

Radomska Szkoła Wyższa w Radomiu, Radom, Poland

С.И. Доломатов, В.А. Жуков
S.I. Dolomatov, W. Zukow

Эпигенетика почек
Kidneys epigenetics

Radom, 2019

Radomska Szkoła Wyższa w Radomiu, Radom, Poland

С.И. Долматов, В.А. Жуков
S.I. Dolomator, W. Zukow

Эпигенетика почек
Kidneys epigenetics

Radom, 2019

Reviewers:

dr hab. R. Muszkieta, prof. nadzw. (Poland)

dr hab. M. Napierała, prof. nadzw (Poland)

АННОТАЦИЯ

В книге представлены сведения о роли эпигенетических механизмов в системе контроля функции почек в норме и при патологии. Результаты анализа роли эпигенетического контроля экспрессии генов транспортных и регуляторных белков почки в норме указывают, во-первых, на высокую пластичность процессов изменения экспрессии генов. Во-вторых, иллюстрируют их способность адекватно реагировать на изменения параметров гомеостатических функций почек, что, в свою очередь, позволяет рассматривать данные процессы в качестве еще одного звена управления деятельностью органа наряду с нейро-эндокринными и внутриорганными уровнями гуморального контроля водно-солевого баланса организма. Приведены факты, подчеркивающие вовлеченность гуморальных факторов системного действия и внутрипочечных систем гуморального контроля в процессы эпигенетической перестройки экспрессии генов ренальной паренхимы в норме и при патологии. Также анализируется роль факторов среды в регуляции экспрессии генов.

ANNOTATION

The book provides information about the role of epigenetic mechanisms in the system of monitoring renal function in normal and pathological conditions. The results of the analysis of the role of epigenetic control of gene expression of kidney transport and regulatory proteins normally indicate, firstly, the high plasticity of gene expression change processes. Secondly, they illustrate their ability to adequately respond to changes in the parameters of homeostatic functions of the kidneys, which, in turn, makes it possible to consider these processes as another element in the management of organ activity along with neuro-endocrine and intraorgan levels of the humoral control of the body's water-salt balance. The facts that emphasize the involvement of humoral factors of systemic action and intrarenal systems of humoral control in the processes of epigenetic rearrangement of the expression of renal parenchyma genes in normal and pathological conditions are presented. The role of environmental factors in the regulation of gene expression is also analyzed.

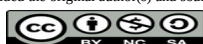
Ключевые слова: почки, эпигенетика.

Key words: kidneys, epigenetics.

© The Author(s) 2019.

This monograph is published with Open Access.

Open Access This monograph is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.



Attribution — You must attribute the work in the manner specified by the author or licensor (but not in any way that suggests that they endorse you or your use of the work). Noncommercial — You may not use this work for commercial purposes. Share Alike — If you alter, transform, or build upon this work, you may distribute the resulting work only under the same or similar license to this one.

Zawartość jest objęta licencją Creative Commons Uznanie autorstwa-Użycie niekomercyjne-Na tych samych warunkach 4.0

ISBN 9780359774524

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3270699>

PBN Poland <https://pbn.nauka.gov.pl/sedno-webapp/works/917606>

Radomska Szkoła Wyższa w Radomiu, Polska
ul. 1905 roku 26/28
26-600 Radom
Tel: 048 383 66 05
E-mail: med@rsw.edu.pl

144 p. Number of characters: 250 000 (with abstracts). Number of images: 4 x 1000 characters (lump sum) = 4 000 characters.
Total: Number of characters: 254 000 (with abstracts, summaries and graphics) = 6,35 sheet publications.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭПИГЕНЕТИКИХ МЕХАНИЗМАХ	8
INTRODUCTION	11
GENERAL INFORMATION ON EPIGENETIC MECHANISMS	13
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ «ВВЕДЕНИЕ»	16
ГЛАВА 1. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ В СИСТЕМЕ	21
КОНТРОЛЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК В НОРМЕ	
1.1. ПЛАСТИЧНОСТЬ СИСТЕМ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ	23
МОДУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ РЕНАЛЬНОЙ	
ПАРЕНХИМЫ	
1.2. ЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-	27
СОЛЕВОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА В СИСТЕМЕ	
ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ КОНТРОЛЯ	
ГОМЕОСТАЗА	
1.2.1. АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИН (АВП)	27
1.2.2. НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ	30
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ «ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ	33
МЕХАНИЗМЫ В СИСТЕМЕ КОНТРОЛЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК В	
НОРМЕ»	

ГЛАВА 2. НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ АКТИВАЦИИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ	47
2.1. ИЗМЕНЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМА, КАК ФАКТОР ИНДУКЦИИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ	49
2.2. ГИПОКСИЯ	50
2.3. ГИПЕРГЛИКЕМИЯ	52
2.4. ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ	54
2.5. ЭНДОКРИНОПАТИИ	57
2.6. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ	59
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ «НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ АКТИВАЦИИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ»	61
ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ ВНУТРИОРГАННОЙ ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК. ИХ МЕСТО И РОЛЬ В ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕНАЛЬНОЙ ПАРЕНХИМЫ	69
3.1. РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА (РАС)	70
3.2. МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ.	76
3.3. ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА-β1	79
3.4. МОЛЕКУЛА ОКСИДА АЗОТА (NO)	83
3.5. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ СИСТЕМЫ ВНУТРИОРГАННОЙ ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ «ФАКТОРЫ ВНУТРИОРГАННОЙ ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК. ИХ МЕСТО И РОЛЬ В ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕНАЛЬНОЙ ПАРЕНХИМЫ»	89
ГЛАВА 4. БЕЛКИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	105
4.1. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ АНАЛИЗА ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ-КОМПОНЕНТОВ РАС В	107

ОНКОЛОГИИ

4.1.1. Рецепторы к А-II	107
4.1.2. Ангиотензин-I-превращающий фермент (АСЕ-1)	108
4.1.3. Ангиотензин-I-превращающий фермент-2 (АСЕ-2) и ось АСЕ2/Ang-(1-7)/MAS1	110
4.1.4. Ангиотензиноген	111
4.1.5. (Про)Ренин	112
4.2. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, КАК ВОЗМОЖНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ ПРОТЕИНОВ-КОМПОНЕНТОВ РАС ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	114
4.3. ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСПРЕССИИ КОМПОНЕНТОВ РАС И ЛОКАЛЬНАЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ «БЕЛКИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ»	120

ВВЕДЕНИЕ

Заболевание почек является одной из наиболее актуальных глобальных проблем современной медицины. Данные медицинской статистики показывают неуклонный рост числа нефрологических пациентов, нуждающихся в диализе и трансплантации органа (Reddy M.A., Natarajan R., 2015; Uwaezuoke S.N. et al., 2016; Zununi Vahed S. et al., 2016). Дополняет драматичность картины тот факт, что данная тенденция демонстрирует актуальность и в отношении детей, включая новорожденных (Woroniecki R. et al., 2011; Uwaezuoke S.N. et al., 2016; Lee-Son K., Jetton J.G., 2016). Проблема носит серьезный характер, но даже привлечение к ее преодолению подходов генетики, основанных на законах моногенного наследования Г. Менделя, не в полной мере решает поставленную задачу. Выводы специалистов по медицинской генетике, изучающих наследование патологических признаков, способствующих повышению рисков возникновения почечной недостаточности, сопровождаются констатацией практической значимости выяснения эпигенетических механизмов поражения ткани почек (Köttgen A. et al., 2010; Lee-Son K., Jetton J.G., 2016; Ma R.C.W., 2016). Действительно, обзоры результатов экспериментальных и клинических исследований, указывают на необходимость более глубокого развития научного направления, связанного с эпигенетическими механизмами патогенеза почечной недостаточности (Thomas M.C., 2016; Witasp A. et al., 2017).

Вместе с тем, особенность деятельности почки заключается в том, что различные сегменты ее структурно-функциональной единицы – нефрона, обладают существенными отличиями между собой, связанными с их транспортными возможностями, набором гуморальных факторов регуляции их активности и физико-химическими параметрами среды микроокружения. Действительно, гомеостатические функции разных отделов нефрона, координируются достаточно сложной системой гуморальных факторов, определяющих физиологические и патофизиологические механизмы реакции почек на изменения параметров водных бассейнов организма и внешних неблагоприятных воздействий. К числу таких гуморальных факторов следует отнести ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) (Lee-Son K., Jetton J.G., 2016), оксид азота (Shirodkar A.V., Marsden P.A., 2011), трансформирующий фактор роста-бета (Shi M. et al., 2011) и т.д. Перечисленные гуморальные факторы контроля органогенеза и гомеостатических функций почек требуют более глубокого изучения, поскольку могут также являться медиаторами структурно-функциональных нарушений ренальной паренхимы, связанных, в том числе и с эпигенетическими преобразованиями процессов

транскрипции и трансляции в условиях острой и хронической почечной недостаточности.

С этих позиций, актуальность эпигенетического подхода обусловлена тем, что, во-первых, сведения об изменениях экспрессии генов, осуществляющих контроль над биосинтезом и экспрессией протеинов ренальной паренхимы, а также системных и внутривисочечных гуморальных факторов регуляции гомеостатической функции почек могут быть использованы в совершенствовании методов современной лабораторной диагностики заболеваний почек (Kobori H. et al., 2008). Во-вторых, выяснение эпигенетических механизмов патогенеза почечной недостаточности открывает перспективу в разработке принципиально новых фармакологических препаратов, в том числе, контролирующих синтез ренальной паренхимой различных физиологически активных молекул (Marumo T. et al., 2008; Reddy M.A, Natarajan R., 2015). В-третьих, выяснение эпигенетических механизмов прогрессирования почечной недостаточности позволяет по-новому оценить спектр применения и нефропротекторных свойств уже известных и широко применяемых препаратов, действие которых основано на коррекции активности гуморальных систем контроля гомеостатических функций органа (Reddy M.A. et al., 2014; Hayashi K. et al., 2015).

Таким образом, мы видим свою задачу в том, чтобы попытаться интегрировать современные достижения молекулярной биологии и биохимии в уже существующую систему научных представлений о физиологических механизмах регуляции деятельности почек и патофизиологических процессах патогенеза становления и прогрессирования почечной недостаточности.

Следовательно, цель нашей работы сводится к выяснению нескольких вопросов. Во-первых, какова роль эпигенетической трансформации хроматина и микро РНК в физиологических механизмах регуляции деятельности почек? Во-вторых, какова роль эпигенетических процессов нарушения баланса системного и внутривисочечного метаболизма гуморальных факторов регуляции функции почек в становлении и прогрессировании почечной недостаточности?

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭПИГЕНЕТИКИХ МЕХАНИЗМАХ

Эпигенетика — современное научное направление, изучающее механизмы регуляции экспрессии генов. Эпигенетические механизмы не оказывают влияния на первичную структуру нуклеиновых кислот (Beckerman P. et al., 2014) и реализуются процессами метилирования и деметилирования ДНК (van der Wijst M.G.P. et al., 2015), РНК (Saletore Y. et al., 2013) и посттрансляционным процессингом гистоновых белков (Voon H.P.J., Wong L.H., 2016; Jamal A. et al., 2012). По нашему мнению, важно отметить, что процессы синтеза и посттранскрипционного процессинга микро РНК находятся под жестким контролем энзимов (Treiber T. et al., 2019; Michlewski G., Cáceres J.F., 2010). Помимо этого, микро РНК могут выполнять важную функцию в регуляции биосинтеза белка на уровне транскрипции или трансляции (Petrillo F. et al., 2017; Thomas M.J. et al., 2018). По данным авторов цитируемых обзоров, изучение метаболизма микро РНК в различных биологических средах организма способствует разработке принципиально новых методов диагностики и лечения заболеваний почек. Помимо этого, эпигенетические механизмы принимают участие в адаптивных реакциях организма и популяции в ответ на изменения факторов среды через модуляцию экспрессии генов (Zama A.M., Uzumcu M., 2010).

Одним из наиболее изученных эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов является процесс метилирования ДНК. Данный процесс заключается в присоединении метиловых групп (CH_3) к одному из четырех видов нуклеотидов ДНК путем образования между ними ковалентной связи, однако, порядок последовательности нуклеотидов в цепи ДНК при этом не меняется (Lister R. et al., 2009; Woroniecki R. et al., 2011). За присоединение метиловых групп к нуклеотидам отвечает один из четырех изоферментов ядерных ДНК-метилтрансфераз (DNMT) – а именно DNMT1, DNMT2, DNMT3a или DNMT3b (Reddy M.A., Natarajan R., 2015; Efimova O.A. et al., 2012). DNMT1 распознает полуметилированную ДНК (каждую из её цепей) во время репликации (Bechtel W. et al., 2010). DNMT3a и DNMT3b обеспечивают метилирование ДНК *de novo*, т. е. повторно, в новых сайтах. Функция DNMT2 до сих пор является предметом дискуссии (Jamal A. et al., 2012).

ДНК-метилтрансферазы обладают способностью встраивать особые «метки» в нуклеиновые кислоты, что приводит к изменению экспрессии данных генов (van der Wijst M.G.P. et al., 2015). Высказывается предположение о том, что эпигенетические «метки» в цепи ДНК блокируют процесс транскрипции более двух третей объема ДНК (Ponnaluri V.K.C. et al., 2016).

Таким образом, клетки организма применяют ковалентную модификацию ДНК с целью регуляции экспрессии генов по так называемому принципу “on/off” (Quarta C. et al., 2016).

Метилирование ДНК в большинстве случаев происходит на цитозинном азотистом основании (С), располагающемся в паре с гуанином (G), на так называемых CpG-участках, или CpG-кластерах (Dwivedi R.S. et al., 2011). В человеческом организме около 70-80% CpG-динуклеотидов находятся в метилированном состоянии (Ziller M.J. et al., 2013). Участки цепи ДНК, где плотность CpG-кластеров особенно высока, называют CpG-островками (Zhang D. et al., 2009). Однако процесс метилирования ДНК осуществляется на участках с пониженной плотностью CpG-динуклеотидов (Ziller M.J. et al., 2013).

Наряду с процессом метилирования ДНК большое значение в эпигенетической регуляции экспрессии генов имеет процесс деметилирования (van der Wijst M.G.P. et al., 2015; Yefimova O.A. et al., 2012). Деметилирование ДНК – процесс высвобождения ДНК от метильных групп, который осуществляется при помощи специальных ферментов демиталаз (Auclair G., Weber M., 2012).

Кроме того, к эпигенетическим механизмам относят также модификации белков-гистонов в результате процессов ацетилирования, деацетилирования, фосфорилирования, убиквитинирования и др. (Ganai S.A. et al., 2016; Araki Y., Mimura T., 2017;). Процессы ацетилирования и деацетилирования возможны благодаря ряду специфических ферментов — гистонацетилазам (ацетилтрансферазам, НАТ) и гистондеацетилазам (HDAC) (Gong F. et al., 2016). Фосфорилирование же происходит за счет ферментов киназ (фосфотрансфераз) (Araki Y., Mimura T., 2017; Nathan D. et al., 2012). Ковалентная модификация гистонов, как правило, ослабляет связь гистонового кора нуклеосомы и ДНК, что способствует доступности молекулы ДНК для процесса транскрипции (Rossetto D. et al., 2012).

Однако, это правило не носит универсальный характер. Например, ацетилирование лизина в положении 27 гистона H3 (H3K27ac) ведёт к усилению экспрессии генов. Сочетание ацетилированного лизина 14 (H3K14ac) и фосфорилированного серина 10 гистона H3 (H3S10ph) так же говорит о повышенной экспрессии генов (Chen K.W., Chen L., 2017). Наряду с этим другие модификации, а именно ацетилирование лизина H2AK5, H2BK20, H3K14, H4K5 и др. и фосфорилирование треонина H3T3 и серина H3S28 и H4S1 аналогично приводят к активированию гена (Araki Y., Mimura T., 2017; Wang Z. et al., 2008; Rossetto D. et al., 2012). Деацетилирование гистонов, напротив, сопровождается инактивацией гена, поскольку влечет за собой конденсацию ДНК и невозможность протекания транскрипции (Ganai S.A. et al., 2016).

Посттранскрипционная экспрессия генов регулируется таким эпигенетическим механизмом как интерференция РНК. Интерференция РНК — это процесс подавления процесса биосинтеза белка (транскрипция, трансляция) при помощи микро РНК (Nabzdyk C.S. et al., 2017). При этом микро РНК может оказывать непосредственное влияние на состояние трансляции (Dwivedi R.S. et al., 2011; Cui J. et al., 2017). Собственно процесс подавления экспрессии генов именуется сайленсингом (Cui J. et al., 2017).

МикроРНК — это класс коротких одноцепочечных некодирующих РНК длиной в 21-24 нуклеотида (Dwivedi R.S. et al., 2011; Zhang D. et al., 2009). За производство микро РНК ответственны эндогенные некодирующие участки ДНК. Помимо трансляции микро РНК обладает способностью подавлять экспрессию генов на стадии транскрипции (Dwivedi R.S. et al., 2011).

Все регуляторные эффекты микро РНК встроены в определенную систему эпигенетического контроля функций данной популяции клеток (Dwivedi R.S. et al., 2011).

Анализируя современные данные литературы, можно предположить, что эпигенетические механизмы являются важным элементом адаптации на популяционном и организменном уровне, осуществляющим координацию экспрессии генов адекватно изменениям факторов внешней среды. В нашем сознании понятие «эпигенетические механизмы» чаще ассоциируются с феноменом фетального программирования. Между тем, их деятельность активно протекает и в постнатальный период онтогенеза. Сложно сказать в чем именно может иметь место несовершенство этой формы адаптивного ответа, однако, ее реализация зачастую сопряжена с активацией патогенетических механизмов различных систем органов.

INTRODUCTION

Kidney disease is one of the most pressing global problems of modern medicine. Medical statistics show a steady increase in the number of nephrological patients in need of dialysis and organ transplantation (Reddy M.A, Natarajan R., 2015; Uwaezuoke S.N. et al., 2016; Zununi Vahed S. et al., 2016). The drama of the picture complements the fact that this trend also shows relevance for children, including newborns (Woroniecki R. et al., 2011; Uwaezuoke S.N. et al., 2016; Lee-Son K., Jetton J.G., 2016). The problem is serious, but even the attraction of genetics approaches based on the monogenic inheritance laws of G. Mendel to its overcoming does not fully solve the problem posed. The findings of specialists in medical genetics who study the inheritance of pathological signs that increase the risk of renal failure are accompanied by a statement of the practical importance of finding out the epigenetic mechanisms of kidney tissue damage (Köttgen A. et al., 2010; Lee-Son K., Jetton JG, 2016; Ma RCW, 2016). Indeed, reviews of the results of experimental and clinical studies indicate the need for a deeper development of the scientific direction related to the epigenetic mechanisms of the pathogenesis of renal failure (Thomas M.C., 2016; Witasp A. et al., 2017).

At the same time, the peculiarity of the kidney activity is that the various segments of its structural and functional unit, the nephron, have significant differences among themselves related to their transport capabilities, a set of humoral factors regulating their activity and the physicochemical parameters of the microenvironment. Indeed, the homeostatic functions of different parts of the nephron are coordinated by a rather complex system of humoral factors that determine the physiological and pathophysiological mechanisms of the reaction of the kidneys to changes in the parameters of the body's water basins and external adverse effects. These humoral factors include the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) (Lee-Son K., Jetton JG, 2016), nitric oxide (Shirodkar AV, Marsden PA, 2011), transforming growth factor-beta (Shi M. et al., 2011), etc. The listed humoral factors controlling organogenesis and homeostatic functions of the kidneys require further study, since they can also mediate structural and functional disorders of the renal parenchyma, including epigenetic transformations of transcription and translation in conditions of acute and chronic renal failure.

From this point of view, the relevance of the epigenetic approach is due to the fact that, firstly, information on changes in the expression of genes that control biosynthesis and expression of renal parenchyma proteins, as well as systemic and intrarenal humoral factors regulating the homeostatic function of the kidneys can be used to improve modern methods. laboratory diagnosis of kidney disease (Kobori H. et al., 2008). Secondly, the clarification of the

epigenetic mechanisms of renal failure pathogenesis opens up the prospect of developing fundamentally new pharmacological drugs, including those controlling the synthesis of renal parenchyma of various physiologically active molecules (Marumo T. et al., 2008; Reddy MA, Natarajan R., 2015) . Third, clarifying the epigenetic mechanisms of progression of renal failure allows us to re-evaluate the range of applications and the nephroprotective properties of already known and widely used drugs, which are based on correcting the activity of the humoral control systems of homeostatic organ functions (Reddy MA et al., 2014; Hayashi K . et al., 2015).

Thus, we see our task in trying to integrate modern advances in molecular biology and biochemistry into the already existing system of scientific ideas about the physiological mechanisms of regulating kidney activity and the pathophysiological processes of the pathogenesis of renal failure and progression.

Consequently, the goal of our work comes down to clarifying a few questions. First, what is the role of epigenetic transformation of chromatin and micro RNA in the physiological mechanisms of regulation of kidney activity? Secondly, what is the role of the epigenetic processes of imbalance of the systemic and intrarenal metabolism of humoral factors regulating the function of the kidneys in the formation and progression of renal failure?

GENERAL INFORMATION ON EPIGENETIC MECHANISMS

Epigenetics is a modern scientific direction that studies the mechanisms of regulation of gene expression. Epigenetic mechanisms do not affect the primary structure of nucleic acids (Beckerman P. et al., 2014) and are implemented by DNA methylation and demethylation processes (van der Wijst MGP et al., 2015), RNA (Saletore Y. et al., 2013) and post-translational processing of histone proteins (Voon HPJ, Wong LH, 2016; Jamal A. et al., 2012). In our opinion, it is important to note that the processes of synthesis and post-transcriptional processing of micro RNA are tightly controlled by enzymes (Treiber T. et al., 2019; Michlewski G., Cáceres JF, 201). In addition, micro RNA can perform an important function in the regulation of protein biosynthesis at the level of transcription or translation (Petrillo F. et al., 2017; Thomas MJ et al., 2018). According to the authors of the cited reviews, the study of the metabolism of micro RNA in various biological media of the body contributes to the development of fundamentally new diagnostic methods and kidney disease treatment. of this, epigenetic mechanisms are involved in adaptive responses of the organism and population in response to changes in environmental factors through modulation of gene expression (Zama A.M., Uzumcu M., 2010).

One of the most studied epigenetic mechanisms of regulation of gene expression is the process of DNA methylation. This process involves the addition of methyl groups (CH₃) to one of four types of DNA nucleotides by forming a covalent bond between them, however, the order of the sequence of nucleotides in the DNA chain does not change (Lister R. et al., 2009; Woroniecki R. et al., 2011). One of the four nuclear DNA methyltransferase isoenzymes (DNMT), namely DNMT1, DNMT2, DNMT3a or DNMT3b, is responsible for the addition of methyl groups to nucleotides (Reddy M.A., Natarajan R., 2015; Efimova O.A. et al., 2012). DNMT1 recognizes semi-methylated DNA (each of its chains) during replication (Bechtel W. et al., 2010). DNMT3a and DNMT3b provide de novo methylation of DNA, i.e., repeatedly, in new sites. The DNMT2 function is still under discussion (Jamal A. et al., 2012).

DNA methyltransferases have the ability to embed specific “tags” in nucleic acids, which leads to changes in the expression of these genes (van der Wijst M.G.P. et al., 2015). It is suggested that epigenetic “tags” in the DNA chain block the transcription process for more than two thirds of the DNA volume (Ponnaluri V.K.C. et al., 2016).

Thus, the cells of an organism use covalent modification of DNA in order to regulate gene expression according to the so-called “on / off” principle (Quarta C. et al., 2016).

DNA methylation in most cases occurs on the cytosine nitrogen base (C), which is paired with guanine (G), on the so-called CpG sites, or CpG clusters (Dwivedi R.S. et al., 2011). In the human body, about 70-80% of CpG dinucleotides are in the methylated state (Ziller M.J. et al., 2013). The portions of the DNA chain where the density of CpG clusters is particularly high are called CpG islands (Zhang D. et al., 2009). However, the process of DNA methylation is carried out in areas with low density of CpG dinucleotides (Ziller M.J. et al., 2013).

Along with the process of DNA methylation, the process of demethylation is of great importance in the epigenetic regulation of gene expression (van der Wijst M.G.P. et al., 2015; Yefimova O.A. et al., 2012). DNA demethylation is the process of DNA release from methyl groups, which is carried out with the help of special enzymes of demethylases (Auclair G., Weber M., 2012).

In addition, modifications of histone proteins as a result of acetylation, deacetylation, phosphorylation, ubiquitination, etc. are also considered epigenetic mechanisms (Ganai S.A. et al., 2016; Araki Y., Mimura T., 2017;). Acetylation and deacetylation processes are possible due to a number of specific enzymes - histone acetylases (acetyltransferases, HAT) and histone deacetylases (HDAC) (Gong F. et al., 2016). Phosphorylation occurs at the expense of enzymes of kinases (phosphotransferases) (Araki Y., Mimura T., 2017; Nathan D. et al., 2012). Covalent modification of histones, as a rule, weakens the connection between the histone core of the nucleosome and DNA, which contributes to the availability of the DNA molecule for the transcription process (Rossetto D. et al., 2012).

However, this rule is not universal. For example, acetylation of lysine at position 27 of histone H3 (H3K27ac) leads to increased gene expression. The combination of acetylated lysine 14 (H3K14ac) and phosphorylated serine 10 histone H3 (H3S10ph) also indicates increased gene expression (Chen K.W., Chen L., 2017). Along with this, other modifications, namely acetylation of lysine H2AK5, H2BK20, H3K14, H4K5, etc., and threonine H3T3 and serine H3S28 and H4S1 phosphorylation similarly lead to gene activation (Araki Y., Mimura T., 2017; Wang Z. et al., 2008; Rossetto D. et al., 2012). On the contrary, histone deacetylation is accompanied by gene inactivation, as it entails DNA condensation and the impossibility of transcription (Ganai S.A. et al., 2016).

Post-transcriptional gene expression is regulated by such an epigenetic mechanism as RNA interference. RNA interference is the process of suppressing the process of protein biosynthesis (transcription, translation) using micro RNA (Nabzdyk C.S. et al., 2017). At the same time, micro RNA can have a direct impact on the state of translation (Dwivedi R.S. et al., 2011; Cui J. et al., 2017).

The actual process of suppressing gene expression is called silencing (Cui J. et al., 2017).

MicroRNA is a class of short single-stranded non-coding RNAs of 21-24 nucleotides in length (Dwivedi R.S. et al., 2011; Zhang D. et al., 2009). Endogenous noncoding regions of DNA are responsible for the production of micro RNA. In addition to translation, micro RNA has the ability to suppress gene expression at the transcription stage (Dwivedi R.S. et al., 2011). All regulatory effects of micro RNA are embedded in a specific system of epigenetic control of the functions of a given cell population (Dwivedi R.S. et al., 2011).

Analyzing modern literature data, it can be assumed that epigenetic mechanisms are an important element of adaptation at the population and organism level, coordinating the expression of genes adequately to changes in environmental factors. In our consciousness, the concept of “epigenetic mechanisms” is more often associated with the phenomenon of fetal programming. Meanwhile, their activity is actively proceeding in the postnatal period of ontogenesis. It is difficult to say exactly what the imperfection of this form of adaptive response can take place, however, its implementation often involves activation of the pathogenetic mechanisms of various organ systems.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ «ВВЕДЕНИЕ»

- 1.Reddy M.A, Natarajan R. Recent Developments in Epigenetics of Acute and Chronic Kidney Diseases *Kidney Int.* 2015 88(2): 250–261
doi:10.1038/ki.2015.148
- 2.Uwaezuoke S.N., Okafor H.U., Muoneke V.N. et al. Chronic kidney disease in children and the role of epigenetics: Future therapeutic trajectories. *Biomed Rep.* 2016; 5(6): 660–664
doi: 10.3892/br.2016.781
- 3.Zununi Vahed S., Samadi N., Mostafidi E. et al. Genetics and Epigenetics of Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplants. *Iran J Kidney Dis.* 2016;10(1):1-9
- 4.Lee-Son K., Jetton J.G. AKI and Genetics: Evolving Concepts in the Genetics of Acute Kidney Injury: Implications for Pediatric AKI. *J Pediatr Genet.* 2016; 5(1): 61–68
doi:10.1055/s-0035-1557112
- 5.Woroniecki R., Gaikwad A., Susztak K. Fetal environment, epigenetics, and pediatric renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(5): 705–711
doi: 10.1007/s00467-010-1714-8
- 6.Köttgen A., Pattaro C., Böger C.A. et al. Multiple New Loci Associated with Kidney Function and Chronic Kidney Disease: The CKDGen consortium. *Nat Genet.* 2010; 42(5): 376–384
doi: 10.1038/ng.568
- 7.Ma R.C.W. Genetics of cardiovascular and renal complications in diabetes. *J Diabetes Investig.* 2016; 7(2): 139–154
doi: 10.1111/jdi.12391
- 8.Thomas M.C. Epigenetic Mechanisms in Diabetic Kidney Disease. *Curr Diab Rep.* 2016;16:31
doi 10.1007/s11892-016-0723-9
- 9.Witasp A., Van Craenenbroeck A.H., Shiels P.G. et al. Current epigenetic aspects the clinical kidney researcher should embrace. *Clinical Science.* 2017; 131:1649–1667
doi:10.1042/CS20160596

10. Shirodkar A.V., Marsden P.A. Epigenetics in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol.* 2011; 26(3): 209–215
doi:10.1097/HCO.0b013e328345986e
11. Shi M., Zhu J., Wang R. et al. Latent TGF- β structure and activation. *Nature.* 2011; 474(7351): 343–349
doi: 10.1038/nature10152
12. Kobori H., Katsurada A., Miyata K. et al. Determination of plasma and urinary angiotensinogen levels in rodents by newly developed ELISA. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 294(5): F1257–F1263
doi: 10.1152/ajprenal.00588.2007
13. Marumo T., Hishikawa K., Yoshikawa M., Fujita T. Epigenetic Regulation of BMP7 in the Regenerative Response to Ischemia. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(7): 1311–1320
doi: 10.1681/ASN.2007091040
14. Hayashi K., Sasamura H., Nakamura M. et al. Renin-angiotensin blockade resets podocyte epigenome through Kruppel-like Factor 4 and attenuates proteinuria. *Kidney Int.* 2015;88(4):745-753
doi: 10.1038/ki.2015.178
15. Reddy M.A., Sumanth P., Lanting L. et al. Losartan reverses permissive epigenetic changes in renal glomeruli of diabetic db/db mice. *Kidney Int.* 2014; 85(2): 362–373
doi: 10.1038/ki.2013.387
16. Kobori H., Kamiyama M., Harrison-Bernard L.M., Navar L.G. Cardinal Role of the Intrarenal Renin-Angiotensin System in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *J Investig Med.* 2013; 61(2): 256–264
doi:10.231/JIM.0b013e31827c28bb
17. Beckerman P., Ko Y.-A., Susztak K. Epigenetics: a new way to look at kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(10): 1821–1827
doi: 10.1093/ndt/gfu026
18. van der Wijst M.G.P., Venkiteswaran M., Chen H. et al. Local chromatin microenvironment determines DNMT activity: from DNA DNMT activity: from

DNA methyltransferase to DNA demethylase or DNA dehydroxymethylase. *Epigenetics*. 2015; 10(8): 671–676
doi:10.1080/15592294.2015.1062204

19.Saletore Y., Chen-Kiang S., Mason C.E. Novel RNA regulatory mechanisms revealed in the epitranscriptome. *RNA Biol*. 2013; 10(3): 342–346
doi: 10.4161/rna.23812

20.Voon H.P.J., Wong L.H. New players in heterochromatin silencing: histone variant H3.3 and the ATRX/DAXX chaperone. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44(4): 1496–1501
doi: 10.1093/nar/gkw012

21.Jamal A., Man H.S.J., Marsden P.A. Gene Regulation in the Vascular Endothelium: Why Epigenetics Is Important for the Kidney. *Semin Nephrol*. 2012; 32(2): 176–184
doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.02.009

22.Treiber T., Treiber N., Meister G. Publisher Correction: Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(5):321
doi: 10.1038/s41580-019-0106-6

23.Michlewski G., Cáceres J.F. Post-transcriptional control of miRNA biogenesis. *RNA*. 2019;25(1):1-16
doi: 10.1261/rna.068692.118

24.Petrillo F., Iervolino A., Zacchia M., Simeoni A., Masella C., Capolongo G., Perna A., Capasso G., Trepiccione F. MicroRNAs in Renal Diseases: A Potential Novel Therapeutic Target. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;3(3):111-119
doi: 10.1159/000481730

25.Thomas M.J., Fraser D.J., Bowen T. Biogenesis, Stabilization, and Transport of microRNAs in Kidney Health and Disease. *Noncoding RNA*. 2018;4(4). pii: E30
doi: 10.3390/ncrna4040030

26.Zama A.M., Uzumcu M. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: An ovarian perspective. *Front Neuroendocrinol*. 2010; 31(4): 420–439
doi:10.1016/j.yfrne.2010.06.003

27. Lister R., Pelizzola M., Dowen R.H. et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*. 2009; 462: 315-322
doi: 10.1038/nature08514
28. Efimova O.A., Pendina A.A., Tikhonov A.V. et al. DNA methylation - a major mechanism of human genome reprogramming and regulation. *Medical Genetics*. 2012; 4(118): 10-18
29. Bechtel W., McGoohan S., Zeisberg E.M. et al. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nat Med*. 2010; 16(5): 544–550
doi: 10.1038/nm.2135
30. Ponnaluri V.K.C., Ehrlich K.C., Zhang G., Lacey M., Johnston D., Pradhan S., Ehrlich M. Association of 5-hydroxymethylation and 5-methylation of DNA cytosine with tissue-specific gene expression. *Epigenetics*. 2016; 12(2): 123-138
doi: 10.1080/15592294.2016.1265713
31. Quarta C., Shneider R., Tschöp M.H. Epigenetic ON/OFF Switches for Obesity. *Cell*. 2016; 164(3): 341-342
doi: 10.1016/j.cell.2016.01.006
32. Dwivedi R.S., Herman J.G., McCaffrey T. et al. Beyond genetics: epigenetic code in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011; 79(1): 23-32
doi: 10.1038/ki.2010.335
33. Ziller M.J., Gu H., Müller F., Donaghey J. et al. Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. *Nature*. 2013; 500(7463): 477-481.
doi: 10.1038/nature12433

ГЛАВА 1. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ В СИСТЕМЕ КОНТРОЛЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК В НОРМЕ

Эпигенетические системы управления экспрессии генов выполняют принципиально важную функцию на разных этапах онтогенеза. Например, у плода они координируют нормальное течение нефрогенеза. В зрелом возрасте эпигенетические механизмы тесно вовлечены в систему контроля гомеостатических функций органа. Процессы снижения функции почек у пожилых людей также тесно связаны с эпигенетическими механизмами.

