

УДК 5.57.052

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

© 2020 г. В. А. Вахитов¹, У. Ш. Кузьмина¹, К. З. Бахтиярова², Л. Ф. Зайнуллина¹,
М. А. Максимова¹, З. Р. Зилеева¹, Ю. В. Вахитова¹, *

¹ФГБНУ Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Уфа, Россия

*E-mail: juvv73@gmail.com

Поступила в редакцию 03.04.2019 г.

После доработки 15.05.2019 г.

Принята к публикации 03.09.2019 г.

Рассеянный склероз представляет собой хроническое аутоиммунное воспалительное и нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся демиелинизацией нервных клеток головного и спинного мозга. Несмотря на длительный период изучения, механизмы его патогенеза до конца не выяснены. Обзор современных экспериментальных исследований показывает, что в патогенезе рассеянного склероза важную роль играют эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов, в частности, метилирование ДНК, ацетилирование гистонов и микроРНК. На основе анализа литературных данных можно заключить, что рассеянный склероз представляет собой заболевание, обусловленное нарушением механизмов регуляции экспрессии генов в клетках нервной и иммунной систем.

Ключевые слова: рассеянный склероз, эпигенетика, метилирование ДНК, микроРНК.

DOI: 10.31857/S0131164620010154

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее аутоиммунное воспалительное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы. По последним данным, число больных РС в мире составляет около 2 млн чел., причем численность женщин – больных РС значительно превосходит количество мужчин. Заболевание чаще отмечается в семьях больных РС, при этом величина относительного риска для родственников в 20–50 раз выше, чем в среднем по популяции [1–3].

Патоморфологически РС проявляется в виде очагов воспаления и демиелинизации олигодендроцитов, аксонов и нейронов с последующим образованием склеротических бляшек в белом веществе головного и спинного мозга, что приводит к снижению скорости проведения нервных импульсов, их рассеиванию и широкому спектру клинических симптомов. Разрушение миелиновой оболочки нейронов является результатом фокальной инфильтрации лимфоцитами, макрофагами и антителами, что сопровождается локальным образованием соединительной ткани в местах поражения и развитием воспалительных и нейродегенеративных процессов [4]. Несмотря на достаточно длительный период исследования клинических проявлений, генетических, имму-

нологических и средовых аспектов развития данного заболевания, к настоящему времени механизмы патогенеза до конца не выяснены [4]. Общепринятым является положение о том, что данная патология развивается при сочетании генетических и средовых факторов (курение, недостаточная инсоляция и дефицит витамина Д, вирусные инфекции и др.).

Вероятность генетической предрасположенности к данному заболеванию была высказана давно и подтверждена в многочисленных эпидемиологических, популяционных и близнецовых исследованиях. Эти аспекты подробно проанализированы в ряде обзорных статей [5–11]. Конкордантность РС у монозиготных близнецов составляет около 30%, что в шесть раз выше частоты заболевания среди дизиготных близнецов (5%) [12].

Для выявления генов предрасположенности к РС были использованы разные подходы, которые подробно анализируются в обзорах О.О. Фаворовой и др. [9, 10]. Наиболее информативным оказался метод полногеномного исследования ассоциаций (GWAS). С использованием данного подхода (всего проведено 13 исследований) выявлено 120 локусов (по некоторым данным 200), статистически значимо ассоциированных с РС. Практически во всех полногеномных исследованиях

выявлена значимая ассоциация РС с локусом *HLA* ($OR = 2.05-3.3$) и геном *HLA-DRB1* класса II. В наибольшей степени к рискованной группе относятся носители аллеля *HLA-DRB1*15:01*. Другие гены, не относящиеся к *HLA*-локусу, но ассоциированные с РС, не имеют высоких значений OR ($1.03-1.3$), и значительная их часть участвует в функционировании Т-лимфоцитов, развитии воспалительных процессов. Расширенный перечень ассоциированных с РС аллелей полиморфных локусов, их предполагаемая роль в патогенезе РС приводится и подробно обсуждается в следующих обзорах [9–11].

Справедливости ради следует отметить отсутствие полного соответствия перечня генов-кандидатов РС, выявленных при разных ассоциативных исследованиях [13]. В связи с этим высказан ряд предположений, в частности, что это может быть обусловлено гетерогенностью исследованных этнических групп, различиями в фенотипах РС, ограниченностью выборки больных РС по этническим группам, ошибками в представлении генотипов, отсутствием данных о внешне-средовых факторах, ошибками в диагнозе и др.

