено 3258 метилированных генов, что указывает на роль эпигенетических изменений в патогенезе ожирения [37]. Подробный анализ метилирования ДНК жировой ткани по всему геному также обнаружил доказательства чрезмерного метилирования тканеспецифичных молекул, регулирующих экспрессию генов и подверженности к метаболическим нарушениям [38]. Метилирование ДНК жировой ткани было особенно выраженным в молекуле энхансера гена ADCY3 (кодирует фермент аденилатциклазу 3) [39].

Модификация гистонов в патогенезе СД2

Гистоны — это белковые строительные блоки хроматина, который состоит из ДНК и белка, образуя основу спиральной структуры ДНК. Модификации гистонов могут программировать структурную организацию хроматина [40]. Полученная структура определяет транскрипционный статус ассоциированной ДНК [40]. Неконденсированный хроматин активен и приводит к транскрипции ДНК, тогда как конденсированный хроматин (гетерохроматин) неактивен и неспособен к транскрипции [40].

Несколько механизмов, а именно ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитилирование могут модифицировать гистоны; однако, ацетилирование и метилирование — наиболее часто встречающиеся механизмы [41]. Ацетилирование добавляет ацетильную группу к аминокислотному остатку лизина в гистоне, тогда как метилирование включает добавление метильной группы [42]. Ацетилирование обычно происходит в неконденсированном хроматине, в то время как деацетилирование — в конденсированном хроматине [40]. Метилирование гистонов может происходить в обоих состояниях хроматина [40]. Например, метилирование определенного лизина (K9) на конкретном гистоне (H3) представляет собой неактивный хроматин, в то время как метилирование другого лизина (K4) на том же гистоне (H3) — активный хроматин [40]. В модификации гистонов задействованы несколько ферментов, в частности, гистоновые деацетилтрансферазы (HDAC), которые деацетируют аминоконцевые остатки лизина на концах гистонов, позволяя, таким образом, более прочно связываться им с ДНК [41]. Гены в таких, более тесно связанных регионах, подавляются, поскольку становятся недоступными для факторов транскрипции в их промоторах [41].

Исследования сообщают о модификациях гистонов у пациентов с диабетом. Например, гистоновые ацетилтрансферазы (HAT) и HDAC оказались связанными с измененной экспрессией некоторых генов у диабетиков [43]. Один пример — это семейство SIRT HDAC; в частности, SIRT1 регулирует несколько факторов, участвующих в метаболизме, адипогенезе и синтезе инсулина [43]. В эксперименте обработка моноцитов *in vitro* высоким содержанием глюкозы увеличивала продукцию HATs, что вызывало избыточное

ацетилирование гистонов лизина на промоторах генов циклооксигеназы 2 (COX-2) и TNF- α , вызывая их сверхэкспрессию [43]. Подобное избыточное ацетилирование гистонов лизина на промоторах этих генов было выявлено у пациентов с СД2 по сравнению с контролем [43].

МикроРНК в патогенезе СД2

Микро РНК представляют собой одноцепочечные транскрибируемые РНК от 19 до 25 нуклеотидных цепей [44]. Это класс маленьких, некодирующих молекул РНК, которые модулируют экспрессию генов на уровне трансляции путем нарушения 3'-нетранслируемой области информационных РНК [44]. МикроРНК взаимодействуют с транскрипционными и эпигенетическими модуляторами для поддержания клоносpezifичной экспрессии гена [45]. В частности, микроРНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, предотвращая трансляцию целевой матричной РНК [46]. Однако у больных людей экспрессия микроРНК часто изменяется, что приводит к измененной экспрессии, в основном сверхэкспрессии, генов-мишеней [46]. МикроРНК важны для поддержания нескольких биологических процессов, включая такие как контроль клеточного цикла, дифференцировка клеток и апоптоз [44]. Исследования подтвердили функциональное нарушение микроРНК при нескольких патологиях, включая рак, респираторные заболевания, пороки сердца и СД [44].

В эксперименте, проведенном Kameswaran и соавторами [47], изучалось участие микроРНК в патогенезе СД2. Исследователи секвенировали микроРНК островковых клеток поджелудочной железы, полученных от лиц с СД2 и недиабетиков, и обнаружили массу измененных микроРНК на хромосоме 14q32 [47]. Локус был сильно и специфически экспрессирован в бета-клетках людей, не страдающих диабетом, но оказался подавленным в островковых клетках лиц с СД2 [47]. Подавление этого локуса сильно коррелировало с гиперметилированием его промотора [48]. В другом исследовании Martinez с соавторами [49] показали, что микроРНК-375 входит в число микроРНК, встроенных в островки поджелудочной железы, и его измененная экспрессия может привести к развитию СД2. Чрезмерная экспрессия этой микроРНК снижала индуцированное глюкозой высвобождение инсулина, тогда как ее подавление, напротив, способствовало секреции инсулина [49]. Исследования показали аналогичную взаимосвязь между гиперметилированием, микроРНК-192 и микроРНК-9, с одной стороны, и секрецией инсулина — с другой, что подтверждает роль микроРНК в возникновении СД [49].

Триггеры эпигенетических изменений при СД2

Показано, что некоторые факторы окружающей среды могут вызывать эпигенетические изменения, способствуя началу развития СД2. Эти «триггеры» инициируют эпигенетические изменения в клетке путем добавления или удаления эпигенетических маркеров из ДНК, гистонов и микроРНК. Эти маркеры представляют собой химические вещества или молекулы, такие как метильные и ацетильные группы, способные изменять экспрессию гена. Триггерами или инициирующими факторами эпигенетических изменений при СД2, в большинстве случаев, являются старение [50–52], низкая физическая активность [53–55], высококалорийная пища [56–57], курение [58–59], алкогольная зависимость [60–61] и воздействие токсичных загрязнителей [62–64].

Эпигенетические методы лечения СД2

Эпигенетические изменения, как уже отмечалось выше, являются обратимым процессом, поэтому их механизм может быть использован для прогнозирования, предотвращения, устранения или снижения многих заболеваний, в том числе и СД2. Фактически, многие препараты, обозначенные как эпигенетические лекарства (или эпи-лекарства), уже находятся в использовании или проходят клинические испытания для лечения СД2. Эпи-лекарства работают, ингибируя или активируя ферменты, которые опосредуют эпигенетические изменения.