Оценивая роль эпигенетических механизмов в процессах органогенеза почки, необходимо отметить роль метилирования гистонов в цитодифференцировке эмбриональных клеток (Adli M. et al., 2015). Наряду с этим, подчеркивается роль баланса активности гистоновых ацетилтрансфераз и деацетилаз в регуляции экспрессии генов на ранних стадиях органогенеза почки (Hilliard S.A, El-Dahr S.S., 2016). Высказывается мнение о том, что некоторые деацетилазы гистоновых белков (HDAC1 and HDAC2) могут быть критически важны для процессов развития канальцевого и сосудистого компонентов нефрона на ранних стадиях онтогенеза почки (Liu H. et al., 2018). Наряду с этим, в литературе имеются данные о том, что синтез некодирующих РНК и реакции ацетилирования гистонов выполняют важную роль в формировании юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) в процессе нефрогенеза (Martini A.G., Danser A.H.J., 2017). С другой стороны, внутриорганная продукция компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) на ранних этапах онтогенеза также критически важна для координации гисто- и органогенеза. Установлено, что избыточное потребление хлорида натрия во время беременности может нарушать эти процессы через изменения активности внутриорганной экспрессии компонентов РАС и продукции оксида азота в тканях плода (Stocher D.P. et al., 2018). Анализ роли метилтрансфераз и деметилаз, а также гистон-ацетилтрансфераз и гистон-деацетилаз в процессах нефрогенеза позволил выявить определенные закономерности динамики активности данных групп ферментов по мере формирования нефрона (Hilliard S.A., El-Dah S.S., 2016). Авторы цитируемого обзора сопоставляют процессы нефрогенеза с топологией и динамикой во времени активности систем ковалентной модификации хроматина: остатков лизина в составе гистонов (H3K), остатков аргинина в составе гистонов (H3R) и молекулы ДНК. Наряду с процессами ковалентной модификации хроматина, механизмы транскрипции и метаболизма некодирующих РНК также могут иметь принципиально важное значение для нормального течения морфогенеза почки

млекопитающих (Ho J., Kreidberg J.A., 2012). В настоящее время роль микро РНК в процессах органогенеза почки изучено достаточно подробно. В литературе имеются сведения о том, что некоторые семейства микро РНК критически важны для морфогенеза сосудисто-клубочкового и канальцевого отделов почки (Trionfini P., Benigni A., 2017). Возможно, эпигенетические механизмы органогенеза почки находятся под контролем гормонов системного действия материнского организма. В частности, показано, что такой способностью может обладать мелатонин (Tain Y.-L. et al., 2017). По мнению авторов, мелатонин обладает способностью контролировать не только формирование архитектуры нефрона, но и регулировать уровень активности внутрпочечной системы NO-синтаз и ренин-ангиотензиновой системы плода через интенсивность метилирования ДНК и ацетилирования белков гистонов. Кроме того, показано, что инсулин также обладает выраженным влиянием на состояние эпигенетических механизмов в тканях почки человека (Lay A.C., Coward R.J.M., 2018).

В литературе приводятся данные о том, что гипометилирование хроматина на уровне нейро-эндокринного звена контроля деятельности почки — одна из причин увядания гомеостатической функции органа в преклонном возрасте (Murgatroyd C. et al., 2010). Дальнейшие исследования позволили установить важное значение роли метилирования хроматина в возрастных изменениях системы контроля водно-солевого баланса у млекопитающих (Greenwood M.P. et al., 2018). В литературе уделяется внимание роли микро РНК и ковалентной модификации хроматина в процессах возрастных нарушений функции почек человека (Shiels P.G. et al., 2017). На основе анализа роли деацетилаз гистонов SIRT1 и SIRT3 в регуляции обменных процессов почки, делается вывод о том, что данная группа ферментов обладает выраженным нефропротекторным свойством, обеспечивая сдерживание процессов старения тканей органа (Morigi M. et al., 2018).

1.1. ПЛАСТИЧНОСТЬ СИСТЕМ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ РЕНАЛЬНОЙ ПАРЕНХИМЫ

Как уже отмечалось выше, в зрелом возрасте эпигенетические механизмы сохраняют за собой важное место в регуляции функции почек, в частности, адаптивных реакций ренальной паренхимы. Необходимо подчеркнуть, что эпигенетические механизмы контроля биосинтеза белка сохраняют высокий уровень пластичности в зрелом возрасте. Иллюстрируя высокие показатели пластичности обсуждаемых процессов, можно упомянуть роль метилирования ДНК в формировании суточного ритма поведенческой активности млекопитающих (Azzi A. et al., 2014). Следовательно, есть основания полагать, что молекулярные механизмы регуляции экспрессии генов могут непосредственно координировать адаптивные реакции ренальной паренхимы. Возможно, эпигенетические механизмы, наряду с нейро-гуморальными системами контроля водно-солевого обмена, принимают участие в регуляции гомеостатических функций почек.

В ряде публикаций указывается, что стимулом для молекулярных механизмов управления экспрессии генов, как правило, является динамика параметров констант водно-солевого баланса организма. Результаты более ранних исследований показали, что метилтрансфераза гистонов Dot1a непосредственно определяет альдостерон-зависимую транскрипцию гена EpaC-альфа в дистальных отделах нефрона (Zhang D. et al., 2009). Согласно данным литературы, состояние посттранскрипционного процессинга предшественника микроРНК в проксимальных нефроцитах может выполнять ключевую роль в адаптации канальцевого эпителия к ишемии, возможно, участвуя в патогенезе реперфузионного поражения S3-сегмента (Wei Q. et al., 2010). Подчеркивается, что интенсивность репаративных реакций ренальной паренхимы может контролироваться некодирующими РНК и состоянием метилирования H2A и H3 гистонов (Chou Y.-H. et al., 2017). В литературе имеются сведения о том, что у некоторых видов млекопитающих в адаптивных реакциях почки на острые изменения системных параметров водно-солевого обмена могут принимать участие механизмы регуляции экспрессии генов (MacManes M.D., 2017). Наряду с этим, в проксимальном сегменте нефрона объектом регуляторного влияния эпигенетических механизмов являются гены субъединиц натрий\калиевой АТФазы базолатеральной мембраны эпителия (Taub M., 2018). По мнению автора цитируемого обзора, сигналом для активации/ингибирования транскрипции указанных генов может служить концентрация натрия в люминальной жидкости, а непосредственная реализация поступающих сигналов определяется интенсивностью ацетилирования гистонов. Наряду

с этим, изменения внутриклеточной концентрации натрия в эпителии проксимального сегмента нефрона и тонкой восходящей петли Генле также может оказывать прямое влияние на состояние транскрипции генов транспортных белков, экспрессируемых данной популяцией нефроцитов (Gildea J.J. et al., 2018). Приводятся данные о том, что содержание натрия в рационе питания оказывает влияние на экспрессию генов белков-транспортеров натрия (ENaC и Na-Cl-котранспортер) в дистальном отделе нефрона (Ivy J.R. et al., 2018). С другой стороны, показано, что гипонатриевая диета стимулирует гипометилирование гена альдостерон-синтазы через активацию РАС (Takeda Y. et al., 2018). Привлекает внимание тот факт, что ядерные деацетилазы ренальной паренхимы (SIRT1,3,6,7) обладают способностью регулировать экспрессию ряда белков в тканях почки, имеющих фундаментальное значение для гомеостатических функций органа (Morigi M. et al., 2018). В частности, авторы обзора сообщают, что SIRT1 непосредственно регулирует экспрессию альфа-субъединицы эпителиального натриевого канала, эндотелиальной NO-синтазы и рецептора к ангиотензину-2 (AT1R) в подоцитах и гладкомышечных волокнах кровеносных сосудов почки. По данным авторов SIRT3 участвует в регуляции обменных процессов в митохондриях, обладает противовоспалительным и противосклерозирующим действием. Белок SIRT6 также необходим для сдерживания просклерозирующих факторов.

Следует отметить, что, наряду с ковалентной модификацией хроматина, важная роль в эпигенетическом контроле ренального транспорта веществ отводится некодирующим РНК (Hua J.X. et al., 2012). Показана важная роль микро РНК в регуляции транспорта натрия в эпителии нефрона (Mladinov D. et al., 2013). Наряду с ионорегулирующей функцией почек, установлено, что некодирующие РНК могут принимать участие в управлении осморегулирующей функцией почек млекопитающих (Huang W. et al., 2011; Luo Y. et al., 2014). Авторы цитируемых публикаций указывают на роль микро РНК в регуляции экспрессии транспортных белков медуллярных сегментов нефрона в ответ на острый гиперосмотический стимул. Следует отметить, что в норме экспрессия некоторых типов микро РНК в корковом и мозговом слое почки имеет четкие отличия (Chandrasekaran K. et al., 2012; Ichii O., Horino T., 2018). Приводится информация о непосредственном влиянии гиперосмотического стимула на экспрессию строго определенных типов микро РНК во внутренней медулле почки (Chandrasekaran K. et al., 2012). Вместе с тем, авторы обращают внимание на тот факт, что состояние метаболизма микро РНК в ренальной паренхиме может регулироваться гуморальными факторами нейро-эндокринного звена контроля гомеостатических функций

почек. При этом микро РНК осуществляют контроль транспорта ионов не только в почке, но и системные параметры ионного гомеостаза (Hua J.X. et al., 2012). В ряде публикаций подчеркивается тезис о том, что микро РНК могут осуществлять постоянную тонкую регуляцию обменных процессов в ренальной паренхиме. Например, имеются сообщения о роли микро РНК в регуляции обменных процессов в подоцитах, в зависимости от возможных изменений величины гидростатического давления в клубочке и химического состава ультрафильтрата (Trionfini P., Benigni A., 2017).

Одним из наиболее перспективных направлений исследований роли микро РНК в регуляции деятельности почки является анализ взаимосвязи внутриорганного метаболизма микро РНК и их содержания в биологических средах организма (Thomas M.J. et al., 2018). С точки зрения практической медицины, ценность таких исследований обусловлена необходимостью внедрения новых методов диагностики и терапии заболеваний почек (Trionfini P., Benigni A., 2017; Thomas M.J. et al., 2018).

Вместе с тем, значительное внимание уделяется роли гуморальных систем контроля гомеостатических функций почек в регуляции экспрессии генов в ренальной паренхиме (Hirohama D. et al., 2018; Lu C.C. et al., 2018). Приводятся данные о молекулярных механизмах регуляции локальной экспрессии белков-компонентов РАС (Martini A.G. et al., 2017; Lu C.C. et al., 2018). Ранее была показана роль микро РНК в регуляции экспрессии генов ренина (Sequeira-Lopez M.L.S. et al., 2010). В настоящее время установлена роль метилирования ДНК, ацетилирования и метилирования гистонов канальцевого эпителия в управлении экспрессией гена ангиотензиногена (Marumo T. et al., 2015). Показано участие метилирования ДНК, ковалентной модификации гистонов и метаболизма микро РНК в экспрессии генов ренина в почке (Martini A.G., Danser A.H.J., 2017). С другой стороны, выявлено значение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в регуляции экспрессии генов транспортных белков канальцевого отдела нефрона в ответ на изменение физиологических констант водно-солевого баланса (Hirohama D. et al., 2018). Установлено, что ковалентная модификация гистонов (метилирование и ацетилирование) может принимать участие в контроле экспрессии гена атриального натрийуретического пептида (Hohl M. et al., 2013). Сообщается, что эпигенетический контроль экспрессии гена атриального натрийуретического пептида способствует адаптивным изменениям продукции гормона (Sergeeva I.A. et al., 2016). При этом, атриальный натрийуретический пептид также рассматривается в качестве индуктора эпигенетических механизмов, реализуемых через специфические микро РНК (Li Y. et al., 2016). Не меньший интерес привлекают сведения о влиянии острого осмотического стимула на эпигенетические системы

контроля синтеза аргинин-вазопрессина - АВП (Hayashi M. et al., 2006; Greenwood M.P. et al., 2016). Необходимо отметить, что половые стероидные гормоны также могут оказывать влияние на экспрессию гена АВП при участии эпигенетических механизмов (Augera C.J. et al., 2011). Поскольку канальцевые эффекты АВП реализуются при участии специфических поробразующих белков — аквапоринов, в частности, при участии аквапорина-2 (AQP2), привлекают интерес сведения о значении эпигенетического контроля данного белка (Park E.-J., Kwon T.H.; 2015; Jung H.J., Kwon T.-H.; 2016).

1.2. ЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА В СИСТЕМЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ КОНТРОЛЯ ГОМЕОСТАЗА

Предполагая определенную роль эпигенетических механизмов в регуляции гомеостатических функций почек и адаптивных изменениях органа, по нашему мнению, необходимо проанализировать, во-первых, информацию о роли эпигенетических механизмов в модуляции экспрессии генов белковых гормонов-регуляторов водно-солевого обмена. Во-вторых, свойства гуморальных факторов системного действия, как возможных индукторов эпигенетической трансформации ренальной паренхимы. Общеизвестна роль аргинин-вазопрессина, как системного регулятора осмотического гомеостаза, определяющего острую и точную реакцию организма на изменение пищевого и внутривенного поступления жидкости осмотически активных веществ (Bourque C.W., 2008; Thornton S.N.; 2010; Greenwood M.P. et al., 2015; Park E.-J., Kwon T.-H., 2015). Физиологическая роль ренин-ангиотензиновой системы определяется, как контролем реабсорбции весьма значительного объема ультрафильтрата, растворенных в нем натрия и калия, а также других жизненно важных компонентов ультрафильтрата (Zhuo J.L., Li X.C., 2001; Kurtz A., 2012; Gomez R.A., Sequeira-Lopez M.L.S., 2018). Таким образом, Ангиотензин-II принимает участие в регуляции показателей ионного, осмотического, волемического, кислотно-основного гомеостаза, а также регулирует тонус кровеносных сосудов. Атриальный (мозговой) натрий уретический пептид — важнейший гуморальный регулятор волемического гомеостаза, определяющий выведение натрия и жидкости на уровне дистального отдела нефрона (Kuwahara K., Nakao K., 2010; Nakagawa Y. et al., 2019).

1.2.1. АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИН (АВП)

Результаты более ранних исследований позволили установить, что изменения физиологических констант осмотического и волемического гомеостаза оказывают влияние на уровни транскрипции гена аргинин вазопрессина (АВП) (Kondo N. et al., 2004). Кроме того, авторами цитируемой публикации была выявлена корреляция между концентрацией катионов натрия во внеклеточной жидкости и уровнем экспрессии гена аргинин вазопрессина. Было продемонстрировано также резкое усиление транскрипции гена АВП под влиянием осмотического стимула (Hindmarch S.C.T., Murphy D., 2010). Наряду с этим, было показано, что гиперосмотический стимул усиливает транскрипцию ряда генов, белки которых аккумулируются в задней доли гипофиза (Hindmarch S. et al.,

2006). Выявлено, что активация транскрипции гена аргинин вазопрессина, под влиянием осмотического воздействия, демонстрирует более выраженную чувствительность к стимулу, в сравнении с другими нейропептидами задней доли гипофиза (Yue C. et al., 2008). Сложность вопроса в том, что к осмотическому стимулу чувствительны также гены гипоталамо-гипофизарной оси, принимающие участие в регуляции репродуктивной сферы (Qiu J. et al., 2007). В то же время, было установлено, что осмотические нагрузки оказывают специфическое влияние на экспрессию вполне определенной группы генов в супраоптическом ядре крысы (Johnson K.R. et al., 2015). При этом, необходимо отметить, что, вероятно, ген аргинин вазопрессина содержит нуклеотидную последовательность в области промотора, обладающей чувствительностью к изменениям показателей осмотического гомеостаза (Ponzio T.A. et al., 2012). Авторами установлено отличие в первичной последовательности нуклеотидов данного участка генов аргинин вазопрессина и окситоцина. Далее, сопоставляя классическую схему физиологического контроля осмотического гомеостаза и факты, подтверждающие участие эпигенетических механизмов, опираясь на выше изложенные результаты исследований, мы констатируем, что показатель экспрессии гена аргинин вазопрессина обладает чувствительностью к сдвигам осмоляльности внеклеточной жидкости организма. Вероятный механизм влияния физико-химических условий внеклеточной жидкости (концентрации хлорида натрия во внеклеточной жидкости) на состояние транскрипции гена аргинин вазопрессина, в основном, подтвердили ранее выполненные наблюдения (Kondo N. et al., 2004; Hindmarch C.C., Murphy D., 2010). При этом отмечается, что АВП, помимо регуляции осмотического гомеостаза, может отвечать за поведенческие реакции, поэтому, с точки зрения авторов, нарушения осмотического гомеостаза могут негативно отражаться на адаптивных поведенческих реакциях (Mitchell N.C. et al., 2018). Показано, что экспрессия гена аргинин вазопрессина демонстрирует высокий уровень пластичности, и что интенсивность метилирования ДНК в области промотора гена гормона может существенно изменяться в зависимости от состояния показателей осмотического гомеостаза организма (Greenwood M.P. et al., 2016). Сообщается о видоспецифических молекулярных механизмах, вовлеченных в индукцию транскрипции аргинин вазопрессина, на фоне дегидратации организма (Stewart L. et al., 2011). Высокий уровень пластичности эпигенетических систем контроля биосинтеза аргинин вазопрессина подтверждается тем фактом, что усиление транскрипции гена гормона регистрируется в условиях острого гиперосмотического стимула раствором хлорида натрия (Kawasaki M. et al., 2009). В настоящее время

имеются данные и о том, какие энзиматические системы, отвечающие за ковалентную трансформацию хроматина принимают участие в изменении транскрипции гена аргинин вазопрессина (Archer T., 2015). Дальнейшие исследования, проведенные научными сотрудниками группы Murphy D. показали, что чувствительностью к осмотическому стимулу обладают целый ряд генов (Caprin2), белки которых могут быть важны в формировании адаптивного ответа супраоптических ядер гипоталамуса на изменения осмотического гомеостаза организма (Loh S.-Y. et al., 2017). При том, что показана роль гена Caprin2 в механизмах стабилизации матричной РНК аргинин вазопрессина (Konopaska A. et al., 2015). Высказанный тезис можно дополнить сведениями о том, что микро РНК также принимают участие в эпигенетической модуляции активности нейро-эндокринного контроля осмотического гомеостаза (Luo Y. et al., 2014).

В этом блоке анализа данных литературы необходимо выделить тот факт, что аргинин вазопрессин может непосредственно контролировать экспрессию транспортного белка $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ котранспортера в восходящей петле Генле нефрона (Konopaska A. et al., 2015). Однако, непосредственно усиление экспрессии гена $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ котранспортера по влиянию аргинин вазопрессина, рассматривается в качестве долговременной АВП- зависимой стимуляции белка (Кнеппер М.А. et al., 2015). Вместе с тем, авторы обзора подчеркивают, что аргинин вазопрессин может контролировать в дистальных сегментах нефрона экспрессию таких транспортных белков, как: натрий-хлор котранспортирующий протеин, переносчик мочевины, некоторые субъединицы эпителиального натриевого канала порообразующих белков аквапоринов. Подчеркивается актуальность данных механизмов в изучении патогенеза заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы (Qian Q., 2018). Также анализируется АВП-зависимые системы внутриклеточной передачи сигнала (через протеин киназы) в эпителии собирательных трубочек канальцевого отдела нефрона, как звено индукции эпигенетического контроля экспрессии генов транспортных белков (Sanghi A. et al., 2014). С другой стороны, анализируется взаимосвязь различных изоформ аденилатциклаз и протеинкиназ в системе регуляции генов транспортных белков в эпителии собирательных трубочек (Roos K.P. et al., 2013).

Завершая рассмотрение роли эпигенетических механизмов в поддержании осмотического гомеостаза, необходимо отметить участие АВП в долговременной стимуляции биосинтеза и экспрессии аквапорина-2 в эпителии собирательных трубочек канальцевого отдела нефрона (Wilson J.L.L. et al., 2013). Были установлены механизмы активации транскрипции гена аквапорина-2, включающие в себя механизмы внутриклеточной

передачи сигнала, а также идентифицированы участки ДНК предполагаемого связывания регулятора транскрипции (Yua M.-J. et al., 2009). Проведен анализ метаболизма белка аквапорина-2 в эпителии собирательных трубочек канальцевого отдела нефрона и роль АВП в управлении транскрипции гена AQP2 (Jung H.J., Kwon T.H., 2016). Наряду с этим, авторы цитируемого обзор указывают на роль микро РНК (miR-32 и miR-137) в процессах внутриклеточного метаболизма протеина аквапорина-2. Оценивая роль эпигенетического контроля физиологических функций собирательных трубочек (Xiao Z. et al., 2016), авторы приходят к выводу, что баланс активности ядерных метилтрансфераз (Dot1lA/C и Dot1l/f) в эпителии данного сегмента нефрона, может оказывать существенное влияние на экспрессию белка аквапорин-2. Поскольку изменения в продукции и биологических эффектах аргинин вазопрессина имеют отношение не только к регуляции водно-солевого гомеостаза, но и к поведенческим реакциям человека, изучение эпигенетических процессов контроля, например, рецепторов АВП также является объектом междисциплинарных исследований (Bodden C. et al., 2017).

1.2.2. НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

Интерес к эпигенетическим системам контроля АНП также в некоторой степени обусловлен нейротропными эффектами гормона (Frieling H. et al., 2008). Были достаточно подробно изучены физиологически активные вещества, способные индуцировать транскрипцию генов атриального (АНП), мозгового (БНП) и С-типа натрийуретических пептидов, структура генов и самих натрийуретических гормонов (Gardner D.G. et al., 2007; Kuwahara K., Nakao K., 2010; Ichiki T., Burnett J.C., 2017; Nakagawa Y. et al., 2019). Вместе с тем, имеются данные о том, что АНП может синтезироваться эпителием канальцевого отдела нефрона (Dong L. et al., 2016; Pandey K.N., 2018). При этом, в некоторых обзорных публикациях высказывается тезис о важной практической значимости исследований эпигенетического контроля экспрессии генов натрийуретических пептидов (DiSalvo T.G., 2015; Man J. et al., 2018). Поскольку представляет интерес несколько аспектов данной проблемы: эффективность использования параметров синтеза и секреции натрийуретических пептидов в качестве диагностических маркеров ряда актуальных нозологий, исследования собственно механизмов контроля экспрессии генов этих гормонов и вовлеченность в этот процесс некоторых гормонов и цитокинов, участвующих в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек: ангиотензин-2, трансформирующий фактор роста-бета1, гормоны щитовидной железы (Sergeeva I.A., Christoffels V.M., 2013). Вместе с тем, данные литературы подчеркивают значение уровня

экспрессии рецепторов натрийуретических пептидов в сердечно-сосудистой системе и ренальной паренхиме для понимания физиологических и патофизиологических эффектов гормонов (Pandey K.N., 2011; Kumar P. et al., 2014).

Результаты экспериментальных исследований показали, что гипертрофия кардиомиоцитов токсического генеза сопровождается снижением продукции miR-133a на фоне усиления метилирования ДНК метилтрансферазами ДНК DNMT1 и DNMT3b, а также дозозависимым увеличением уровня м-РНК АНП и БНП (Huang L. et al., 2016). Снижение уровня miR-133a в миокарде было обнаружено у лабораторных крыс, подвергавшихся продолжительной инфузии ангиотензина-2 (Li Y. et al., 2016). Вместе с тем, авторы сообщают, что предварительное введение животным рекомбинантного АНП благоприятно сказывалось на динамике miR-133a. Показано, что в условиях ишемической кардиомиопатии наблюдается снижение экспрессии генов АНП и БНП в кардиомиоцитах на фоне усиления метилирования остатка лизина H3 гистона нуклеосомы (Ito E. et al., 2017). Наряду с этим, авторами публикации выявлена взаимосвязь биосинтеза АНП в кардиомиоцитах и продукции (miR-133a) микро РНК. Результаты дальнейших наблюдений показали, что микро РНК-30 может принимать участие в регуляции синтеза БНП (Nakagawa Y. et al., 2019). Важная роль в регуляторном эффекте гормона отводится его рецепторам. В этом смысле, привлекают внимание сведения о том, что уровень экспрессии рецептора популяции А к натрийуретическому пептиду, наиболее физиологически активных рецепторов к АНП (БНП), негативно коррелирует с параметрами энзиматической активности изоформы ДНК-метилтрансферазы DNMT3B (Shen K. et al., 2017). Наряду с этим, высказывается мнение о ключевой роли деацетилаз гистоновых белков (HDAC4) в регуляции экспрессии генов АНП и БНП в норме и при патологии (Hohl M. et al., 2013). В результате экспериментальных исследований установлено, что нарушения функционального состояния миокарда сопровождаются изменениями продукции АНП и БНП на фоне деметилирования H3K9 в промоторных областях генов данных белков и умеренного повышения ацетилирования H3 гистона (H3K27ac) (Sergeeva I.A. et al., 2016). Тогда показатели ацетилирования H3K9 существенно не были изменены. Ранее полученные сведения также подчеркивают роль ацетилирования белков гистонов в регуляции экспрессии рецептора популяции А к натрийуретическому пептиду в ренальной паренхиме, (Kumar P., Pandey K.N., 2009). По мнению авторов цитируемой публикации, ацетилтрансфераза белков гистонов (P300), при участии специализированной микро РНК, может регулировать экспрессию гена гуанилил циклазы-А/рецептора-А натрийуретического пептида. В

дальнейших исследованиях авторами было показано, что эпигенетический механизм регуляции экспрессии гуанилил циклазы-А/рецептора-А натрийуретического пептида (*Npr1*) на основе баланса ацетилирования гистонов (ацетилтрансфераза P300 и деацетилазы гистонов HDAC1/2), может выполнять важную роль в поддержании физиологических констант волемиического гомеостаза организма (Kumar P. et al., 2014). Вместе с тем, авторами высказывается мысль о том, что величина осмотического давления во внеклеточной жидкости, уровень продукции ангиотензина-II и витамин Д могут оказывать влияние на показатели экспрессии гена *Npr1*.

Подчеркивается, что амплификация генов (*Npra* и *Nppb*), а также рецепторов натрийуретических пептидов, препятствует повышению кровяного давления, способствует усилению почечного кровотока, увеличению скорости клубочковой фильтрации, ограничивает процессы воспаления и фиброза в ренальной паренхиме (Pandey K.N., 2018). Авторы цитируемого обзора также указывают, что натрийуретические пептиды обладают способностью сдерживать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Обращает на себя внимание тот факт, что значительное количество публикаций по данной тематике отмечают антагонизм физиологических эффектов натрийуретических пептидов и трансформирующего фактора роста бета1 (ТФР бета1). Причина такого внимания, по нашему мнению, объясняется фундаментальной ролью ТФР бета1 в ряде патогенетических механизмов нарушения функций органов сердечно-сосудистой системы и почек (Chen L. et al., 2018). В этом смысле, уместно привести данные о том, что ТФР бета1 может оказывать влияние на систему натрийуретических пептидов, подавляя транскрипцию гена *Npr1* - основного рецептора гормонов в мышечном слое стенки аорты лабораторных мышей (Sen A. et al., 2016).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ «ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ В СИСТЕМЕ КОНТРОЛЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК В НОРМЕ»

1. Adli M., Parlak M., Li Y., El-Dahr S. Epigenetic States of Nephron Progenitors and Epithelial Differentiation. *J Cell Biochem.* 2015;116(6): 893–902
doi:10.1002/jcb.25048
2. Hilliard S.A., El-Dahr S.S. Epigenetics mechanisms in renal development. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(7):1055–1060
doi:10.1007/s00467-015-3228-x
3. Liu H., Chen S., Yao X., Li Y., Chen C.-H., Liu J., Saifudeen Z., El-Dahr S.S. Histone deacetylases 1 and 2 regulate the transcriptional programs of nephron progenitors and renal vesicles. *Development.* 2018;145,dev153619
doi:10.1242/dev.153619
4. Martini A.G., Danser A.H.J. Juxtaglomerular Cell Phenotypic Plasticity. *High Blood Press Cardiovasc Prev,* 2017;24:231–242
doi 10.1007/s40292-017-0212-5
5. Stocher D.P., Klein C.P., Saccomori A.B., August P.M., Martins N.C., Couto P.R.G, Hagen M.E.K., Mattй C. Maternal high-salt diet alters redox state and mitochondrial function in newborn rat offspring’s brain. *British Journal of Nutrition,* 2018;119: 1003–1011
doi:10.1017/S0007114518000235
6. Hilliard S.A., El-Dah S.S. Epigenetics of Renal Development and Disease. *Yale Journal of Biology and Medicine,* 2016;89(4):565-573
PMC5168832
7. Mugatroyd C., Wu Y., Bockmuhl Y., Spengler D. The Janus face of DNA methylation in aging. *Aging,* 2010;2(2):107-110
doi:10.18632/aging.100124
8. Greenwood M.P., Greenwood M., Romanova E.V., Mecawi A.S., Paterson A., Sarenac O., Japundzic-Zigon N., Antunes-Rodrigues J., Paton J.F.R., Sweedler J.V., Murphy D. The effects of aging on biosynthetic processes in the rat hypothalamic osmoregulatory neuroendocrine system. *Neurobiology of Aging,* 2018; 65:178-191
doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.008

- 9.Ho J., Kreidberg J.A. The Long and Short of MicroRNAs in the Kidney. *J Am Soc Nephrol*,2012;23: 400–404
doi: 10.1681/ASN.2011080797
- 10.Trionfini P., Benigni A. MicroRNAs as Master Regulators of Glomerular Function in Health and Disease. *J Am Soc Nephrol*,2017;28:1686–1696
doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101117>
- 11.Tain Y.-L., Huang L.-T., Hsu C.-N. Developmental Programming of Adult Disease: Reprogramming by Melatonin? *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18: 426
doi:10.3390/ijms18020426
- 12.Lay A.C., Coward R.J.M. The Evolving Importance of Insulin Signaling in Podocyte Health and Disease. *Front. Endocrinol*,2018;9:693
doi: 10.3389/fendo.2018.00693
- 13.Shiels P.G., McGuinness D., Eriksson M., Kooman J.P., Stenvinkel P. The role of epigenetics in renal ageing. *Nature Reviews Nephrology*, 2017;13:471-482
doi:10.1038/nrneph.2017.78
- 14.Morigi M., Perico L., Benigni A. Sirtuins in Renal Health and Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2018;29(7):1799-1809
doi: 10.1681/ASN.2017111218
- 15.Azzi A., Dallmann R., Casserly A., Rehrauer H., Patrignani A., Maier B., Kramer A., Brown S.A. Circadian behavior is light-reprogrammed by plastic DNA methylation, *Nature Neuroscience*,2014;17:377–382
doi:10.1038/nn.3651
- 16.Zhang D., Yu Z., Cruz P., Kong Q., Li S., Kone B.C Epigenetics and the control of epithelial sodium channel expression in collecting duct. *Kidney International*, 2009; 75:260–267
doi:10.1038/ki.2008.475
- 17.Wei Q., Bhatt K., He H.-Z., Mi Q.-S., Haase V.H., Dong Z. Targeted Deletion of Dicer from Proximal Tubules Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol*, 2010;21:756–761
doi: 10.1681/ASN.2009070718