Несомненно, ассоциативные исследования дают важную информацию о генетической составляющей РС, однако без знания функционального состояния генов в каждом конкретном случае с учетом тканеспецифичности их экспрессии достаточно проблематично оценивать вклад в патогенез заболевания. С этой точки зрения особую актуальность приобретают исследования механизмов регуляции экспрессии генов, не зависящих от их нуклеотидной последовательности, т.е. эпигенетических механизмов. Основанием для этого предположения служат вышеприведенные сведения об отсутствии полного соответствия развития РС у гомозиготных близнецов, следовательно, негенетические факторы могут играть важную роль в восприимчивости к данному заболеванию. Более того, существует предположение, что эпигенетические изменения могут быть вовлечены в иницирование и развитие РС, возможно, за счет изменения профиля эпигенетических модификаций ДНК и гистонов внешнесредовыми факторами [14].

Метилирование ДНК

Наиболее хорошо изученным эпигенетическим механизмом является ферментативное метилирование ДНК. В ДНК млекопитающих метилированию преимущественно подвергаются динуклеотиды CpG за счет переноса метильной группы ДНК-метилтрансферазами от донора метильных групп S-аденозилметионина к пятому атому углерода азотистого основания цитозина. Метилирование ДНК является динамическим процессом, и его статус в отдельных тканях, в за-

висимости от физиологического состояния клеток, определяется соотношением активностей ДНК-метилтрансфераз и ДНК-деметиляз.

Метилирование ДНК является негативным регулятором экспрессии генов, что обусловлено изменением структуры хроматина, его компактизацией. Имеется точка зрения, что метилирование ДНК является не причиной сайленсинга генов, а его следствием и служит механизмом стабилизации сайленсинга конкретных генов [15]. В последующем с модифицированными областями ДНК связываются метилсвязывающие белки и мультибелковые комплексы ремоделирования хроматина, использующие энергию АТФ. Следует заметить, что метилирование отдельных локусов ДНК сопровождается одновременно и деацетилизацией гистонов.

Роль метилирования ДНК в патогенезе РС подробно обсуждается во многих обзорах [16–18]. Сравнительное полногеномное исследование метилирования ДНК в мононуклеарах периферической крови больных РС и здоровых пациентов выявило существенные различия в профиле их метилирования. Для ДНК больных РС характерно дифференциальное метилирование CpG-динуклеотидов, в частности, гиперметилирование у больных с первично-прогрессирующей формой и гипометилирование у больных ремиттирующе-рецидивирующей формой. Эти результаты, несомненно, свидетельствуют о вовлеченности метилирования ДНК в патогенез РС и связи с различными клиническими формами [19].

S.D. Bos et al. [20] проводили сравнительное исследование профиля метилирования ДНК CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток из периферической крови больных РС и здоровых пациентов и выявили повышение метилирования ДНК CD8⁺ клеток независимо от статуса заболевания. В этой же работе отмечается отсутствие значительных различий в метилировании отдельных CpG-нуклеотидов в геномах этих клеток, а также в структуре более 140 генов, ассоциированных с развитием РС. В то же время *V.E. Maltby et al.* [21] получили данные, отличные от результатов предыдущих авторов и выявили связь между метилированием ДНК CD8⁺ Т-клеток и рецидивирующе-ремиттирующей формой РС. *M. Graves et al.* [22] проводили геномный анализ профиля метилирования ДНК CD4⁺ Т-клеток у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующей формой РС и здоровых пациентов и выявили более высокий уровень метилирования ДНК в области локуса *HLA-DRB1* у больных РС, что не подтверждается исследованиями других авторов [23]. В работе [23] показано гипометилирование локуса *HLA-DRB1* в CD4⁺ Т-клетках у больных РС, что, по мнению авторов, может способствовать увеличению риска развития заболевания за счет повышенной экспрессии. Однако

B. Rhead et al. [24] у больных РС в CD4⁺ Т-клетках не выявили повышенный уровень экспрессии этого локуса, что, возможно, связано с тем, что деметилированию могут подвергаться CpG-нуклеотиды, локализованные не в промоторной области, а в структурной части гена. Эти противоречия сами авторы объясняют гетерогенностью когорты исследуемых больных РС по форме заболевания, статусом лечения, а также наличием генетических различий в сайтах метилирования, т.е. наличием однонуклеотидных замен в изучаемых локусах.