Препараты, ингибирующие метилирование ДНК

Многие заболевания, вызванные чрезмерным метилированием определенных генов, могут быть устранены путем блокирования или ингибирования ферментов метилирования. Несколько ингибиторов метилирования ДНК, в основном нуклеозидоподобные соединения, были разработаны для лечения некоторых заболеваний [65]. Один из них, известный как 5-азациитидин, оказывает цитотоксическое действие на раковые клетки [65]. Метформин, один из наиболее распространенных лекарств от СД2, снижает метилирование ДНК генов-переносчиков метформина в печени человека [66]. Гиперметилирование генов-переносчиков метформина, как установлено, вызывает высокий уровень сахара в крови и ожирение [66], которые являются отличительными признаками СД2. Другой препарат с терапевтическим действием при СД2, названный прокаионамидом, стимулировал секрецию инсулина в эксперименте за счет деметилирования ДНК определенных генов в бета-клетках и, если принимать его с пероральным гипогликемическим средством, таким как метформин, эффекты последнего будут усиливаться [67].

Ингибиторы гистонацетилтрансферазы (НАТ1)

Многие НАТ1 обладают терапевтическим действием при СД2 [68]. Например, гарцинол, получаемый из плодов кокума (*garcinia indica*), уменьшает воспаление клеток Мюллера сетчатки при высокой концентрации глюкозы, что указывает на то, что он может предотвратить диабетическую ретинопатию [69].

Анакардовая кислота — еще одно эпи-лекарство, получаемое из индийских орехов кешью, которое усиливает ассимиляцию глюкозы мышечными клетками линии C2C12 за счет эпигенетических изменений [70]. В моделях на животных куркумин из куркумы показал гипогликемический и гиполипидемический эффекты [71]. Куркумин может также повышать концентрацию инсулина в сыворотке после приема пищи, поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови у здоровых людей [72].

Ингибиторы гистон-деацетилазы (HDAI)

Гистоновые деацетилазы (HDAC) представляют собой ферменты, которые отщепляют ацетильную группу с остатков лизина на гистонах, нарушая эпигеном и вызывая заболевания [73], в том числе СД2. Однако, некоторые вещества, называемые ингибиторами гистондеацетилазы (HDACi), могут ингибировать эти ферменты, предотвращая или устраняя деацетилирование и связанные с ним заболевания [73]. HDACi — это небольшие эпигенетически активные молекулы [74], первым из которых был *n*-бутират, способствующий гиперацетилированию гистонов в клетках [75]. Такие эпи-препараты как трихостатин А (TSA) и трапоксин А (TPX) также являются HDACi и способны ингибировать активность HDAC [76–77]. Другие HDACi (например, TSA и депсипептид FK228) являются

натуральными продуктами, созданными из определенных микробов [73] Некоторые другие эпи-препараты (например, субериоланилид гидроксамовая кислота) получены путем синтеза с использованием структурной информации определенных природных HDAC1 [73]. Кроме того, ряд пищевых продуктов (овощи, фрукты, цельнозерновые) также обладают ингибирующими свойствами HDAC, сравнимыми с фармакологическими HDAC1, и к тому же не вызывают побочных эффектов [73].

При лечении сахарного диабета некоторые HDAC1 улучшают диабетические состояния, устраняя вызванное цитокинами повреждение бета-клеток поджелудочной железы [78–80]. Другие HDAC1 способствуют секреции инсулина, повышая продуктивность и массу бета-клеток [81–83]. Тем не менее, в качестве меры предосторожности следует избегать использования высоких доз HDAC1, поскольку они являются цитотоксичными [80].

Ингибиторы микроРНК

Поддержание нормального функционирования организма в определенной степени регулируется микроРНК, экспрессия которых часто бывает нарушенной у больных людей. Исследователями показано, что путем восстановления нарушенной экспрессии микроРНК до нормального состояния, можно предотвратить или устранить связанные с ней заболевания. Восстановление нарушенного состава микроРНК может быть достигнуто либо путем нормализации экспрессии репрессированных микроРНК с помощью имитаторов микроРНК, либо путем подавления активности сверхэкспрессированных микроРНК с помощью их ингибиторов [84].

Ингибиторы микроРНК — это антисмысловые олигонуклеотиды [84], разработанные на основе молекулярных свойств целевой микроРНК, чтобы связываться с ней и активировать целевой ген. К их числу относятся LNA (locked nucleic acid)-анти-микроРНК, антагомиры и морфолиновые олигомеры [85–86]. LNA анти-микроРНК исключительно эффективны, менее токсичны и обладают большим терапевтическим потенциалом [87]. LNA анти-микроРНК-122 снижает уровень холестерина в плазме без каких-либо побочных эффектов у экспериментальных животных [88]. Антисмысловой олигонуклеотид 2'-О-метил-микроРНК-375 нормализует секрецию инсулина *in vitro* путем повышения экспрессии 3'-фосфоинозитид-зависимой протеинкиназы-1 (ПДК-1) [77]. Некоторые гипогликемические эпи-препараты, такие как Vyetta, Victoza, Trulicity, Januvia, Onglyza и Tradjenta модифицируют сверхэкспрессию микроРНК-204 в бета-клетках диабетиков, активируя глюкагоноподобный пептид 1, или GLP1R, помогающий бета-клеткам синтезировать больше инсулина [89].

Заключение

СД2 — многофакторное заболевание, поэтому его развитие у индивидуума обусловлено многими причинами. Тем не менее, имеются доказательства того, что эпигенетические изменения в наследственных структурах клетки, происходящие в течение всей жизни человека, могут играть решающую роль в патогенезе СД2. Триггерами этих эпигенетических изменений могут быть такие факторы как старение, диетические предпочтения, избыточная масса тела, низкая физическая активность, воздействие загрязнителей и микробов, а также образ жизни. К счастью, эпигенетические изменения являются обратимым процессом, что дает возможность медицинским работникам использовать их механизм как для лечения, так и для прогнозирования и предупреждения СД2.

Список литературы:

1. Dayeh T., Volkov P., Salö S., Hall E., Nilsson E., Olsson A. H., Ling C. Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion // *PLoS Genet.* 2014. V. 10. №3. P. e1004160. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004160>
2. D'alessio D. The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2011. V. 13. P. 126-132. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01449.x>
3. Lebovitz H. E. Type 2 diabetes: an overview // *Clinical chemistry.* 1999. V. 45. №8. P. 1339-1345. <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.8.1339>
4. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes // *The Indian journal of medical research.* 2014. V. 140. №5. P. 579. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579136>
5. Papatheodorou K. et al. Complications of diabetes 2016. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6989453>
6. Pinney S. E., Simmons R. A. Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes // *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2010. V. 21. №4. P. 223-229. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.10.002>
7. Ali O. Genetics of type 2 diabetes // *World journal of diabetes.* 2013. V. 4. №4. P. 114-123. <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i4.114>
8. IDF Diabetes Atlas. 8th edn. Brussels: International Diabetes Federation, 2017.
9. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // *Сахарный диабет.* 2019. Т. 22. №1S1. С. 1-144.
10. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *Jama.* 2020. V. 323. №13. P. 1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
11. Исмаилов У. Ш., Зурдинов А. С. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости сахарным диабетом в Кыргызстане // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2020. №3. С. 45-49.
12. Chen L., Magliano D. J., Zimmet P. Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus - present and future perspectives // *Nature reviews endocrinology.* 2012. V. 8. №4. P. 228. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.183>
13. Yahaya T., Obaroh I. O., Oldele E. O. The roles of microorganisms in the pathogenesis and prevalence of diabetes: a review // *Diabetes.* 2017. V. 1. P. 3. <https://ir.unilag.edu.ng/handle/123456789/4830>
14. Yahaya T. Role of epigenetics in the pathogenesis and management of type 2 diabetes mellitus // *Translation: The University of Toledo Journal of Medical Sciences.* 2019. V. 6. P. 20-28. <https://doi.org/10.46570/utjms.vol6-2019-319>
15. McCarthy M. I. Genomics, type 2 diabetes, and obesity // *New England Journal of Medicine.* 2010. V. 363. №24. P. 2339-2350. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0906948>
16. Slomko H., Heo H. J., Einstein F. H. Minireview: Epigenetics of obesity and diabetes in humans // *Endocrinology.* 2012. V. 153. №3. P. 1025-1030. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1759>
17. Ling C., Groop L. Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes // *Diabetes.* 2009. V. 58. №12. P. 2718-2725. <https://doi.org/10.2337/db09-1003>
18. Handy D. E., Castro R., Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease // *Circulation.* 2011. V. 123. №19. P. 2145-2156.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>

19. Bird A. Perceptions of epigenetics // *Nature*. 2007. V. 447. №7143. P. 396.
<https://doi.org/10.1038/nature05913>
20. Kanherkar R. R., Bhatia-Dey N., Csoka A. B. Epigenetics across the human lifespan // *Frontiers in cell and developmental biology*. 2014. V. 2. P. 49.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2014.00049>
21. Caputo J. B., Vagula M. C. Cognitive impairment and dementia in Type 2 diabetes mellitus // *US Pharm*. 2014. V. 39. №10. P. 33-37.
22. Nilsson E., Ling C. DNA methylation links genetics, fetal environment, and an unhealthy lifestyle to the development of type 2 diabetes // *Clinical epigenetics*. 2017. V. 9. №1. P. 1-8.
<https://doi.org/10.1186/s13148-017-0399-2>
23. Пендина А. А., Гришкевич В. В., Кузнецова Т. В., Баранов В. С. Метилирование ДНК-универсальный механизм регуляции активности генов // *Экологическая генетика*. 2004. Т. 2. №1. С. 27-37.
24. Lister R., Pelizzola M., Dowen R. H., Hawkins R. D., Hon G., Tonti-Filippini J., Ecker J. R. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences // *Nature*. 2009. V. 462. №7271. С. 315-322. <https://doi.org/10.1038/nature08514>
25. Singal R., Ginder G. D. DNA methylation // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1999. V. 93. №12. P. 4059-4070. <https://doi.org/10.1182/blood.V93.12.4059>
26. Moore L. D., Le T., Fan G. DNA methylation and its basic function // *Neuropsychopharmacology*. 2013. V. 38. №1. P. 23-38. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>
27. Chen Z., Riggs A. D. DNA methylation and demethylation in mammals // *Journal of Biological Chemistry*. 2011. V. 286. №21. P. 18347-18353. <https://doi.org/10.1074/jbc.R110.205286>
28. Toperoff G. et al. Genome-wide survey reveals predisposing diabetes type 2-related DNA methylation variations in human peripheral blood // *Human molecular genetics*. 2012. V. 21. №2. P. 371-383. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr472>
29. Ling C., Poulsen P., Carlsson E., Ridderstråle M., Almgren P., Wojtaszewski J., Vaag A. Multiple environmental and genetic factors influence skeletal muscle PGC-1 α and PGC-1 β gene expression in twins // *The Journal of clinical investigation*. 2004. V. 114. №10. P. 1518-1526. <https://doi.org/10.1172/JCI21889>
30. Ling C., Del Guerra S., Lupi R., Rönn T., Granhall C., Luthman H., Del Prato S. Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion // *Diabetologia*. 2008. V. 51. №4. P. 615-622. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0916-5>
31. Alibegovic A. C., Sonne M. P., Højbjerg L., Bork-Jensen J., Jacobsen S., Nilsson E., Vaag A. Insulin resistance induced by physical inactivity is associated with multiple transcriptional changes in skeletal muscle in young men // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010. V. 299. №5. P. E752-E763. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00590.2009>
32. Wang J., Qiao J. D., Liu X. R., Liu D. T., Chen Y. H., Wu Y., Liao W. P. UNC13B variants associated with partial epilepsy with favourable outcome // *Brain*. 2021. <https://doi.org/10.1093/brain/awab164>
33. Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update // *Clinical endocrinology*. 2006. V. 64. №4. P. 355-365. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02474.x>
34. Guay S. P., Brisson D., Lamarche B., Biron S., Lescelleur O., Biertho L., Bouchard L. ADRB3 gene promoter DNA methylation in blood and visceral adipose tissue is associated with metabolic disturbances in men // *Epigenomics*. 2014. V. 6. №1. P. 33-43.

<https://doi.org/10.2217/epi.13.82>

35. Gillberg L., Jacobsen S. C., Rönn T., Brøns C., Vaag A. PPARGC1A DNA methylation in subcutaneous adipose tissue in low birth weight subjects - impact of 5 days of high-fat overfeeding // *Metabolism*. 2014. V. 63. №2. P. 263-271. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.10.003>

36. Gillberg L., Jacobsen S., Ribel-Madsen R., Gjesing A. P., Boesgaard T. W., Ling C., Vaag A. Does DNA methylation of PPARGC1A influence insulin action in first degree relatives of patients with type 2 diabetes? // *PloS one*. 2013. V. 8. №3. P. e58384. <https://doi.org/10.1371/annotation/5c3cf392-57b5-4e80-9a66-4997d10200ae>

37. Guénard F., Tchernof A., Deshaies Y., Pérusse L., Biron S., Lescelleur O., Vohl M. C. Differential methylation in visceral adipose tissue of obese men discordant for metabolic disturbances // *Physiological genomics*. 2014. V. 46. №6. P. 216-222. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00160.2013>

38. Grundberg E., Meduri E., Sandling J. K., Hedman Å. K., Keildson S., Buil A., Spector T. D. Global analysis of DNA methylation variation in adipose tissue from twins reveals links to disease-associated variants in distal regulatory elements // *The American Journal of Human Genetics*. 2013. V. 93. №5. P. 876-890. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.10.004>

39. Gehrke S., Brueckner B., Schepky A., Klein J., Iwen A., Bosch T. C., Hagemann S. Epigenetic regulation of depot-specific gene expression in adipose tissue // *PloS one*. 2013. V. 8. №12. P. e82516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082516>

