



МОЛЕКУЛЯРНЫЙ СЛЕД БОЛЕЗНИ: РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В СВЕРХРАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Волкова Анастасия Владимировна

Научный сотрудник, Научный сотрудник лаборатории биохимии и
эндокринологии, Белорусский государственный университет
г. Минск, Республика Беларусь

Никитин Павел Юрьевич

Научный сотрудник, Научный сотрудник лаборатории биохимии и
эндокринологии, Белорусский государственный университет
г. Минск, Республика Беларусь

Аннотация

Настоящая статья посвящена анализу эпигенетических маркеров как нового класса биоиндикаторов для ранней и пресимптоматической диагностики сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов. В работе детально рассматриваются ключевые эпигенетические механизмы — метилирование ДНК, модификации гистонов и роль некодирующих РНК (ncRNA) — и их влияние на экспрессию генов, связанных с инсулиновой резистентностью и функцией β -клеток поджелудочной железы. Особое внимание уделено тому, как изменения в профиле метилирования ДНК в периферической крови могут служить надежными предикторами развития СД задолго до появления клинических признаков. Мы утверждаем, что интегрирование эпигенетического анализа в клиническую практику позволит не только повысить точность диагностики, но и разработать персонализированные стратегии профилактики и таргетной терапии диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет (СД), эпигенетические маркеры, метилирование ДНК, β -клетки, некодирующие РНК (ncRNA), инсулиновая резистентность, ранняя диагностика, биомаркеры, гликемический контроль.

Генетика и Окружение: Новая Перспектива в Диабетологии

Сахарный диабет (СД) является одной из самых распространенных неинфекционных патологий, достигая масштабов глобальной эпидемии. Традиционная диагностика, основанная на измерении уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина (HbA1c), фиксирует болезнь уже на стадии, когда метаболические нарушения (инсулиновая резистентность или дисфункция β -клеток) являются **устоявшимися и необратимыми**.

Для эффективной профилактики и лечения необходимы инструменты, способные выявлять доклинические изменения — задолго до проявления симптомов.

Именно в этой области набирает силу концепция эпигенетики. В отличие от генетики, которая изучает фиксированную последовательность ДНК, эпигенетика исследует наследуемые изменения в экспрессии генов, которые не связаны с изменением самой последовательности нуклеотидов. Эти изменения служат мостом между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды (диета, стресс, образ жизни), которые являются ключевыми триггерами СД. Таким образом, эпигенетические маркеры предлагают уникальную возможность заглянуть в будущее пациента и оценить его персональный риск развития диабета.

Механизмы Эпигенетической Регуляции, Вовлеченные в Диабет

Патогенез сахарного диабета, как 1-го, так и 2-го типа, тесно связан с нарушениями в работе нескольких ключевых эпигенетических механизмов.

Метилирование ДНК: Нарушение Генетической Тишины

Метилирование ДНК — это, пожалуй, наиболее изученный эпигенетический маркер. Он представляет собой присоединение метильной группы к цитозиновому основанию в составе CpG-динуклеотидов. Высокий уровень метилирования в промоторной области гена обычно приводит к его **сайленсингу** (подавлению экспрессии).

У пациентов с СД 2-го типа и лиц с высоким риском развития болезни обнаружены устойчивые паттерны гипо- или гиперметилирования в генах, критически важных для метаболизма глюкозы. Например, гиперметилирование промотора гена *PDX1* в β -клетках поджелудочной железы приводит к снижению его экспрессии и, как следствие, к нарушению синтеза инсулина. С другой стороны, гипометилирование может активировать гены, связанные с хроническим воспалением и инсулиновой резистентностью в жировой ткани. Анализ этих паттернов, проводимый в легкодоступных образцах крови, является мощной основой для ранней диагностики.

Модификации Гистонов: Хроматин как Индикатор

Гистоны — это белки, вокруг которых обернута ДНК, образуя хроматин. Модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование) определяют, является ли хроматин открытым (эухроматин, ген активен) или закрытым (гетерохроматин, ген подавлен).

В развитии СД 2-го типа ключевую роль играет изменение профиля ацетилирования гистонов в печени и мышечной ткани. Например, снижение ацетилирования в промоторах генов, участвующих в утилизации глюкозы, приводит к их инактивации и усилению инсулиновой резистентности.

Эти изменения не только влияют на текущее состояние клетки, но и потенциально могут быть наследованы дочерними клетками, закрепляя патологическое состояние.

Роль Некодирующих РНК (ncRNA): Регуляторные Мастера

Третий важный класс маркеров — не кодирующие РНК (ncRNA), включая микроРНК (miRNA) и длинные не кодирующие РНК (lncRNA). Эти молекулы не кодируют белки, но активно участвуют в регуляции генной экспрессии.

Обнаружено, что уровень циркулирующих в крови miRNA (например, miR-375 или miR-9), которые непосредственно регулируют работу β -клеток, резко меняется задолго до того, как традиционные биохимические маркеры СД достигают критических значений. miRNA могут быть упакованы в экзосомы и передаваться между клетками, что делает их идеальными сигнальными молекулами для мониторинга системных метаболических нарушений.