В отличие от механизмов воспалительных процессов у больных РС, патогенез нейродегенерации при данном заболевании изучен недостаточно. В этой связи большой интерес представляют исследования *A.M. Chomyk et al.* [25], которые изучали характер демиелинизации нейронов гиппокампа у больных РС и идентифицировали гены, меняющие свою транскрипционную активность путем метилирования/деметилирования после демиелинизации клеток гиппокампа, что может играть важную роль в изменении синаптической пластичности, памяти и выживаемости нейронов у больных РС. Авторами выявлено шесть генов, в том числе ген *AKNA*, для которого показано снижение уровня метилирования промоторной области и, соответственно, увеличение его транскрипционной активности при демиелинизации клеток. Демиелинизация нейронов гиппокампа сопровождается также гипометилированием промоторной области гена *SFRP1*, белковый продукт которого является ингибитором сигнальной системы WNT [26]. В тоже время демиелинизация нейронов приводит и к противоположному процессу – гиперметилированию промоторной области генов *WDR81*, *NHLH2* и *PLCH1* и, соответственно, снижению уровня их мРНК. Белок NHLH2 является позитивным регулятором рецепторов меланокортина и модулирует память и обучение; снижение уровня белка PLCH1 сопровождается нарушением кратковременной памяти [27, 28]. Результаты исследований *M.A. Moscarella et al.* [29] показали, что у больных РС гипометилированию подвергается ген *PAD2*, кодирующий фермент пептидил-аргинин-деиминазу 2, который участвует в цитруллинизации основного белка миелина. Модифицированная форма основного белка миелина менее стабильна, преобразование положительно заряженных остатков аргинина в нейтральный цитруллин может привести к менее компактной структуре, его дезинтеграции и развитию аутоиммунной реакции на основной белок миелин.

Посттрансляционные модификации гистонов

Важнейшим механизмом эпигенетической регуляции экспрессии генов являются посттран-

сляционные модификации гистонов, и их роль в развитии аутоиммунных заболеваний подробно проанализирована в обзоре *Z. Wang et al.* [30]. В настоящее время известно восемь модификаций гистонов H3 и H4, но наиболее исследованными из них являются ацетилирование/деацетилирование и метилирование/деметилирование лизина и аргинина в определенных позициях аминокислотной последовательности молекул гистонов. Эти модификации являются динамическими, и их статус в клетке определяется активностью двух противоположных функциональных систем – гистонацетилтрансфераз и гистондеацетилаз, метилаз и деметилаз соответственно. Нейтрализация положительного заряда лизина в N-концевых областях гистонов приводит к ослаблению электростатического взаимодействия между гистонами и ДНК и к декомпактизации структуры хроматина, что в свою очередь облегчает доступ транскрипционных факторов к ДНК. Релаксированная структура хроматина, характеризующаяся гиперацетилированным состоянием нуклеосомных гистонов, свойственна областям активно экспрессирующихся генов [31]. В литературе имеются убедительные доказательства участия модифицированных гистонов в регуляции различных биологических процессов в клетках иммунной системы, в частности, дифференциации клеток Th1, Th2, Th9, Th17 и Treg. В то же время работ, посвященных исследованию роли данного эпигенетического механизма в патогенезе РС крайне мало. В работе *Y. Shi et al.* [32] в CD4⁺ Т-лимфоцитах больных РС показан более высокий уровень экспрессии гена β-аррестина (*ARRB1*), который играет важную роль в выживании Т-клеток. На модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) у мышей выявлена сверхэкспрессия гена *BCL2*, обусловленная *ARRB1*-зависимым ацетилированием гистона H4 в промоторной области данного гена. Эти результаты свидетельствуют об определенном вкладе эпигенетических модификаций гистонов в патогенез РС.