40. Egger G., Liang G., Aparicio A., Jones P. A. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy // *Nature*. 2004. V. 429. №6990. P. 457-463. <https://doi.org/10.1038/nature02625>

41. Brown T. A. et al. *Genetics: a molecular approach*. Chapman & Hall Ltd, 1998. №Ed. 3.

42. Erkmann J. Histone modification research methods // *Mater Methods*. 2011. V. 1. P. 92.

43. Villeneuve L. M., Natarajan R. The role of epigenetics in the pathology of diabetic complications // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2010. V. 299. №1. P. F14-F25. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00200.2010>

44. Kupczyk M., Kuna P. MicroRNAs—new biomarkers of respiratory tract diseases // *Advances in Respiratory Medicine*. 2014. V. 82. №2. P. 183-190. <https://doi.org/10.5603/PiAP.2014.0024>

45. Kaspi H., Pasvolsky R., Hornstein E. Could microRNAs contribute to the maintenance of β cell identity? // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2014. V. 25. №6. P. 285-292. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.01.003>

46. Ruiz M. A., Chakrabarti S. MicroRNAs: the underlying mediators of pathogenetic processes in vascular complications of diabetes // *Canadian journal of diabetes*. 2013. V. 37. №5. P. 339-344. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.07.003>

47. Kameswaran V., Bramswig N. C., McKenna L. B., Penn M., Schug J., Hand N. J., Kaestner K. H. Epigenetic regulation of the DLK1-MEG3 microRNA cluster in human type 2 diabetic islets // *Cell metabolism*. 2014. V. 19. №1. P. 135-145. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.11.016>

48. Poy M. N., Eliasson L., Krutzfeldt J., Kuwajima S., Ma X., Macdonald P. E., Stoffel M. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion // *Nature*. 2004. V. 432. №7014. P. 226-230. <https://doi.org/10.1038/nature03076>

49. Martínez J. A., Milagro F. I., Claycombe K. J., Schalinske K. L. Epigenetics in adipose tissue, obesity, weight loss, and diabetes // *Advances in nutrition*. 2014. V. 5. №1. P. 71-81. <https://doi.org/10.3945/an.113.004705>

50. Ling C., Poulsen P., Simonsson S., Rönn T., Holmkvist J., Almgren P., Groop L. Genetic and epigenetic factors are associated with expression of respiratory chain component NDUFB6 in human skeletal muscle // *The Journal of clinical investigation*. 2007. V. 117. №11. P. 3427-3435. <https://doi.org/10.1172/JCI30938>
51. Caro J. F., Triester S., Patel V. K., Tapscott E. B., Frazier N. L., Dohm G. L. Liver glucokinase: decreased activity in patients with type II diabetes // *Hormone and metabolic research*. 1995. V. 27. №01. P. 19-22. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979899>
52. Jiang M. H., Fei J., Lan M. S., Lu Z. P., Liu M., Fan W. W., Lu D. R. Hypermethylation of hepatic Gck promoter in ageing rats contributes to diabetogenic potential // *Diabetologia*. 2008. V. 51. №8. P. 1525-1533. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1034-8>
53. O'Keefe J. H., Vogel R., Lavie C. J., Cordain L. Exercise like a hunter-gatherer: a prescription for organic physical fitness // *Progress in cardiovascular diseases*. 2011. V. 53. №6. P. 471-479. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2011.03.009>
54. Alegria-Torres J. A., Baccarelli A., Bollati V. Epigenetics and lifestyle // *Epigenomics*. 2011. V. 3. №3. P. 267-277.
55. Woelfel J. R., Dudley-Javoroski S., Shields R. K. Precision physical therapy: exercise, the epigenome, and the heritability of environmentally modified traits // *Physical therapy*. 2018. V. 98. №11. P. 946-952. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzy092>
56. Keleher M. R., Zaidi R., Shah S., Oakley M. E., Pavlatos C., El Idrissi S., Cheverud J. M. Maternal high-fat diet associated with altered gene expression, DNA methylation, and obesity risk in mouse offspring // *PLoS One*. 2018. V. 13. №2. P. e0192606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192606>
57. Sullivan E. L., Smith M. S., Grove K. L. Perinatal exposure to high-fat diet programs energy balance, metabolism and behavior in adulthood // *Neuroendocrinology*. 2011. V. 93. №1. P. 1-8. <https://doi.org/10.1159/000322038>
58. Knopik V. S., Maccani M. A., Franczazio S., McGeary J. E. The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development // *Development and psychopathology*. 2012. V. 24. №4. P. 1377. <https://doi.org/10.1017/S0954579412000776>
59. Besingi W., Johansson Å. Smoke-related DNA methylation changes in the etiology of human disease // *Human molecular genetics*. 2014. V. 23. №9. P. 2290-2297. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt621>
60. Ungerer M., Knezovich J., Ramsay M. In utero alcohol exposure, epigenetic changes, and their consequences // *Alcohol research: current reviews*. 2013. V. 35. №1. P. 37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24313163>
61. Puumala S. E., Hoyme H. E. Epigenetics in pediatrics // *Pediatrics in review*. 2015. V. 36. №1. P. 14-21. <https://doi.org/10.1542/pir.36-1-14>
62. Skinner M. K., Manikkam M., Tracey R., Guerrero-Bosagna C., Haque M., Nilsson E. E. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity // *BMC medicine*. 2013. V. 11. №1. P. 228. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-228>
63. Alonso-Magdalena P., Rivera F. J., Guerrero-Bosagna C. Bisphenol-A and metabolic diseases: epigenetic, developmental and transgenerational basis // *Environmental epigenetics*. 2016. V. 2. №3. P. dvw022. <https://doi.org/10.1093/eep/dvw022>
64. Anway M. D., Leathers C., Skinner M. K. Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult-onset disease // *Endocrinology*. 2006. V. 147. №12. P. 5515-5523. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0640>