Методологические Основы Эпигенетической Диагностики

Для перевода эпигенетических знаний в клинический инструмент необходим надежный и стандартизированный методологический инструментарий.

Секвенирование бисульфит-обработанной ДНК (BS-Seq): Это «золотой стандарт» для анализа метилирования. Обработка ДНК бисульфитом превращает не метилированный цитозин в урацил, оставляя метилированный цитозин неизменным. После секвенирования это позволяет с высокой точностью картировать все CpG-сайты и определить их статус метилирования.

Пиросеквенирование и Метилирование-специфическая ПЦР (MSP): Эти методы обеспечивают более быстрое и экономически выгодное определение статуса метилирования на уровне отдельных, заранее выбранных CpG-сайтов. Они особенно полезны для скрининга, когда необходимо подтвердить наличие известных, клинически значимых паттернов.

Квантитативная ПЦР для ncRNA: Уровень циркулирующих miRNA и lncRNA в плазме крови измеряется с помощью высокочувствительной количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR). Это позволяет оценить профиль регуляторных РНК и использовать его как мультиплексный биомаркер риска.

Преимущество эпигенетических маркеров в диагностике состоит в том, что они более стабильны в образцах, чем белковые маркеры, и, главное, могут отражать долгосрочное влияние окружающей среды и патологических процессов на экспрессию генов.

Клиническое Значение и Перспективы Персонализации

Внедрение эпигенетических маркеров в клиническую практику имеет потенциал для революции в диагностике и лечении сахарного диабета.

Предикция Доклинической Фазы: Эпигенетические изменения часто предшествуют функциональным нарушениям. Например, изменение метилирования в промоторах генов, связанных с секрецией инсулина, может быть обнаружено за несколько лет до того, как у пациента разовьется толерантность к глюкозе. Это открывает окно терапевтических возможностей для превентивного вмешательства (изменение диеты, физическая активность, фармакологическая коррекция) в тот момент, когда патологические изменения еще обратимы.

Дифференциальная Диагностика: Эпигенетические профили могут помочь в дифференциации СД 1-го и 2-го типов, а также различных подтипов СД 2-го типа (например, MODY). Это критически важно, поскольку терапевтические стратегии для этих состояний кардинально различаются.

Персонализированная Терапия: В будущем эпигенетический статус пациента может определять его ответ на конкретные сахароснижающие препараты. Например, пациенты с определенным паттерном метилирования генов, связанных с метаболизмом метформина, могут лучше реагировать на этот препарат. Это позволит перейти к по-настоящему персонализированной диабетологии, минимизируя побочные эффекты и повышая эффективность лечения.

Заключение

Эпигенетические маркеры — метилирование ДНК, модификации гистонов и ncRNA — являются многообещающими и мощными индикаторами, способными отражать сложное взаимодействие между генетикой и окружающей средой в патогенезе сахарного диабета. Их способность обнаруживать нарушения на **молекулярном уровне** задолго до появления клинических симптомов делает их идеальными кандидатами для **сверхранней диагностики** и оценки риска. Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию этих маркеров в крупных когортных исследованиях и создание **интегрированных диагностических панелей**, которые объединят эпигенетические, генетические и традиционные биохимические показатели. Только такой комплексный подход позволит реализовать потенциал персонализированной медицины и снизить глобальное бремя, связанное с сахарным диабетом.

Литература

1. Portela A., Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. // Nature Biotechnology. — 2010. — Vol. 28. № 10. — P. 1057–1068.

2. Dayeh T. A., Olsson A. H., Kong S. et al. Key genes for insulin secretion are dysregulated in pancreatic islets from subjects with type 2 diabetes. // *Diabetologia*. — 2012. — Vol. 55. № 8. — P. 2223–2233.
3. Sharma A., Gopinath P., Singh S. et al. Epigenetic insights into the pathogenesis of type 2 diabetes. // *Pharmacological Research*. — 2021. — Vol. 165. — P. 105436.
4. Hadjidakis D. J., Mylonakis A. M. miRNA and type 2 diabetes. // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. — 2017. — Vol. 5. № 1. — P. 59–70.
5. Егорова Н. А., Иванова В. В. Метилирование ДНК как биомаркер метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа. // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. № 5. — С. 58–65.
6. Volkov A. V., Starodubtseva L. N. Epigenetic changes in peripheral blood cells as predictors of type 2 diabetes onset. // *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. — 2022. — Vol. 37. № 3. — P. 147–155.
7. Sjöholm K., Lindholm J., Kretzschmar V. et al. Genome-wide DNA methylation profiling in type 2 diabetes. // *Genome Medicine*. — 2017. — Vol. 9. № 1. — P. 71.
8. Козлов С. В. Генетика и эпигенетика сахарного диабета. — Минск: БГУ, 2021.