18. Chou Y.-H., Huang T.-M., Chu T.-S. Novel insights into acute kidney injury–chronic kidney disease continuum and the role of renin–angiotensin system. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2017; 116:652–659
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2017.04.026>
19. MacManes M.D. Severe acute dehydration in a desert rodent elicits a transcriptional response that effectively prevents kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017; 313:F262–F272
[doi:10.1152/ajprenal.00067.2017](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00067.2017)
20. Taub M. Gene Level Regulation of Na,K-ATPase in the Renal Proximal Tubule Is Controlled by Two Independent but Interacting Regulatory Mechanisms Involving Salt Inducible Kinase 1 and CREB-Regulated Transcriptional Coactivators. *Int. J. Mol. Sci*, 2018; 19:2086
[doi:10.3390/ijms19072086](https://doi.org/10.3390/ijms19072086)
21. Gildea J.J., Xu P., Kemp B.A., Carlson J.M., Tran HT, Bigler Wang D, et al. Sodium bicarbonate cotransporter NBCe2 gene variants increase sodium and bicarbonate transport in human renal proximal tubule cells. *PLoS ONE*, 2018; 13(4): e0189464
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189464>
22. Ivy J.R., Evans L.C., Moorhouse R., Richardson RV, Al-Dujaili E.A.S., Flatman P.W., Kenyon C.J., Chapman K.E., Bailey M.A. Renal and Blood Pressure Response to a High-Salt Diet in Mice With Reduced Global Expression of the Glucocorticoid Receptor. *Front. Physiol*, 2018; 9:848
[doi: 10.3389/fphys.2018.00848](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00848)
23. Takeda Y., Demura M., Wang F., Karashima S., Yoneda T., Kometani M., Hashimoto A., Aono D., Horike S., Meguro-Horike M., Yamagishi M., Takeda Y. Epigenetic Regulation of Aldosterone Synthase Gene by Sodium and Angiotensin II. *J Am Heart Assoc*, 2018; 7:e008281
[doi: 10.1161/JAHA.117.008281](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008281)
24. Hua J.X., Ting Z.J., Chan C.H. Ion channels/transporters as epigenetic regulators? A microRNA perspective. *Science china Life Sciences*, 2012; 55(9):753–760
[doi: 10.1007/s11427-012-4369-9](https://doi.org/10.1007/s11427-012-4369-9)
25. Mladinov D., Liu Y., Mattson D.L., Liang M. MicroRNAs contribute to the maintenance of cell-type-specific physiological characteristics: miR-192 targets

Na⁺/K⁺-ATPase b1. *Nucleic Acids Research*, 2013;41, No. 2 1273–1283
doi:10.1093/nar/gks1228

26.Huang W., Liu H., Wang T., Zhang T., Kuang J., Luo Y., Chung S.S.M., Yuan L., Yang J.Y. Tonicity-responsive microRNAs contribute to the maximal induction of osmoregulatory transcription factor OREBP in response to high-NaCl hypertonicity. *Nucleic Acids Research*, 2011;39(2):475–485
doi:10.1093/nar/gkq818

27.Luo Y., Liu Y., Liu M., Wei J., Zhang Y., Hou J., Huang W., Wang T., Li X., He Y., Ding F., Yuan L., Cai J., Zheng F., Yang J.Y. Sfmt2 10th intron-hosted miR-466(a/e)-3p are important epigenetic regulators of Nfat5 signaling, osmoregulation and urine concentration in mice. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014;1839:97–106
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagr.2013.12.005>

28.Chandrasekaran K., Karolina D.S., Sepramaniam S., Armugam A., Wintour E.M., Bertram J.F., Jeyaseelan K. Role of microRNAs in kidney homeostasis and disease. *Kidney International*,2012;81:617–627
doi:10.1038/ki.2011.448

29.Ichii O., Horino T. MicroRNAs associated with the development of kidney diseases in humans and animals. *J Toxicol Pathol*,2018;31(1):23–34
doi:10.1293/tox.2017-0051

30.Thomas M.J., Fraser D.J., Bowen T. Biogenesis, Stabilization, and Transport of microRNAs in Kidney Health and Disease. *Non-coding RNA*,2018;4(4):E30
doi:10.3390/ncrna4040030

31.Hirohama D., Ayuzawa N., Ueda K., Nishimoto M., Kawarazaki W., Watanabe A., Shimosawa T., Marumo T., Shibata S., Fujita T. Aldosterone Is Essential for Angiotensin II-Induced Upregulation of Pendrin. *J Am Soc Nephrol*, 2018;29:57–68
doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030243>

32.Lu C.C., Ma K.L., Ruan X.Z., Liu B.C. Intestinal dysbiosis activates renal renin-angiotensin system contributing to incipient diabetic nephropathy. *Int. J. Med. Sci.*,2018;15(8):816-822
doi: 10.7150/ijms.25543

- 33.Martini A.G., Xa L.K., Lacombe M.-J., Blanchet-Cohen A., Mercure C., Haibe-Kains B., Friesema E.C.H., van den Meiracker A.H., Gross K.W., Azizi M., Corvol P., Nguyen G., Reudelhuber T.L., Danser A.H.J. Transcriptome Analysis of Human Reninomas as an Approach to Understanding Juxtaglomerular Cell Biology. *Hypertension*. 2017;69:1145-1155
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09179
- 34.Sequeira-Lopez M.L.S., Weatherford E.T., Borges G.R., Monteagudo M.C., Pentz E.C., Harfe B.D., Carretero O., Sigmund C.D., Gomez R.A. The MicroRNA-Processing Enzyme Dicer Maintains Juxtaglomerular Cells. *J Am Soc Nephrol*,2010;21:460–467
doi: 10.1681/ASN.2009090964
- 35.Marumo T., Yagi S., Kawarazaki W., Nishimoto M., Ayuzawa N., Watanabe A., Ueda K., Hirahashi J., Hishikawa K., Sakurai H., Shiota K., Fujita T. Diabetes Induces Aberrant DNA Methylation in the Proximal Tubules of the Kidney. *J Am Soc Nephrol*,2015;26:2388–2397
doi: 10.1681/ASN.2014070665
- 36.Martini A.G., Danser A.H.J. Juxtaglomerular Cell Phenotypic Plasticity. *High Blood Press Cardiovasc Prev*,2017;24:231–242
doi 10.1007/s40292-017-0212-5
- 37.Hohl M., Wagner M., Reil J.-C., Müller S.-A., Tauchnitz M., Zimmer A.M., Lehmann L.H., Thiel G., Bühm M., Backs J., Maack C. HDAC4 controls histone methylation in response to elevated cardiac load. *J Clin Invest*.2013;123(3):1359–1370
doi:10.1172/JCI61084
- 38.Sergeeva I.A., Hooijkaas I.B., Ruijter J.M., van der Made I., de Groot N.E., van de Werken H.J.G., Creemers E.E., Christoffels V.M. Identification of a regulatory domain controlling the Nppa-Nppb gene cluster during heart development and stress. *Development*,2016;143:2135-2146
doi:10.1242/dev.132019
- 39.Li Y., Cai X., Guan Y., Wang L., Wang S., Li Y. et al. Adiponectin Upregulates MiR-133a in Cardiac Hypertrophy through AMPK Activation and Reduced ERK1/2 Phosphorylation. *PLoS ONE*,2016;11(2):e0148482
doi:10.1371/journal.pone.0148482

40. Hayashi M., Arima H., Goto M., Banno R., Watanabe M., Sato I., Nagasaki H., Oiso Y. Vasopressin gene transcription increases in response to decreases in plasma volume, but not to increases in plasma osmolality, in chronically dehydrated rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006; 290: E213–E217
doi:10.1152/ajpendo.00158.2005
41. Greenwood M.P., Greenwood M., Gillard B.T., Loh S.Y., Paton J.F.R., Murphy D. Epigenetic Control of the Vasopressin Promoter Explains Physiological Ability to Regulate Vasopressin Transcription in Dehydration and Salt Loading States in the Rat. *Journal of Neuroendocrinology*, 2016; 28(4): 10.1111/jne.12371
doi: 10.1111/jne.12371
42. Augera C.J., Cossa D., Augera A.P., Forbes-Lorman R.M. Epigenetic control of vasopressin expression is maintained by steroid hormones in the adult male rat brain. *PNAS*, 2011; 108(10): 4242–4247
doi:10.1073/pnas.1100314108
43. Park E.-J., Kwon T.H. A Minireview on Vasopressin-regulated Aquaporin-2 in Kidney Collecting Duct Cells. *Electrolyte Blood Press*, 2015; 13: 1-6
doi.org/10.5049/EBP.2015.13.1.1
44. Jung H.J., Kwon T.-H. Molecular mechanisms regulating aquaporin-2 in kidney collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016; 311: F1318–F1328
doi:10.1152/ajprenal.00485.2016
45. Bourque C.W. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(7): 519-531
doi: 10.1038/nrn2400
46. Thornton S.N. Thirst and hydration: physiology and consequences of dysfunction. *Physiol Behav*. 2010; 100(1): 15-21
doi:10.1016/j.physbeh.2010.02.026
47. Greenwood M.P., Mecawi A.S., Hoe S.Z., Mustafa M.R., Johnson K.R., Al-Mahmoud G.A., Elias L.L.K., Paton J.F.R., Antunes-Rodrigues J., Gainer H., Murphy D., Hindmarch C.C.T. A comparison of physiological and transcriptome responses to water deprivation and salt loading in the rat supraoptic nucleus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015; 308: R559–R568
doi:10.1152/ajpregu.00444.2014

48. Park E.-J., Kwon T.-H. A Minireview on Vasopressin-regulated Aquaporin-2 in Kidney Collecting Duct Cells. *Electrolyte Blood Press.* 2015; 13(1): 1–6
doi: 10.5049/EBP.2015.13.1.1
49. Zhuo J.L., Li X.C. New Insights and Perspectives on Intrarenal Renin-Angiotensin System: Focus on Intracrine/Intracellular Angiotensin II. *Peptides.* 2011; 32(7): 1551–1565
doi: 10.1016/j.peptides.2011.05.012
50. Kurtz A. Control of renin synthesis and secretion. *Am J Hypertens.* 2012;25(8):839-847
doi: 10.1038/ajh.2011.246
51. Gomez R.A., Sequeira-Lopez M.L.S. Renin cells in homeostasis, regeneration and immune defence mechanisms. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(4):231-245
doi:10.1038/nrneph.2017.186
52. Kuwahara K., Nakao K. Regulation and significance of atrial and brain natriuretic peptides as cardiac hormones. *Endocrine Journal* 2010;57(7):555-565
PMID: 20571250
53. Nakagawa Y., Nishikimi T., Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides.* 2019;111:18-25
doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.012
54. Kondo N., Arima H., Banno R., Kuwahara S., Sato I., Oiso Y. Osmoregulation of vasopressin release and gene transcription under acute and chronic hypovolemia in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 286(3): E337–E346
PMID:14613925
doi:10.1152/ajpendo.00328.2003
55. Hindmarch C.C.T., Murphy D. The Transcriptome and the Hypothalamo Neurohypophyseal System. *Pediatric Neuroendocrinology. Endocr Dev.* 2010;17:1–10
<https://doi.org/10.1159/000262523>

- 56.Hindmarch C., Yao S., Beighton G., Paton J., Murphy D. A comprehensive description of the transcriptome of the hypothalamoneurohypophyseal system in euhydrated and dehydrated rats. *PNAS*, 2006;103(5): 1609–1614
PMID:16432224
PMCID:PMC1360533
doi:10.1073/pnas.0507450103
- 57.Mitchell N.C., Gilman T.L., Daws L.C., Toney G.M. High Salt Intake Enhances Swim Stress-Induced PVN Vasopressin Cell Activation and Active Stress Coping *Psychoneuroendocrinology*. 2018;93:29-38
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.04.003>
- 58.Yue C., Mutsuga N., Sugimura Y., Verbalis J., Gainer H. Differential Kinetics of Oxytocin and Vasopressin Heteronuclear RNA Expression in the Rat Supraoptic Nucleus in Response to Chronic Salt Loading *In vivo*. *Journal of Neuroendocrinology*. 2008;20:227–232
PMID:18088359
doi: 10.1111/j.1365-2826.2007.01640.x
- 59.Hindmarch C.C., Murphy D. The transcriptome and the hypothalamoneurohypophyseal system. *Endocr Dev*. 2010;17:1-10
Doi: 10.1159/000262523
- 60.Qiu J., Yao S., Hindmarch C., Antunes V., Paton J., Murphy D. Transcription Factor Expression in the HypothalamoNeurohypophyseal System of the Dehydrated Rat: Upregulation of Gonadotrophin Inducible Transcription Factor 1 mRNA Is Mediated by cAMP-Dependent Protein Kinase A. *J. Neurosci*.2007;27(9):2196–2203
doi:10.1523/JNEUROSCI.5420-06.2007
- 61.Johnson K.R., Hindmarch C.C.T., Salinas Y.D., Shi Y., Greenwood M., Hoe S.Z., et al. (2015) A RNASeq Analysis of the Rat Supraoptic Nucleus Transcriptome: Effects of Salt Loading on Gene Expression. *PLoS ONE*. 2015;10(4): e0124523
doi:10.1371/journal.pone.0124523
- 62.Ponzio T.A., Fields R.L., Rashid O.M., Salinas Y.D., Lubelski D., Gainer H. Cell-Type Specific Expression of the Vasopressin Gene Analyzed by AAV Mediated Gene Delivery of Promoter Deletion Constructs into the Rat SON *In Vivo*. *PloS One*. 2012;7(11):e48860
doi: 10.1371/journal.pone.0048860

- 63.Kawasaki M., Ponzio T.A., Yue C., Fields R.L., Gainer H. Neurotransmitter regulation of *c-fos* and vasopressin gene expression in the rat supraoptic nucleus. *Exp Neurol*. 2009; 219(1): 212–222
doi:10.1016/j.expneurol.2009.05.019
- 64.Stewart L., Hindmarch C.C.T., Qiu J., Tung Y.-C. L., Yeo G.S.H., Murphy D. Hypothalamic Transcriptome Plasticity in Two Rodent Species Reveals Divergent Differential Gene Expression But Conserved Pathways. *Journal of Neuroendocrinology*. 2011; 23:177–185
PMID:21070396
doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02093.x
- 65.Archer T. Epigenetic Changes Induced by Exercise. *Journal of Reward Deficiency Syndrome*. 2015;1(2):71-74
- 66.Loh S.-Y., Jahans-Price T., Greenwood M.P., Greenwood M., Hoe S.-Z., Konopacka A., Campbell C., Murphy D., Hindmarch C.C.T. Unsupervised Network Analysis of the Plastic Supraoptic Nucleus Transcriptome Predicts Caprin2 Regulatory Interactions. *eNeuro*.2017;4(6). pii: ENEURO.0243-17.2017
doi: 10.1523/ENEURO.0243-17.2017
- 67.Konopacka A., Greenwood M., Loh S.-Y., Paton J., Murphy D. RNA binding protein Caprin-2 is a pivotal regulator of the central osmotic defense response. *eLife* 2015;4:e09656
doi: 10.7554/eLife.09656
PMID:26559902
- 68.Konopacka A., Qiu J., Yao S.T., Greenwood M.P., Greenwood M., Lancaster T., Inoue W., Mecawi A.S., Vechiato F.M., de Lima J.B., Coletti R., Hoe S.Z., Martin A., Lee J., Joseph M., Hindmarch C., Paton J., Antunes-Rodrigues J., Bains J., Murphy D. Osmoregulation requires brain expression of the renal Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *J Neurosci*.2015;35(13):5144-5155
doi: 10.1523/JNEUROSCI.4121-14.2015
- 69.Knepper M.A., Kwon T.-H., Nielsen S. Molecular Physiology of Water Balance. *N Engl J Med*. 2015; 372(14): 1349–1358
doi:10.1056/NEJMra1404726

70. Qian Q. Salt, water and nephron: Mechanisms of action and link to hypertension and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2018; 23(Suppl 4): 44–49

doi:10.1111/nep.13465

PMID: 30298656

71. Sanghi A., Zaringhalam M., Corcoran C.C., Saeed F., Hoffert J.D., Sandoval P., Pisitkun T., Knepper M.A. A knowledge base of vasopressin actions in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307: F747–F755

doi:10.1152/ajprenal.00012.2014

72. Roos K.P., Bugaj V., Mironova E., Stockand J.D., Ramkumar N., Rees S., Kohan D.E. Adenylyl Cyclase VI Mediates Vasopressin-Stimulated ENaC Activity. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(2): 218–227

doi:10.1681/ASN.2012050449

PMCID: PMC3559481

PMID: 23264685

73. Wilson J.L.L., Miranda C.A., Knepper M.A. Vasopressin and the Regulation of Aquaporin-2. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17(6): 10.1007/s10157-013-0789-5

doi:10.1007/s10157-013-0789-5

PMID: 23584881

74. Yua M.-J., Miller R.L., Uawithya P., Rinschen M.M., Khositseth S., Braucht D.W.W., Chou C.L., Pisitkun T., Nelson R.D., Knepper M.A. Systems-level analysis of cell-specific AQP2 gene expression in renal collecting duct. *PNAS*. 2009;106(7): 2441–2446

<https://doi.org/10.1073/pnas.0813002106>

75. Jung H.J., Kwon T.H. Molecular mechanisms regulating aquaporin-2 in kidney collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016; 311: F1318 –F1328

doi:10.1152/ajprenal.00485.2016

76. Xiao Z., Chen L., Zhou Q., Zhang W. Dot1l deficiency leads to increased intercalated cells and upregulation of V-ATPase B1 in mice. *Exp Cell Res*. 2016; 344(2): 167–175.

doi:10.1016/j.yexcr.2015.09.014

77. Bodden C., van den Hove D., Lesch K.-P., Sachser N. Impact of varying social experiences during life history on behaviour, gene expression, and vasopressin receptor gene methylation in mice. *Sci Rep.* 2017; 7: 8719
doi:10.1038/s41598-017-09292-0
PMID: 28821809
78. Frieling H., Bleich S., Otten J., Römer K.D., Kornhuber J., de Zwaan M., Jacoby G.E., Wilhelm J., Hillemecher T. Epigenetic Downregulation of Atrial Natriuretic Peptide but not Vasopressin mRNA Expression in Females with Eating Disorders is Related to Impulsivity. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:2605–2609
doi:10.1038/sj.npp.1301662
79. Gardner D.G., Chen S., Glenn D.J., Grigsby C.L. Molecular Biology of the Natriuretic Peptide System Implications for Physiology and Hypertension. *Hypertension.* 2007;49:419-426
doi: 10.1161/01.HYP.0000258532.07418.fa
80. Ichiki T., Burnett J.C. Atrial Natriuretic Peptide. Old But New Therapeutic in Cardiovascular Diseases. *Circ J.* 2017; 81: 913–919
doi:10.1253/circj.CJ-17-0499
81. Nakagawa Y., Nishikimi T., Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides.* 2019;111:18-25
doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.012
PMID:29859763
82. Sergeeva I.A., Christoffels V.M. Regulation of expression of atrial and brain natriuretic peptide, biomarkers for heart development and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(12):2403-2413
doi: 10.1016/j.bbadis.2013.07.003
83. Dong L., Wang H., Dong N., Zhang Ce., Xue B., Wu Q. Localization of corin and atrial natriuretic peptide expression in human renal segments. *Clin Sci (Lond).* 2016; 130(18): 1655–1664
doi:10.1042/CS20160398

- 84.Pandey K.N. Molecular and genetic aspects of guanylyl cyclase natriuretic peptide receptor-A in regulation of blood pressure and renal function. *Physiol Genomics*. 2018;50(11):913-928
doi: 10.1152/physiolgenomics.00083.2018
- 85.DiSalvo T.G. Epigenetic regulation in heart failure: part II DNA and chromatin. *Cardiol Rev*. 2015;23(6):269-281
doi:10.1097/CRD.0000000000000074
- 86.Man J., Barnett P., Christofels V.M. Structure and function of the *Nppa–Nppb* cluster locus during heart development and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(8):1435-1444
doi: 10.1007/s00018-017-2737-0
- 87.Pandey K.N. Guanylyl Cyclase/Atrial Natriuretic Peptide Receptor-A: Role in the Pathophysiology of Cardiovascular Regulation. *Can J Physiol Pharmacol*. 2011; 89(8): 557–573
doi:10.1139/y11-054
- 88.Kumar P., Periyasamy R., Das S., Neerukonda S., Mani I., Pandey K.N. All-Trans Retinoic Acid and Sodium Butyrate Enhance Natriuretic Peptide Receptor A Gene Transcription: Role of Histone Modification. *Mol Pharmacol*. 2014; 85(6):946-957 doi: 10.1124/mol.114.092221
- 89.Huang L., Xi Z., Wang C, Zhang Y., Yang Z., Zhang S., Chen Y., Zuo Z. Phenanthrene exposure induces cardiac hypertrophy via reducing miR-133a expression by DNAmethylation. *Sci Rep*. 2016;6:20105
doi: 10.1038/srep20105
- 90.Ito E., Miyagawa S., Fukushima S., Yoshikawa Y., Saito S., Saito T., Harada A., Takeda M., Kashiya N., Nakamura Y., Shiozaki M., Toda K., Sawa Y. Histone Modification Is Correlated With Reverse Left Ventricular Remodeling in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2017;104:1531–1539
doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.04.046
- 91.Shen K., Tu T., Yuan Z., Yi J., Zhou Y., Liao X., Liu Q., Zhou X. DNA methylation dysregulations in valvular atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2017;40:686–691
doi: 10.1002/clc.22715

- 92.Hohl M., Wagner M., Reil J.-C., Müller S.A., Tauchnitz M., Zimmer A.M., Lehmann L.H., Thiel G., Böhm M., Backs J., Maack C. HDAC4 controls histone methylation in response to elevated cardiac load. *J Clin Invest.* 2013;123(3):1359–137
doi:10.1172/JCI61084
- 93.Sergeeva I.A., Hooijkaas I.B., Ruijter J. M., van der Made I., de Groot N.E., van de Werken H.J.G., Creemers E.E. Christoffels V.M. Identification of a regulatory domain controlling the *Nppa-Nppb* gene cluster during heart development and stress. *Development.* 2016; 143(12):2135-2146
doi:10.1242/dev.132019
- 94.Kumar P., Pandey K.N. Cooperative activation of *NPR1* gene transcription and expression by interaction of ets-1 and P300. *Hypertension.* 2009; 54(1): 172–178
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133033
PMID: 19487584
- 95.Kumar P., Tripathi S., Pandey K.N. Histone Deacetylase Inhibitors Modulate the Transcriptional Regulation of Guanylyl Cyclase/Natriuretic Peptide Receptor-A Gene. Interactive roles of modified histones, histone acetyltransferase, p300, and Sp1. *Journal of biological chemistry.* 2014; 289(10):6991-7002
doi: 10.1074/jbc.M113.511444
- 96.Chen L., Yang T., Lu D.W., Zhao H., Feng Y.L., Chen H., Chen D.Q., Vaziri N.D., Zhao Y.Y. Central role of dysregulation of TGF- β /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment. *Biomed Pharmacother.* 2018;101:670-681
doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.090
- 97.Sen A., Kumar P., Garg R., Lindsey S.H., Katakam P.V.G., Bloodworth M., Pandey K.N. Transforming growth factor b1 antagonizes the transcription, expression and vascular signaling of guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor A – role of dEF1. *FEBS Journal.* 2016; 283(9):1767–1781
doi:10.1111/febs.13701
PMID:26934489

ГЛАВА 2. НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ АКТИВАЦИИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

Приступая к обсуждению данной темы, считаем необходимым подчеркнуть, что, во-первых, в отличие от предыдущих разделов, при рассмотрении большинства факторов, включая факторы внешней среды, способных оказывать влияние на экспрессию генов, речь идет о надорганизменном уровне, чаще всего, о популяции. Во-вторых, косвенно затронуты вопросы участия эпигенетических механизмов в процессах наследования приобретенных признаков и их роли в эволюционных преобразованиях. Возможно, сочетание новых признаков, обусловленных не только мутациями, но и эпигенетическими механизмами внутри популяции, может оказать влияние на процессы микроэволюции. Необходимо отметить, что в современной литературе уделяется внимание поставленным вопросам. В частности, указывается, что предполагаемые глобальные изменения климатических условий учитывают актуальность эпигенетических преобразований для динамики адаптивных изменений популяций человека (Hu J., Barrett R.D.H., 2017). Поэтому, экспериментальные данные, полученные в исследованиях на животных позволяют, с одной стороны, расширить наши представления о роли эпигенетической системы контроля адаптивных реакций на изменения факторов среды. С другой стороны, предположить возможность закрепления этих адаптивных преобразований экспрессии генов в ряду поколений. При этом, авторы цитируемого обзора, во-первых, подчеркивают важное значение эпигенетических механизмов для экологической пластичности различных видов животных. Во-вторых, приводят конкретные примеры передачи в последующие поколения эпигенетических изменений хроматина у некоторых видов млекопитающих. Наряду с этим, привлекают внимание сведения об устойчивых сочетаниях генов, выполняющих ведущую роль в формировании экологической пластичности животных к изменениям, например, температурного режима окружающей среды (Wollenberg Valero K.C. et al., 2014). Заслуживает внимания и тот факт, что комбинация данных генов в ряду позвоночных животных обладает достаточно высокой эволюционной консервативностью.

Поэтому, необходимо отметить, что в современной литературе высказываются мнения о том, что эпигенетические преобразования, сформированные в генотипе родительских особей, могут выполнять принципиально важную функцию в эволюционном процессе, поскольку могут передаваться потомству и играть существенную роль в адаптивных реакциях потомства (Wang Y. et al., 2017). Авторы приводят ряд

аргументов, подтверждающих возможность наследования эпигенетических трансформаций хроматина и у человека. Аналогичная точка зрения, относительно возможности наследования в поколениях эпигенетической модуляции экспрессии генов, обусловленной, в первую очередь, ковалентной модификацией хроматина, высказывается и в последующих публикациях (Norouzitallab P. et al., 2019).

Вместе с тем, приведенные сведения о наследовании эпигенетических модификаций генома, во-первых, не являются общепризнанными. Во-вторых, возможный тип наследования эпигенетических трансформаций также мало изучен. Тем не менее, мы посчитали необходимым включить в обзор краткое упоминание об этих аспектах эпигенетики, поскольку возможность их реализации существует. Следовательно, рассматривая роль эпигенетических механизмов в адаптивных реакциях почки на факторы среды (не только внешних) в масштабе популяций, уместно принять к сведению возможность наследования эпигенетических перестроек в системе регуляции экспрессии генов, равно, как и их возможное участие в эволюционных процессах. Также, на наш взгляд, необходимо учитывать интересы практической медицины, особенно, если речь идет об участии эпигенетических процессов в патофизиологических механизмах заболеваний почек.

В данном разделе, в качестве тем для обсуждения нами выбраны факторы внешней среды, в том числе и антропогенной природы. Наряду с этим, некоторые факторы, связанные с устойчивыми нарушениями физиологических констант организма также достаточно широко распространены в популяциях человека и заслуживают рассмотрения.

2.1. ИЗМЕНЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМА, КАК ФАКТОР ИНДУКЦИИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

Даже принимая к сведению тот факт, что представители биологического вида *Homo sapiens sapiens* проживают в искусственно созданной среде и используют различные способы формирования микроклимата своих жилищ, климатические факторы среды, в частности, температура среды, до настоящего времени оказывает исключительно важное влияние на человека (Cheshire W.P. Jr., 2016; Beker B.M. et al., 2018). Обсуждение вероятности стремительных изменений климатических условий на планете Земля не входит в круг наших задач. Вместе с тем, мы исходим из того, что уже существующее разнообразие климатических условий различных географических широт, а также межсезонные флуктуации климатических условий можно рассматривать, как важный стимул в изучении роли эпигенетических процессов в адаптации организма к изменению температурного режима среды (Franks S.J., Hoffmann A.A., 2012; Wollenberg Valero K.C. et al., 2014). В данном случае, температурный режим рассматривается в качестве одного из основных факторов среды, способных вызывать устойчивые эпигенетические изменения структуры ДНК человека, которые, направлены на повышение адаптивных возможностей популяции и, вероятно, могут передаваться по наследству (Giuliani C. et al., 2015). Вместе с тем, авторы иллюстрируют адаптивный характер эпигенетических изменений, адекватных геофизическим условиям проживания данных популяций человека.

Почки наземных позвоночных животных (амниот) выполняют жизненно важную функцию поддержания постоянства внутренней среды организма. При этом, с одной стороны, физиологические и патофизиологические аспекты адаптации почек человека к изменению температурного режима среды постоянно находятся в центре внимания современной науки (Johnson R.J. et al., 2016; de Lorenzo A., Liaño F., 2017). С другой стороны, участие эпигенетических механизмов в этих процессах требует более глубокого изучения. Тем не менее, установлено, что, в частности, тепловой стресс оказывает мощное влияние на перестройку метаболизма микро РНК в почках (Permenter M.G. et al., 2019). Вместе с тем, авторы цитируемой публикации отмечают органоспецифический характер изменений метаболизма микро РНК под влиянием повышения температуры. Ранее было показано, что белки семейства аквапорины также могут изменять свою экспрессию в почках и слюнных железах под влиянием температурного фактора (как повышение, так и понижение температуры) у позвоночных животных (Wollenberg Valero K.C. et al., 2014).

2.2. ГИПОКСИЯ.

Наряду с температурным фактором, одним из важнейших факторов среды, способным оказать влияние на состояние эпигенетических механизмов человека, является гипоксия (Giuliani C. et al., 2015). Гипоксическая гипоксия может оказывать влияние на структурные показатели и функциональное состояние ренальной паренхимы через систему HIFs-протеинов, контролируя экспрессию генов, белки которых критически важны для регуляции деятельности почек (Poonit N.D. et al., 2018). С другой стороны, гипоксия ренальной паренхимы различного генеза рассматривается в качестве одного из базовых индукторов эпигенетических механизмов трансформации гуморальных систем контроля гомеостатических функций почек человека (Clarke N.E., Turner A.J., 2012; Macconi D. et al., 2014). Известно, что, стимулируемый гипоксией HIF-1альфа, является одним из ведущих активаторов эпигенетических механизмов (Perez-Perri J.I. et al., 2011). Являясь важным звеном в системе адаптации почки к гипоксии, HIF-1альфа может быть непосредственно вовлечен в патогенетические механизмы хронизации и прогрессирования почечной недостаточности (Shoji K. et al., 2014). Установлено, что HIFs-зависимое угнетение метилирования гистонов (H3K9me3 и H3K27me3) может сопутствовать прогрессированию почечной недостаточности (Nangaku M. et al., 2017).

Сообщается, что эпигенетические механизмы активации ренин-ангиотензиновой системы могут выполнять ключевую роль в хронизации и прогрессирования почечной недостаточности (Chou Y.H. et al., 2017). Вместе с тем, показано, что HIF-1альфа на уровне транскрипции изменяет баланс экспрессии компонентов PAC в направлении стимуляции биосинтеза компонентов оси Ангиотензин-1-превращающий фермент (АСЕ)/Ангиотензин-2/АТ1-рецепторы против угнетения контура отрицательной обратной связи PAC АСЕ-2/Ангиотензин-1-7/MASS1-рецепторов (Clarke N.E., Turner A.J., 2012; Macconi D. et al., 2014). Помимо того, что HIF-1альфа усиливает экспрессию АТ1-рецепторов и АСЕ, в условиях гипоксии в почке наблюдается резкая активация АСЕ-независимого пути образования Ангиотензин-1 в присутствии индуцированного гипоксией лактат-химаза-зависимого механизма (Xie G. et al., 2017). В совокупности, индуцированное гипоксией смещение баланса в пользу оси Ангиотензин-1-превращающего фермента (АСЕ)/Ангиотензин-2/АТ1-рецептор против угнетения контура отрицательной обратной связи PAC АСЕ-2/Ангиотензин-1-7/MASS1 способствует активации воспаления, нарушению клеточного цикла клеток ренальной паренхимы, состоянию энергетического обмена нефроцитов, а

также активации эпителиально-мезенхимальной трансформации (Massoni D. et al., 2014; Chou Y.H. et al., 2017). Эпигенетические механизмы, стимулированные гипоксией, выполняют важную роль в хронизации и прогрессирования почечной недостаточности, индуцируя нарушение функции подоцитов (Lin C.-L. et al., 2014) и мезангиума (Lu Z. et al., 2017). По мнению ряда исследователей, ключевым звеном в этом процессе является поражение проксимального отдела нефрона (Matsusaka T. et al., 2012; Kobori H. et al., 2013). Наряду с этим приводятся аргументы о том, что стимулируемые семейством HIF-протеинов эпигенетические процессы являются перспективным объектом фармакологических методов сдерживания прогрессирующей почечной недостаточности (Shoji K. et al., 2014).