МикроРНК

В последние годы в литературе появился достаточно большой объем экспериментальных данных, подтверждающих участие еще одного звена эпигенетического механизма регуляции экспрессии генов с помощью микроРНК. МикроРНК (miRNA) – это эндогенные одноцепочечные нуклеотидные последовательности длиной 19–22 нуклеотидов. Гены, кодирующие микроРНК, в геноме могут локализоваться в виде отдельных транскрипционных единиц, в интронах и экзонах кодирующих белок генов, а также на границе между интронами и экзонами [33]. Они транскрибируются с собственного промотора

РНК-полимеразой II в виде предшественника (pre-miRNA) протяженностью около 100 нуклеотидов. Первичный транскрипт микроРНК, как и транскрипты генов, кодирующих белки, подвергается кэпированию с 5'-конца и полиаденилированию с 3'-конца. Затем этот транскрипт распознается и расщепляется белковым комплексом Drosha-DGCR8 с образованием промежуточной последовательности длиной 70 нуклеотидов, способной формировать шпильчатую структуру. Далее продукт связывается с GTP-зависимым белком Exportin 5, переносится в цитоплазму и процессируется цитоплазматической РНК-полимеразой III Dicer в двухцепочечные структуры длиной 22 нуклеотида. Одна цепь этой РНК включается в большой белковый комплекс, состоящий из miRISC, TRBP и Ago 2, с последующей генерацией зрелой микроРНК. Затем miRISC переносится на мРНК-мишень, микроРНК связывается с ее гомологичной последовательностью, и в зависимости от прочности их взаимодействия, мРНК расщепляется или формируется локальная двухцепочечная структура, препятствующая ее трансляции. Подробно эти вопросы рассмотрены в ряде обзоров [33–37].

МикроРНК могут регулировать экспрессию генов как на транскрипционном, так и посттранскрипционном уровнях. В первом случае микроРНК связывается с отдельными локусами ДНК, и в эту область привлекаются белки, участвующие в ремоделировании хроматина, в частности, в гетерохроматинизации, что ограничивает доступ транскрипционных факторов к ДНК и снижает активность их транскрипции. Во втором случае у млекопитающих микроРНК комплементарно взаимодействует с 3'- или 5'-нетранслируемой областью мРНК, причем точное соответствие необходимо лишь на небольшом участке (2–7 нуклеотида), после этого запускается процесс разрушения мРНК-мишени [38, 39]. МикроРНК млекопитающих помимо активации разрезания транскрипта-мишени в ряде случаев блокируют и трансляцию, или деаденилируют мРНК, что приводит к сокращению времени их полужизни [40].

В настоящее время в геноме человека выявлено более 2500 видов микроРНК, все они секвенированы, и их последовательности депонированы в базе данных “miRBase” [41]. Известно, что одна и та же микроРНК одновременно может взаимодействовать с несколькими мРНК-мишенями, вероятнее всего, координируя активность их экспрессии в конкретных физиологических условиях. С другой стороны, одна и та же мРНК-мишень одновременно может взаимодействовать с несколькими видами микроРНК, что, возможно, отражает согласованность действия нескольких сигнальных путей в посттранскрипционной регуляции экспрессии данного гена.

МикроРНК активно транскрибируются в клетках иммунной и нервной систем, что подчеркивает важность их исследования для выявления механизмов патогенеза воспалительных и нейродегенеративных заболеваний, в том числе имеющих аутоиммунную природу. Поэтому в последние годы наблюдается лавинообразный рост публикаций, посвященных сравнительному исследованию экспрессии микроРНК у больных рассеянным склерозом и здоровых пациентов.

При сравнительном исследовании экспрессии микроРНК в мононуклеарных клетках периферической крови больных РС обнаружили 21 дифференциально экспрессирующихся микроРНК, причем 12 из них демонстрировали повышенный уровень экспрессии [42]. В клетках периферической крови больных РС по сравнению с контрольной группой было выявлено 18 дифференциально экспрессирующихся микроРНК, которые потенциально могли модулировать экспрессию 128 генов [43]. Следует рассмотреть более подробно отдельные виды микроРНК и их предполагаемую роль в патогенезе рассеянного склероза.

МикроРНК, участвующие в развитии аутоиммунных процессов, впервые были обнаружены в 2007 г. в Т-лимфоцитах мыши [44]. Было установлено, что две микроРНК, а именно, miR-146a и miR-155 являются наиболее важными регуляторами аутоиммунных реакций. Было показано, что мишенями miR-146a являются белок TRAF6, связанный с рецептором TNF и киназа 1 (IRAK-1), ассоциированная с рецептором IL-1. Повышение экспрессии этой микроРНК снижает активность сигнального каскада NF- κ B и ингибирует экспрессию генов TNF α , IL-1b, IL-6 и IL-8 [45].