65. Kaminskas E., Farrell A. T., Wang Y. C., Sridhara R., Pazdur R. FDA Drug Approval Summary: Azacitidine (5-azacytidine, Vidaza™) for Injectable Suspension // *The oncologist*. 2005. V. 10. №3. P. 176-182. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-3-176>
66. García-Calzón S., Perfilyev A., Männistö V., de Mello V. D., Nilsson E., Pihlajamäki J., Ling C. Diabetes medication associates with DNA methylation of metformin transporter genes in the human liver // *Clinical epigenetics*. 2017. V. 9. №1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0400-0>
67. El-Hadidy W. F., Mohamed A. R., Mannaa H. F. Possible protective effect of procainamide as an epigenetic modifying agent in experimentally induced type 2 diabetes mellitus in rats // *Alexandria Journal of Medicine*. 2015. V. 51. №1. P. 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2014.02.004>
68. Balasubramanyam K., Altaf M., Varier R. A., Swaminathan V., Ravindran A., Sadhale P. P., Kundu T. K. Polyisoprenylated benzophenone, garcinol, a natural histone acetyltransferase inhibitor, represses chromatin transcription and alters global gene expression // *Journal of Biological Chemistry*. 2004. V. 279. №32. P. 33716-33726. <https://doi.org/10.1074/jbc.M402839200>
69. Kadiyala C. S. R., Zheng L., Du, Y., Yohannes E., Kao H. Y., Miyagi M., Kern T. S. Acetylation of retinal histones in diabetes increases inflammatory proteins: effects of minocycline and manipulation of histone acetyltransferase (HAT) and histone deacetylase (HDAC) // *Journal of Biological Chemistry*. 2012. V. 287. №31. P. 25869-25880. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.375204>
70. Tedong L., Madiraju P., Martineau L. C., Vallerand D., Arnason J. T., Desire D. D., Haddad P. S. Hydro-ethanolic extract of cashew tree (*Anacardium occidentale*) nut and its principal compound, anacardic acid, stimulate glucose uptake in C2C12 muscle cells // *Molecular nutrition & food research*. 2010. V. 54. №12. P. 1753-1762. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000045>
71. Zhang D. W., Fu M., Gao S. H., Liu J. L. Curcumin and diabetes: a systematic review // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013. V. 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/636053>
72. Wickenberg J., Ingemansson S. L., Hlebowicz J. Effects of *Curcuma longa* (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects // *Nutrition journal*. 2010. V. 9. №1. P. 1-5. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-43>
73. Bassett S. A., Barnett M. P. G. The role of dietary histone deacetylases (HDACs) inhibitors in health and disease // *Nutrients*. 2014. V. 6. №10. P. 4273-4301. <https://doi.org/10.3390/nu6104273>
74. Marks P. A. Histone deacetylase inhibitors: a chemical genetics approach to understanding cellular functions // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*. 2010. V. 1799. №10-12. P. 717-725. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2010.05.008>
75. Broderick J. A., Zamore P. D. MicroRNA therapeutics // *Gene therapy*. 2011. V. 18. №12. P. 1104-1110. <https://doi.org/10.1038/gt.2011.50>
76. Kolfshoten I. G. M., Roggli E., Nesca V., Regazzi R. Role and therapeutic potential of microRNAs in diabetes // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009. V. 11. P. 118-129. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01118.x>
77. El Ouaamari A., Baroukh N., Martens G. A., Lebrun P., Pipeleers D., Van Obberghen E. miR-375 targets 3'-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 and regulates glucose-induced biological responses in pancreatic β -cells // *Diabetes*. 2008. V. 57. №10. P. 2708-2717. <https://doi.org/10.2337/db07-1614>
78. Trajkovski M., Hausser J., Soutschek J., Bhat B., Akin A., Zavolan M., Stoffel M.

MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity // *Nature*. 2011. V. 474. №7353. P. 649-653. <https://doi.org/10.1038/nature10112>

79. Lundh M., Christensen D. P., Nielsen M. D., Richardson S. J., Dahllöf M. S., Skovgaard T., Mandrup-Poulsen T. Histone deacetylases 1 and 3 but not 2 mediate cytokine-induced beta cell apoptosis in INS-1 cells and dispersed primary islets from rats and are differentially regulated in the islets of type 1 diabetic children // *Diabetologia*. 2012. V. 55. №9. P. 2421-2431. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2615-0>

80. Yamato E. High dose of histone deacetylase inhibitors affects insulin secretory mechanism of pancreatic beta cell line // *Endocrine regulations*. 2018. V. 52. №1. P. 21-26.

81. Christensen D. P., Dahllöf M., Lundh M., Rasmussen D. N., Nielsen M. D., Billestrup N., Mandrup-Poulsen T. Histone deacetylase (HDAC) inhibition as a novel treatment for diabetes mellitus // *Molecular medicine*. 2011. V. 17. №5. P. 378-390. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00021>

82. Tiernan A. R., Champion J. A., Sambanis A. Trichostatin A affects the secretion pathways of beta and intestinal endocrine cells // *Experimental cell research*. 2015. V. 330. №1. P. 212-221. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.09.031>

83. Khan S., Jena G. B. Protective role of sodium butyrate, a HDAC inhibitor on beta-cell proliferation, function and glucose homeostasis through modulation of p38/ERK MAPK and apoptotic pathways: study in juvenile diabetic rat // *Chemico-biological interactions*. 2014. V. 213. P. 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.02.001>

84. Mao Y., Mohan R., Zhang S., Tang X. MicroRNAs as pharmacological targets in diabetes // *Pharmacological research*. 2013. V. 75. P. 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.06.005>

85. Vester B., Wengel J. LNA (locked nucleic acid): high-affinity targeting of complementary RNA and DNA // *Biochemistry*. 2004. V. 43. №42. P. 13233-13241. <https://doi.org/10.1021/bi0485732>

86. Ørom U. A., Kauppinen S., Lund A. H. LNA-modified oligonucleotides mediate specific inhibition of microRNA function // *Gene*. 2006. V. 372. P. 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.12.031>

87. Putta S., Lanting L., Sun G., Lawson G., Kato M., Natarajan R. Inhibiting microRNA-192 ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012. V. 23. №3. P. 458-469. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011050485>

88. Elmén J., Lindow M., Schütz S., Lawrence M., Petri A., Obad S., Kauppinen S. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates // *Nature*. 2008. V. 452. №7189. P. 896-899. <https://doi.org/10.1038/nature06783>

89. Jo S., Chen J., Xu G., Grayson T. B., Thielen L. A., Shalev A. miR-204 controls glucagon-like peptide 1 receptor expression and agonist function // *Diabetes*. 2018. V. 67. №2. P. 256-264. <https://doi.org/10.2337/db17-0506>

References:

1. Dayeh, T., Volkov, P., Salö, S., Hall, E., Nilsson, E., Olsson, A. H., ... & Ling, C. (2014). Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion. *PLoS Genet*, 10(3), e1004160. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004160>

2. D'alessio, D. (2011). The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13, 126-132. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01449.x>