2.3. ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Гипергликемия, в подавляющем большинстве случаев, рассматривается в качестве симптома, сопутствующего течению сахарного диабета. Тем не менее, устойчиво повышенный уровень глюкозы во внеклеточной жидкости выступает в качестве самостоятельного патогенетического фактора ренальных дисфункций (Dounousi E. et al., 2015), способного инициировать дальнейшее прогрессирование почечной недостаточности при участии ковалентной трансформации хроматина (Reddy M.A, Natarajan R., 2015; Lu Z. et al., 2017). Обсуждая роль гипергликемии в эпигенетических механизмах перестройки функции почки, необходимо отметить, что данному симптому сахарного диабета 2-го типа сопутствует также изменения секреции инсулина, нарушения обменных процессов, усиление продукции активных форм кислорода, нарушение параметров системной и внутриорганной гемодинамики, повышение уровня HIF-1 (Reddy M.A, Natarajan R., 2015). По мнению цитируемых авторов, HIF-1 обладает способностью стимулировать эпигенетические механизмы активации экспрессии ферментов деметилаз гистонов. Высказывается мнение о том, что гипергликемия в значительной степени ответственна за ряд характерных изменений систем передачи внутриклеточного сигнала в целом ряде различных популяций клеток почки, включая клетки канальцевого эпителия, фибробласты, эндотелиоциты, клетки мезангиума и подоциты (Reddy M.A, Natarajan R., 2015). В обзоре указывается, что стимуляция фиброза тканей почки может усиливаться TGF- β , индуцирующего повышение таких эпигенетических меток, как miR-29, H3K9/14Ac, H3K9Ac, H3K4me1 и H3K4me3, на фоне снижения H3K9me3. Указанные изменения могут сопровождаться усилением экспрессии гена *AGT* (ангиотензиногена) в проксимальных нефроцитах, вызванной ингибированием DNMT и повышением активности HDAC. С другой стороны, следует учитывая роль сопутствующих сахарному диабету изменений гемодинамических параметров на эпигенетические процессы. Известно, что устойчивое повышение кровяного давления может способствовать повышению экспрессии гена *ACE* (ангиотензин-превращающего фермента) в том числе и в почках через повышение уровня меток H3KAc и H3K4me, на фоне снижения экспрессии метки H3K9me2 (Liang M. et al., 2013; Reddy M.A, Natarajan R., 2015). Эпигенетические механизмы патогенеза и прогрессирования гипертонической болезни рассмотрены в ряде обзорных публикаций (Friso S. et al., 2013; Wise I.A., Charchar F.J., 2016). Авторами цитируемых работ указан ряд генов, экспрессия которых тесно связана с течением гипертонии, включая гены ренина, ACE, рецепторов ангиотензина-2 и

эндотелиальной NO-синтазы. Эпигенетическая перестройка экспрессии генов системы NO-синтаз может индуцироваться гипоксией (Fish J.E. et al., 2010) и гипергликемией (Advani A. et al., 2011; Schmidt Dellamea B. et al., 2014). Показано, что ингибитор ферментов деацетилаз белков гистонов vorinostat способствует снижению альбуминурии, отложению коллагена IV клетками мезангиума, а также оксидативный стресс в экспериментальной модели сахарного диабета 1 типа (Advani A. et al., 2011).

2.4. ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ

Широко известно нефротоксическое действие тяжелых металлов. Наряду с этим в литературе имеются отдельные сведения об их эпигенетических эффектах (Ruiz-Hernandez A. et al., 2015). В частности, авторами показано усиление метилирования ДНК в зависимости от продолжительности экспозиции к кадмию, а также общая тенденция к гипометилированию ДНК на фоне повышения свинца в крови. Относительно ртути, экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что ртуть может изменить характер метилирования ДНК. В эмбриональных стволовых клетках крысы метилртуть уменьшала пролиферацию нервных клеток, в связи с гипометилированием ДНК. Также авторы цитируемой публикации сообщают, что механизмы индукции тяжелыми металлами эпигенетической перестройки ДНК остаются крайне мало изучены. Поскольку высоко токсичные тяжелые металлы (ртуть, кадмий и свинец) в организм человека поступают, как правило, в следовых количествах не вызывая острого токсического эффекта, представляет интерес анализ их влияния на изменение обменных процессов в организме, эндокринных функций поджелудочной железы, в патогенезе резистентности тканей к инсулину и избыточной массы тела (Kuo C.-C. et al., 2013).

Действительно, эпигенетические эффекты тяжелых металлов могут быть индуцированы достаточно низкими уровнями поступления ксенобиотиков, как правило, не превышающие санитарные нормы. Наиболее ранние публикации, посвященные данной тематике, содержат информацию о том, что, например, тяжелый металл Co^{2+} может стимулировать процессы транскрипции некоторых белков независимо от внутриклеточной эндогенной продукции активных форм кислорода (Salnikow K. et al., 2000). В дальнейшем были непосредственно указаны индуцированные Co^{2+} , HIF-1 α -зависимые эпигенетические механизмы, связанные с ферментными системами метилирования ДНК и ацетилирования гистонов (Maxwell P., Salnikow K., 2004). В современной литературе роль эпигенетических механизмов в реализации токсических и канцерогенных эффектов тяжелых металлов широко признана (Salnikow K., Zhitkovich A., 2008; Chervona Y, Costa M., 2012; Brocato J., Costa M., 2013). Также широко признана важность роли HIF-1 α -зависимых эпигенетических механизмов, индуцируемых тяжелыми металлами (Salnikow K. et al., 2008; Nagasawa H., 2011; Brocato J., Costa M., 2013; Eskandani M. et al., 2017). Было также показано, что стимуляция кобальтом отложений белков внеклеточного матрикса, а также индукция регуляторных пептидов VEGF и эритропоэтина связаны с HIF-1 α (Tanaka

T. et al., 2005). По нашему мнению, научная новизна предлагаемого подхода, состоит в том, что впервые было предложено теоретически обоснованное эпигенетическими механизмами контроля экспрессии генов объяснение патогенеза смертельно опасных онкологических заболеваний, индуцированных тяжелыми металлами. При этом, патогенез этих заболеваний не рассматривался, как результат прямого повреждения ДНК. Был разработан подход, основанный на малигнизирующих эффектах тяжелых металлов, обусловленных специфической ковалентной модификацией хроматина, изменяющей экспрессию генов (Salnikow K., Zhitkovich A., 2008; Salnikow K. et al., 2008). Продуктивность такого подхода была подтверждена последующими результатами исследований (Chervona Y, Costa M., 2012; Brocato J., Costa M., 2013).

Результаты исследований *in vitro* на культуре малигнизированных клеток показали, что присутствие в среде тяжелых металлов оказывает существенное влияние на уровни HIF-1 α в клетках, а также на состояние экспрессии генов, идентифицированных, как гены факторов транскрипции, маркеров дифференциации клеток, цитокинов и факторов роста, протеинкиназ, супрессоров опухолей и онкогенов (Bae S. et al., 2012). По данным авторов, им удалось выделить группу генов, чувствительных, в частности, к ионам Co²⁺. Установлено также, что тяжелые металлы, через процессы ацетилирования белков-гистонов, регулирует экспрессию гена внеклеточной супероксид дисмутазы (Nattori S. et al., 2016). С другой стороны, показано, что применение в эксперименте ингибитора деацетилаз гистоновых белков (valproic acid), способствует ослаблению патофизиологических эффектов HIF-1 α (Luo H.-M. et al., 2013; Kim Y.J. et al., 2017).

Наряду с этим, показано, что HIF-1 α может регулировать не только ковалентную модификацию хроматина, но и биосинтез малых некодирующих РНК, способных определять биосинтез белка на уровне транскрипции или трансляции (Kwak J. et al., 2018). Действительно, в литературе имеются данные о том, что HIF могут оказывать влияние на системы метаболизма некодирующих малых РНК (Ho J.J. et al., 2012; Ibrahim A.A. et al., 2017). При этом, в исследованиях *in vitro* установлена связь между присутствием в среде дихлорида кобальта, HIFs протеинами и показателями экспрессии клетками микро РНК (Silakit R. et al., 2018). Приводятся данные о том, что HIF-зависимые механизмы, через систему микро РНК принимают участие в регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов (Kwak J. et al., 2018). Механизмы индукции Co²⁺ процессов воспаления занимают важное место в патогенезе кобальтовой интоксикации, однако роль эпигенетических механизмов, определяющих синтез (в том числе и микро РНК) провоспалительных

факторов белковой природы изучены пока не достаточно (Kumanto M. et al., 2017).

По нашему мнению, в литературе проведен достаточно детальный анализ роли тяжелых металлов в индукции базовых механизмов эпигенетической трансформации систем контроля экспрессии генов. В тоже время, нельзя исключить определенных органоспецифических особенностей их реализации. Например, в почках. При том, что ренальная паренхима является одной из основных мишеней для данной группы ксенобиотиков.

2.5. ЭНДОКРИНОПАТИИ

Течение эндокринопатий связано с тем, что на состояние эпигенетических механизмов может одновременно оказывать существенное влияние несколько факторов. Пример такого комбинированного влияния мы уже рассматривали, анализируя эпигенетические эффекты гипергликемии. Вместе с тем, фактор неадекватной секреции инсулина и изменение чувствительности тканей к гормону не является второстепенным и может участвовать в эпигенетических механизмах регуляции деятельности почки (Shiels P.G. et al., 2017). Авторы цитируемого обзора рассматривают роль инсулина в эпигенетической системе контроля деятельности почек в процессе возрастных изменений функции органа. В этом смысле, представляют интерес сведения о базовых эпигенетических механизмах, способных детерминировать резистентность тканей к регуляторному воздействию инсулина (Seok S. et al., 2018). Сложность точной оценки степени влияния различных факторов (гипергликемия, изменение чувствительности тканей к инсулину, оксидативный стресс и т.д.) течения сахарного диабета второго типа на перестройку экспрессии генов — вполне объективная проблема. Вместе с тем, в литературе имеются данные о том, что собственно резистентность к инсулину может, через регуляцию метилирования гистонов, принимать участие в патофизиологических механизмах нарушении целостности слоя подоцитов, провоцируя усиление альбуминурии и прогрессирование нефропатии (Lizotte F. et al., 2016). Действительно, ранее экспериментально было подтверждено участие инсулина в регуляции экспрессии генов мыши и человека через систему метилирования ДНК (Kuroda A. et al., 2009).

Известно также, что альдостерон через систему метилирования гистонов может непосредственно регулировать экспрессию гена альфа-субъединицы эпителиального натриевого канала дистального отдела нефрона $\alpha ENAC$ (Kone B.C., 2013), а также эндотелина-1 (Welch A.K. et al., 2016). Высказывается мнение, что понимание этих эпигенетических механизмов альдостерона представляет интерес, как в лечении гипертонической болезни, так и в борьбе с избыточным весом (Kawarazaki W., Fujita T., 2016). В качестве потенциального индуктора эпигенетической трансформации гуморальных систем контроля гомеостатических функций почек можно упомянуть гормоны щитовидной железы. В литературе имеются указания на регуляторные эффекты гормонов щитовидной железы, рассматриваемых, как природные ингибиторы ацетилазы белков-гистонов (Re A. et al., 2016). Также установлено, что эпигенетические эффекты тироксина стимуляции деацетилазы гистонов-5 (HDAC5) могут

реализовываться через путь передачи сигнала, сопряженный с интегрином $\alpha\text{v}\beta\text{3}/\text{PKD}/\text{HDAC5}$ (Liu X. et al., 2014). В литературе представлены данные и о том, что в условиях гипofункции щитовидной железы также наблюдается закономерное изменение экспрессии некоторых генов через механизм импринтинга (Hu Z. et al., 2014; Leow M.K., 2016). Следовательно, как гипо- так и гипертиреоз могут рассматриваться в качестве потенциальных индукторов эпигенетической перестройки гуморальных систем контроля деятельности почки. Поскольку широко известен тот факт, что нарушение тиреоидного статуса организма усиливает риск заболевания почек через активацию PAC (Kobori H. et al., 1999).

2.6. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

Воспалительные реакции тканей почки человека в ответ на инфекционные и неинфекционные заболевания, анализируются с учетом их популяционных особенностей с позиций современных взглядов на филогенез выделительной системы и принципы антропогенеза (Chevalier R.L., 2017). В литературе подчеркивается роль эпигенетических механизмов в эволюционных аспектах формирования адаптивных реакций иммунной системы и тканей почки. При этом, особое внимание уделяется механизмам иммунопатологии почки. В связи с этим в ряде публикаций высказывается мнение о том, что у человека эпигенетическая перестройка (метилирование и ацетилирование гистонов) клеток моноцитарного ряда, направленная на регуляцию выработки провоспалительных факторов, может сохраняться и передаваться дочерним клеткам, определяя особенности течения заболевания (Venet F., Monneret G., 2018). По мнению некоторых исследователей, эпигенетические изменения в иммунной системе, вызванные хроническим воспалением и повышенным окислительным стрессом, могут рассматриваться в качестве базового патогенетического механизма патологии почек и могут приводить к необратимым нарушениям ренальной паренхимы (Syed-Ahmed M., Narayanan M., 2019).

Помимо этого, на основе результатов популяционных исследований была проанализирована возможная роль микрофлоры организма человека в эпигенетической перестройке иммунных реакций, связанных с риском заболеваний почек (Yu N. et al., 2015). Дальнейшие исследования показали, что состояние микрофлоры организма может оказывать влияние на риск заболевания почек через эпигенетические механизмы перестройки внутрипочечной РАС (Marques F.Z. et al., 2017). По мнению некоторых авторов, нарушения функции почек могут быть тесно связаны с нарушениями микрофлоры кишечника, поскольку данный показатель оказывает влияние на состояние иммунитета кишечника таким образом, что он больше не может поддерживать физиологический контроль микробиоты (Syed-Ahmed M., Narayanan M., 2019). Авторы цитируемого обзора рассматривают эпигенетическую активацию провоспалительных реакций, возможно, за пределами почечной паренхимы, как мощный индуктор патологических изменений органа. Аналогичную точку зрения высказывают и другие авторы, обращая внимание на тот факт, что эпигенетические механизмы могут выполнять определенную роль в патогенезе прогрессирующей почечной недостаточности на фоне нарушений микрофлоры кишечника (Lu C.C. et al., 2018). Наряду с этим,

привлекают внимание сведения о том, что метаболиты микрофлоры кишечника могут оказывать влияние на состояние внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы. Предполагая наличие патогенетических механизмов активации внутрипочечных систем гуморального контроля гомеостатических функций почек — ренин-ангиотензиновой системы. Показана актуальность эпигенетической индукции РАС и при вирусной инвазии (Chandel N. et al., 2013).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ «НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ АКТИВАЦИИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ»

1. Hu J., Barrett R.D.H. Epigenetics in natural animal populations. *J Evol Biol.* 2017;30(9):1612-1632
doi: 10.1111/jeb.13130
2. Wollenberg Valero K.C., Pathak R., Prajapati I., Bankston S., Thompson A., Usher J., Isokpehi R.D. A candidate multimodal functional genetic network for thermal adaptation. *PeerJ.* 2014;2:e578
doi: 10.7717/peerj.578
3. Wang Y., Liu H., Sun Z. Lamarck rises from his grave: parental environment-induced epigenetic inheritance in model organisms and humans. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2017;92(4):2084-2111
doi: 10.1111/brv.12322
4. Norouzitallab P., Baruah K, Vanrompay D., Bossier P. Can epigenetics translate environmental cues into phenotypes? *Sci Total Environ.* 2019;647:1281-1293
doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.08.063
5. Cheshire W.P. Jr. Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress. *Auton Neurosci.* 2016;196:91-104
doi: 10.1016/j.autneu.2016.01.001
6. Beker B.M., Cervellera C., De Vito A., Musso C.G. Human Physiology in Extreme Heat and Cold. *Int Arch Clin Physiol.* 2018;1:001
7. Franks S.J., Hoffmann A.A. Genetics of climate change adaptation. *Annu Rev Genet.* 2012;46:185-208
doi: 10.1146/annurev-genet-110711-155511
8. Giuliani C., Bacalini M.G., Sazzini M., Pirazzini C., Franceschi C., Garagnani P., Luiselli D. The epigenetic side of human adaptation: hypotheses, evidences and theories. *Ann Hum Biol.* 2015; 42(1): 1–9
doi: 10.3109/03014460.2014.961960

9. Johnson R.J., Stenvinkel P., Jensen T., Lanasa M.A., Roncal C., Song Z., Bankir L., Sánchez-Lozada L.G. Metabolic and Kidney Diseases in the Setting of Climate Change, Water Shortage, and Survival Factors. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(8):2247-2256
doi: 10.1681/ASN.2015121314
10. de Lorenzo A., Liaño F. High temperatures and nephrology: The climate change problem. *Nefrologia.* 2017;37(5):492-500
doi: 10.1016/j.nefro.2016.12.008
11. Permenter M.G., McDyre B.C., Ippolito D.L., Stallings J.D. Alterations in tissue microRNA after heat stress in the conscious rat: potential biomarkers of organ-specific injury. *BMC Genomics.* 2019;20(1):141
doi: 10.1186/s12864-019-5515-6
12. Poonit N.D., Zhang Y.C., Ye C.Y., Cai H.L., Yu C.Y., Li T., Cai X.H. Chronic intermittent hypoxia exposure induces kidney injury in growing rats. *Sleep Breath.* 2018;22(2):453-461
doi: 10.1007/s11325-017-1587-1
13. Clarke N.E., Turner A.J. Angiotensin-Converting Enzyme 2: The first Decade. *International Journal of Hypertension.* 2012; 2012: 307315 Article ID 07315
doi: 10.1155/2012/307315
14. Perez-Perri J.I., Acevedo J.M., Wappner P. Epigenetics: New Questions on the Response to Hypoxia. *Int J Mol Sci.* 2011; 12(7): 4705–4721
doi: 10.3390/ijms12074705
15. Shoji K., Tanaka T., Nangaku M. Role of hypoxia in progressive chronic kidney disease and implications for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(2):161-168
doi: 10.1097/01.mnh.0000441049.98664.6c
16. Nangaku M., Hirakawa Y., Mimura I. et al. Epigenetic Changes in the Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Transition. *Nephron.* 2017;137:256–259 doi.org/10.1159/000476078
17. Chou Y.H., Huang T.M., Chu T.S. Novel insights into acute kidney injury-chronic kidney disease continuum and the role of renin-angiotensin system. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(9):652-659
doi: 10.1016/j.jfma.2017.04.026

- 18.Xie G., Liu Y., Yao Q. et al. Hypoxia-induced angiotensin II by the lactate-chymase-dependent mechanism mediates radioresistance of hypoxic tumor cells. *Sci Rep.* 2017; 7: 42396.
doi: 10.1038/srep42396
- 19.Lin C.-L., Lee P.-H., Hsu Y.-C. et al. MicroRNA-29a Promotion of Nephric Acetylation Ameliorates Hyperglycemia-Induced Podocyte Dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(8):1698–1709
doi: 10.1681/ASN.2013050527
- 20.Lu Z., Liu N., Wang F. Epigenetic Regulations in Diabetic Nephropathy. *J. Diabetes Res.* 2017; 2017: 780505
doi: 10.1155/2017/7805058
- 21.Dounousi E., Duni A., Leivaditis K. et al. Improvements in the Management of Diabetic Nephropathy. *Rev Diabet Stud.* 2015; 12(1-2): 119–133
doi: 10.1900/RDS.2015.12.119
- 22.Schmidt Dellamea B., Bauermann Leitão C., Friedman R., Canani L.H. Nitric oxide system and diabetic nephropathy. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014; 6: 17
doi: 10.1186/1758-5996-6-17
- 23.Ruiz-Hernandez A., Kuo C.-C., Rentero-Garrido P. et al. Environmental chemicals and DNA methylation in adults: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Clin Epigenetics.* 2015; 7(1): 55
doi: 10.1186/s13148-015-0055-7
- 24.Kuo C.-C., Moon K., Thayer K.A., Navas-Acien A. Environmental Chemicals and Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review of the Epidemiologic Evidence. *Curr Diab Rep.* 2013; 13(6): 831–849
doi: 10.1007/s11892-013-0432-6
- 25.Salnikow K., Su W., Blagosklonny M.V., Costa M. Carcinogenic metals induce hypoxia-inducible factor-stimulated transcription by reactive oxygen species-independent mechanism. *Cancer Res.* 2000;60(13):3375-3378
PMID: 10910041

26. Tanaka T., Kojima I., Ohse T, Ingelfinger J.R., Adler S., Fujita T., Nangaku M. Cobalt promotes angiogenesis via hypoxia-inducible factor and protects tubulointerstitium in the remnant kidney model. *Lab Invest.* 2005;85(10):1292-1307
doi:10.1038/labinvest.3700328
27. Shrivastava K., Ram M.S., Bansal A., Singh S.S., Ilavazhagan G. Cobalt supplementation promotes hypoxic tolerance and facilitates acclimatization to hypobaric hypoxia in rat brain. *High Alt Med Biol.* 2008;9(1):63-75
doi: 10.1089/ham.2008.1046
28. Chai Y.C., Mendes L.F., van Gastel N., Carmeliet G., Luyten F.P. Fine-tuning pro-angiogenic effects of cobalt for simultaneous enhancement of vascular endothelial growth factor secretion and implant neovascularization. *Acta Biomater.* 2018;72:447-460
doi: 10.1016/j.actbio.2018.03.048
29. Karaczyn A., Ivanov S., Reynolds M., Zhitkovich A., Kasprzak K.S., Salnikow K. Ascorbate depletion mediates up-regulation of hypoxia-associated proteins by cell density and nickel. *J Cell Biochem.* 2006;97(5):1025-1035
doi:10.1002/jcb.20705
30. Yuan Y., Hilliard G., Ferguson T., Millhorn D.E. Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor- α and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor- α . *J Biol Chem.* 2003;278(18):15911-15916
doi:10.1074/jbc.M300463200
31. Stenger C., Naves T., Verdier M., Ratinaud M.H. The cell death response to the ROS inducer, cobalt chloride, in neuroblastoma cell lines according to p53 status. *Int J Oncol.* 2011;39(3):601-609
doi:10.3892/ijo.2011.1083
32. Chimeh U., Zimmerman M.A., Gilyazova N., Li P.A. B355252, A Novel Small Molecule, Confers Neuroprotection Against Cobalt Chloride Toxicity In Mouse Hippocampal Cells Through Altering Mitochondrial Dynamics And Limiting Autophagy Induction. *Int J Med Sci.* 2018;15(12):1384-1396
doi:10.7150/ijms.24702

33. Shrivastava K., Ram M.S., Bansal A., Singh S.S., Ilavazhagan G. Cobalt supplementation promotes hypoxic tolerance and facilitates acclimatization to hypobaric hypoxia in rat brain. *High Alt Med Biol.* 2008;9(1):63-75
doi: 10.1089/ham.2008.1046
34. Jeon E.S., Shin J.H., Hwang S.J., Moon G.J., Bang O.Y., Kim H.H. Cobalt chloride induces neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells through upregulation of microRNA-124a. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;444(4):581-587
doi: 10.1016/j.bbrc.2014.01.114
35. Chen Y., Zhao Q., Yang X., Yu X., Yu D., Zhao W.. Effects of cobalt chloride on the stem cell marker expression and osteogenic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Cell Stress Chaperones.* 2019
doi: 10.1007/s12192-019-00981-5
36. Matsumoto M., Makino Y., Tanaka T., Tanaka H., Ishizaka N., Noiri E., Fujita T., Nangaku M. Induction of Renoprotective Gene Expression by Cobalt Ameliorates Ischemic Injury of the Kidney in Rats. *J Am Soc Nephrol* 14: 1825–1832, 2003
PMID:12819242
37. Tanaka T., Kojima I., Ohse T., Ingelfinger J.R., Adler S., Fujita T., Nangaku M. Cobalt promotes angiogenesis via hypoxia-inducible factor and protects tubulointerstitium in the remnant kidney model. *Laboratory Investigation.* 2005;85: 1292–1307
doi:10.1038/labinvest.3700328
38. Tan L., Lai X., Zhang M., Zeng T., Liu Y., Deng X., Qiu M., Li J., Zhou G., Yu M., Geng X., Hu J., Li A. A stimuli-responsive drug release nanoplatform for kidney-specific anti-fibrosis treatment. *Biomater Sci.* 2019;7(4):1554-1564
doi: 10.1039/c8bm01297k
39. Nagasawa H. Pathophysiological response to hypoxia - from the molecular mechanisms of malady to drug discovery: drug discovery for targeting the tumor microenvironment. *J Pharmacol Sci.* 2011;115(4):446-452
PMID: 21422725
40. Eskandani M., Vandghanooni S., Barar J., Nazemiyeh H., Omidi Y. Cell physiology regulation by hypoxia inducible factor-1: Targeting oxygen-related nanomachineries of hypoxic cells. *Int J Biol Macromol.* 2017;99:46-62
doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.10.113

41. Czarnek K., Terpiłowska S., Siwicki A.K. Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(2):236-242
doi:10.5114/ceji.2015.52837
42. Lawrence H., Deehan D.J., Holland J.P., Anjum S.A., Mawdesley A.E., Kirby J.A., Tyson-Capper A.J. Cobalt ions recruit inflammatory cells *in vitro* through human Toll-like receptor 4. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;7:374-378
doi: 10.1016/j.bbrep.2016.07.003
43. Anjum S.A., Lawrence H., Holland J.P., Kirby J.A., Deehan D.J., Tyson-Capper A.J. Effect of cobalt-mediated Toll-like receptor 4 activation on inflammatory responses in endothelial cells. *Oncotarget.* 2016;7(47):76471-76478
doi: 10.18632/oncotarget.13260
44. Shweta, Mishra K.P., Chanda S., Singh S.B., Ganju L. A comparative immunological analysis of CoCl₂ treated cells with *in vitro* hypoxic exposure. *Biometals.* 2015;28(1):175-185
doi: 10.1007/s10534-014-9813-9
45. Liang Y., Zhen X., Wang K., Ma J. Folic acid attenuates cobalt chloride-induced PGE₂ production in HUVECs via the NO/HIF-1 α /COX-2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;490(2):567-573
doi:10.1016/j.bbrc.2017.06.079
46. Kumanto M., Paukkeri E.-L., Nieminen R., Moilanen E. Cobalt(II) Chloride Modifies the Phenotype of Macrophage Activation. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology,* 2017;121:98–105
doi: 10.1111/bcpt.12773
47. Friso S., Carvajal C.A., Fardella C.E., Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. *Transl Res.* 2015;165(1):154-165
doi: 10.1016/j.trsl.2014.06.007
48. Wise I.A., Charchar F.J. Epigenetic Modifications in Essential Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(4): 451
doi: 10.3390/ijms17040451

49. Shiels P.G., McGuinness D., Eriksson M. et al. The role of epigenetics in renal ageing. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(8):471-482
doi: 10.1038/nrneph.2017.78
50. Seok S., Kim Y.C., Byun S., Choi S., Xiao Z., Iwamori N., Zhang Y., Wang C., Ma J., Ge K., Kemper B., Kemper J.K. Fasting-induced JMJD3 histone demethylase epigenetically activates mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J Clin Invest.* 2018;128(7):3144-3159
doi: 10.1172/JCI97736
51. Lizotte F., Denhez B., Guay A., Gévry N., Côté A.M., Geraldès P. Persistent Insulin Resistance in Podocytes Caused by Epigenetic Changes of SHP-1 in Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(12):3705-3717
doi:10.2337/db16-0254
52. Kuroda A., Rauch T.A., Todorov I. et al. Insulin Gene Expression Is Regulated by DNA Methylation. *PLoS One.* 2009; 4(9): e6953
doi: 10.1371/journal.pone.0006953
53. Kone B.C. Epigenetics and the Control of the Collecting Duct Epithelial Sodium Channel. *Semin Nephrol.* 2013; 33(4): 383–391
doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.05.010
54. Welch A.K., Jeanette Lynch I., Gumz M.L. et al. Aldosterone alters the chromatin structure of the murine endothelin-1 gene. *Life Sci.* 2016;159:121-126
doi: 10.1016/j.lfs.2016.01.019
55. Kawarazaki W., Fujita T. The Role of Aldosterone in Obesity-Related Hypertension. *Am J Hypertens.* 2016; 29(4): 415–423
doi: 10.1093/ajh/hpw003
56. Hu Z., Zhuo X., Shi Y. et al. Iodine deficiency up-regulates monocarboxylate transporter 8 expression of mouse thyroid gland. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(23):4071-4076
57. Leow M.K. A Review of the Phenomenon of Hysteresis in the Hypothalamus–Pituitary–Thyroid Axis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016; 7: 64
doi: 10.3389/fendo.2016.00064

- 58.Kobori H., Ichihara A., Miyashita Y. et al. Local renin-angiotensin system contributes to hyperthyroidism-induced cardiac hypertrophy. *J Endocrinol.* 1999;160(1):43-47
- 59.Chevalier R.L. Evolutionary Nephrology. *Kidney Int Rep.* 2017; 2(3): 302–317
doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.012
- 60.Venet F., Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(2):121-137
doi: 10.1038/nrneph.2017.165
- 61.Syed-Ahmed M., Narayanan M. Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(1):8-15
doi: 10.1053/j.ackd.2019.01.004
- 62.Uy N., Graf L., Lemley K., Kaskel F. Effects of Gluten-Free, Dairy-Free Diet on Childhood Nephrotic Syndrome and Gut Microbiota. *Pediatr Res.* 2015; 77(1-2): 252–255
doi: 10.1038/pr.2014.159
- 63.Marques F.Z., Nelson E., Chu P.Y. et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation.* 2017;135(10):964-977
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545
- 64.Lu C.C., Ma K.L., Ruan X.Z., Liu B.C. Intestinal dysbiosis activates renal renin-angiotensin system contributing to incipient diabetic nephropathy. *Int J Med Sci.* 2018;15(8):816-822
doi: 10.7150/ijms.25543
- 65.Chandel N., Husain M., Goel H. et al. VDR hypermethylation and HIV-induced T cell loss. *J Leukoc Biol.* 2013; 93(4): 623–631
doi: 10.1189/jlb.0812383

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ ВНУТРИОРГАННОЙ ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК. ИХ МЕСТО И РОЛЬ В ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕНАЛЬНОЙ ПАРЕНХИМЫ

Обсуждая физиологические и патофизиологические аспекты эпигенетического контроля экспрессии генов клеток ренальной паренхимы, необходимо учитывать, что почки обладают автономной системой продукции тканевых гормонов, с одной стороны, принимающих участие в системе ауторегуляции гомеостатических функций и внутриорганного кровотока. С другой стороны, способных индуцировать эпигенетическую трансформацию экспрессии регуляторных и транспортных белков в интересах системного контроля гомеостаза. Вместе с тем, данным эпигенетическим системам контроля экспрессии генов отводится важная патофизиологическая роль в индукции патогенеза почечной недостаточности. Следовательно, еще одним объектом исследований молекулярной биологии и генетики в изучении патогенеза заболеваний почек являются принципиально новые фармакологические методы сдерживания прогрессирования почечной недостаточности.

3.1. РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА (РАС)

Для того чтобы более полно охарактеризовать результаты эпигенетической перестройки локальной внутрипочечной РАС для функции почек, мы позволим себе кратко упомянуть широко известную схему функционирования внутрипочечной РАС. Согласно существующим представлениям, утвердившимся в мировой литературе, в почке основным местом синтеза ренина являются специализированные клетки ЮГА. Субстрат ренина – ангиотензиноген, синтезируется в печени. Основные регуляторные эффекты ангиотензина-II, образующегося в результате поступательной конверсии ангиотензиногена в ангиотензин-I при участии ренина, а затем и в ангиотензин-II при участии ангиотензин-превращающего фермента-1 (АПФ-1), сосредоточены на уровне проксимального сегмента нефрона и кровеносных сосудов почки, главным образом, через АТ1-популяцию рецепторов. Благодаря этим эффектам ангиотензин-II осуществляет контроль кровяного давления, волемического гомеостаза, параметров ионного и кислотно-основного гомеостаза организма, а также принимает участие в ауторегуляции почечного кровотока. Некоторые авторы не исключают, что в норме ангиотензиноген может в небольших количествах синтезироваться нефроцитами проксимального отдела нефрона (Kobori H. et al., 2013). Вместе с тем, результаты экспериментальных исследований указывают, что главным источником ангиотензиногена в норме является печень (Matsusaka T. et al., 2012).

Помимо АПФ-1, в почке достаточно высокие уровни активности АПФ-2, отвечающего за образование ангиотензина-1-7, отвечающего за механизмы отрицательной обратной связи к ангиотензину-II, хотя, строго говоря, ангиотензин-1-7 антагонистом октапептида не является.

В указанной схеме преобразования ангиотензиногена в ангиотензин-II регуляторным ферментом является ренин. При этом, более ранние источники литературы указывали роль процесса ацетилирования гистонов в контроле прогрессирования заболеваний почек, сердца, легких (Bush E.W., McKinsey T.A., 2010). В обсуждении роли преобразований экспрессии компонентов ренин-ангиотензиновой системы почки в процессах патогенеза почечной недостаточности, высказывается мысль о том, что индукцию экспрессии ренина/проренина в канальцевом эпителии следует рассматривать в качестве одного из ключевых событий (Prieto M.C. et al., 2013). Рассматривается роль усиления экспрессии ренина в канальцевом отделе нефрона в патогенезе фиброза почки и гипертонической болезни (Prieto M.C. et al., 2013; Gonzalez A.A., Prieto M.C., 2015). В литературе анализируются возможные молекулярные

механизмы индукции экспрессии гена ренина в почках, включая механизмы экспансии ренин-секретирующих клеток за пределы юкстагломерулярного аппарата (Sequeira Lopez M.L., Gomez R.A., 2010; Kurtz A., 2012). В настоящее время экспансия экспрессии гена ренина (за счет рекрутирования новых, ранее не синтезировавших ренин клеток) рассматривается, как результат, в основном, деятельности эпигенетических механизмов (Gomez R.A., 2017). С другой стороны, эпигенетические системы контроля экспрессии гена ренина сохраняют свою актуальность не только для тканей почки, но и для процессов кроветворения, иммунокомпетентных клеток и т. д. (Gomez R.A., Sequeira-Lopez M.L.S., 2018).