Можно отметить, что miR-155 была первой микроРНК, исследованной в связи с проблемой воспаления, благодаря выраженной модуляции ее экспрессии в разных субпопуляциях иммунных клеток в ответ на активацию Toll-подобных рецепторов, действие провоспалительных цитокинов и специфических антигенов. MiR-155 регулирует активность более трехсот генов, вовлеченных в процесс иммунного ответа [46, 47]. Среди них: ген, кодирующий транскрипционный фактор SEBPB; белок SMAD2, опосредующий сигнал трансформирующего фактора роста TGF- β и регулирующий такие клеточные процессы как пролиферация, апоптоз и дифференцировка; молекула клеточной адгезии VCAM1; белок CASP3, взаимодействие мРНК которого с miR-155 ингибирует апоптоз активированных макрофагов [48]; MTS-киназа, активируемая проапоптотическими агентами и участвующая в регуляции клеточной пролиферации; белок S1PR1 (сфингозин-1-фосфатный рецептор), индукция которого приводит к усилению межклеточного взаимодействия; SOCS1—белок, являющийся супрессором цито-

кинового пути. Таким образом, miR-155 участвует в регуляции таких фундаментальных биологических процессов как деление клеток, рост и дифференцировка, внутриклеточная передача сигнала, адгезия и апоптоз, что может иметь значение для патогенеза РС.

Исследования *A. Junker et al.* [49] показали более высокий уровень экспрессии miR-155 в клетках головного мозга у больных РС на стадии обострения, что сопровождалось усилением фагоцитоза миелина путем активации макрофагов за счет снижения экспрессии CD47 в клетках ЦНС. Эти данные свидетельствуют о степени развития нейродегенеративных процессов у больных РС. Следует отметить, что эта точка зрения разделяется не всеми авторами. Так, *C. Fenoglio et al.* [50] не выявили значительного изменения экспрессии miR-155 у больных РС, что, вероятно, связано с тем, что они исследовали экспрессию этой микроРНК при разных клинических стадиях, т.е. рецидива или ремиссии. Роль miR-155 в патогенезе РС не ограничивается только вышеприведенными примерами, в частности, miR-155 рассматривается как ключевой модулятор в развитии, созревании, поддержании и функционировании различных иммунокомпетентных клеток, и более полные сведения можно получить в ряде обзоров [51–53].

МикроРНК miR-30a ингибирует IL-17 – опосредованную активацию сигнальных путей NF-κB и MAPK, что приводит к снижению синтеза воспалительных цитокинов и хемокинов. Ингибирующий эффект miR-30a обусловлен ее связыванием с мРНК гена *TRAFIP2*. Следовательно, снижение экспрессии miR-30a при аутоиммунных заболеваниях может усугубить опосредованное IL-17 воспаление [54]. Исследования *X. Qu u et al.* [55] показали снижение уровня экспрессии miR-30a во время дифференцировки Th17 и в процессе демиелинизации как у больных РС, так и при ЭАЭ. Высокий уровень экспрессии miR-30a *in vivo* приводит к снижению дифференцировки наивных Т-клеток в сторону Th17 и, как показали дальнейшие исследования, это связано с взаимодействием miR-30a с мРНК гена *IL21R*, т.е. эта мРНК является мишенью miR-30a и, таким образом, вероятно, способствует снижению воспалительного процесса.

Исследования *J.C. Lorenzi et al.* [56] показали, что посттранскрипционный уровень экспрессии гена *BCL2* в CD4⁺ Т-клетках больных РС регулируется микроРНК miR-15a. У больных РС ее экспрессия относительно низкая, что сопровождается увеличением экспрессии гена *BCL2*. Следовательно, miR-15a может быть ответственна за ингибирование CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточного апоптоза и увеличение аутореактивных иммунных клеток. Кроме того, мишенью miR-15a являются

гены *TNFAIP1*, *NFKB1*, *YAP1*, *SOX5* и *RICTOR*, повышенная экспрессия которых в CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках может привести к увеличению пролиферации, миграции и инвазии клеток и, способствовать тем самым, прогрессии патологического процесса [57, 58].

Как и miR-15a, микроРНК miR-16-1 у больных РС ингибирует CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточный апоптоз [56]. Высказано предположение о том, что пониженная экспрессия miR-16-1 в CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках у пациентов с РС может привести к увеличению экспрессии регулируемых ею генов *CCND1*, *CCNE1*, *SOX5*, *WT1* и *YAP1* и способствовать увеличению пролиферации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [51].