3. Lebovitz, H. E. (1999). Type 2 diabetes: an overview. *Clinical chemistry*, 45(8), 1339-

1345. <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.8.1339>
4. Ramachandran, A. (2014). Know the signs and symptoms of diabetes. *The Indian journal of medical research*, 140(5), 579. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579136>
5. Papatheodorou, K., Papanas, N., Banach, M., Papazoglou, D., & Edmonds, M. (2016). Complications of diabetes 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6989453>
6. Pinney, S. E., & Simmons, R. A. (2010). Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(4), 223-229. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.10.002>
7. Ali, O. (2013). Genetics of type 2 diabetes. *World journal of diabetes*, 4(4), 114-123. <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i4.114>
8. Atlas, D. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
9. Dedov, I. I., Shestakova, M. V., Maiorov, A. Yu., Vikulova, O. K., Galstyan, G. R., Kuraeva, T. L., ... & Shestakova, E. A. (2019). “Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom”. *Sakharnyi diabet*, 22(1S1), 1-144.
10. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323(13), 1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
11. Ismailov, U. Sh., & Zurdinov, A. Z. (2020). Epidemiologicheskaya situatsiya po zaboлеваemosti sakharnym diabetom v Kyrgyzskoi Respublike. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, (3), 45-49.
12. Chen, L., Magliano, D. J., & Zimmet, P. Z. (2012). The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature reviews endocrinology*, 8(4), 228. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.183>
13. Yahaya, T., Obaroh, I. O., & Oldele, E. O. (2017). The roles of microorganisms in the pathogenesis and prevalence of diabetes: a review. *Diabetes*, 1, 3. <https://ir.unilag.edu.ng/handle/123456789/4830>
14. Yahaya, T. (2019). Role of epigenetics in the pathogenesis and management of type 2 diabetes mellitus. *Translation: The University of Toledo Journal of Medical Sciences*, 6, 20-28. <https://doi.org/10.46570/utjms.vol6-2019-319>
15. McCarthy, M. I. (2010). Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *New England Journal of Medicine*, 363(24), 2339-2350. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0906948>
16. Slomko, H., Heo, H. J., & Einstein, F. H. (2012). Minireview: Epigenetics of obesity and diabetes in humans. *Endocrinology*, 153(3), 1025-1030. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1759>
17. Ling, C., & Groop, L. (2009). Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes*, 58(12), 2718-2725. <https://doi.org/10.2337/db09-1003>
18. Handy, D. E., Castro, R., & Loscalzo, J. (2011). Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation*, 123(19), 2145-2156. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>
19. Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature*, 447(7143), 396. <https://doi.org/10.1038/nature05913>
20. Kanherkar, R. R., Bhatia-Dey, N., & Csoka, A. B. (2014). Epigenetics across the human lifespan. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2, 49. <https://doi.org/10.3389/fcell.2014.00049>
21. Caputo, J. B., & Vagula, M. C. (2014). Cognitive impairment and dementia in Type 2

diabetes mellitus. *US Pharm*, 39(10), 33-37.

22. Nilsson, E., & Ling, C. (2017). DNA methylation links genetics, fetal environment, and an unhealthy lifestyle to the development of type 2 diabetes. *Clinical epigenetics*, 9(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0399-2>

23. Пендина, А. А., Гринкевич, В. В., Кузнецова, Т. В., & Баранов, В. С. (2004). Метилирование ДНК-универсальный механизм регуляции активности генов. *Экологическая генетика*, 2(1), 27-37.

24. Lister, R., Pelizzola, M., Dowen, R. H., Hawkins, R. D., Hon, G., Tonti-Filippini, J., ... & Ecker, J. R. (2009). Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*, 462(7271), 315-322. <https://doi.org/10.1038/nature08514>

25. Singal, R., & Ginder, G. D. (1999). DNA methylation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 93(12), 4059-4070. <https://doi.org/10.1182/blood.V93.12.4059>

26. Moore, L. D., Le, T., & Fan, G. (2013). DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*, 38(1), 23-38. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>

27. Chen, Z. X., & Riggs, A. D. (2011). DNA methylation and demethylation in mammals. *Journal of Biological Chemistry*, 286(21), 18347-18353. <https://doi.org/10.1074/jbc.R110.205286>

28. Toperoff, G., Aran, D., Kark, J. D., Rosenberg, M., Dubnikov, T., Nissan, B., ... & Hellman, A. (2012). Genome-wide survey reveals predisposing diabetes type 2-related DNA methylation variations in human peripheral blood. *Human molecular genetics*, 21(2), 371-383. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr472>

29. Ling, C., Poulsen, P., Carlsson, E., Ridderstråle, M., Almgren, P., Wojtaszewski, J., ... & Vaag, A. (2004). Multiple environmental and genetic factors influence skeletal muscle PGC-1 α and PGC-1 β gene expression in twins. *The Journal of clinical investigation*, 114(10), 1518-1526. <https://doi.org/10.1172/JCI21889>

30. Ling, C., Del Guerra, S., Lupi, R., Rönn, T., Granhall, C., Luthman, H., ... & Del Prato, S. (2008). Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. *Diabetologia*, 51(4), 615-622. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0916-5>

31. Alibegovic, A. C., Sonne, M. P., Højbjerg, L., Bork-Jensen, J., Jacobsen, S., Nilsson, E., ... & Vaag, A. (2010). Insulin resistance induced by physical inactivity is associated with multiple transcriptional changes in skeletal muscle in young men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 299(5), E752-E763. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00590.2009>

32. Wang, J., Qiao, J. D., Liu, X. R., Liu, D. T., Chen, Y. H., Wu, Y., ... & Liao, W. P. (2021). UNC13B variants associated with partial epilepsy with favourable outcome. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awab164>

33. Ronti, T., Lupattelli, G., & Mannarino, E. (2006). The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical endocrinology*, 64(4), 355-365. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02474.x>

34. Guay, S. P., Brisson, D., Lamarche, B., Biron, S., Lescelleur, O., Biertho, L., ... & Bouchard, L. (2014). ADRB3 gene promoter DNA methylation in blood and visceral adipose tissue is associated with metabolic disturbances in men. *Epigenomics*, 6(1), 33-43. <https://doi.org/10.2217/epi.13.82>

35. Gillberg, L., Jacobsen, S. C., Rönn, T., Brøns, C., & Vaag, A. (2014). PPARGC1A DNA methylation in subcutaneous adipose tissue in low birth weight subjects - impact of 5 days of high-fat overfeeding. *Metabolism*, 63(2), 263-271. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.10.003>

36. Gillberg, L., Jacobsen, S., Ribel-Madsen, R., Gjesing, A. P., Boesgaard, T. W., Ling, C., ... & Vaag, A. (2013). Does DNA methylation of PPARGC1A influence insulin action in first degree

relatives of patients with type 2 diabetes? *PloS one*, 8(3), e58384. <https://doi.org/10.1371/annotation/5c3cf392-57b5-4e80-9a66-4997d10200ae>

37. Guénard, F., Tchernof, A., Deshaies, Y., Pérusse, L., Biron, S., Lescelleur, O., ... & Vohl, M. C. (2014). Differential methylation in visceral adipose tissue of obese men discordant for metabolic disturbances. *Physiological genomics*, 46(6), 216-222. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00160.2013>