Необходимо отметить, что, по мнению ряда авторов, ангиотензин-II следует рассматривать в качестве одного из основных факторов, способствующих прогрессированию почечной недостаточности, через нарушение внутриорганной гемодинамики, стимуляцию фиброза органа, активацию провоспалительных факторов, ограничение клеточного цикла канальцевого эпителия и нарушение обменных процессов в нефроцитах (Kobori H. et al., 2013). Указывается, что по мере прогрессирования почечной недостаточности концентрации ангиотензина-II в тканях почки могут существенно повышаться, на фоне незначительных изменений уровня октапептида в системном кровотоке (Matsusaka T. et al., 2012; Kobori H. et al., 2013). Привлекает внимание тот факт, что существенному увеличению внутрирениальной продукции ангиотензина-II, на фоне прогрессирования почечной недостаточности, сопутствует отчетливый прирост биосинтеза белков-компонентов РАС: ангиотензиногена, проренина, АПФ-1 и АТ1-рецепторов ангиотензина-II (основной популяции рецепторов, отвечающих за большинство физиологических и патофизиологических эффектов ангиотензина-II), не только в проксимальных нефроцитах, но и в атипичных очагах активности РАС - эпителии дистальных отделов нефрона (Kobori H. et al., 2013). Авторы цитируемой публикации детально не обсуждают возможную роль эпигенетических механизмов в перестройке внутрипочечной РАС по мере нарастания патологических изменений рениальной паренхимы. Тем не менее, сама логика излагаемых фактов подводит к этому вопросу. Постараемся выяснить, насколько обосновано такое предположение.

Действительно, дальнейшие исследования показали, что экспрессия компонентов РАС может регулироваться эпигенетическими механизмами на разных этапах онтогенеза (Tain Y.-L. et al., 2017; Tain Y.L., Hsu C.N., 2017, Witasp A. et al., 2017). При этом, эпигенетическая модуляция экспрессии компонентов РАС рассматривается, в качестве одного из ведущих патогенетических механизмов целого ряда опасных

заболеваний (Tain Y.-L. et al., 2017). В частности, показано, что эпигенетические изменения критически важны для понимания перехода острой почечной недостаточности в хроническую форму (Rodríguez-Romo R. et al., 2015).

В литературе мы встречаем данные о том, что в условиях экспериментальной модели фетального программирования подтверждено участие эпигенетических факторов в регуляции уровней экспрессии АТ1 рецепторов ангиотензина-II (Bogdarina I. et al., 2007; Wu L. et al., 2016).

Важным является тот факт, что эпигенетические механизмы, усиливая синтез компонентов РАС, создают условия для активации внутриклеточных (аутокринных) эффектов ангиотензина-II, что, по мнению некоторых авторов, является базовым патогенетическим механизмом РАС-зависимых повреждений тканей почек и сердца (De Mello W.C., 2015). В качестве иллюстрации к высказанному мнению можно привести данные о том, что ацетилирование гистонов 3 (H3Ac), а также их триметилирование (H3K4me3) и диметилирование (H3K9me2) может способствовать высвобождению промотора гена АПФ-1 в почечной паренхиме, обеспечивая биосинтез фермента (Liang M. et al., 2013). С одной стороны, в соответствии с классическим представлением о деятельности РАС, АПФ-1 в нашем организме присутствует в избытке и не является лимитирующим фактором в процессах образования ангиотензина-II. Но если оценивать упомянутый факт с позиций формирования полноценно функционирующей внутриклеточной РАС, то он приобретает совершенно иное значение (Abadir P.M. et al., 2012; Ellis B. et al., 2012). Действительно, по данным литературы, повышение экспрессии в тканях почки гена АПФ-1 является маркером неблагоприятного течения диабетической нефропатии (Thomas M.C., 2016).

В дополнение к сказанному, можно привести сообщение группы исследователей, выявивших в условиях диабетической нефропатии усиление внутриклеточной продукции ангиотензиногена в проксимальных нефроцитах, обусловленное ацетилированием (H3K9) и триметилированием (H3K4me3) белка гистона-3 (Marumo T. et al., 2015). По мнению авторов, выявленный эффект может в равной степени свидетельствовать, как о повышении функциональной нагрузки на данный сегмент нефрона, так и о включении патофизиологических механизмов, индуцирующих повреждение данной популяции клеток канальцевого эпителия. Мнение о том, что повышение экспрессии ангиотензиногена в проксимальных нефроцитах может рассматриваться в качестве маркера прогрессирования почечной недостаточности, высказывают и другие авторы (O'Leary R. et al., 2016; Bourgeois C.T. et al., 2017). Патофизиологические и эпигенетические механизмы этого феномена

требуют более глубокого исследования. Однако, установлено, что на процессы эпигенетического контроля синтеза ангиотензиногена проксимальными нефроцитами могут оказывать влияние такие факторы, как интерферон-гамма (Satou R. et al., 2013), IL-6 (O'Leary R. et al., 2016) и половые стероидные гормоны (Bourgeois C.T. et al., 2017).

Наряду с этим, ангиотензин-II также обладает способностью модулировать состояние экспрессии белков в тканях почки, стимулируя повышение экспрессии AT1 рецепторов и трансформирующего фактора роста-бета1, на фоне угнетения АПФ-2 (Macconi D. et al., 2014).

Эпигенетические механизмы, инициируемые на стадии острой почечной недостаточности, могут рассматриваться в качестве фактора, создающего предпосылки прогрессирования почечной недостаточности, формируя неблагоприятный прогноз течения заболевания (Beckerman P. et al., 2014; Tang J., Zhuang S., 2015; Lee-Son K., Jetton J.G., 2016).

В контексте обсуждаемой темы уместно напомнить, что фармакологические ингибиторы РАС (ингибиторы АПФ-1, антагонисты AT1 рецепторов и ингибиторы ренина) довольно широко и успешно применяются, в том числе, при решении проблемы сдерживания прогрессирующей почечной недостаточности. Применение данной группы препаратов способствует ослаблению протеинурии, предотвращает поражение канальцевого эпителия, содействует ограничению воспаления и фиброза почки (Macconi D. et al., 2014). Поэтому, вполне логичным является вопрос о возможном участии блокаторов РАС в нормализации изменений, индуцированных эпигенетической перестройкой хроматина. Установлено, что в условиях острой почечной недостаточности токсического генеза, ренопротекторные свойства антагониста AT1 рецепторов (лозартана) обусловлены сдерживанием, в том числе, эпигенетических механизмов, индуцирующих десквамацию подоцитов и усиление протеинурии (Hayashi K. et al., 2015). В частности, авторами выявлено, что лозартан влияет на состояние метилирования промотора гена белка нефрина. По некоторым данным, в условиях экспериментальной модели диабетической нефропатии, лозартан может оказывать умеренный благоприятный эффект на состояние эпигенетических механизмов в тканях почки крыс (Reddy M.A. et al., 2013). В дальнейшем, в условиях ранее примененной экспериментальной модели, авторы показали, что лозартан эффективно блокирует эпигенетические механизмы (через регуляцию процессов ацетилирования H3K9/14Ac) экспрессии генов, ответственных за стимуляцию синтеза ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и моноцитарного хемоаттрактанта протеина-1 (MCP-1), являющихся важными медиаторами повреждения тканей почек (Reddy M.A. et al., 2014). На основании полученных данных авторы цитируемой публикации делают

вывод о том, что наиболее эффективная фармакологическая терапия почечной недостаточности должна базироваться на комбинированном применении ингибиторов РАС и специфических модуляторов эпигенетических механизмов. Аналогичную точку зрения высказываются и другие авторы, предполагая, что к наиболее благоприятным терапевтическим результатам может привести сочетанное назначение нефрологическим пациентам ингибитора АПФ-1 и ингибитора деацетилазы гистонов (HDACI) (Zhong Y. et al., 2013). Признавая эффективность лозартана в ограничении метилирования гистонов Harshman L.A. и Zepeda-Orozco D. (2016) видят перспективность клинического использования в нефрологической практике препаратов, относящихся к группе ингибиторов HDACI. Наряду с этим, высказывается мнение о роли микро-РНК в эпигенетических механизмах активации локальной РАС почек при хронической почечной недостаточности (Witasp A. et al., 2017).

В литературе высказывается мнение о том, что изучение эпигенетических механизмов функционирования внутриклеточной РАС является фундаментальным направлением современной медицинской науки, призванное решать наиболее актуальные практические задачи в области нефрологии и заболеваний сердечно-сосудистой системы (De Mello W.C., 2017).

Таким образом, проведенный анализ данных литературы показал, что эпигенетические аспекты перестройки внутрипочечной (внутриорганной) РАС принципиально важны для понимания патофизиологических механизмов нарушения деятельности почек, сопряженных с усилением внутриклеточной продукции ангиотензина-II. Во-первых, эпигенетическая модификация хроматинового комплекса приводит к появлению новых атипичных очагов интенсивной продукции ангиотензина-II в канальцевом эпителии проксимального и дистального отдела нефрона. Во-вторых, самодостаточная (содержащая все основные компоненты) внутриклеточная РАС канальцевого эпителия переключается на аутокринный и паракринный механизмы, с одной стороны, ослабляет свою роль в физиологической регуляции гомеостатических функций почек. С другой стороны, активация внутриклеточной РАС все более нацелена на патофизиологические механизмы усиления повреждения ткани через нарушения энергетического обмена клетки (De Mello W.C., 2017). Кроме того, активируемые эпигенетическими механизмами гены белков-компонентов РАС, через повышение продукции ангиотензина-II, запускают новый виток каскадного усиления ковалентной модификации хроматина, где в качестве индуктора эпигенетических преобразований, напрямую или опосредовано выступает сам ангиотензин-II. Об этом убедительно

свидетельствует эффективность применения блокаторов РАС в отношении эпигенетической трансформации хроматина клеток почки. В-третьих, в доступной нам литературе имеются единичные косвенные данные, позволяющие судить о том, насколько эффективно проникают внутрь клеток (в том числе в эпителий канальца) фармакологические ингибиторы РАС (Foster D.R. et al., 2009). При том, что существует очевидная потенциальная возможность с помощью ингибиторов РАС оказывать влияние на внутриклеточные эффекты ангиотензина-II, нацеленные на регуляцию экспрессии генов (da Silva Novaes A. et al., 2018). При этом мы можем только предполагать характер возможного терапевтического действия селективных ингибиторов на внутриклеточную РАС. В-четвертых, данное направление исследований способствует разработке принципиально новых фармакологических препаратов, способствующих более эффективному решению практических задач не только в нефрологии, но и в борьбе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и в области онкологии.

3.2. МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ.

Анализ фармакологических способов контроля метаболизма минералокортикоидов вовлечен в довольно широкий круг задач, далеко выходящий за пределы изучения патогенеза почечной недостаточности (Zhang D. et al., 2009; Welch A.K. et al., 2016; Bavishi C. et al., 2016; Kawarazaki W., Fujita T., 2016; Azzam Z.S. et al., 2017). Однако, роль альдостерона в патогенезе заболеваний почек, по-прежнему занимает одно из центральных мест (Currie G. et al., 2016).

Строго говоря, альдостерон синтезируется вне почки. Тем не менее, мы посчитали возможным рассмотреть эпигенетические эффекты, связанных с его метаболизмом в контексте анализируемого вопроса, поскольку его физиологические, патофизиологические и фармакологические аспекты тесно связаны с функционированием локальной РАС коры надпочечников и внутрипочечной РАС (Feraille E., Dizin E., 2016; Kawarazaki W., Fujita T., 2016; Nehme A., Zibara K., 2017). Возможно, такое объединение может иметь и более обоснованные аргументы, однако, данный вопрос требует дополнительного изучения (De Mello W.C., 2017). Тем не менее, уже известные факты, широко применяемые в практической медицине (Bavishi C. et al., 2016; Currie G. et al., 2016), дают нам право дополнить выше изложенные аргументы сведениями о роли эпигенетических механизмов в патофизиологии альдостерона и РААС.

Позволим себе еще одно краткое замечание. В процессе филогенеза появление у амниот минералокортикоидов произошло относительно недавно – в связи с выходом позвоночных животных на сушу. В то время, как у низших позвоночных (анамний) функцию минералокортикоидов выполнял кортизол (Dolomatov S.I. et al., 2012). Вероятно, поэтому мы наблюдаем интерференцию эффектов альдостерона и глюкокортикоидов на процессы реабсорбции натрия в дистальном отделе нефрона человека (Feraille E., Dizin E., 2016; Nehme A., Zibara K., 2017). В данном случае упоминание о минералокортикоидной функции глюкокортикоидов следует рассматривать, как попытку более полно оценить обсуждаемые процессы.

Возможно, рассмотрение регуляторных эффектов альдостерона, необходимо начать с того, что наиболее важными стимулами интенсивности его секреции в коре надпочечников являются: повышение содержания ионов калия во внеклеточной (внутрисосудистой) жидкости и ангиотензина-II, образующийся в локальной (внутриорганный) РАС надпочечников и почек (Feraille E., Dizin E., 2016; Kawarazaki W., Fujita T., 2016; Nehme A., Zibara K., 2017). Поскольку стимулирующее действие ангиотензина-II на уровень секреции альдостерона реализуется через АТ1-

популяцию рецепторов, уместно напомнить, что ранее была установлена роль эпигенетических механизмов в управлении экспрессией АТ1 рецепторов, в том числе и в корковом веществе надпочечников (Bogdarina I. et al., 2007; Liang M. et al., 2013).

Кроме того, показано, что механизмы фетального программирования, обусловленные даже непродолжительным повышением кортизола в крови матери могут усиливать экспрессию их рецепторов у плода (Liang M. et al., 2013; Tain Y.L., Hsu C.N., 2017). По мнению авторов цитируемых публикаций, такой механизм может способствовать неадекватной стимуляции реабсорбции натрия в зрелом возрасте, приводя к системным нарушениям параметров гемодинамики. Кроме того, авторы отмечают, что активация реабсорбции натрия в дистальном отделе нефрона может осуществляться и за счет триметилирования of H3K36, сопровождающегося подавлением экспрессии гена 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы-2, отвечающей за метаболический клиренс глюкокортикоидов. Необходимо подчеркнуть, что патофизиологические механизмы альдостерона в почках непосредственно сопряжены со стимуляцией фиброгенеза в тканях органа, повреждением подоцитов и нарастанием протеинурии (Kawarazaki W., Fujita T., 2016).

В современной литературе мы наблюдаем повышение интереса к эпигенетическим механизмам перестройки работы почки, связанных с изменением экспрессии транспортных систем натрия, калия и хлора в различных сегментах нефрона (Tain Y.L., Hsu C.N., 2017). Одно из центральных мест этого направления исследований прочно занимает эпителиальный натриевый канал (ENaC) дистального отдела нефрона (Duarte J.D. et al., 2012; Kone B.C., 2013; Yu Z. et al., 2013). В цитируемых источниках сообщается, что альдостерон стимулирует транскрипцию гена белка альфа-субъединицы EnaC (α ENaC) через активацию фермента глюкокортикоид-индуцируемую киназу-1, подавляющую активность Dot1a (метилтрансферазу белков-гистонов H3K79), транскрипционного фактора Af9 и гистоновой деацетилазы Sirt1, изменяя активность комплекса Dot1/Af9.

Кроме того, в литературе имеются данные о том, что индуцированная альдостероном модификация хроматина может способствовать усилению экспрессии гена эндотелина-1 в соединительных трубочках внутренней медуллы (Welch A.K. et al., 2016).

Поскольку рецепторам минералокортикоидов отводится важная роль в реализации эпигенетических эффектов альдостерона, могут представлять интерес данные о том, какова роль данной популяции рецепторов в регуляции экспрессии генов, чувствительных к влиянию альдостерона (Ueda K. et al., 2014).

Привлекают внимание сообщения о том, что эпигенетические изменения в системе РААС могут принципиально нарушать механизмы стимуляции секреции альдостерона в корковом веществе надпочечников, ослабляя регуляторную роль внутриорганной РАС почек и надпочечников, выводя на первые позиции совершенно иные факторы (например, лептин), непосредственно не связанные с функциональным состоянием почек и не привязанные к параметрам водно-солевого обмена (Kawarazaki W., Fujita T., 2016).

Таким образом, проведенный анализ данных литературы показал, что эпигенетические механизмы перестройки метаболизма альдостерона являются важным фактором в патогенезе ренальных дисфункций и патологических нарушений системной гемодинамики. Установлено, что эпигенетические механизмы затрагивают: систему регуляции метаболизма половых стероидов; контролирующих экспрессию транспортных белков дистального отдела нефрона; секрецию физиологически активных пептидов в канальцевом отделе нефрона. Кроме того, есть основания предполагать, что процессы регулирования секреции альдостерона также могут подвергаться эпигенетическим изменениям, приводя к неадекватной стимуляции продукции гормона. Возможно, совокупность выявленных закономерностей позволяет некоторым авторам утверждать, что вызванная эпигенетической перестройкой хроматина неограниченная активация РААС и взаимное усиление патофизиологических эффектов ангиотензина-II и альдостерона является одним из базовых патогенетических механизмов хронических заболеваний почек и органов сердечно-сосудистой системы (De Mello W.C., 2017).

3.3. ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА-бета1

Согласно данным литературы, трансформирующий фактор роста-бета1 (ТФР-бета1) принадлежит к суперсемейству цитокинов, в состав которых, помимо ТФР-бета, входит большое количество белков, например, ВМР, в норме имеющих важное значение для цитодифференцировки тканей и процессов заживления ран (Shi M. et al., 2011). В стимуляции внутрирениального синтеза ТФР-бета1 важную роль играет ангиотензин-II через АТ1 популяцию рецепторов (Reddy M.A. et al., 2014). Между тем, авторы цитируемого источника отмечают, что антагонисты АТ1 рецепторов и блокаторы АПФ-1 оказывают умеренное благоприятное воздействие на процессы фиброза органа при хронической почечной недостаточности, поскольку существуют РАС-независимые пути индукции ТФР-бета1. Известно, что ТФР-бета1 и ТФР-бета3 является ключевым фактором стимуляции фиброгенеза ткани почки в условиях хронической почечной недостаточности (Wing M.R. et al., 2013). Обнаружено, что патологические нарушения почек в условиях экспериментальных моделей острой почечной недостаточности сопровождаются достаточно быстрым приростом продукции ТФР-бета1 в тканях почки, в том числе, благодаря активации эпигенетических механизмов (Zager R.A. et al., 2011), нарушая нормальное течение репаративных процессов в почке (Bonventre J.V., Yang L., 2011). В экспериментальных условиях острой почечной недостаточности *in vivo* и в моделировании острого токсического воздействия на культивируемые проксимальные нефроциты было установлено, что стимуляция метилирования H3 (H3K4me3) предшествует резкому повышению уровня мРНК ТФР-бета1 в ткани (Zager R.A., Johnson A.C.M., 2010). Результаты экспериментальных исследований подтверждают, что эпигенетическая активация гена ТФР-бета1 происходит в условиях острой почечной недостаточности, способствуя хронизации заболеваний почек (Sun G. et al., 2014).

Поскольку ТФР-бета1 может участвовать в метастазировании злокачественных опухолей, является одним из основных индукторов фиброза почек, печени, легких, кожи, проблеме клинического применения анти-ТФР-бета терапии, основанной, в том числе, на эпигенетических механизмах, уделяется значительное внимание, как наиболее перспективному направлению в лечении целого ряда опасных заболеваний (Zeisberg M., Zeisberg E.M., 2015). В частности, анализируется эффективность различных способов подавления патогенетических ТФР-бета1-зависимых механизмов через селективное ингибирование популяции II-типа рецепторов цитокина (Doi S. et al., 2011), применение антисывороток ТФР-бета1 протеина (Zeisberg M., Zeisberg E.M., 2015),

использование селективных блокаторов активности деацетилаз гистоновых белков (HDAC) (Guo W. et al., 2009). Хотя, по мнению некоторых авторов, в качестве основной мишени специфических блокаторов деацетилаз гистонов следует рассматривать фермент HDAC класса I, которая, возможно, критически важна для стимуляции TФP-бета1-зависимого фиброза почек (Liu N. et al., 2013). Также, некоторыми авторами высказывается мнение о целесообразности фармакологической коррекции баланса активности ферментов ацетилтрансфераз гистонов (HATs) и ферментов деацетилаз гистонов (HDACs) (Yuan H. et al., 2013). Необходимо отметить, что в литературе представлены обзоры, содержащие достаточно глубокий и всесторонний анализ возможных системных терапевтических эффектов ингибиторов энзиматической активности HDACs, нацеленных на предотвращение фиброза внутренних органов, включая почки, а также других модуляторов эпигенетических изменений в ренальной паренхиме (Van Beneden K. et al., 2013; Tang J., Zhuang S., 2015).

Приводятся аргументы в пользу терапевтической эффективности ингибиторов метилирования в развитии TФP-бета1-зависимого фиброгенеза почки (Bechtel W. et al., 2010). При этом, в качестве наиболее актуальной мишени перспективных препаратов предлагается фермент метилтрансфераза 7/9 (SET7/9), осуществляющая монометилирование остатка лизина 4 белка-гистона H3 (H3K4me1) (Sasaki K. et al., 2016).

На том основании, что некоторые виды микроРНК (в частности, miR-29b) обладают способностью подавлять некоторые просклерозирующие эффекты TФP-бета1, предполагается, данное направление также может быть в перспективе применено для сдерживания прогрессирующей почечной недостаточности (Wing M.R. et al., 2013). Установлено, что некоторые микроРНК (микро РНК-21 и микро РНК-192), могут рассматриваться в качестве индукторов TФP-бета1-зависимого тубулоинтерстициального фиброза и гломерулосклероза (Liu R. et al., 2015). Стимулированное TФP-бета1 повышение транскрипции микро РНК-192 подтверждено в опытах *in vitro* в культуре клеток (человека и мыши) мезангиума, подоцитов, эндотелиоцитов и канальцевого эпителия (Kato M. et al., 2013). Авторам также удалось установить, что стимуляция TФP-бета1 транскрипции микро РНК-192 зависит от нескольких участков ацетилирования гистона H3 (H3K9, H3K14 и H3K27). Кроме того, авторами данной публикации высказывается мысль о том, что микро РНК-192 принадлежит особая роль в каскадном усилении просклерозирующих эффектов TФP-бета1 через активацию транскрипции микро РНК-200b и микро РНК-200c, повышающих экспрессию генов коллагена-1альфа2 (COL1A2), КОЛЛАГЕНА-4АЛЬФА1 (COL4A1) и самого TФP-бета1 (TGF-β1). С другой стороны, известно, что TФP-бета1 через Smad3-протеин,

стимулирует образование микро РНК-21, активирующей, в свою очередь, экспрессию генов collagen I и fibronectin, а также способствующей повышению уровня α -SMA в почке (Wing M.R. et al., 2013).

Показано, что ТФР-бета1 через активацию фермента метилирования гистонов H3K4-метилтрансферазы SET7/9, повышает экспрессию генов, запускающих, процессы фиброгенеза в почке. Напротив, подавление SET7/9 ингибирует экспрессию индуцируемых ТФР-бета1 генов фиброза (Reddy M.A, Natarajan R., 2015; Dressler G.R., Patel S.R., 2015; Hilliard S.A., El-Dahr S.S., 2016). Возможно, медиаторами эффекта ТФР-бета1 в отношении активности SET7/9 являются продукты реакции, катализируемой ферментом 12/15-липоксигеназы (Yuan H. et al., 2016). Наряду с этим, сообщается о том, что ТФР-бета1-зависимая активация фиброгенеза осуществляется через систему внутриклеточной передачи сигнала Smad-протеинами (Reddy M.A, Natarajan R., 2015). Авторы указывают, что, например, Smad2-протеин причастен к стимуляции ацетилирования молекулы гистона H3 (H3K9/14Ac).

Наряду с ранее названными эпигенетическими изменениями, отмечается, что метилирование гистона H3 (H3K9me2 и H3K9me3) является важным механизмом в регуляции экспрессии генов коллагена-1 альфа1 (Coll1 α 1) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) (Reddy M.A. et al., 2013; Sun G. et al., 2014). Одним из базовых патогенетических механизмов тубулоинтерстициальных повреждений канальцевого отдела нефрона является эпителиально-мезенхимальная трансформация, маркером интенсивности которого служит экспрессия α -актина (α SMA). В связи с этим представляет интерес сообщение о том, что в условиях экспериментальной модели односторонней обструкции мочеточника у мышей TGF- β 1 не оказывал существенного влияния на состояние H3K9Ac в проксимальных нефроцитах и миофибробластах. Наряду с этим, цитокин приводил к перераспределению метки H3K9Me3 в хроматине ядра фибробластов, что коррелировало с увеличением экспрессии α -SMA (Hewitson T.D. et al., 2017).

Таким образом, обзор литературы показал, что эпигенетические эффекты TGF- β 1 оказывают весьма значительное влияние на процессы фиброгенеза в тканях почек, затрагивая, фактически, все известные механизмы импринтинга: метилирование и ацетилирование гистоновых белков, а также перестройку экспрессии некоторых специфических микро РНК. Следует отметить, что эпигенетические механизмы, инициируемые TGF- β 1 в ренальной паренхиме, не только непосредственно участвуют в реализации просклерозирующего эффекта цитокина, но и способствуют резкому усилению TGF- β 1-зависимых патогенетических механизмов ремоделирования ренальной паренхимы. При этом, ингибирование TGF-

β 1-зависимой модификации хроматина способствует сдерживанию патологических изменений деятельности почек. Что, с одной стороны, доказывает важную патогенетическую роль TGF- β 1 в хронизации и прогрессировании почечной недостаточности. С другой стороны, это открывает новые перспективы использования селективных модуляторов эпигенетических процессов в практической медицине, что подтверждается сведениями о готовности их применения в доклинических испытаниях (Van Beneden K. et al., 2013).

3.4. МОЛЕКУЛА ОКСИДА АЗОТА (NO)

По данным литературы, эпигенетические механизмы выполняют очень важную функцию в регуляции аргинин-зависимого пути синтеза NO в системе изоформ NO-синтаз: эндотелиальной (nNOS - NOS-1), индуцибельной (iNOS - NOS-2), и нейрональной (eNOS - NOS-3). Некоторые авторы выделяют еще одну изоформу – митохондриальную mtNOS. Имеются данные о том, что гипоксия, один из наиболее мощных активаторов эпигенетической модификации хроматина, способствует изменению экспрессии генов различных изоформ фермента NOS (Shirodkar A.V., Marsden P.A., 2011). Согласно данным цитируемого обзора, ишемия может сопровождаться репрессией гена eNOS в эндотелиоцитах, на фоне активации транскрипции всех трех изоформ NOS в неоинтимае, включая транскрипцию гена eNOS в мышечных волокнах стенки кровеносных сосудов. Авторы отмечают, что добавление к культивируемым клеткам гладкой мускулатуры сосудистой стенки ингибитора метилтрансферазы ДНК (5-azacytidine), а также как ингибитора HDAC (Trichostatin A), приводило к стимуляции транскрипцию гена eNOS в этих клетках, также, способствуя увеличению мРНК eNOS. В исследованиях *in vitro* на культуре проангиогенных клеток (early EPCs) и мезангиобластов было установлено, что добавление в среду только 3-deazaneplanocin A (DZNep), ингибитора триметилирования H3K27, не оказывало существенного влияния на экспрессию гена eNOS, тогда, как сочетанное воздействие на клетки DZNep и ингибитора гистоновой деацетилазы Trichostatin A (TSA) увеличивает экспрессию eNOS (Ohtani K. et al., 2011). Результаты клинических наблюдений, подтверждая роль метилирования и ацетилирования гистонов в регуляции экспрессии гена eNOS, также акцентируют внимание на процессах метилирования ДНК (Kheirandish-Gozal L. et al., 2013). Возможно, анализ процесса метилирования промотора гена eNOS представляет интерес в составлении прогноза рисков патологических нарушений некоторых показателей минерального обмена человека (Harvey N.C. et al., 2012). Эпигенетические механизмы контроля экспрессии eNOS в эндотелии кровеносных сосудов почки критически важны в процессе органогенеза, а также адаптации почки к гипоксии и изменениям параметров внутривисцеральной гемодинамики (Jamal A. et al., 2012). По данным источника, эндотелиоциты могут не проявлять чувствительность к действию цитокинов, стимулирующих экспрессию iNOS, в том случае, если промотор этого гена обильно метилирован,

В норме в тканях почки преимущественно представлены nNOS (NOS-1), в основном в области macula densa, а также eNOS (NOS-3) в эндотелиоцитах и в канальцевом эпителии. Известно, что NO участвует в

регуляции ренальной гемодинамики, канальцевого транспорта натрия, регуляции величины скорости клубочковой фильтрации. Является важным фактором контроля тубуло-гломерулярной обратной связи, регулятором агрегатного состояния крови и процессов воспаления. Однако, динамика изменения внутрипочечной продукции NO не всегда совпадает с уровнем экспрессии генов NO-синтаз. Так, как интенсивность внутрипочечного синтеза NO, по мере прогрессирования почечной недостаточности, может снижаться в результате поражения сосудистого русла, фиброза коркового слоя почек, изменения метаболизма субстрата (L-Arginine), повышения концентрации эндогенного блокатора NO-синтаз (асимметричного диметиларгинина - ADMA) и доступности кофакторов NOS-синтазных энзиматических комплексов.

Установлено, что прогрессирование почечной недостаточности сопровождается снижением внутрипочечной продукции NO, что коррелирует с интенсивностью фиброгенеза в почке (Schmidt Dellamea B. et al., 2014). Вместе с тем, авторы отмечают роль некоторых биологически активных веществ (инсулина, фактора некроза опухоли-альфа, ангиотензина-II) в регуляции экспрессии генов NO-синтаз. Возможно, стимулируемая инсулином избыточная экспрессия гена eNOS (NOS-3) является одним из важнейших патогенетических механизмов прогрессирования диабетической нефропатии, поскольку в условиях экспериментальной модели, введение животным vorinostat (неселективного ингибитора гистон-деацетилаз класса I и класса II понижало экспрессию данного гена, что способствовало ограничению протеинурии и накопления белков внеклеточного матрикса мезангиальными клетками (Advani A. et al., 2011). Сообщается, что, во-первых, в условиях экспериментальной патологии почек избыточная внутрипочечная продукция оксида азота является важным патогенетическим фактором развития гломерулопатии. Во-вторых, Trichostatin A (TSA) - ингибитор гистон-деацетилаз может способствовать нормализации избыточной продукции NO, как клетками мезангиума, так и индуцибельной iNOS, активируемой некоторыми провоспалительными цитокинами (например, IL-1 β) (Van Beneden K. et al., 2013).

Возможно, ингибиторы деацетилаз гистонов следует рассматривать в качестве перспективной группы фармакологических препаратов, позволяющих сдерживать целый ряд NO-зависимых патогенетических механизмов прогрессирования почечной недостаточности: воспалительный и просклерозирующий компоненты тубуло-интерстициальных повреждений, блокировать активацию фибробластов почки и апоптоз канальцевого эпителия почки (Jamal A. et al., 2012). Кроме того, ингибиторы деацетилаз гистонов, снижая в почке экспрессию генов iNOS и

eNOS, способствуют восстановлению функции почек на фоне ограничения образования α -SMA, коллагена I, фибронектина, ТФР бета1, а также ограничивают апоптоз в условиях диабетической нефропатии (Khan S., Jena G., 2014). Установлено, что гипоксия является одним из наиболее мощных факторов, регулирующих экспрессию гена NOS3 эндотелиальной NO-синтазы эндотелиоцитов через снижение и ацетилирования гистоновых белков, и метилирования остатков лизина 4 в гистоне H3 (Fish J.E. et al., 2010). Высказывается мнение о том, что, спровоцированное гипоксией усиление экспрессии индуцибельной iNOS, также может оказывать нефропротекторный эффект при реперфузионных повреждениях органа (Bonventre J.V., Yang L., 2012). Тем не менее, продолжительная стимуляция экспрессии iNOS при токсическом поражении почки рассматривается в качестве неблагоприятного фактора, усугубляющего течение заболевания (Sattarinezhad E. et al., 2017). Необходимо признать, что проблема эпигенетической перестройки внутрипочечной системы оксида азота достаточно многогранна, в частности, в литературе представлены работы, посвященные анализу изменений баланса некоторых гуморальных регуляторов деятельности почки (NO, ангиотензина-II, производных арахидоновой кислоты) в условиях фетального программирования (Tain Y.-L., Joles J.A., 2016). Обсуждаемые вопросы постоянно находятся в поле зрения современной науки, о чем свидетельствуют обзорные публикации, содержащие сведения о фундаментальных эпигенетических механизмах регуляции системы оксида азота (Vasudevan D. et al., 2016; Socco S. et al., 2017). Однако, нельзя исключать возможности наличия органоспецифических, в том числе в ренальной паренхиме, механизмов контроля экспрессии различных изоформ NOS, в частности, iNOS и eNOS (Cerkezkayabekir A. et al., 2017).

Суммируя изложенные факты, можно сделать вывод о том, что эпигенетическая трансформация системы оксида азота является важным компонентом патогенетических механизмов нарушения деятельности почек. Имеющиеся в литературе факты указывают, что инициирование данной перестройки, например, гипоксией тканей или под воздействием гормонов и цитокинов, может осуществляться на самых ранних этапах заболевания почек. Кроме того, ренальная система NOS подвергается радикальной модификации по мере прогрессирования почечной недостаточности, что проявляется в уменьшении экспрессии pNOS в корковом веществе почек, неуклонном снижении экспрессии eNOS в эндотелиоцитах и появлении атипичной локализации eNOS в мышечном слое сосудистой стенки, стимуляции экспрессии iNOS.