В CD4⁺ Т-клетках у пациентов с РС сниженная экспрессия гена miR-20b сопровождается повышением уровня экспрессии генов транскрипционных факторов RORγt и STAT3, что способствует смещению дифференциации наивных Т-клеток в сторону Th17 и, соответственно, увеличению содержания провоспалительного цитокина IL-17 [59, 60]. Высказано предположение о том, что miR-20b может играть важную роль в патогенезе РС путем изменения экспрессии транскрипционного фактора HIF-1, а также VEGF [51]. Эти факторы контролируют ангиогенез, пролиферацию клеток, в том числе эндотелиальных клеток сосудов, апоптоз и метаболизм глюкозы.

Экспрессия miR-27b в CD4⁺ Т-клетках больных РС увеличена [25]. Взаимодействуя с 3'-нетранслируемой областью мРНК генов *BM11*, *GATA3*, *PPARG*, miR-27b подавляет их экспрессию, что приводит к сдвигу баланса Т-клеток от Th2 в Th1, т.е. к усилению синтеза провоспалительных цитокинов. В отличие от miR-27b, miR-128 в Т-клетках больных РС снижает уровень экспрессии только генов *BM11* и *GATA3*. Ингибирование экспрессии этих генов также индуцирует сдвиг от Th2 в Th1 и, таким образом, вносит свой вклад в патогенез РС [61].

Y. Miyazaki et al. [62] выявили значительное увеличение экспрессии miR-132 в В-клетках. Мишенью данной микроРНК является ген сиртуина-1, снижение экспрессии которого индуцирует синтез провоспалительных цитокинов LTα и TNFα, которые являются важными звеньями патогенеза РС. В отличие от предыдущей микроРНК, в В-клетках больных РС значительно снижена экспрессия miR-320a, мишенью которой является ген *MMP9* [63]. Повышенный уровень экспрессии металлопротеиназы MMP-9 может привести к повреждению гематоэнцефалического барьера, увеличению его проницаемости и, соответственно, способствовать развитию РС.

С точки зрения познания механизмов патогенеза РС определенный интерес представляет miR-let-7. Мишенью данной микроРНК является

мРНК гена транскрипционного фактора PLZF, ингибирование экспрессии которого вызывает усиление дифференцировки INF γ – продуцирующих клеток NKT1 и подавлению IL-4 и IL-17 – продуцирующих клеток NKT2 и NKT17 [64].

R. Reijerkerk et al. [65] в спинномозговой жидкости больных РС с активными демиелинизирующими поражениями, выявили аномально высокий уровень экспрессии miR-125a-3p. Эта микроРНК в ЦНС регулирует экспрессию генов миелина, поэтому aberrантная ее экспрессия может блокировать дифференцировку предшественников олигодендроглиальных клеток из-за проблем их ремиелинизации.

R. Wu et al. [66] в мононуклеарных клетках периферической крови и цереброспинальной жидкости пациентов с РС выявили значительное увеличение экспрессии miR-448, причем основным продуцентом этих микроРНК являются CD4⁺ Т-клетки, особенно Th17. Индуктором экспрессии miR-448 является IL-1 β . Основная мишень данной микроРНК-мРНК гена *PTPN2* (тирозинфосфатазного нерецепторного белка типа 2), известного в качестве противовоспалительного агента, способного подавлять дифференцировку Th17. Снижение уровня экспрессии *PTPN2* может способствовать дифференцировке Th17 у больных РС и, таким образом, усугубить заболевание, поэтому неудивительно выявление положительной корреляции между уровнем экспрессии miR-448 и тяжестью заболевания.

Важно отметить, что приведенный выше перечень микроРНК, дисрегуляция экспрессии которых имеет отношение к механизмам патогенеза рассеянного склероза, не является исчерпывающим. В данном обзоре в основном продемонстрировано участие отдельных классов микроРНК в регуляции дифференцировки Т-лимфоцитов, в процессах воспаления, демиелинизации, нейродегенерации и апоптоза при рассеянном склерозе. Более подробный анализ роли микроРНК в развитии аутоиммунных заболеваний, в том числе рассеянного склероза, приводится в недавно вышедших экспериментальных статьях и обзорах *Q. Huang et al.* [51], И.С. Киселева и др. [67], М.Н. Баулиной и др. [68], *S. Wang et al.* [69], *S. Esmailzadeh et al.* [70].