38. Grundberg, E., Meduri, E., Sandling, J. K., Hedman, Å. K., Keildson, S., Buil, A., ... & Spector, T. D. (2013). Global analysis of DNA methylation variation in adipose tissue from twins reveals links to disease-associated variants in distal regulatory elements. *The American Journal of Human Genetics*, 93(5), 876-890. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.10.004>

39. Gehrke, S., Brueckner, B., Schepky, A., Klein, J., Iwen, A., Bosch, T. C., ... & Hagemann, S. (2013). Epigenetic regulation of depot-specific gene expression in adipose tissue. *PloS one*, 8(12), e82516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082516>

40. Egger, G., Liang, G., Aparicio, A., & Jones, P. A. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 429(6990), 457-463. <https://doi.org/10.1038/nature02625>

41. Brown, T. A. (1998). *Genetics: a molecular approach* (No. Ed. 3). Chapman & Hall Ltd.

42. Erkmann, J. (2011). Histone modification research methods. *Mater Methods*, 1, 92.

43. Villeneuve, L. M., & Natarajan, R. (2010). The role of epigenetics in the pathology of diabetic complications. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 299(1), F14-F25. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00200.2010>

44. Kupczyk, M., & Kuna, P. (2014). MicroRNAs - new biomarkers of respiratory tract diseases. *Advances in Respiratory Medicine*, 82(2), 183-190. <https://doi.org/10.5603/PiAP.2014.0024>

45. Kaspi, H., Pasvolosky, R., & Hornstein, E. (2014). Could microRNAs contribute to the maintenance of β cell identity? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(6), 285-292. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.01.003>

46. Ruiz, M. A., & Chakrabarti, S. (2013). MicroRNAs: the underlying mediators of pathogenetic processes in vascular complications of diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 37(5), 339-344. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.07.003>

47. Kameswaran, V., Bramswig, N. C., McKenna, L. B., Penn, M., Schug, J., Hand, N. J., ... & Kaestner, K. H. (2014). Epigenetic regulation of the DLK1-MEG3 microRNA cluster in human type 2 diabetic islets. *Cell metabolism*, 19(1), 135-145. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.11.016>

48. Poy, M. N., Eliasson, L., Krutzfeldt, J., Kuwajima, S., Ma, X., Macdonald, P. E., ... & Stoffel, M. (2004). A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*, 432(7014), 226-230. <https://doi.org/10.1038/nature03076>

49. Martínez, J. A., Milagro, F. I., Claycombe, K. J., & Schalinske, K. L. (2014). Epigenetics in adipose tissue, obesity, weight loss, and diabetes. *Advances in nutrition*, 5(1), 71-81. <https://doi.org/10.3945/an.113.004705>

50. Ling, C., Poulsen, P., Simonsson, S., Rönn, T., Holmkvist, J., Almgren, P., ... & Groop, L. (2007). Genetic and epigenetic factors are associated with expression of respiratory chain component NDUFB6 in human skeletal muscle. *The Journal of clinical investigation*, 117(11), 3427-3435. <https://doi.org/10.1172/JCI30938>

51. Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L., & Dohm, G. L. (1995). Liver glucokinase: decreased activity in patients with type II diabetes. *Hormone and metabolic research*, 27(01), 19-22. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979899>

52. Jiang, M. H., Fei, J., Lan, M. S., Lu, Z. P., Liu, M., Fan, W. W., ... & Lu, D. R. (2008). Hypermethylation of hepatic Gck promoter in ageing rats contributes to diabetogenic potential. *Diabetologia*, 51(8), 1525-1533. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1034-8>
53. O'Keefe, J. H., Vogel, R., Lavie, C. J., & Cordain, L. (2011). Exercise like a hunter-gatherer: a prescription for organic physical fitness. *Progress in cardiovascular diseases*, 53(6), 471-479. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2011.03.009>
54. Alegría-Torres, J. A., Baccarelli, A., & Bollati, V. (2011). Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics*, 3 (3), 267-277.
55. Woelfel, J. R., Dudley-Javoroski, S., & Shields, R. K. (2018). Precision physical therapy: exercise, the epigenome, and the heritability of environmentally modified traits. *Physical therapy*, 98(11), 946-952. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzy092>
56. Keleher, M. R., Zaidi, R., Shah, S., Oakley, M. E., Pavlatos, C., El Idrissi, S., ... & Cheverud, J. M. (2018). Maternal high-fat diet associated with altered gene expression, DNA methylation, and obesity risk in mouse offspring. *PLoS One*, 13(2), e0192606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192606>
57. Sullivan, E. L., Smith, M. S., & Grove, K. L. (2011). Perinatal exposure to high-fat diet programs energy balance, metabolism and behavior in adulthood. *Neuroendocrinology*, 93(1), 1-8. <https://doi.org/10.1159/000322038>
58. Knopik, V. S., Maccani, M. A., Francazio, S., & McGeary, J. E. (2012). The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Development and psychopathology*, 24(4), 1377. <https://doi.org/10.1017/S0954579412000776>
59. Besingi, W., & Johansson, Å. (2014). Smoke-related DNA methylation changes in the etiology of human disease. *Human molecular genetics*, 23(9), 2290-2297. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt621>
60. Ungerer, M., Knezovich, J., & Ramsay, M. (2013). In utero alcohol exposure, epigenetic changes, and their consequences. *Alcohol research: current reviews*, 35(1), 37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24313163>
61. Puumala, S. E., & Hoyme, H. E. (2015). Epigenetics in pediatrics. *Pediatrics in review*, 36(1), 14-21. <https://doi.org/10.1542/pir.36-1-14>
62. Skinner, M. K., Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., Haque, M., & Nilsson, E. E. (2013). Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC medicine*, 11(1), 228. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-228>
63. Alonso-Magdalena, P., Rivera, F. J., & Guerrero-Bosagna, C. (2016). Bisphenol-A and metabolic diseases: epigenetic, developmental and transgenerational basis. *Environmental epigenetics*, 2(3), dvw022. <https://doi.org/10.1093/eep/dvw022>
64. Anway, M. D., Leathers, C., & Skinner, M. K. (2006). Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult-onset disease. *Endocrinology*, 147(12), 5515-5523. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0640>
65. Kaminskas, E., Farrell, A. T., Wang, Y. C., Sridhara, R., & Pazdur, R. (2005). FDA Drug Approval Summary: Azacitidine (5-azacytidine, Vidaza™) for Injectable Suspension. *The oncologist*, 10(3), 176-182. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-3-176>
66. García-Calzón, S., Perfilyev, A., Männistö, V., de Mello, V. D., Nilsson, E., Pihlajamäki, J., & Ling, C. (2017). Diabetes medication associates with DNA methylation of metformin transporter genes in the human liver. *Clinical epigenetics*, 9(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0400-0>