С одной стороны, известно, что NOS почек (главным образом pNOS) принимают участие в регуляции активности внутриорганной PAC, а

молекула NO – один из основных антагонистов ренотропных эффектов ангиотензина-II на сосудистом и канальцевом уровне (Chappell M.C., 2012; Thoonen R. et al., 2013). Следовательно, ослабление внутриорганных регуляторных влияний конститутивных NO-синтаз может являться одной из причин неограниченной активации внутрипочечной PAC и TФР-бета в условиях прогрессирования почечной недостаточности (Macconi D. et al., 2014). Более того, по мнению некоторых авторов именно активацию митохондриальной NOS допустимо рассматривать в ряду основных патогенетических механизмов эпигенетической активации внутриклеточной PAC (De Mello W.C., 2017).

С другой стороны, неадекватная активация экспрессии NOS (eNOS и iNOS) на определенных этапах течения заболевания, в силу специфики физико-химических свойств конечного продукта – молекулы оксида азота и особенностей функционирования NO-синтазных комплексов, может служить источником активных форм кислорода и азота, внося, таким образом, существенный вклад в усиление патологических процессов (Advani A. et al., 2011; Sattarinezhad E. et al., 2017; Tain Y.-L. et al., 2017).

Помимо этого, обсуждение эпигенетических перестроек аргинин-зависимого пути образования NO не исчерпывает всей темы метаболизма оксида азота в почках в норме и при патологии. Известно, что существует механизм ресинтеза молекулы NO, использующий в качестве субстрата химически стабильные продукты окисления NO (нитриты, нитраты и др.) и контролируемый такими белками, как гемоглобин или цитохром P450. В современных обзорах мы встречаем упоминание аргинин-независимого синтеза NO в связи с эпигенетической модуляцией системы оксида азота (Vasudevan D. et al., 2016; Socco S. et al., 2017). Однако, данные механизмы имеют определенную специфику, характерную для обменных и транспортных процессов, протекающих в тканях почек.

3.5. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ СИСТЕМЫ ВНУТРИОРГАННОЙ ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК

Результаты проведенного обзора позволяют сделать вывод о том, что эпигенетические механизмы вносят очень важный вклад в перестройку гуморальных систем регуляции деятельности почек в условиях почечной недостаточности, во многом способствуя прогрессирующему сокращению популяции действующих нефронов, непосредственно создавая предпосылки неблагоприятного течения заболевания.

При этом, можно выделить несколько общих тенденций, характерных для эпигенетической трансформации внутрирентального синтеза и метаболизма физиологически активных веществ. Во-первых, формирование атипичных очагов их продукции, что наиболее явно присутствует в процессах перестройки систем РАС и оксида азота. Во-вторых, гуморальные факторы, осуществляющие в неповрежденной почке координацию физиологических систем контроля гомеостатической деятельности почек, по мере усиления некоторых эпигенетических изменений, все более утрачивают функции регуляции гомеостаза и переключаются на патологический путь индукции рентальных дисфункций и стимуляции прогрессирования почечной недостаточности. В-третьих, эпигенетические изменения, затрагивающие гены белков, выполняющих ключевые функции в синтезе и метаболизме гуморальных факторов регуляции функций почек, могут выполнять роль пускового механизма становления и прогрессирования почечной недостаточности. В дальнейшем, неограниченный синтез этих молекул белковой и небелковой природы приводит к триггерному усилению процесса, в том числе, опять же с привлечением эпигенетической перестройки хроматина. Следовательно, с одной стороны, гены белков, управляющих продукцией гуморальных факторов регуляции функций почек, являются объектом импринтинга. С другой стороны, стимулированная импринтингом модуляция синтеза гуморальных факторов, на последующем витке спирали, содействует дальнейшему углублению эпигенетической модификации хроматина и усилению роста их образования. Наиболее отчетливо указанная закономерность прослеживается в неограниченной активации РААС и системы ТФР-бета почек. В-четвертых, анализируя спровоцированную импринтингом трансформацию баланса рентропных регуляторных эффектов гуморальных факторов, можно сделать вывод о том, что в этих условиях наблюдается безмерное нарастание вазотонического, просклерозирующего и провоспалительного потенциала в результате неограниченной активации РААС и системы ТФР-бета. На этом

фоне происходит неуклонное сокращение регуляторных возможностей оппозиционного вектора контроля, представленного, в частности, системой оксида азота, в первую очередь, конститутивными изоформами eNOS и nNOS. В-пятых, раскрытие эпигенетических процессов в становлении и прогрессировании нефропатий различного генеза не только способствует созданию более прочной теоретической основы патогенеза почечной недостаточности, но и открывает перспективы к разработке принципиально новых фармакологических способов коррекции функции почек.

К сожалению, формат рукописи не позволяет уделить данной теме того внимания, которое она безусловно заслуживает. Между тем, важный практический интерес представляют результаты исследования роли эпигенетических механизмов в модуляции систем аргинин-вазопрессина (Murgatroyd C., 2014; Lesse A. et al., 2017), порообразующих белков аквапоринов (Park E.-J., Kwon T.-H., 2015; MacManes M.D., 2017) и атриального натрийуретического пептида (Sergeeva I.A. et al., 2014; 2016). Равно, как и ренотропные эпигенетические эффекты инсулина (Kumar S. et al., 2016; Shiels P.G. et al., 2017), факторов, индуцируемых гипоксией (HIFs семейство протеинов) (Perez-Perri J.I. et al., 2011; Liu J. et al., 2017), продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (Yuan H. et al., 2016) и тироксина (Liu X. et al., 2014; Re A. et al., 2016) могут иметь самое непосредственное отношение к обсуждаемым вопросам.

По нашему мнению, данная тема может представлять интерес для понимания особенностей патофизиологических механизмов нарушения функции почек. Поскольку, эпигенетическая модификация хроматина играет принципиально важную роль в нарушении баланса внутрипочечного метаболизма гуморальных факторов регуляции функции почек. Средства фармакологической коррекции, разработанные в соответствии с пониманием механизмов импринтинга в значительной степени, могут способствовать в сдерживании хронизации и прогрессирования почечной недостаточности. Напротив, отказ от более современной стратегии сдерживания прогрессирующих нарушений ренальной паренхимы, может иметь последствия в форме изменений процессов синтеза гуморальных факторов под влиянием эпигенетических механизмов, оказывающих дальнейшее влияние на ковалентную модификацию хроматина, а также усиливающих патофизиологические механизмы повреждения ренальной паренхимы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ «ФАКТОРЫ ВНУТРИОРГАННОЙ ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК. ИХ МЕСТО И РОЛЬ В ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕНАЛЬНОЙ ПАРЕНХИМЫ»

1. Bush E.W., McKinsey T.A. Protein acetylation in the cardiorenal axis: the promise of histone deacetylase inhibitors. *Circ Res.* 2010;106(2):272-284
doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.209338
2. Prieto M.C., Gonzalez A.A., Navar L.G. Evolving concepts on regulation and function of renin in distal nephron. *Pflugers Arch.* 2013;465(1):121-132
doi: 10.1007/s00424-012-1151-6
3. Gonzalez A.A., Prieto M.C. Roles of collecting duct renin and (pro)renin receptor in hypertension: mini review. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015;9(4):191-200
doi: 10.1177/1753944715574817
4. Sequeira Lopez M.L., Gomez R.A. Novel mechanisms for the control of renin synthesis and release. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(1):26-32
doi: 10.1007/s11906-009-0080-z
5. Kurtz A. Control of renin synthesis and secretion. *Am J Hypertens.* 2012;25(8):839-847
doi: 10.1038/ajh.2011.246
6. Gomez R.A. Fate of Renin Cells During Development and Disease. *Hypertension.* 2017;69(3):387-395
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08316
7. Gomez R.A., Sequeira-Lopez M.L.S. Renin cells in homeostasis, regeneration and immune defence mechanisms. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(4):231-245
doi: 10.1038/nrneph.2017.186
8. Reddy M.A, Natarajan R. Recent Developments in Epigenetics of Acute and Chronic Kidney Diseases *Kidney Int.* 2015 88(2): 250–261
doi: 10.1038/ki.2015.148

9. Uwaezuoke S.N., Okafor H.U., Muoneke V.N. et al. Chronic kidney disease in children and the role of epigenetics: Future therapeutic trajectories. *Biomed Rep.* 2016; 5(6): 660–664
doi: 10.3892/br.2016.781
10. Zununi Vahed S., Samadi N., Mostafidi E. et al. Genetics and Epigenetics of Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplants. *Iran J Kidney Dis.* 2016;10(1):1-9
11. Lee-Son K., Jetton J.G. AKI and Genetics: Evolving Concepts in the Genetics of Acute Kidney Injury: Implications for Pediatric AKI. *J Pediatr Genet.* 2016; 5(1): 61–68
doi: 10.1055/s-0035-1557112
12. Woroniecki R., Gaikwad A., Susztak K. Fetal environment, epigenetics, and pediatric renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(5): 705–711
doi: 10.1007/s00467-010-1714-8
13. Köttgen A., Pattaro C., Böger C.A. et al. Multiple New Loci Associated with Kidney Function and Chronic Kidney Disease: The CKDGen consortium. *Nat Genet.* 2010; 42(5): 376–384
doi: 10.1038/ng.568
14. Ma R.C.W. Genetics of cardiovascular and renal complications in diabetes. *J Diabetes Investig.* 2016; 7(2): 139–154
doi: 10.1111/jdi.12391
15. Thomas M.C. Epigenetic Mechanisms in Diabetic Kidney Disease. *Curr Diab Rep.* 2016;16:31
doi 10.1007/s11892-016-0723-9
16. Witasp A., Van Craenenbroeck A.H., Shiels P.G. et al. Current epigenetic aspects the clinical kidney researcher should embrace. *Clinical Science.* 2017; 131:1649–1667
doi:10.1042/CS20160596
17. Shirodkar A.V., Marsden P.A. Epigenetics in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol.* 2011; 26(3): 209–215
doi: 10.1097/HCO.0b013e328345986e

18. Shi M., Zhu J., Wang R. et al. Latent TGF- β structure and activation. *Nature*. 2011; 474(7351): 343–349
doi: 10.1038/nature10152
19. Kobori H., Katsurada A., Miyata K. et al. Determination of plasma and urinary angiotensinogen levels in rodents by newly developed ELISA. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294(5): F1257–F1263
doi: 10.1152/ajprenal.00588.2007
20. Marumo T., Hishikawa K., Yoshikawa M., Fujita T. Epigenetic Regulation of BMP7 in the Regenerative Response to Ischemia. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(7): 1311–1320
doi: 10.1681/ASN.2007091040
21. Hayashi K., Sasamura H., Nakamura M. et al. Renin-angiotensin blockade resets podocyte epigenome through Kruppel-like Factor 4 and attenuates proteinuria. *Kidney Int*. 2015; 88(4): 745–753
doi: 10.1038/ki.2015.178
22. Reddy M.A., Sumanth P., Lanting L. et al. Losartan reverses permissive epigenetic changes in renal glomeruli of diabetic db/db mice. *Kidney Int*. 2014; 85(2): 362–373
doi: 10.1038/ki.2013.387
23. Kobori H., Kamiyama M., Harrison-Bernard L.M., Navar L.G. Cardinal Role of the Intrarenal Renin-Angiotensin System in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *J Investig Med*. 2013; 61(2): 256–264
doi: 10.231/JIM.0b013e31827c28bb
24. Beckerman P., Ko Y.-A., Susztak K. Epigenetics: a new way to look at kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(10): 1821–1827
doi: [10.1093/ndt/gfu026](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu026)
25. van der Wijst M.G.P., Venkiteswaran M., Chen H. et al. Local chromatin microenvironment determines DNMT activity: from DNA DNMT activity: from DNA methyltransferase to DNA demethylase or DNA dehydroxymethylase. *Epigenetics*. 2015; 10(8): 671–676
doi: [10.1080/15592294.2015.1062204](https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1062204)
26. Saletore Y., Chen-Kiang S., Mason C.E. Novel RNA regulatory mechanisms revealed in the epitranscriptome. *RNA Biol*. 2013; 10(3): 342–346

doi: [10.4161/rna.23812](https://doi.org/10.4161/rna.23812)

27.Voon H.P.J., Wong L.H. New players in heterochromatin silencing: histone variant H3.3 and the ATRX/DAXX chaperone. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44(4): 1496–1501

doi: [10.1093/nar/gkw012](https://doi.org/10.1093/nar/gkw012)

28.Jamal A., Man H.S.J., Marsden P.A. Gene Regulation in the Vascular Endothelium: Why Epigenetics Is Important for the Kidney. *Semin Nephrol.* 2012; 32(2): 176–184

doi: [10.1016/j.semnephrol.2012.02.009](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.02.009)

29.Zama A.M., Uzumcu M. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: An ovarian perspective. *Front Neuroendocrinol.* 2010; 31(4): 420–439

doi: [10.1016/j.yfrne.2010.06.003](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.06.003)

30.Lister R., Pelizzola M., Dowen R.H. et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature.* 2009; 462: 315–322

doi: [10.1038/nature08514](https://doi.org/10.1038/nature08514)

31.Efimova O.A., Pendina A.A., Tikhonov A.V. et al. DNA methylation - a major mechanism of human genome reprogramming and regulation. *Medical Genetics.* 2012; 4(118): 10-18

32.Bechtel W., McGoohan S., Zeisberg E.M. et al. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nat Med.* 2010; 16(5): 544–550

doi: [10.1038/nm.2135](https://doi.org/10.1038/nm.2135)

33.Ponnaluri V.K.C., Ehrlich K.C., Zhang G., Lacey M., Johnston D., Pradhan S., Ehrlich M. Association of 5-hydroxymethylation and 5-methylation of DNA cytosine with tissue-specific gene expression. *Epigenetics.* 2016; 12(2): 123–138

doi: [10.1080/15592294.2016.1265713](https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1265713)

34.Quarta C., Shneider R., Tschöp M.H. Epigenetic ON/OFF Switches for Obesity. *Cell.* 2016; 164(3): 341–342

doi: [10.1016/j.cell.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.006)

35.Dwivedi R.S., Herman J.G., McCaffrey T. et al. Beyond genetics: epigenetic code in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 79(1): 23–32

doi: 10.1038/ki.2010.335

36.Ziller M.J., Gu H., Müller F., Donaghey J. et al. Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. *Nature*. 2013; 500(7463): 477-481.

doi: 10.1038/nature12433

37.Zhang D., Yu Z., Cruz P. et al. Epigenetics and the Control of Epithelial Sodium Channel Expression in Collecting Duct. *Kidney Int*. 2009; 75(3): 260–267

doi: [10.1038/ki.2008.475](https://doi.org/10.1038/ki.2008.475)

38.Auclair G., Weber M. Mechanisms of DNA methylation and demethylation in mammals. *Biochimie*. 2012; 94(11): 2202-2211

doi: 10.1016/j.biochi.2012.05.016

39.Araki Y., Mimura T. The Histone Modification Code in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:2608605

doi: 10.1155/2017/2608605

40.Ganai S.A., Ramadoss M., Mahadevan V. Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitors - emerging roles in neuronal memory, learning, synaptic plasticity and neural regeneration. *Curr Neuropharmacol*. 2016; 14(1):55-71

41.Gong F., Chiu L.Y., Miller K.M. Acetylation Reader Proteins: Linking Acetylation Signaling to Genome Maintenance and Cancer. *PLoS Genet*. 2016; 12(9):e1006272

doi: 10.1371/journal.pgen.1006272

42.Nathan D., Ingvarsdottir K., Sterner D. E. et al. Histone sumoylation is a negative regulator in *Saccharomyces cerevisiae* and shows dynamic interplay with positive-acting histone modifications. *Genes and Development*. 2006; 20(8):966–976.

doi: 10.1101/gad.1404206

43.Rossetto D., Avvakumov N., Côté J. Histone phosphorylation: a chromatin modification involved in diverse nuclear events. *Epigenetics*. 2012; 7(10):1098–1108

doi: 10.4161/epi.21975

- 44.Chen K.W., Chen L. Epigenetic Regulation of BDNF Gene during Development and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(3): 571
doi: [10.3390/ijms18030571](https://doi.org/10.3390/ijms18030571)
- 45.Wang Z., Zang C., Rosenfeld J. A. et al. Combinatorial patterns of histone acetylations and methylations in the human genome. *Nature Genetics.* 2008; 40(7):897–903
doi: [10.1038/ng.154](https://doi.org/10.1038/ng.154)
- 46.Nabzdyk C.S., Pradhan-Nabzdyk L., LoGerfo F.W. RNAi therapy to the wall of arteries and veins: anatomical, physiologic, and pharmacological considerations. *J Transl Med.* 2017; 15:164
doi: [10.1186/s12967-017-1270-0](https://doi.org/10.1186/s12967-017-1270-0)
- 47.Cui J., Qin L., Zhang J., Abrahimi P. et al. Ex vivo pretreatment of human vessels with siRNA nanoparticles provides protein silencing in endothelial cells. *Nat Commun.* 2017; 8:191
doi: [10.1038/s41467-017-00297-x](https://doi.org/10.1038/s41467-017-00297-x)
- 48.Matsusaka T., Niimura F., Shimizu A. et al. Liver Angiotensinogen Is the Primary Source of Renal Angiotensin II. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(7): 1181–1189
doi: [10.1681/ASN.2011121159](https://doi.org/10.1681/ASN.2011121159)
- 49.Harshman L.A., Zepeda-Orozco D. Genetic Considerations in Pediatric Chronic Kidney Disease. *J Pediatr Genet.* 2016; 5(1): 43–50
doi: [10.1055/s-0035-1557111](https://doi.org/10.1055/s-0035-1557111)
- 50.Tain Y.-L., Huang L.-T., Hsu C.-N. Developmental Programming of Adult Disease: Reprogramming by Melatonin? *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2): 426.
doi: [10.3390/ijms18020426](https://doi.org/10.3390/ijms18020426)
- 51.Tain Y.L., Hsu C.N. Developmental Origins of Chronic Kidney Disease: Should We Focus on Early Life? *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2): 381
doi: [10.3390/ijms18020381](https://doi.org/10.3390/ijms18020381)
- 52.Bogdarina I., Welham S., King P.J. et al. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res.* 2007; 100(4): 520–526
doi: [10.1161/01.RES.0000258855.60637.58](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000258855.60637.58)

53. Wu L., Shi A., Zhu D. et al. High sucrose intake during gestation increases angiotensin II type 1 receptor-mediated vascular contractility associated with epigenetic alterations in aged offspring rats. *Peptides*. 2016;86:133-144
doi: [10.1016/j.peptides.2016.11.002](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2016.11.002)
54. De Mello W.C. Chemical Communication between Heart Cells is Disrupted by Intracellular Renin and Angiotensin II: Implications for Heart Development and Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6: 72
doi: [10.3389/fendo.2015.00072](https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00072)
55. Liang M., Cowley A.W., Mattson D.L. et al. Epigenomics of Hypertension. *Semin Nephrol*. 2013; 33(4): 392–399
doi: [10.1016/j.semnephrol.2013.05.011](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.05.011)
56. Abadir P.M., Walston J.D., Carey R.M. Subcellular characteristics of functional intracellular renin–angiotensin systems. *Peptides*. 2012; 38(2): 437–445
doi: [10.1016/j.peptides.2012.09.016](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.09.016)
57. Ellis B., Li X.C., Miguel-Qin E. et al. Review: Evidence for a functional intracellular angiotensin system in the proximal tubule of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012; 302(5): R494–R509
doi: [10.1152/ajpregu.00487.2011](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00487.2011)
58. Thomas M.C. Epigenetic Mechanisms in Diabetic Kidney Disease. *Curr Diab Rep*. 2016;16:31
doi: [10.1007/s11892-016-0723-9](https://doi.org/10.1007/s11892-016-0723-9)
59. Marumo T., Yagi S., Kawarazaki W. et al. Diabetes Induces Aberrant DNA Methylation in the Proximal Tubules of the Kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(10): 2388–2397
doi: [10.1681/ASN.2014070665](https://doi.org/10.1681/ASN.2014070665)
60. Satou R., Miyata K., Gonzalez-Villalobos R.A. et al. Interferon- γ biphasically regulates angiotensinogen expression *VIA* a JAK-STAT pathway and suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) in renal proximal tubular cells. *FASEB J*. 2012; 26(5): 1821–1830
doi: [10.1096/fj.11-195198](https://doi.org/10.1096/fj.11-195198)

- 61.O'Leary R., Penrose H., Miyata K., Satou R. Macrophage-derived IL-6 contributes to ANG II-mediated angiotensinogen stimulation in renal proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; 310(10): F1000–F1007
doi: [10.1152/ajprenal.00482.2015](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00482.2015)
- 62.Bourgeois C.T., Satou R., Prieto M.C. HDAC9 is an epigenetic repressor of kidney angiotensinogen establishing a sex difference. *Biol Sex Differ.* 2017; 8: 18.
doi: [10.1186/s13293-017-0140-z](https://doi.org/10.1186/s13293-017-0140-z)
- 63.Macconi D., Remuzzi G., Benigni A. Key fibrogenic mediators: old players. Renin–angiotensin system. *Kidney Int Suppl.* 2014; 4(1): 58–64
doi: [10.1038/kisup.2014.11](https://doi.org/10.1038/kisup.2014.11)
- 64.Tang J., Zhuang S. Epigenetics in acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015; 24(4): 351–358
doi: [10.1097/MNH.0000000000000140](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000140)
- 65.Rodríguez-Romo R., Berman N., Gómez A., Bobadilla N.A. Epigenetic regulation in the acute kidney injury (AKI) to chronic kidney disease transition (CKD). *Nephrology (Carlton).* 2015; 20:736–743
doi: [10.1111/nep.12521](https://doi.org/10.1111/nep.12521)
- 66.Reddy M.A., Park J.T., Natarajan R. Epigenetic Modifications in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2013; 33(4): 341–353
doi: [10.1016/j.semnephrol.2013.05.006](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.05.006)
- 67.Zhong Y., Chen E.Y., Liu R. et al. Renoprotective Effect of Combined Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme and Histone Deacetylase. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(5): 801–811
doi: [10.1681/ASN.2012060590](https://doi.org/10.1681/ASN.2012060590)
- 68.De Mello W.C. Local Renin Angiotensin Aldosterone Systems and Cardiovascular Diseases. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):117-127
doi: [10.1016/j.mcna.2016.08.017](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.017)
- 69.Foster D.R., Yee S., Bleske B.E. et al. Lack of interaction between the peptidomimetic substrates captopril and cephadrine. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(3):360-367
doi: [10.1177/0091270008329554](https://doi.org/10.1177/0091270008329554)

- 70.da Silva Novaes A., Ribeiro R.S., Pereira L.G., Borges F.T., Boim M.A. Intracrine action of angiotensin II in mesangial cells: subcellular distribution of angiotensin II receptor subtypes AT1 and AT2. *Mol Cell Biochem.* 2018;448(1-2):265-274
doi: [10.1007/s11010-018-3331-y](https://doi.org/10.1007/s11010-018-3331-y)
- 71.Welch A.K., Jeanette Lynch I., Gumz M.L. et al. Aldosterone alters the chromatin structure of the murine endothelin-1 gene. *Life Sci.* 2016;159:121-126
doi: [10.1016/j.lfs.2016.01.019](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.019)
- 72.Bavishi C., Bangalore S., Messerli F.H. Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors in Hypertension: Is There Evidence for Benefit Independent of Blood Pressure Reduction? *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;59(3):253-261
doi: [10.1016/j.pcad.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.10.002)
- 73.Kawarazaki W., Fujita T. The Role of Aldosterone in Obesity-Related Hypertension. *Am J Hypertens.* 2016; 29(4): 415–423
doi: [10.1093/ajh/hpw003](https://doi.org/10.1093/ajh/hpw003)
- 74.Azzam Z.S., Kinaneh S., Bahouth F. et al. Involvement of Cytokines in the Pathogenesis of Salt and Water Imbalance in Congestive Heart Failure. *Front Immunol.* 2017; 8: 716
doi: [10.3389/fimmu.2017.00716](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00716)
- 75.Currie G., Taylor A.H., Fujita T. et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016; 17(1): 127
doi: [10.1186/s12882-016-0337-0](https://doi.org/10.1186/s12882-016-0337-0)
- 76.Feraille E., Dizin E. Coordinated Control of ENaC and Na⁺,K⁺-ATPase in Renal Collecting Duct. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(9):2554-2563
doi: [10.1681/ASN.2016020124](https://doi.org/10.1681/ASN.2016020124)
- 77.Nehme A., Zibara K. Efficiency and specificity of RAAS inhibitors in cardiovascular diseases: how to achieve better end-organ protection? *Hypertension Research.* 2017; (6):1–7
doi: [10.1038/hr.2017.65](https://doi.org/10.1038/hr.2017.65)

78. Dolomatov S.I., Zukow W.A., Novikov N.Y. The regulation of osmotic and ionic balance in fish reproduction and in the early stages of ontogeny. *Russian Journal of Marine Biology*. 2012; 38(5): 365–374
doi: [10.1134/S1063074012050057](https://doi.org/10.1134/S1063074012050057)
79. Duarte J.D., Zineh I., Burkley B. et al. Effects of genetic variation in H3K79 methylation regulatory genes on clinical blood pressure and blood pressure response to hydrochlorothiazide. *J Transl Med*. 2012; 10: 56
doi: [10.1186/1479-5876-10-56](https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-56)
80. Kone B.C. Epigenetics and the Control of the Collecting Duct Epithelial Sodium Channel. *Semin Nephrol*. 2013; 33(4): 383–391
doi: [10.1016/j.semnephrol.2013.05.010](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.05.010)
81. Yu Z., Kong Q., Kone B.C. Aldosterone reprograms promoter methylation to regulate *AENAC* transcription in the collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013; 305(7): F1006–F1013
doi: [10.1152/ajprenal.00407.2013](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00407.2013)
82. Welch A.K., Jeanette Lynch I., Gumz M.L. et al. Aldosterone alters the chromatin structure of the murine endothelin-1 gene. *Life Sci*. 2016; 159: 121–126
doi: [10.1016/j.lfs.2016.01.019](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.019)
83. Ueda K., Fujiki K., Shirahige K. et al. Genome-wide analysis of murine renal distal convoluted tubular cells for the target genes of mineralocorticoid receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 445(1): 132–137
doi: [10.1016/j.bbrc.2014.01.125](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.01.125)
84. Liu R., Lee K., He J.C. Genetics and Epigenetics of Diabetic Nephropathy. *Kidney Dis (Basel)*. 2015; 1(1): 42–51
doi: [10.1159/000381796](https://doi.org/10.1159/000381796)
85. Kato M., Dang V., Wang M. et al. TGF- β Induces Acetylation of Chromatin and of Ets-1 to Alleviate Repression of miR-192 in Diabetic Nephropathy. *Sci Signal*. 2013; 6(278): ra43
doi: [10.1126/scisignal.2003389](https://doi.org/10.1126/scisignal.2003389)
86. Hilliard S.A., El-Dahr S.S. Epigenetics of Renal Development and Disease. *Yale J Biol Med*. 2016; 89(4): 565–573

87. Dressler G.R., Patel S.R. Epigenetics in Kidney Development and Renal Disease. *Transl Res.* 2015; 165(1): 166–176
doi: [10.1016/j.trsl.2014.04.007](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.04.007)
88. Sun G., Cui W., Guo Q., Miao L. Histone Lysine Methylation in Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res.* 2014; 2014: 654148
doi: [10.1155/2014/654148](https://doi.org/10.1155/2014/654148)
89. Wing M.R., Ramezani A., Gill H.S. et al. Epigenetics of Progression of Chronic Kidney Disease: Fact or Fantasy? *Semin Nephrol.* 2013; 33(4): 10.1016/j.semnephrol.2013.05.008
doi: [10.1016/j.semnephrol.2013.05.008](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.05.008)
90. Zager R.A., Johnson A.C.M., Becker K. Acute unilateral ischemic renal injury induces progressive renal inflammation, lipid accumulation, histone modification, and “end-stage” kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011; 301(6): F1334–F1345
doi: [10.1152/ajprenal.00431.2011](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00431.2011)
91. Bonventre J.V., Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011; 121(11): 4210–4221
doi: [10.1172/JCI45161](https://doi.org/10.1172/JCI45161)
92. Zager R.A., Johnson A.C.M. Progressive histone alterations and proinflammatory gene activation: consequences of heme protein/iron-mediated proximal tubule injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 298(3): F827–F837
doi: [10.1152/ajprenal.00683.2009](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00683.2009)
93. Zeisberg M., Zeisberg E.M. Precision renal medicine: a roadmap towards targeted kidney fibrosis therapies. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2015; 8: 16
doi: [10.1186/s13069-015-0033-x](https://doi.org/10.1186/s13069-015-0033-x)
94. Doi S., Zou Y., Togao O. et al. Klotho Inhibits Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) Signaling and Suppresses Renal Fibrosis and Cancer Metastasis in Mice. *J Biol Chem.* 2011; 286(10): 8655–8665
doi: [10.1074/jbc.M110.174037](https://doi.org/10.1074/jbc.M110.174037)
95. Guo W., Shan B., Klingsberg R.C. et al. Abrogation of TGF- β 1-induced fibroblast-myofibroblast differentiation by histone deacetylase inhibition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009; 297(5): L864–L870
doi: [10.1152/ajplung.00128.2009](https://doi.org/10.1152/ajplung.00128.2009)

- 96.Liu N., He S., Ma L. et al. Blocking the Class I Histone Deacetylase Ameliorates Renal Fibrosis and Inhibits Renal Fibroblast Activation via Modulating TGF-Beta and EGFR Signaling. PLoS One. 2013; 8(1): e54001
doi: [10.1371/journal.pone.0054001](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054001)
- 97.Yuan H., Reddy M.A., Sun G. et al. Involvement of p300/CBP and epigenetic histone acetylation in TGF- β 1-mediated gene transcription in mesangial cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2013; 304(5): F601–F613
doi: [10.1152/ajprenal.00523.2012](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00523.2012)
- 98.Van Beneden K., Mannaerts I., Pauwels M. et al. HDAC inhibitors in experimental liver and kidney fibrosis. Fibrogenesis Tissue Repair. 2013; 6: 1
doi: [10.1186/1755-1536-6-1](https://doi.org/10.1186/1755-1536-6-1)
- 99.Tang J., Zhuang S. Epigenetics in acute kidney injury. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015; 24(4): 351–358
doi: [10.1097/MNH.0000000000000140](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000140)
- 100.Sasaki K., Doi S., Nakashima A. et al. Inhibition of SET Domain–Containing Lysine Methyltransferase 7/9 Ameliorates Renal Fibrosis. J Am Soc Nephrol. 2016; 27(1): 203–215
doi: [10.1681/ASN.2014090850](https://doi.org/10.1681/ASN.2014090850)
- 101.Yuan H., Reddy M.A., Deshpande S. et al. Epigenetic Histone Modifications Involved in Profibrotic Gene Regulation by 12/15-Lipoxygenase and Its Oxidized Lipid Products in Diabetic Nephropathy. Antioxid Redox Signal. 2016; 24(7): 361–375
doi: [10.1089/ars.2015.6372](https://doi.org/10.1089/ars.2015.6372)
- 102.Hewitson T.D., Holt S.D., Tan S.J. et al. Epigenetic Modifications to H3K9 in Renal Tubulointerstitial Cells after Unilateral Ureteric Obstruction and TGF- β 1 Stimulation. Front Pharmacol. 2017; 8: 307
doi: [10.3389/fphar.2017.00307](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00307)
- 103.Ohtani K., Vlachojannis G.J., Koyanagi M. et al. Epigenetic Regulation of Endothelial Lineage Committed Genes in Pro-Angiogenic Hematopoietic and Endothelial Progenitor Cells. Novelty and Significance. Circulation Research. 2011;109:1219-1229
doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.247304

- 104.Kheirandish-Gozal L., Khalyfa A., Gozal D. et al. Endothelial Dysfunction in Children With Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Epigenetic Changes in the *ENOS* Gene. *Chest*. 2013; 143(4): 971–977
doi: [10.1378/chest.12-2026](https://doi.org/10.1378/chest.12-2026)
- 105.Harvey N.C., Lillycrop K.A., Garratt E. et al. Evaluation of methylation status of the eNOS promoter at birth in relation to childhood bone mineral content. *Calcif Tissue Int*. 2012; 90(2): 120–127
doi: [10.1007/s00223-011-9554-5](https://doi.org/10.1007/s00223-011-9554-5)
- 106.Schmidt Dellamea B., Bauermann Leitão C., Friedman R., Canani L.H. Nitric oxide system and diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6: 17.
doi: [10.1186/1758-5996-6-17](https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-17)
- 107.Advani A., Huang Q., Thai K. et al. Long-Term Administration of the Histone Deacetylase Inhibitor Vorinostat Attenuates Renal Injury in Experimental Diabetes through an Endothelial Nitric Oxide Synthase-Dependent Mechanism. *Am J Pathol*. 2011; 178(5): 2205–2214
doi: [10.1016/j.ajpath.2011.01.044](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.01.044)
- 108.Khan S., Jena G. Sodium butyrate, a HDAC inhibitor ameliorates eNOS, iNOS and TGF- β 1-induced fibrogenesis, apoptosis and DNA damage in the kidney of juvenile diabetic rats. *Food Chem Toxicol*. 2014;73:127-139
doi: [10.1016/j.fct.2014.08.010](https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.08.010)
- 109.Fish J.E., Yan M.S., Matouk C.C. et al. Hypoxic Repression of Endothelial Nitric-oxide Synthase Transcription Is Coupled with Eviction of Promoter Histones. *J Biol Chem*. 2010; 285(2): 810–826
doi: [10.1074/jbc.M109.067868](https://doi.org/10.1074/jbc.M109.067868)
- 110.Bonventre J.V., Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011; 121(11): 4210–4221
doi: [10.1172/JCI45161](https://doi.org/10.1172/JCI45161)
- 111.Sattarinezhad E., Panjehshahin M.R., Torabinezhad S. et al. Protective Effect of Edaravone Against Cyclosporine-Induced Chronic Nephropathy Through Antioxidant and Nitric Oxide Modulating Pathways in Rats. *Iran J Med Sci*. 2017; 42(2): 170–178