Таким образом, приведенные выше данные демонстрируют вовлеченность в патогенез рассеянного склероза большого количества генов и эпигенетических механизмов регуляции их экспрессии. Все эти механизмы работают согласованно и во взаимодействии и направлены на обеспечение гомеостаза клеток.

Как показывают результаты экспериментальных исследований, у больных РС эпигенетической модификации подвергаются гены отдельных транскрипционных факторов, гены, регу-

лирующие апоптоз и пролиферацию, гены, контролирующее функциональное состояние клеток иммунной и нервной систем и др. Кроме того, у больных РС с эпигенетическими процессами связаны изменения поляризации Т-лимфоцитов в сторону Th1 и Th17, и синтеза провоспалительных цитокинов, а также снижение субпопуляции регуляторных Т-клеток вследствие метилирования гена транскрипционного фактора FOXP3.

В настоящее время нет ответа на вопрос: влияют ли эпигенетические модификации генов на риск возникновения заболевания или же само заболевание меняет эпигенетический профиль? Дело в том, что пока не идентифицированы ключевые гены и конкретные факторы окружающей среды, взаимодействие которых инициирует развитие рассеянного склероза. В связи с этой проблемой особое внимание было уделено сравнительному исследованию дифференциальной экспрессии генов у больных РС и здоровых доноров, и, действительно, были выявлены значительные изменения уровней экспрессии отдельных генов между этими двумя фенотипически различающимися состояниями. В то же время результаты этих исследований могут быть и недостаточно объективны, поскольку различия в профиле экспрессии отдельных генов могут быть обусловлены наличием однонуклеотидных замен как в регуляторной, так и кодирующей областях, а также эпигенетическими процессами. Поэтому, как отмечает *T.M. Creanza et al.* [71], результаты, основанные исключительно на подходах дифференциальной экспрессии, которые рассматривают гены в отдельности, могут быть неэффективными для выявления ключевых генетических факторов сложных заболеваний.

Проблема выявления исходного функционального состояния ключевых генов, aberrантная экспрессия которых обуславливает инициацию патологического состояния при РС, осложняется еще и тем, что больные, как правило, находятся в состоянии перманентной лекарственной терапии. Известно, что фармакологические свойства лекарственных препаратов часто реализуется путем модуляции экспрессии генов, в том числе, за счет эпигенетических механизмов. Например, иммуномодулирующее лекарственное средство для терапии больных РС “Interferon beta-1b” активирует транскрипцию интерферончувствительных генов, таких как *IFI27*, *MX1*, *IFI44L*, *XAF1*, *ISG15*, *SAMD9L*, *LGAL9* и других [72]. Диметилфумарат, также используемый для лечения больных РС, вызывает гиперметилирование ДНК и деацетилирование гистонов и подавляет экспрессию отдельных провоспалительных цитокинов [73, 74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, важнейшим эпигенетическим механизмом контроля активности генов на транскрипционном уровне является метилирование ДНК. У больных РС оно носит дифференцированный характер в клетках иммунной системы в зависимости от стадии заболевания. В настоящее время активно обсуждается вопрос о том, является ли метилирование ДНК у больных РС результатом воздействия факторов внешней среды или механизмом закрепления aberrантной экспрессии генов в процессе развития патологии. Действительно, среди исследователей доминирующей точкой зрения считается вовлеченность в инициацию и развитие РС именно факторов окружающей среды, поэтому их роль в этом процессе, вероятно, достаточно высока. В то же время, опираясь на имеющиеся в литературе данные о том, что сайленсинг генов и метилирование ДНК могут не совпадать во времени [15], можно считать вероятным, что метилирование ДНК при РС может быть механизмом закрепления уже свершившегося молекулярного процесса (в частности, для отдельных конститутивно экспрессирующихся локусов), поэтому нельзя исключить и возможность вовлечения этого механизма в обеспечение (поддержание) перманентной функциональной активности aberrантно экспрессирующихся генов, получивших такой статус при формировании аутоиммунной патологии, т.е. метилирование ДНК в данном случае является не причиной, а следствием изменения экспрессии генов в процессе прогрессирования патологического процесса. Обе эти точки зрения не противоречат друг другу. Дело в том, что метилирование ДНК является обратимым и динамичным процессом. Как уже отмечалось выше, у больных РС на стадии ремиссии наблюдается гипометилирование ДНК в отдельных локусах, причем эти же локусы на стадии прогрессирования заболевания могут подвергаться гиперметилированию.