67. El-Hadidy, W. F., Mohamed, A. R., & Manna, H. F. (2015). Possible protective effect of procainamide as an epigenetic modifying agent in experimentally induced type 2 diabetes mellitus in rats. *Alexandria Journal of Medicine*, 51(1), 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2014.02.004>
68. Balasubramanyam, K., Altaf, M., Varier, R. A., Swaminathan, V., Ravindran, A., Sadhale, P. P., & Kundu, T. K. (2004). Polyisoprenylated benzophenone, garcinol, a natural histone acetyltransferase inhibitor, represses chromatin transcription and alters global gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, 279(32), 33716-33726. <https://doi.org/10.1074/jbc.M402839200>
69. Kadiyala, C. S. R., Zheng, L., Du, Y., Yohannes, E., Kao, H. Y., Miyagi, M., & Kern, T. S. (2012). Acetylation of retinal histones in diabetes increases inflammatory proteins: effects of minocycline and manipulation of histone acetyltransferase (HAT) and histone deacetylase (HDAC). *Journal of Biological Chemistry*, 287(31), 25869-25880. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.375204>
70. Tedong, L., Madiraju, P., Martineau, L. C., Vallerand, D., Arnason, J. T., Desire, D. D., ... & Haddad, P. S. (2010). Hydro-ethanolic extract of cashew tree (*Anacardium occidentale*) nut and its principal compound, anacardic acid, stimulate glucose uptake in C2C12 muscle cells. *Molecular nutrition & food research*, 54(12), 1753-1762. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000045>
71. Zhang, D. W., Fu, M., Gao, S. H., & Liu, J. L. (2013). Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/636053>
72. Wickenberg, J., Ingemansson, S. L., & Hlebowicz, J. (2010). Effects of Curcuma longa (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. *Nutrition journal*, 9(1), 1-5. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-43>
73. Bassett, S. A., & Barnett, M. P. (2014). The role of dietary histone deacetylases (HDACs) inhibitors in health and disease. *Nutrients*, 6(10), 4273-4301. <https://doi.org/10.3390/nu6104273>
74. Marks, P. A. (2010). Histone deacetylase inhibitors: a chemical genetics approach to understanding cellular functions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, 1799(10-12), 717-725. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2010.05.008>
75. Broderick, J. A., & Zamore, P. D. (2011). MicroRNA therapeutics. *Gene therapy*, 18(12), 1104-1110. <https://doi.org/10.1038/gt.2011.50>
76. Kolfshoten, I. G. M., Roggli, E., Nesca, V., & Regazzi, R. (2009). Role and therapeutic potential of microRNAs in diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11, 118-129. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01118.x>
77. El Ouaamari, A., Baroukh, N., Martens, G. A., Lebrun, P., Pipeleers, D., & Van Obberghen, E. (2008). miR-375 targets 3'-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 and regulates glucose-induced biological responses in pancreatic β -cells. *Diabetes*, 57(10), 2708-2717. <https://doi.org/10.2337/db07-1614>
78. Trajkovski, M., Hausser, J., Soutschek, J., Bhat, B., Akin, A., Zavolan, M., ... & Stoffel, M. (2011). MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. *Nature*, 474(7353), 649-653. <https://doi.org/10.1038/nature10112>
79. Lundh, M., Christensen, D. P., Nielsen, M. D., Richardson, S. J., Dahllöf, M. S., Skovgaard, T., ... & Mandrup-Poulsen, T. (2012). Histone deacetylases 1 and 3 but not 2 mediate cytokine-induced beta cell apoptosis in INS-1 cells and dispersed primary islets from rats and are differentially regulated in the islets of type 1 diabetic children. *Diabetologia*, 55(9), 2421-2431. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2615-0>
80. Yamato, E. (2018). High dose of histone deacetylase inhibitors affects insulin secretory mechanism of pancreatic beta cell line. *Endocrine regulations*, 52(1), 21-26.
81. Christensen, D. P., Dahllöf, M., Lundh, M., Rasmussen, D. N., Nielsen, M. D., Billestrup,

N., ... & Mandrup-Poulsen, T. (2011). Histone deacetylase (HDAC) inhibition as a novel treatment for diabetes mellitus. *Molecular medicine*, 17(5), 378-390. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00021>

82. Tiernan, A. R., Champion, J. A., & Sambanis, A. (2015). Trichostatin A affects the secretion pathways of beta and intestinal endocrine cells. *Experimental cell research*, 330(1), 212-221. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.09.031>

83. Khan, S., & Jena, G. B. (2014). Protective role of sodium butyrate, a HDAC inhibitor on beta-cell proliferation, function and glucose homeostasis through modulation of p38/ERK MAPK and apoptotic pathways: study in juvenile diabetic rat. *Chemico-biological interactions*, 213, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.02.001>

84. Mao, Y., Mohan, R., Zhang, S., & Tang, X. (2013). MicroRNAs as pharmacological targets in diabetes. *Pharmacological research*, 75, 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.06.005>

85. Vester, B., & Wengel, J. (2004). LNA (locked nucleic acid): high-affinity targeting of complementary RNA and DNA. *Biochemistry*, 43(42), 13233-13241. <https://doi.org/10.1021/bi0485732>

86. Ørom, U. A., Kauppinen, S., & Lund, A. H. (2006). LNA-modified oligonucleotides mediate specific inhibition of microRNA function. *Gene*, 372, 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.12.031>

87. Putta, S., Lanting, L., Sun, G., Lawson, G., Kato, M., & Natarajan, R. (2012). Inhibiting microRNA-192 ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(3), 458-469. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011050485>

88. Elmén, J., Lindow, M., Schütz, S., Lawrence, M., Petri, A., Obad, S., ... & Kauppinen, S. (2008). LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates. *Nature*, 452(7189), 896-899. <https://doi.org/10.1038/nature06783>

89. Jo, S., Chen, J., Xu, G., Grayson, T. B., Thielen, L. A., & Shalev, A. (2018). miR-204 controls glucagon-like peptide 1 receptor expression and agonist function. *Diabetes*, 67(2), 256-264. <https://doi.org/10.2337/db17-0506>

Работа поступила
в редакцию 31.03.2021 г.

Принята к публикации
04.04.2021 г.

Ссылка для цитирования:

Айтбаев К. А., Мамутова С. К., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Муркамилова Ж. А., Юсупов Ф. А. Сахарный диабет 2 типа: роль эпигенетических модификаций в патофизиологии и перспективы использования эпигенетической терапии // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №5. С. 184-203. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/17>

Cite as (APA):

Aitbaev, K., Mamutova, S., Murkamilov, I., Fomin, V., Kudaibergenova, I., Murkamiлова, Zh., & Yusupov, F. (2021). Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Epigenetic Modifications in Pathophysiology and Prospects for the Use of Epigenetic Therapy. *Bulletin of Science and Practice*, 7(5), 184-203. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/66/17>