112. Tain Y.-L., Joles J.A. Reprogramming: A Preventive Strategy in Hypertension Focusing on the Kidney. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(1): 23
doi: [10.3390/ijms17010023](https://doi.org/10.3390/ijms17010023)
113. Vasudevan D., Bovee R.C., Thomas D.D. Nitric oxide, the new architect of epigenetic landscapes. *Nitric Oxide.* 2016;59:54-62
doi: [10.1016/j.niox.2016.08.002](https://doi.org/10.1016/j.niox.2016.08.002)
114. Socco S., Bovee R.C., Palczewski M.B. et al. Epigenetics: The third pillar of nitric oxide signaling. *Pharmacol Res.* 2017;121:52-58
doi: [10.1016/j.phrs.2017.04.011](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.04.011)
115. Cerkezkayabekir A., Sanal F., Bakar E. et al. Naringin protects viscera from ischemia/reperfusion injury by regulating the nitric oxide level in a rat model. *Biotech Histochem.* 2017;92(4):252-263
doi: [10.1080/10520295.2017.1305499](https://doi.org/10.1080/10520295.2017.1305499)
116. Chappell M.C. The Non-Classical Renin-Angiotensin System and Renal Function. *Compr Physiol.* 2012; 2(4): 2733–2752
doi: [10.1002/cphy.c120002](https://doi.org/10.1002/cphy.c120002)
117. Thoonen R., Sips P.Y., Bloch K.D. et al. Pathophysiology of Hypertension in the Absence of Nitric Oxide/Cyclic GMP Signaling. *Curr Hypertens Rep.* 2013; 15(1): 47–58
doi: [10.1007/s11906-012-0320-5](https://doi.org/10.1007/s11906-012-0320-5)
118. Murgatroyd C. Epigenetic programming of neuroendocrine systems during early life. *Exp Physiol.* 2014;99(1):62-65
doi: [10.1113/expphysiol.2013.076141](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.076141)
119. Lesse A., Rether K., Gröger N. et al. Chronic Postnatal Stress Induces Depressive-like Behavior in Male Mice and Programs second-Hit Stress-Induced Gene Expression Patterns of OxtR and AvpR1a in Adulthood. *Mol Neurobiol.* 2017;54(6):4813-4819
doi: [10.1007/s12035-016-0043-8](https://doi.org/10.1007/s12035-016-0043-8)
120. Park E.-J., Kwon T.-H. A Minireview on Vasopressin-regulated Aquaporin-2 in Kidney Collecting Duct Cells. *Electrolyte Blood Press.* 2015; 13(1): 1–6
doi: [10.5049/EBP.2015.13.1.1](https://doi.org/10.5049/EBP.2015.13.1.1)

121. MacManes M.D. Severe acute dehydration in a desert rodent elicits a transcriptional response that effectively prevents kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(2):F262-F272
doi: 10.1152/ajprenal.00067.2017
122. Sergeeva I.A., Hooijkaas I.B., Van Der Made I. et al. A transgenic mouse model for the simultaneous monitoring of ANF and BNP gene activity during heart development and disease. *Cardiovasc Res.* 2014;101(1):78-86
doi: 10.1093/cvr/cvt228
123. Sergeeva I.A., Hooijkaas I.B., Ruijter J.M. et al. Identification of a regulatory domain controlling the Nppa-Nppb gene cluster during heart development and stress. *Development.* 2016;143(12):2135-2146
doi: 10.1242/dev.132019
124. Kumar S., Pamulapati H., Tikoo K. Fatty acid induced metabolic memory involves alterations in renal histone H3K36me2 and H3K27me3. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;422:233-242
doi: 10.1016/j.mce.2015.12.019
125. Perez-Perri J.I., Acevedo J.M., Wappner P. Epigenetics: New Questions on the Response to Hypoxia. *Int J Mol Sci.* 2011; 12(7): 4705–4721
doi: [10.3390/ijms12074705](https://doi.org/10.3390/ijms12074705)
126. Liu J., Wei Q., Guo C. et al. Hypoxia, HIF, and Associated Signaling Networks in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(5): 950
doi: [10.3390/ijms18050950](https://doi.org/10.3390/ijms18050950)
127. Shiels P.G., McGuinness D., Eriksson M. et al. The role of epigenetics in renal ageing. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(8):471-482
doi: 10.1038/nrneph.2017.78
128. Liu X., Zheng N., Shi Y.N. et al. Thyroid hormone induced angiogenesis through the integrin $\alpha\beta3$ /protein kinase D/histone deacetylase 5 signaling pathway. *J Mol Endocrinol.* 2014;52(3):245-254
doi: 10.1530/JME-13-0252
129. Re A., Nanni S., Aiello A. et al. Anacardic acid and thyroid hormone enhance cardiomyocytes production from undifferentiated mouse ES cells along functionally distinct pathways. *Endocrine.* 2016;53(3):681-688
doi: 10.1007/s12020-015-0751-2

ГЛАВА 4. БЕЛКИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

По нашему мнению, обсуждение роли патофизиологических механизмов контроля экспрессии генов белков, принимающих участие в регуляции деятельности почек, предполагает использование в виде иллюстрации какой-либо определенной модели патологии. В качестве такой модели нами были выбраны процессы малигнизации и метастазирования опухолей. С одной стороны, одним из важных маркеров малигнизации клеток, есть изменения в процессах биосинтеза белков, в норме не характерных для данной популяции клеток. С другой стороны, онкологические заболевания, выбранные в качестве примера, на первый взгляд, не имеют прямого отношения к системам контроля водно-солевого гомеостаза. Тем не менее, они, во-первых, демонстрируют некоторые специфические, нельзя сказать, что второстепенные, свойства протеинов, объединяемых общим термином «компоненты РАС». Во-вторых, описываемые закономерности изменения экспрессии белков — «компонентов РАС» при онкологических заболеваниях дают повод оценить широкий спектр функций данной группы протеинов.

По данным литературы, компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РАС) могут принимать участие в процессах малигнизации тканей, стимулировать рост и метастазирование опухолей (Regulska K. et al., 2013; Gomez R.A., Sequeira-Lopez M.L.S., 2016; Pinter M., Jain R.K., 2017; Pinter M. et al., 2017). Более ранние исследования продемонстрировали диагностическую ценность анализа экспрессии компонентов РАС в онкологии (Romer F. K., 1981). Результаты современных исследований подтверждают тезис о диагностической ценности анализа экспрессии компонентов РАС, подчеркивая также их значение в составлении прогноза течения заболевания и выборе способа лечения злокачественных опухолей (Regulska K. et al., 2013; Tawinwung S. et al., 2015; Gomez R.A., Sequeira-Lopez M.L.S., 2016). Наряду с этим, следует указать, что пептиды-компоненты РАС рассматривают в качестве ключевых патогенетических механизмов роста и метастазирования злокачественных опухолей, включая стимуляцию локальной продукции ангиотензина-II (А-II), повышение экспрессии рецепторов к А-II, изменение баланса экспрессии ангиотензин-I-превращающих ферментов (АСЕ-1 и АСЕ-2) и уровень образования продуктов их реакции (А-II и А-1-7 соответственно) (Regulska K. et al., 2013; Sobczuk P. et al., 2017; Sun H. et al., 2017). Объектом внимания некоторых исследований является изучение степени риска индукции канцерогенеза ингибиторами РАС (Connolly S. et al., 2011; Azoulay L. et al., 2012; Yang Y. et al., 2015; Sobczuk P. et al., 2017).

Вместе с тем, патогенетические механизмы, индуцирующие увеличение экспрессии белков-компонентов РАС в малигнизированных клетках, их роль в процессах роста и метастазирования остаются мало изученными.

4.1. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ АНАЛИЗА ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ-КОМПОНЕНТОВ РАС В ОНКОЛОГИИ

4.1.1. Рецепторы к А-II

А-II оказывает свое влияние через AT1 и AT2 популяции рецепторов. Установлено, что в клетках астроцитомы человека частота выявления AT1 рецепторов у пациентов с высокой степенью злокачественности опухоли (степень III и IV) возрастает до 67% против 10% в группе с низким уровнем злокачественности, что положительно коррелирует с интенсивностью пролиферации клеток и плотностью неоангиогенеза (Arrieta O. et al., 2008). В исследованиях на лабораторных животных, привитых культурой клеток колоректального рака (CRC), было установлено, что А-II через AT1 и AT2 рецепторы стимулирует миграцию малигнизированных клеток и их метастазирование в печень (Nguyen L. et al., 2016). Сообщается, что при некоторых онкологических заболеваниях легких раковые клетки, демонстрирующие высокие уровни экспрессии AT1-рецепторов, обладают резистентностью к воздействию цитостатиков (Cheng Q. et al., 2016). Анализ клинических наблюдений позволяет сделать вывод о том, что повышение экспрессии AT1 рецепторов малигнизированными клетками свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения заболевания, обусловленном стимуляцией неоангиогенеза, роста и метастазирования опухоли (Keizman D. et al., 2011; Sun H. et al., 2017). Подчеркивается, что активация плейотропных AT1-зависимых проонкогенных эффектов А-II может затрагивать в том числе лимфоциты и связанные с опухолью макрофаги, что приводит к снижению противоракового иммунитета, изменению продукции интерлейкинов и провоспалительных цитокинов (Coulson R. et al., 2017; Pinter M., Jain R.K., 2017). Значительный прирост AT1 белка в трансформированных клетках происходит за счет активации гена AGTR1 (Coulson R. et al., 2017). Возможно, стимуляция неоангиогенеза, реализуемая через AT1 рецепторы, является одним из универсальных патогенетических механизмов прогрессирования опухолей различного генеза (Osumi H. et al., 2015; Pinter M., Jain R.K., 2017). Приводятся данные о синэргических эффектах систем рецепторов AT1/А-II и AT2/А-II в стимуляции неоангиогенеза (Ager E.I. et al., 2011), а также усилении миграции клеток, воспаления формирование внеклеточного матрикса через AT1 и AT2 рецепторы к А-II (Aydiner A. et al., 2015). Показано, что изменения экспрессии AT1 и AT2 рецепторов допустимо рассматривать в качестве маркеров малигнизации слизистой желудка, индуцированной патогенными микроорганизмами, например *HELICOBACTER PYLORI* (Sugimoto M. et al., 2012), а также при

прогрессировании плоскоклеточного рака языка (Itinteang T. et al., 2016), прогрессировании колоректального рака и оценке степени риска его метастазирования (Kuniyasu H., 2012; Shimizu Y. et al., 2017), диагностике онкологических заболеваний легких (Gallagher P.E. et al., 2011) и молочной железы (Vinson G.P. et al., 2012). Уровень экспрессии рецепторов А-II рассматривается в качестве прогностического критерия течения плоскоклеточного рака пищевода (Li S.-H. et al., 2016) и светлоклеточного рака почки (Dolley-Hitze T. et al., 2010). Возможно, динамика изменения экспрессии

АТ1 и АТ2 может рассматриваться в качестве интегрального индикатора чувствительности малигнизированной ткани к воздействию гуморальных индукторов канцерогенеза (Rhodes D.R. et al., 2009; Vinson G.P. et al., 2012; Sugimoto M. et al., 2012; Regulaska K. et al., 2013; Pinter M., Jain R.K., 2017). В ряде обзорных публикаций достаточно подробно изложена оценка результатов исследования особенностей экспрессии АТ1 и АТ2 рецепторов А-II при различных онкологических заболеваниях, их диагностическая и прогностическая ценность. Представлены аргументы с точки зрения их роли в патогенезе заболеваний, прогрессировании и диссеминации опухолей, а также перспективность клинического применения селективных антагонистов рецепторов А-II в целях повышения эффективности химиотерапии, иммунотерапии и ингибиторов неоангиогенеза в онкологии (Vinson G.P. et al., 2012; Regulaska K. et al., 2013; Wegman-Ostrosky T. et al., 2015; Sobczuk P. et al., 2017; Pinter M., Jain R.K., 2017).

4.1.2. Ангиотензин-І-превращающий фермент (АСЕ-1).

Ангиотензин-І-превращающий фермент (АСЕ-1), карбоксипептидаза, один из ключевых факторов, осуществляющих превращение ангиотензина-І (А-І) в физиологически активный ангиотензин-ІІ (А-ІІ). Вместе с тем, при патологии, включая онкологические заболевания, роль АСЕ-1 в образовании А-ІІ может изменяться за счет усиления вклада АСЕ-независимого пути конверсии А-І в А-ІІ в присутствии альфа-химазы и других пептидаз, формируя резистентность опухолевых клеток к современным методам противораковой терапии (Xie G. et al., 2017; Sobczuk P. et al., 2017). Широко известен и тот факт, что АСЕ-1, обладая относительно низкой субстратной специфичностью, может участвовать не только в образовании А-ІІ, но и в метаболизме кининов, а также других физиологически активных молекул, потенциально актуальных для процессов канцерогенеза, роста и диссеминации опухолей (Regulaska K. et al., 2013; Sobczuk P. et al., 2017). Привлекают внимание сведения о том, что АСЕ-1,

помимо пептидазной активности, может непосредственно участвовать во внутриклеточной передаче сигнала А-II, фактически являясь рецептором октапептида (de Alvarenga E.C. et al., 2016). По мнению авторов цитируемой публикации, механизм ACE-зависимой рецепции А-II может выполнять важную роль в управлении миграции и пролиферации раковых клеток. Следовательно, динамика изменения топологии и уровней экспрессии ACE при онкологических заболеваниях может служить маркером локализации проонкогенных эффектов А-II и других гуморальных факторов, метаболизм которых связан с функциями компонентов РАС. Например, при онкологических заболеваниях почек наблюдается закономерное изменение активности и топологии экспрессии белков ACE (Errarte P. et al., 2017; Sobczuk P. et al., 2017).

В норме эпителий корковых сегментов канальцевого отдела нефрона, в частности, эпителий проксимального отдела, демонстрирует высокие показатели экспрессии ACE, который отсутствует в клетках светлоклеточного рака почки (CCRCC) и выявляется только в кровеносных сосудах опухоли (Errarte P. et al., 2017). Авторами показано, что уровень экспрессии белка в опухоли и величина его энзиматической активности в плазме крови могут служить маркером CCRCC агрессивности опухоли и является индикатором выживаемости пациентов с CCRCC. С другой стороны, перспектива применения широко известных ингибиторов ACE в целях подавления неоангиогенеза в злокачественных новообразованиях рассматривается в качестве одного из основных аргументов к применению препаратов данной группы в онкологии (Shen J. et al., 2016). Показано, что способствующее ускользанию от противоракового иммунитета микроокружение опухолевых клеток мышей, может формироваться макрофагами и связанными с опухолью фибробластами (Nakamura K. et al., 2018). По мнению авторов, резко повышенный в макрофагах уровень экспрессии ACE указывает на повышение интенсивности локальной продукции физиологически активных веществ, вызывающих иммуносупрессию: оксид азота, трансформирующий фактор роста-бета1 и PGE2.

В норме экспрессия ACE критически важна для формирования специфического микроокружения в процессах цитодифференцировки на стадии эмбрионального развития органа или в некоторых интенсивно пролиферирующих тканях взрослого человека. Однако, чрезмерно высокий уровень экспрессии не только ассоциируется с нарушениями гемопоза, но и рассматривается, как эффект ACE в онкогематологии (Haznedaroglu I.C., Malkan U.Y., 2016). Существенное повышение экспрессии ACE рака гортани свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания и высоком риске метастазирования опухоли (Han C., Ge W., 2016).

Следовательно, изменение экспрессии ACE-1 наряду с изучением полиморфизма гена ACE широко используется в современной онкологии в качестве маркера тяжести течения заболевания и его прогноза (Regulska K. et al., 2013). Вместе с тем, уровень экспрессии ACE-1 клетками злокачественных опухолей не всегда коррелирует с интенсивностью локальной продукции А-II, по причине усиления активности, например, химазы, регулирующей ACE-независимый путь образования А-II (Xie G. et al., 2017). Помимо этого, необходимо учитывать, что ACE непосредственно принимает участие в регуляции иммунных реакций организма (Haznedaroglu I.C., Malkan U.Y., 2016).

4.1.3. Ангиотензин-1-превращающий фермент-2 (ACE-2) и ось ACE2/Ang-(1-7)/MAS1.

ACE-2, гомолог ACE-1, отвечает за метаболический клиренс А-II, используемого ферментом в качестве субстрата для синтеза ангиотензина-1-7 (А-1-7). В свою очередь, А-1-7, осуществляя регуляторное влияние через MAS1-рецепторы, оказывает оппозиционное действие вазотоническим, провоспалительным и просклерозирующим эффектам А-II (Clarke N.E., Turner A.J., 2012). Снижение уровня экспрессии ACE-2 клетками рака молочной железы рассматривается в качестве маркера тяжелой формы течения заболевания с высоким риском метастазирования (Yu C. et al., 2016). По мнению авторов, уровень экспрессии ACE-2 отражает степень влияния ACE2/Ang-(1-7)/MAS1 оси на ограничение трансформации кальций-зависимых путей внутриклеточной передачи сигнала, характерной для процесса малигнизации клеток. Показано, что уровень экспрессии ACE-2 отрицательно коррелирует с интенсивностью неоангиогенеза в некоторых опухолях легких и чувствительностью раковых клеток к цитостатикам. Активность оси ACE2/Ang-(1-7)/MAS1 может угнетать секрецию VEGFa и подавлять активности матричных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, тем самым способствуя ограничению неоангиогенеза, повышению чувствительности опухоли к цитостатикам и снижению риска метастазирования (Feng Y. et al., 2011; Cheng Q. et al., 2016). В ряде публикаций указывается, что гипоксия является признаком солидных опухолей, подчеркивая, что условия гипоксии способствуют усилению проонкогенного влияния ACE-1/А-II на фоне снижения эффектов оси ACE-2/Ang-(1-7)/MAS1 (Fan L. et al., 2014). Авторами цитируемой публикации показано, что *in vitro* в культуре клеток карциномы легких Льюиса гипоксия способствует снижению экспрессии ACE-2 на фоне ACE-1/А-II-зависимой индукции VEGFa. Приводятся аргументы в пользу перспективности клинического использования А-1-7, как фактора

противораковой терапии опухоли груди, клетки которой не экспрессируют рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона и рецептора-2 эпидермального фактора роста (Luo Y. et al., 2015). Некоторые обзоры также содержат позитивную оценку перспектив ACE-2/Ang-(1-7)/MAS1 оси в противораковой фармакологии (Regulska K. et al., 2013). Наряду с этим, подчеркивается, что характер влияния ACE-2/Ang-(1-7)/MAS1 оси на раковые клетки и прогрессирование опухоли может зависеть от локализации опухоли (Wegman-Ostrosky T. et al., 2015; Haznedaroglu I.C., Malkan U.Y., 2016; Sobczuk P. et al., 2017). В частности, приводятся данные о том, что А-1-7 стимулирует метастазирование почечно-клеточного рака (RCC), индуцирует активацию генов провоспалительных факторов, в целом способствуя прогрессированию заболевания (Sobczuk P. et al., 2017). Принимая к сведению изложенные факты, авторы склоняются к мнению о том, что А-1-7 в отношении RCC обладает, скорее, проонкогенным действием.

4.1.4. Ангиотензиноген.

Ангиотензиноген (**Agt**) является универсальным предшественником А-II и А-1-7. В норме Agt, главным образом, синтезируется в печени. При онкологических заболеваниях, как правило, печень сохраняет роль основного источника Agt (Vinson G.P. et al., 2012). Однако, представляют интерес данные о диагностической ценности локальной продукции Agt, как маркера канцерогенеза. Также привлекают внимание особенности метаболизма Agt раковыми клетками. С одной стороны, локальная продукция Agt рассматривается в качестве одного из наиболее информативных маркеров активности опухолевого неоангиогенеза (Choi J.-H. et al., 2014). С другой стороны, согласно данным цитируемой публикации, доминирующим продуктом конверсии Agt в опухолевых тканях является А-II. При этом, комбинированное влияние HIF-1-альфа и А-II, на фоне более высокой продукции Agt, рассматривается в качестве базового патогенетического механизма стимуляции ростовых факторов (в частности, VEGFa), активирующих опухолевый неоангиогенез. Действительно, результаты клинических исследований показали, что, во-первых, повышенная экспрессия гена Agt у пациентов с глиобластомой, может расцениваться, как маркер резистентности опухоли к противораковой терапии, направленной на угнетение опухолевого неоангиогенеза (Ugur T. et al., 2016). Во-вторых, более высокая экспрессия гена Agt опухолевой тканью сопровождается усилением локальной продукции А-II. Тем не менее, в литературе приводятся данные о том, что также Agt обладает способностью угнетать неоангиогенез (Wegman-

Ostrosky T. et al., 2015). Обсуждая локальную продукцию Agt, необходимо уточнить, что, по мнению некоторых авторов, стимуляция локальной экспрессии компонентов РАС, включая Agt, рассматривается в качестве центрального индуктора внутриклеточного каскада регуляторных белков, определяющих процессы малигнизации клеток и метастазирования (Sugimoto M. et al., 2012). Более того, опубликованные результаты не исключают возможности активации и перестройки внутриклеточного метаболизма компонентов РАС в раковых клетках (Blanco L. et al., 2014). Что не противоречит мнению об универсальной патогенетической роли активации внутриклеточной РАС, причастной также и к процессам модуляции экспрессии генов (Ellis B. et al., 2012; De Mello W.C., 2015). Вместе с тем, указывается на тканеспецифические особенности экспрессии Agt, как маркера риска онкологических заболеваний. Например, риск возникновения рака легких ассоциируется со снижением продукции Agt белка (Wang H. et al., 2015). По мнению авторов, эпигенетические механизмы снижения экспрессии гена *Agt* и точечные мутации гена *Agt* могут рассматриваться в качестве факторов, усиливающих риск онкологических заболеваний легких. Возможно, динамика локальной продукции Agt протеина и его уровни в плазме крови могут по-разному формировать прогноз течения метастазов колоректального рака (Martin P. et al., 2014). Авторами установлено, что повышение уровня Agt протеина в сыворотке крови достоверно ассоциировалось с худшей общей выживаемостью, а эпителиальная экспрессия Agt достоверно ассоциировалась с улучшенной выживаемостью без прогрессирования заболевания. Еще один аспект диагностической ценности локальной продукции Agt протеина опухолевыми тканями может быть обусловлен закономерным изменением экспрессии гена *Agt* по мере течения заболевания (Vinson G.P. et al., 2012).

4.1.5. (Про)Ренин.

В последнее время молекула (про)ренина и ее рецепторы привлекает все большее внимание не только, в качестве регуляторного фермента РАС, но и как важный элемент механизмов контроля онтогенеза, заживления ран и патогенеза ряда заболеваний (Gomez R.A., Sequeira-Lopez M.L.S., 2016). В некоторых обзорах, посвященных анализу патогенетической роли РАС в онкологических заболеваниях, встречаются сведения о важном влиянии ренина на процессы малигнизации клеток и прогрессирования опухоли (Vinson G.P. et al., 2012; Sugimoto M. et al., 2012). В исследованиях *in vitro* установлено, что ренин может оказывать стимулирующее влияние на рост культуры клеток почечно-клеточного рака (Hu J. et al., 2015). Экспрессия ренина может рассматриваться, как маркер нормального созревания предшественников клеток крови или их малигнизации (Haznedaroglu I.C.,

Malkan U.Y., 2016). Авторы цитируемого обзора подчеркивают, что экспрессия ренина была обнаружена в клетках острого миелоидного лейкоза, в клетках хронического миелоидного лейкоза и острого лимфолейкоза. Высказывается мнение о том, что стволовые клетки костного мозга, которые экспрессируют ренин являются источником лимфобластного лейкоза (Belyea V.C. et al., 2014). По данным литературы, экспрессия гена ренина в процессе нормального и малигнизированного гемопоэза может регулироваться эпигенетическими механизмами (Belyea V.C. et al., 2014; Haznedaroglu I.C., Malkan U.Y., 2016). В контексте обсуждаемой темы уместно напомнить, что сложно функционирующая, относительно мало изученная, система рецепторов к (про)ренину имеет отношение не только к АС, но и к регуляции экспрессии генов белков-индукторов процессов воспаления и фиброза тканей (Nguyen G., 2011). Дальнейшие исследования подтвердили РАС-независимые эффекты системы рецепторов к (про)ренину, продемонстрировав их роль в регуляции фундаментальных механизмов контроля гомеостаза клетки (Müller D.N. et al., 2012). Также было установлено, что уровни в плазме крови рецепторов к (про)ренину ((P)RR) в группе онкологических пациентов были резко повышены (Shibayama Y. et al., 2015). На основании анализа динамики экспрессии (P)RR в клетках на различной стадии малигнизации авторами цитируемой публикации делается вывод о том, что (P)RR могут быть тесно вовлечены в процессы онкогенеза в поджелудочной железе. Результаты изучения *in vitro* экспрессии PRR в культивируемых клетках лимфомы человека позволяют сделать вывод о том, что этот рецептор может быть как прогностическим маркером, так и мишенью в лечении заболевания (Kouchi M. et al., 2017). Приводятся данные о том, что изменение экспрессии (P)RR в процессе гемопоэза может рассматриваться в качестве перспективного маркера диагностики в онкогематологии (Haznedaroglu I.C., Malkan U.Y., 2016).

4.2. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, КАК ВОЗМОЖНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ ПРОТЕИНОВ-КОМПОНЕНТОВ РАС ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Представленная выше краткая информация о динамике экспрессии протеинов-компонентов РАС в опухолевых тканях свидетельствует о том, что, во-первых, этот показатель может существенно повышаться в тканях, для которых в норме не характерны высокие уровни экспрессии данной группы протеинов (Sugimoto M. et al., 2012; Shibayama Y. et al., 2015; Han C., Ge W., 2016; Itinteang T. et al., 2016; Yue Z. et al., 2016). И напротив, при некоторых онкологических заболеваниях клетки постепенно утрачивают присущую им в норме способность экспрессировать белки РАС (Errarte P. et al., 2017; Sobczuk P. et al., 2017). Во-вторых, отмечается закономерное изменение экспрессии и топологии белков РАС в опухолевых тканях в зависимости от стадии течения и степени тяжести заболевания (Vinson G.P. et al., 2012; Haznedaroglu I.C., Malkan U.Y., 2016; Kouchi M. et al., 2017). В ряде публикаций приводятся доказательства ведущей роли эпигенетических механизмов в изменении синтеза белков, способных стимулировать процессы малигнизации, воспаления, фиброза и метастазирования (Tsai Y.-P., Wu K.-J., 2012; Tan W. et al., 2014; Harb-De la Rosa A. et al., 2015; Cheng Y. et al., 2016; Haznedaroglu I.C., Malkan U.Y., 2016; Semenza G.L., 2016). При этом, уделяется внимание эпигенетической перестройке экспрессии генов протеинов-компонентов РАС в процессах малигнизации и роста раковых клеток (Tsai Y.-P., Wu K.-J., 2012; Han C.-D., Ge W.-S., 2016; Haznedaroglu I.C., Malkan U.Y., 2016; ie G. et al., 2017). Эпигенетическая перестройка экспрессии компонентов РАС относительно новое и мало изученное направление в онкологии. В норме, влияние эпигенетических механизмов на динамику экспрессии генов белков РАС происходит на ранних стадиях гисто- и органогенеза, а также в интенсивно пролиферирующих тканях (Belyea B.C. et al., 2014; Haznedaroglu I.C., Malkan U.Y., 2016). Сообщается, что одним из универсальных индукторов экспрессии генов белков-компонентов РАС, по мере прогрессирования локальных новообразований, может являться HIF-1АЛЬФА (Tsai Y.-P., Wu K.-J., 2012; Choi J.-H. et al., 2014; Xie G. et al., 2017). Установлено, что ряд факторов, сопутствующих течению сахарного диабета, также может оказывать влияние на экспрессию генов белков РАС, усиливая риск онкологических заболеваний (Yang X. et al., 2012; Eddy M.A. et al., 2012; Reddy M.A., Natarajan S., 2015; Wegman-Ostrosky T. et al., 2015). ВОЗМОЖНО, HIF-1АЛЬФА НЕПОСРЕДСТВЕННО ПРИНИМАЕТ УЧАСТИЕ В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ АНГИОТЕНЗИНОГЕНА (Agt) (Choi J.-H. et al., 2014). В свою очередь, локальная продукция Agt критически важна для усиления

образования А-II, стимулирующего опухолевый неоангиогенез и метастазирование через T1-рецепторы. Сообщается, что антагонист AT1-рецепторов олмесартан может через активацию синтеза микроРНК-205 ингибировать экспрессию VEGF-а в раковых клетках (Yue Z. et al., 2016). В данном случае А-II рассматривается в качестве регулятора процессов транскрипции. Действительно, экспериментальные исследования показывают, что А-II может усиливать продукцию провоспалительных цитокинов (IFN γ , TNF) и матричных металлопротеиназ (MMP2, MMP9), стимулируя адгезию раковых клеток к эндотелиальным клеткам, а также активируя их трансэндотелиальную миграцию и миграцию опухолевых клеток через белки внеклеточного матрикса (Rodrigues-Ferreira S., et al. 2012). Наряду с этим, высказывается мнение об универсальности эпигенетической перестройки экспрессии компонентов РАС в патогенезе, в том числе, и онкологических заболеваний (Kemp J.R. et al., 2014; Reddy M.A., Natarajan R., 2015). С другой стороны, приводятся сведения об эпигенетических эффектах А-1-7, направленных на ограничение подвижности раковых клеток и их способности к метастазированию (de Oliveira da Silva B. et al., 2016). С этой точки зрения особое значение приобретают данные о способности ACE-1 участвовать в механизмах внутриклеточной передачи сигнала А-II (de Alvarenga E.C. et al., 2016). Не менее актуальной является информация о важности системы (про)ренин — рецепторы к (про)ренину в управлении экспрессии генов, независимо от состояния активности РАС (Nguyen G., 2011; Müller D.N. et al., 2012). Результаты дальнейших исследований подтверждают тезис о том, что система (про)ренин — рецепторы к (про)ренину могут выполнять важную функцию в патогенезе и течении онкологических заболеваний (Shibayama Y. et al., 2015; Wang C. et al., 2016; Kaneko K. et al., 2017).

4.3. ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСПРЕССИИ КОМПОНЕНТОВ РАС И ЛОКАЛЬНАЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА

Само понятие «локальная РАС» формировалось, как представление об элементе внутриорганного гуморального комплекса контроля гомеостатических функций данного органа. На примере локальной РАС почек эту мысль можно проиллюстрировать следующим примером. В норме, адекватным стимулом активации внутриренальной РАС есть два различных механизма, обусловленных внутриорганными изменениями кровяного давления и интенсивности транспорта хлорида натрия в области *macula densa*. В результате активации системы происходит усиление секреции клетками юкта-гломерулярного аппарата регуляторного фермента РАС — ренина и повышение продукции А-II. Основные ренотропные физиологические эффекты А-II реализуются, в основном, в отношении параметров внутрпочечной гемодинамики, процессов фильтрации и канальцевого транспорта веществ (г.о. натрия) на уровне проксимального отдела нефрона. В том числе через инициацию эффектов, контролирующую транскрипцию транспортных и регуляторных белков в проксимальных нефроцитах (Li X.C. et al., 2012; Satou R., Gonzalez-Villalobos R.A., 2012). В физиологических условиях, индукция секреции ренина (Sparks M.A. et al., 2014) и А-II-зависимая стимуляция транскрипции транспортных белков канальцевого эпителия (Shao W. et al., 2013) адекватны текущему состоянию водно-солевого баланса организма. Например, вызванная гипонатриевой диетой физиологическая стимуляция РАС не сопряжена с повышением ренальных потерь *Agt* или с развитием повреждений ренальной паренхимы (Shao W. et al., 2013). Следовательно, конечным результатом деятельности сложного комплекса гуморальных регуляторов внутрпочечной системы контроля гомеостаза является поддержание стабильных параметров кровяного давления, ионного гомеостаза, кислотно-основного равновесия, постоянства объема внеклеточной жидкости организма (Satou R., Gonzalez-Villalobos R.A., 2012; Zhuo J.L. et al., 2013; Sparks M.A. et al., 2014; Ferrão F.M. et al., 2014).

При этом, топология основной массы ренин-секретирующих клеток почки в области ЮГА, скорее всего, имеет принципиально важное значение. Поскольку данная популяция клеток непосредственно получает информацию о параметрах гемодинамики и о состоянии транспорта ионов хлора и натрия в дистальных извитых сегментах нефрона. Напротив, появление эктопических очагов секреции, например, ренина за пределами ЮГА (в канальцевом эпителии, клетках мезангиума) лишает клетки-продуценты адекватной стимуляции. По нашему мнению, такие события, в

совокупности с локализацией продукции всех белков-компонентов РАС в одной клетке может создавать предпосылки для неограниченной активации сформировавшихся эктопических очагов РАС, нацеленных на инициацию и каскадное усиление патологических изменений в ренальной паренхиме.

С другой стороны, гипоксия, оксидативный стресс, высокий уровень глюкозы в крови и другие неблагоприятные факторы способны индуцировать эпигенетические механизмы активации фиброза и воспаления ренальной паренхимы, в том числе и изменений топологии компонентов РАС через механизмы контроля экспрессии генов (Masoni D. et al., 2014; Reddy M.A., Natarajan R. , 2015, Nangaku M. et al., 2017). Одним из важных результатов указанных событий есть усиление секреции ренина в паренхиме мозгового слоя почки (Zhuo J.L., 2011), в гладкомышечных клетках артериол, мезангиальных клетках и в интерстиции через эпигенетические механизмы контроля экспрессии генов (Sparks M.A. et al., 2014; De Mello W.C., 2015). Ренин — регуляторный фермент РАС, детерминирующий интенсивность дальнейшей продукции А-II. Накопление активных форм кислорода (ROS) в почечной ткани способствует усилению экскреции Agt почками, усиливая цепь обратной связи между активацией ROS и дальнейшей активацией ROS синтеза Agt (Nguyen M.T.X. et al., 2015). Показано, что инфузия животным А-II существенно активизирует биосинтез Agt в проксимальных нефроцитах, приводя к дальнейшему росту канальцевой продукции А-II и повышению его патогенетического влияния (Ramkumar N. et al., 2016). В целом, аккумуляция компонентов РАС в проксимальных нефроцитах, усиление внутриклеточной продукции А-II и его эффектов на процессы транскрипции, функции митохондрий, усиление продукции ROS — один из базовых патогенетических механизмов нарушений гомеостатических функций почек (Navar L.G. et al., 2011; Ellis B. et al., 2012; Li X.C., Zhuo J.L., 2016). В качестве диагностического критерия патологической трансформации внутривисцеральной РАС рекомендуется использование ренальной экскреции ангиотензиногена (Kobori H. et al., 2002; Navar L.G. et al., 2011; Alge J.L. et al., 2013).

Таким образом, патологическая трансформация внутривисцеральной РАС осуществляется:

1. Под контролем эпигенетических механизмов, изменяющих процессы транскрипции, в том числе белков-компонентов РАС.
2. В результате формирования эктопических очагов биосинтеза ключевых белков-компонентов РАС.
3. В результате усиления внутриклеточной продукции А-II и усиления влияния октапептида на транскрипцию белков.

4. Ослаблением экспрессии ACE-2, снижением продукции А-1-7, эффекты которого носят оппозиционный характер по отношению к А-П.

В результате, в отличии от физиологических условий, патологическое изменение топологии и уровня экспрессии компонентов РАС приводит:

1. К появлению эктопических очагов РАС, в т.ч. усилению внутриклеточной РАС канальцевого эпителия. 2. К образованию эктопических очагов РАС (ренин, ангиотензиноген) способствующих ускользанию пусковых механизмов активации РАС от базовых регуляторных стимулов параметров водно-солевого баланса организма и гемодинамики. 3. К изменению вектора регуляторных эффектов эктопических очагов РАС, которые больше не направлены на поддержание гомеостаза. Сформировавшиеся эктопические очаги экспрессии компонентов РАС обеспечивает дальнейшую неограниченную индукцию фиброза, воспаления и гипертрофии клеток ренальной паренхимы. 4. К изменению внутриклеточных систем передачи сигнала (Satou R., Gonzalez-Villalobos R.A., 2012) и баланса регуляторного влияния А-П и А-1-7, в сторону усиления активности ACE-1 и альфа-химазы на фоне снижения экспрессии ACE-2 (Sparks M.A. et al., 2014). Отметим, что подобные изменения происходят и в результате перестройки экспрессии компонентов РАС в клетках злокачественных опухолей, индуцирующих малигнизацию клеток, фиброз и воспаление ткани, неоангиогенез, метастазирование и иммуносупрессию (Regulska K. et al., 2013; Pinter M., Jain R.K., 2017; Sobczuk P. et al., 2017). Также, как в патогенезе и прогрессировании почечной недостаточности, компоненты РАС раковых клеток не причастны к выполнению гомеостатических функций. Следовательно, по нашему мнению, локальной РАС не являются. С точки зрения интересов практической медицины речь идет о целесообразности использования блокаторов РАС в лечении онкологических заболеваний. По нашему мнению, в этом вопросе можно выделить несколько аспектов. С одной стороны, усиление экспрессии эктопических очагов РАС клетками злокачественной опухоли, на первый взгляд, дает основание ожидать результативности использования ингибиторов ACE и антагонистов рецепторов А-П в лечении онкологических заболеваний. В действительности, монотерапия блокаторами РАС онкологических заболеваний может демонстрировать достаточно умеренный терапевтический результат. Сообщается о путях усиления противораковых эффектов ингибиторов РАС в комплексе с мероприятиями иммунотерапии и химиотерапии (Pinter M., Jain R.K., 2017). Наряду с этим, указывается на потенциальные риски, связанные с использованием определенных блокаторов РАС в лечении конкретных онкологических заболеваний (Sobczuk P. et al., 2017), вплоть до полной нецелесообразности их

применения (Sørensen G.V. et al., 2013; Chae Y.K. et al., 2014; Nakai Y. et al., 2016). С другой стороны, на основе анализа природы экспрессии эктопических очагов РАС, предполагаются качественно иные способы их фармакологической коррекции, основанные на модулировании эпигенетических механизмов подавления активности эктопической РАС (Zhong Y. et al., 2013; Reddy M.A. et al., 2014). Высказывается мнение об универсальной роли эпигенетических механизмов в патогенезе формирования эктопической РАС при онкологических и неонкологических заболеваниях (Kemp J.R. et al., 2014; Tang J., Zhuang S., 2015; Reddy M.A., Natarajan R., 2015). Анализируются перспективные способы лечения онкологических заболеваний, полностью базирующиеся на управлении эпигенетическими механизмами при помощи синтетических microRNA (Tan W. et al., 2014; Felipe A.V. et al., 2014). Новые перспективы использования селективных модуляторов эпигенетических процессов в практической медицине, представляющих интерес и для онкологии, подтверждаются сведениями о готовности применения данной группы фармакологических препаратов (ингибиторы деацетилаз) в доклинических испытаниях (Van Beneden K. et al., 2013). Таким образом, проведенный обзор литературы показал, что изменение экспрессии компонентов РАС тесно связано с патогенезом малигнизации клеток, прогрессированием раковых опухолей, а также стимуляцией процессов метастазирования. Сведения о состоянии экспрессии белков компонентов РАС способствуют пониманию механизмов канцерогенеза и диссеминации клеток опухоли. Эти данные позволяют использовать качественные и количественные параметры экспрессии компонентов РАС в качестве маркеров тяжести течения онкологического заболевания. Тесная вовлеченность компонентов РАС в канцерогенез послужила основой для использования ингибиторов РАС (ингибиторов ACE-1 и антагонистов рецепторов А-II) в терапии онкологических заболеваний. Вместе с тем, анализ причин изменения экспрессии белков РАС в клетках опухоли позволил выявить, что весьма значимая функция в этих процессах принадлежит эпигенетическим механизмам регуляции экспрессии генов. Благодаря исследованиям состояния эпигенетических механизмов при онкологических заболеваниях были разработаны принципиально новые методы их коррекции, основанные на применении селективных регуляторов систем ковалентной модификации белков-гистонов (например, ингибитор деацетилаз) и технология синтеза микро РНК. Имеющиеся в литературе данные о фармакологических свойствах указанных препаратов позволяют предположить их перспективность в эффективном лечении онкологических заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ «БЕЛКИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ»

- 1.Regulska K., Stanisz B., Regulski M. The renin-angiotensin system as a target of novel anticancer therapy. *Curr Pharm Des.* 2013;19(40):7103-7125
doi: 10.2174/13816128113199990508
- 2.Gomez R.A., Sequeira-Lopez M.L.S. Novel Functions of Renin Precursors in Homeostasis and Disease. *Physiology (Bethesda).* 2016; 31(1): 25–33
doi: [10.1152/physiol.00039.2015](https://doi.org/10.1152/physiol.00039.2015)
- 3.Pinter M., Weinmann A., Wörns M.-A. et al. Use of inhibitors of the renin–angiotensin system is associated with longer survival in patients with hepatocellular carcinoma. *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(7): 987–996
doi: [10.1177/2050640617695698](https://doi.org/10.1177/2050640617695698)
- 4.Pinter M., Jain R.K. Targeting the renin-angiotensin system to improve cancer treatment: Implications for immunotherapy. *Science Translational Medicine.* 2017; 9(410):aan5616
doi: 10.1126/scitranslmed.aan5616
- 5.Romer F. K. Angiotensin-converting enzyme and its association with outcome in lung cancer. *Br. J. Cancer* 1981;43:135-142
- 6.Tawinwung S., Ninsontia C., Chanvorachote P. Angiotensin II Increases Cancer Stem Cell-like Phenotype in Lung Cancer Cells. *Anticancer Res.* 2015;35(9):4789-4797
- 7.Sobczuk P., Szczylik C., Porta C., Czarnecka A.M. Renin angiotensin system deregulation as renal cancer risk factor. *Oncol Lett.* 2017;14(5): 5059–5068
doi: [10.3892/ol.2017.6826](https://doi.org/10.3892/ol.2017.6826)
- 8.Sun H., Li T., Zhuang R. et al. Do renin–angiotensin system inhibitors influence the recurrence, metastasis, and survival in cancer patients? Evidence from a meta-analysis including 55 studies. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(13): e6394
doi: 10.1097/MD.0000000000006394

9. Connolly S., Yusuf S., Swedberg K. et al. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. ARB Trialists Collaboration. *J Hypertens.* 2011;29(4):623-635
doi: [10.1097/HJH.0b013e328344a7de](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328344a7de)
10. Azoulay L., Assimes T.L., Yin H. et al. Long-Term Use of Angiotensin Receptor Blockers and the Risk of Cancer. *PLoS One.* 2012; 7(12): e50893
doi: [10.1371/journal.pone.0050893](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050893)
11. Yang Y., Zhang F., Skrip L. et al. Lack of an Association between Angiotensin Receptor Blocker Based Therapy and Increased Risk of Cancer: Evidence from Large Observational Studies. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119775
doi: [10.1371/journal.pone.0119775](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119775)
12. Aydiner A., Ciftci R., Sen F. Renin-Angiotensin System Blockers May Prolong Survival of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Erlotinib. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(22): e887
doi: [10.1097/MD.0000000000000887](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000887)
13. Arrieta O., Pineda-Olvera B., Guevara-Salazar P. et al. Expression of AT1 and AT2 angiotensin receptors in astrocytomas is associated with poor prognosis. *Br J Cancer.* 2008; 99(1): 160–166
doi: [10.1038/sj.bjc.6604431](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604431)
14. Nguyen L., Ager E.I., Neo J., Christophi C. Regulation of colorectal cancer cell epithelial to mesenchymal transition by the renin angiotensin system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(10):1773-1782
doi: [10.1111/jgh.13307](https://doi.org/10.1111/jgh.13307)
15. Cheng Q., Zhou L., Zhou J et al. ACE2 overexpression inhibits acquired platinum resistance-induced tumor angiogenesis in NSCLC. *Oncol Rep.* 2016;36(3):1403-1410
doi: [10.3892/or.2016.4967](https://doi.org/10.3892/or.2016.4967)
16. Keizman D., Huang P., Eisenberger M.A. et al. Angiotensin system inhibitors and outcome of sunitinib treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: A retrospective examination. *Eur J Cancer.* 2011; 47(13): 1955–1961
doi: [10.1016/j.ejca.2011.04.019](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.04.019)

- 17.Coulson R., Liew S.H., Connelly A.A. et al. The angiotensin receptor blocker, Losartan, inhibits mammary tumor development and progression to invasive carcinoma. *Oncotarget*. 2017; 8(12): 18640–18656
doi: [10.18632/oncotarget.15553](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15553)
- 18.Osumi H., Matsusaka S., Wakatsuki T. et al. Angiotensin II type-1 receptor blockers enhance the effects of bevacizumab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. *Mol Clin Oncol*. 2015; 3(6): 1295–1300
doi: [10.3892/mco.2015.630](https://doi.org/10.3892/mco.2015.630)
- 19.Ager E.I., Wen S.W., Chan J. et al. Altered efficacy of AT1R-targeted treatment after spontaneous cancer cell-AT1R upregulation. *BMC Cancer*. 2011; 11: 274
doi: [10.1186/1471-2407-11-274](https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-274)
- 20.Aydiner A., Ciftci R., Sen F. Renin-Angiotensin System Blockers May Prolong Survival of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Erlotinib. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(22): e887
doi: [10.1097/MD.0000000000000887](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000887)
- 21.Sugimoto M., Yamaoka Y., Shirai N., Furuta T. Role of renin-angiotensin system in gastric oncogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27(3): 442–451
doi: [10.1111/j.1440-1746.2011.06964.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06964.x)
- 22.Itinteang T., Dunne J.C., Chibnall A.M. et al. Cancer stem cells in moderately differentiated oral tongue squamous cell carcinoma express components of the renin–angiotensin system. *J Clin Pathol*. 2016; 69(10): 942–945
doi: [10.1136/jclinpath-2016-203736](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203736)
- 23.Kuniyasu H. Multiple roles of angiotensin in colorectal cancer. *World J Clin Oncol*. 2012; 3(12): 150–154
doi: [10.5306/wjco.v3.i12.150](https://doi.org/10.5306/wjco.v3.i12.150)
- 24.Shimizu Y., Amano H., Ito Y. et al. Angiotensin II subtype 1a receptor signaling in resident hepatic macrophages induces liver metastasis formation. *Cancer Sci*. 2017;108: 1757–1768
doi: [10.1111/cas.13306](https://doi.org/10.1111/cas.13306)
- 25.Gallagher P.E., Cook K., Soto-Pantoja D. et al. Angiotensin Peptides and Lung Cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011; 11(4): 394–404

26. Vinson G.P., Barker S., Puddefoot J.R. The renin–angiotensin system in the breast and breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19 (1): R1-R19
doi: [10.1530/ERC-11-0335](https://doi.org/10.1530/ERC-11-0335)
27. Li S.-H., Lu H.-I., Chang A.Y.W. et al. Angiotensin II type I receptor (AT1R) is an independent prognosticator of esophageal squamous cell carcinoma and promotes cells proliferation via mTOR activation. *Oncotarget*. 2016; 7(41): 67150–67165
doi: [10.18632/oncotarget.11567](https://doi.org/10.18632/oncotarget.11567)
28. Dolley-Hitze T., Jouan F., Martin B. et al. Angiotensin-2 receptors (AT1-R and AT2-R), new prognostic factors for renal clear-cell carcinoma? *Br J Cancer*. 2010; 103(11): 1698–1705
doi: [10.1038/sj.bjc.6605866](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605866)
29. Rhodes D.R., Ateeq B., Cao Q. et al. AGTR1 overexpression defines a subset of breast cancer and confers sensitivity to losartan, an AGTR1 antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(25):10284–10289
doi: [10.1073/pnas.0900351106](https://doi.org/10.1073/pnas.0900351106)
30. Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S., Sánchez-Corona J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16:227–233
doi: [10.1177/1470320313496858](https://doi.org/10.1177/1470320313496858)
31. Errarte P., Beitia M., Perez I. et al. Expression and activity of angiotensin-regulating enzymes is associated with prognostic outcome in clear cell renal cell carcinoma patients. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0181711
doi: [10.1371/journal.pone.0181711](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181711)
32. Xie G., Liu Y., Yao Q. et al. Hypoxia-induced angiotensin II by the lactate-chymase-dependent mechanism mediates radioresistance of hypoxic tumor cells. *Sci Rep*. 2017; 7: 42396
doi: [10.1038/srep42396](https://doi.org/10.1038/srep42396)
33. de Alvarenga E.C., de Castro Fonseca M., Coelho Carvalho C. et al. Angiotensin Converting Enzyme Regulates Cell Proliferation and Migration. *PLoS One*. 2016; 11(12): e0165371
doi: [10.1371/journal.pone.0165371](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165371)

34. Shen J., Huang Y.-M., Wang M. et al. Renin–angiotensin system blockade for the risk of cancer and death. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2016;17(3):1–14
doi: 10.1177/1470320316656679
35. Nakamura K., Yaguchi T., Ohmura G. et al. Involvement of local renin-angiotensin system in immunosuppression of tumor microenvironment. *Cancer Science*. 2018;109(1):54–64
doi:10.1111/cas.13423
36. Haznedaroglu I.C., Malkan U.Y. Local bone marrow renin-angiotensin system in the genesis of leukemia and other malignancies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016;20(19):4089-4111
37. Han C., Ge W. Up-Regulation of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Enhances Cell Proliferation and Predicts Poor Prognosis in Laryngeal Cancer. *Med Sci Monit*, 2016; 22: 4132-4138
doi:[10.12659/MSM.896933](https://doi.org/10.12659/MSM.896933)
38. Clarke N.E., Turner A.J. Angiotensin-Converting Enzyme 2: The first Decade. *International Journal of Hypertension*. 2012; 2012: 307315 Article ID307315
doi:10.1155/2012/307315
39. Yu C., Tang W., Wang Y. et al., Downregulation of ACE2/Ang-(1–7)/Mas axis promotes breast cancer metastasis by enhancing store-operated calcium entry. *Cancer Letters*. 2016;376(2):268-277
doi: 10.1016/j.canlet.2016.04.006
40. Cheng Q., Zhou L., Zhou J. et al. ACE2 overexpression inhibits acquired platinum resistance-induced tumor angiogenesis in NSCLC. *Oncology Reports*. 2016;36: 1403-1410
doi: 10.3892/or.2016.4967
41. Feng Y., Ni L., Wan H. et al. Overexpression of ACE2 produces antitumor effects via inhibition of angiogenesis and tumor cell invasion in vivo and in vitro. *Oncology Reports*. 2011; 26: 1157-1164
doi: 10.3892/or.2011.1394
42. Fan L., Feng Y., Wan H.Y. et al. Hypoxia induces dysregulation of local renin-angiotensin system in mouse Lewis lung carcinoma cells. *Genetics and Molecular Research*. 2014;13(4): 10562-10573

[doi:10.4238/2014.December.12.19](https://doi.org/10.4238/2014.December.12.19)

43.Luo Y., Tanabe E., Kitayoshi M. et al. Expression of MAS1 in breast cancer. *Cancer Sci.* 2015;106(9):1240–1248
doi: 10.1111/cas.12719

44.Choi J.-H., Nguyen M.-P., Lee D. et al. Hypoxia-Induced Endothelial Progenitor Cell Function Is Blunted in Angiotensinogen Knockout Mice. *Mol Cells.* 2014; 37(6): 487–496
doi:10.14348/molcells.2014.0119

45.Urup T., Michaelsen S.R., Olsen L.R. et al. Angiotensinogen and HLA class II predict bevacizumab response in recurrent glioblastoma patients. *Mol Oncol.* 2016; 10(8): 1160–1168
doi: [10.1016/j.molonc.2016.05.005](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2016.05.005)

46.Blanco L., Sanz B., Perez I. et al. Altered glutamyl-aminopeptidase activity and expression in renal neoplasms. *BMC Cancer.* 2014; 14:386
doi:10.1186/1471-2407-14-386

47.Ellis B., Li X.C., Miguel-Qin E. et al. Review: Evidence for a functional intracellular angiotensin system in the proximal tubule of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012; 302(5): R494–R509
doi:[10.1152/ajpregu.00487.2011](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00487.2011)

48.De Mello W.C. Chemical Communication between Heart Cells is Disrupted by Intracellular Renin and Angiotensin II: Implications for Heart Development and Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015; 6: 72
doi: [10.3389/fendo.2015.00072](https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00072)

49.Wang H., Zhang K., Qin H. et. Genetic Association Between Angiotensinogen Polymorphisms and Lung Cancer Risk. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(37): e1250
doi:[10.1097/MD.0000000000001250](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001250)

50.Martin P., Noonan S., Mullen M.P. et al. Predicting response to vascular endothelial growth factor inhibitor and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2014; 14: 887
Doi: [10.1186/1471-2407-14-887](https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-887)

51.Gomez R.A., Sequeira-Lopez M.L.S. Novel Functions of Renin Precursors in Homeostasis and Disease. *Physiology (Bethesda).* 2016; 31(1): 25–33

doi: [10.1152/physiol.00039.2015](https://doi.org/10.1152/physiol.00039.2015)

52.Hu J., Zhang L.-C., Song X. et al. KRT6 interacting with notch1 contributes to progression of renal cell carcinoma, and aliskiren inhibits renal carcinoma cell lines proliferation in vitro. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(8): 9182–9188

53.Nguyen G. Renin, (pro)renin and receptor: an update. *Clinical Science.* (2011) 120, 169–178
doi:10.1042/CS20100432

54.Müller D.N., Binger K.J., Riediger F. Prorenin receptor regulates more than the renin-angiotensin system. *Annals of Medicine.* 2012; 44(Suppl 1): S43–S48

55.Shibayama Y., Fujimori T., Nguyen G. et al. (Pro)renin receptor is crucial for Wnt/ β -catenin-dependent genesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep.* 2015; 5: 8854
doi: 10.1038/srep08854

56.Kouchi M., Shibayama Y., Ogawa D. et al. (Pro)renin receptor is crucial for glioma development via the Wnt/b-catenin signaling pathway. *J. Neurosurg.* 2017; 127:819–828

57.Belyea B.C., Xu F., Pentz E.S. et al. Identification of renin progenitors in the mouse bone marrow that give rise to B-cell leukaemia. *Nat Commun.* 2014; 5: 3273
doi:[10.1038/ncomms4273](https://doi.org/10.1038/ncomms4273)

58.Yue Z., Yun-shan Z., Feng-xia X. miR-205 mediates the inhibition of cervical cancer cell proliferation using olmesartan. *Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System.* 2016; 17(3): 1–8
doi: 10.1177/1470320316663327

59.Itinteang T., Dunne J.C., Chibnall A.M. et al. Cancer stem cells in moderately differentiated oral tongue squamous cell carcinoma express components of the renin–angiotensin system. *J Clin Pathol.* 2016; 69(10): 942–945
doi: [10.1136/jclinpath-2016-203736](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203736)

60.Tsai Y.-P., Wu K.-J. Hypoxia-regulated target genes implicated in tumor metastasis. *J Biomed Sci.* 2012; 19(1): 102.
doi: 10.1186/1423-0127-19-102

61. Tan W., Li Y., Lim S.-G., Tan T.M.C. *MIR-106B-25/MIR-17-92* clusters: Polycistrons with oncogenic roles in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(20): 5962–5972
doi:[10.3748/wjg.v20.i20.5962](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.5962)
62. Cheng Y., Guo Y., Zhang Y. et al. MicroRNA-106b is involved in transforming growth factor β 1-induced cell migration by targeting disabled homolog 2 in cervical carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016; 35: 11
doi: [10.1186/s13046-016-0290-6](https://doi.org/10.1186/s13046-016-0290-6)
63. Harb-De la Rosa A., Acker M., Swain S., Manoharan M. The role of epigenetics in kidney malignancies. *Cent European J Urol.* 2015; 68(2): 157–164
doi:10.5173/ceju.2015.453
64. Semenza G.L. The Hypoxic Tumor Microenvironment: A Driving Force for Breast Cancer Progression. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1863(3): 382–391
doi:10.1016/j.bbamcr.2015.05.036
65. Han C.-D., Ge W.-S. Up-Regulation of Angiotensin-Converting Enzyme (*ACE*) Enhances Cell Proliferation and Predicts Poor Prognosis in Laryngeal Cancer. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 4132–4138
doi: [10.12659/MSM.896933](https://doi.org/10.12659/MSM.896933)
66. Choi J.-H., Nguyen M.-P., Lee D. et al. Hypoxia-Induced Endothelial Progenitor Cell Function Is Blunted in Angiotensinogen Knockout Mice. *Mol Cells.* 2014; 37(6): 487–496
doi: [10.14348/molcells.2014.0119](https://doi.org/10.14348/molcells.2014.0119)
67. Yang X., So W.Y., Ma R.C. et al. Diabetes and cancer: the mechanistic implications of epidemiological analyses from the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(5):379-387
doi: [10.1002/dmrr.2287](https://doi.org/10.1002/dmrr.2287)
68. Reddy M.A., Park J.T., Natarajan R. Epigenetic modifications and diabetic nephropathy. *Kidney Res Clin Pract.* 2012; 31(3): 139–150
doi:[10.1016/j.krcp.2012.07.004](https://doi.org/10.1016/j.krcp.2012.07.004)
69. Reddy M.A., Natarajan R. Recent Developments in Epigenetics of Acute and Chronic Kidney Diseases. *Kidney Int.* 2015; 88(2): 250–261
doi:10.1038/ki.2015.148

70. Rodrigues-Ferreira S., Abdelkarim M., Dillenburg-Pilla P. et al. Angiotensin II Facilitates Breast Cancer Cell Migration and Metastasis. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35667
doi: [10.1371/journal.pone.0035667](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035667)
71. Kemp J.R., Unal H., Desnoyer R. et al. Angiotensin II-regulated microRNA 483-3p directly targets multiple components of the Renin-Angiotensin System. *J Mol Cell Cardiol*. 2014; 75: 25–39
doi: [10.1016/j.yjmcc.2014.06.008](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.06.008)
72. de Oliveira da Silva B., Furtado Lima K., Gonçalves L. et al. MicroRNA Profiling of the Effect of the Heptapeptide Angiotensin-(1-7) in A549 Lung Tumor Cells Reveals a Role for miRNA149-3p in Cellular Migration Processes. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0162094
doi: [10.1371/journal.pone.0162094](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162094)
73. Wang C., Guo D., Wang Q. et al. Aliskiren targets multiple systems to alleviate cancer cachexia. *Oncol Rep*. 2016;36(5):3014-3022
doi: [10.3892/or.2016.5118](https://doi.org/10.3892/or.2016.5118)
74. Kaneko K., Ohba K., Hirose T. et al. Expression of (Pro)renin Receptor During Rapamycin-Induced Erythropoiesis in K562 Erythroleukemia Cells and Its Possible Dual Actions on Erythropoiesis. *Tohoku J. Exp. Med*. 2017; 241:35-43
doi: [10.1620/tjem.241.35](https://doi.org/10.1620/tjem.241.35)
75. Li X.C., Hopfer U., Zhuo J.L. Novel signaling mechanisms of intracellular angiotensin II-induced NHE3 expression and activation in mouse proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012; 303(12): F1617–F1628
doi: [10.1152/ajprenal.00219.2012](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00219.2012)
76. Satou R., Gonzalez-Villalobos R.A. The role of the JAK-STAT pathway in blood pressure and intrarenal renin-angiotensin system regulation. *JAKSTAT*. 2012; 1(4): 250–256
doi: [10.4161/jkst.22729](https://doi.org/10.4161/jkst.22729)

Shao W., Seth D.M., Prieto M.C. et al. Activation of the renin-angiotensin system by a low-salt diet does not augment intratubular angiotensinogen and angiotensin II in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013; 304(5): F505–F514
doi: 10.1152/ajprenal.00587.2012

Sparks M.A., Crowley S.D., Gurley S.B. et al. Classical Renin-Angiotensin System in Kidney Physiology. *Compr Physiol*. 2014; 4(3): 1201–1228
doi: 10.1002/cphy.c130040

Ferrão F.M., Lara L.S., Lowe J. Renin-angiotensin system in the kidney: What is new? *World J Nephrol*. 2014; 3(3): 64–76
doi: 10.5527/wjn.v3.i3.64

Zhuo J.L., Ferrao F.M., Zheng Y., Li X.C. New Frontiers in the Intrarenal Renin-Angiotensin System: A Critical Review of Classical and New Paradigms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4: 166
doi: 10.3389/fendo.2013.00166

Macconi D., Remuzzi G., Benigni A. Key fibrogenic mediators: old players. Renin–angiotensin system. *Kidney Int Supp l*. 2014; 4(1): 58–64
doi: [10.1038/kisup.2014.11](https://doi.org/10.1038/kisup.2014.11)

Nangaku M., Hirakawa Y., Mimura I. et al. Epigenetic Changes in the Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Transition. *Nephron*. 2017;137:256–259 doi.org/10.1159/000476078

Zhuo J.L. Augmented intratubular renin and prorenin expression in the medullary collecting ducts of the kidney as a novel mechanism of angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; 301(6): F1193–F1194
doi: 10.1152/ajprenal.00555.2011

Nguyen M.T.X., Han J., Ralph D.L. et al. Short-term nonpressor angiotensin II infusion stimulates sodium transporters in proximal tubule and distal nephron. *Physiol Rep.* 2015; 3(9): e12496
doi: 10.14814/phy2.12496

Ramkumar N., Stuart D., Calquin M. et al. Possible role for nephron-derived angiotensinogen in angiotensin-II dependent hypertension. *Physiol Rep.* 2016; 4(1): e12675
doi: 10.14814/phy2.12675

Navar L.G., Kobori H., Prieto M.C., Gonzalez-Villalobos R.A. Intratubular renin-angiotensin system in hypertension. *Hypertension.* 2011; 57(3): 355–362
doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163519](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163519)

Ellis B., Li X.C., Miguel-Qin E. et al. Review: Evidence for a functional intracellular angiotensin system in the proximal tubule of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302(5):R494–R509
doi:10.1152/ajpregu.00487.2011

Li X.C., Zhuo J.L. Recent Updates on the Proximal Tubule Renin-Angiotensin System in Angiotensin II-Dependent Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18(8): 63
doi:10.1007/s11906-016-0668-z

Kobori H., Harrison-Bernard L.M., Navar L.G. Urinary excretion of angiotensinogen reflects intrarenal angiotensinogen production. *Kidney Int.* 2002; 61(2): 579–585
doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00155.x

Alge J.L., Karakala N., Neely B.A. et al. Urinary Angiotensinogen and Risk of Severe AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(2): 184–193
doi:10.2215/CJN.06280612

Sørensen G.V., Ganz P.A., Cole S.W. et al. Use of β -Blockers, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers, and Risk of Breast Cancer Recurrence: A Danish Nationwide Prospective Cohort Study. *J.Clin Oncol.* 2013;31(18):2265–2272
doi:10.1200/JCO.2012.43.9190

Chae Y.K., Dimou A., Pierce S. et al. The effect of calcium channel blockers on the outcome of acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2014;55(12): 2822–2829 doi:10.3109/10428194.2014.901513

Nakai Y., Isayama H., Sasaki T. et al. No Survival Benefit from the Inhibition of Renin–Angiotensin System in Biliary Tract Cancer. *Anticancer research*. 2016; 36: 4965-4970

doi:[10.21873/anticancer.11065](https://doi.org/10.21873/anticancer.11065)

Zhong Y., Chen E.Y., Liu R. et al. Renoprotective Effect of Combined Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme and Histone Deacetylase. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(5):801–811

doi:[10.1681/ASN.2012060590](https://doi.org/10.1681/ASN.2012060590)

Reddy M.A., Sumanth P., Lanting L. et al. Losartan reverses permissive epigenetic changes in renal glomeruli of diabetic db/db mice. *Kidney Int*. 2014; 85(2): 362–373 doi:[10.1038/ki.2013.387](https://doi.org/10.1038/ki.2013.387)

Felipe A.V., de Oliveira J., Chang P.Y. et al. RNA Interference: a Promising Therapy for Gastric Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(14):5509-5515

doi.org/[10.7314/APJCP.2014.15.14.5509](https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.14.5509)

Tang J., Zhuang S. Epigenetics in acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(4):351–358

doi:[10.1097/MNH.0000000000000140](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000140)

Van Beneden K., Mannaerts I., Pauwels M. et al. HDAC inhibitors in experimental liver and kidney fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2013; 6: 1

doi:[10.1186/1755-1536-6-1](https://doi.org/10.1186/1755-1536-6-1)

Dolomatov S.I., Zukow W. Эпигенетика почек = Kidneys epigenetics. RSW. Radom, 144 p. ISBN 9780359774524. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3270699> PBN Poland <https://pbn.nauka.gov.pl/sedno-webapp/works/917606>

© The Author(s) 2019.

This monograph is published with Open Access.

Open Access This monograph is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.



Attribution — You must attribute the work in the manner specified by the author or licensor (but not in any way that suggests that they endorse you or your use of the work). Noncommercial — You may not use this work for commercial purposes. Share Alike — If you alter, transform, or build upon this work, you may distribute the resulting work only under the same or similar license to this one.

Zawartość jest objęta licencją Creative Commons Uznanie autorstwa-Użycie niekomercyjne-Na tych samych warunkach 4.0

ISBN 9780359774524

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3270699>

PBN Poland <https://pbn.nauka.gov.pl/sedno-webapp/works/917606>

Radomska Szkoła Wyższa w Radomiu, Polska
ul. 1905 roku 26/28
26-600 Radom
Tel: 048 383 66 05
E-mail: med@rsw.edu.pl

144 p. Number of characters: 250 000 (with abstracts). Number of images: 4 x 1000 characters (lump sum) = 4 000 characters.
Total: Number of characters: 254 000 (with abstracts, summaries and graphics) = 6,35 sheet publications.

ISBN 9780359774524



ISBN 9780359774524