Важно отметить, что в геномах млекопитающих, кроме CpG-динуклеотидов, метилированию ДНК-метилтрансферазами DNMT3a и DNMT3b могут подвергаться цитозины и в комбинациях нуклеотидов CpA, CpT и CpG, которое получило название не-CpG-метилирования [75]. Их роль в регуляции экспрессии генов не ясна, но они, особенно метилированный CpA-динуклеотид способен взаимодействовать с метилсвязывающими белками, в частности, MeCP2 и изменить структуру хроматина. К сожалению, данные о не-CpG-метилировании в связи с проблемой патогенеза рассеянного склероза практически отсутствуют. Принимая во внимание, что наибольшая активность не-CpG-метилирования наблюдается в нейронах и глиальных клетках, есть все основания полагать о вовлеченности этого эпигенетиче-

ского механизма в патогенез РС, что, вероятно, будет предметом дальнейших исследований.

Среди эпигенетических механизмов особое место занимают микроРНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, и мишенью которых преимущественно являются мРНК генов, транскрибирующихся в клетках иммунной и нервной систем. Основная роль микроРНК в норме, вероятно, заключается в регуляции экспрессии генов, позволяющих поддерживать гомеостаз врожденных и приобретенных механизмов иммунного ответа в клетке. Поэтому aberrантная экспрессия отдельных микроРНК или их кластеров может быть причиной развития различных патологий, в том числе аутоиммунной природы. К сожалению, их роль в этом процессе пока остается не ясной. Как известно, практически во всех исследованных популяциях основным геном риска РС считается аллель *HLA-DRB1*15:01*. Начальная aberrантная экспрессия этого гена (причина не ясна), выявляемая у больных РС, может быть фактором дестабилизации генома, и по существу – нового функционального состояния клетки. В случае если клетка после этого не подвергается апоптозу, то она будет стремиться стабилизировать вновь приобретенное состояние путем синхронизации экспрессии генов (коэкспрессии), активируемых ограниченным числом транскрипционных факторов, в том числе, контролирующих экспрессию основного “рискового” гена. Этот процесс не требует резких изменений экспрессии, хотя в ряде случаев это допустимо. МикроРНК, вероятно, могут выполнять роль некоего тканеспецифичного корректора экспрессии генов, функционально связанных с локусом *HLA*, для обеспечения гомеостаза клетки в новом статусе. Следовательно, механизмы патогенеза РС, скорее всего, связаны с молекулярными нарушениями, влекущими за собой экспрессию множества генов и транскрипционных факторов, контролирующих их экспрессию. В заключение хотелось бы отметить, что исследование спектра экспрессирующихся генов микроРНК, в том числе, циркулирующих, в разных тканях имеет важное значение не только для познания патогенеза РС, но и крайне необходимо для использования их с целью диагностики и оценки эффективности лекарственной терапии больных рассеянным склерозом.

Финансирование работы. Работа финансировалась в рамках темы государственного задания ИБГ УФИЦ РАН № АААА-А16-116020350033-8.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Farral M.* Mapping genetic susceptibility multiple sclerosis // *Lancet*. 1996. V. 348. № 9043. P. 1674.
2. *Бахтиярова К.З., Магжанов Р.В.* Анализ семейных случаев рассеянного склероза в Республике Башкортостан // *Неврологический журнал*. 2007. Т. 12. № 2. С. 11.
3. *Заплахова О.В., Тимашев Я.Р., Бахтиярова К.З. и др.* Клинический и молекулярно-генетический анализ случая семейного рассеянного склероза в Республике Башкортостан // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 2. С. 31.
4. *Reich D.S., Lucchinetti C.F., Calabresi P.A.* Multiple Sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2018. V. 378. № 2. P. 169.
5. *Воробьева А.А., Иванова М.В., Фоминых В.В. и др.* Биомаркеры рассеянного склероза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. Т. 10. № 2. С. 23.
6. *Baranzini S.E.* The genetics of autoimmune diseases: a networked perspective // *Curr. Opin Immunol.* 2009. V. 21. № 6. P. 596.
7. *Saucer S., Franclin R.J., Van M.* Multiple sclerosis genetics // *Lancet Neurol.* 2014. V. 13. № 7. P. 700.
8. *Tizaoui K.* Multiple sclerosis genetics: Results from meta-analyses of candidate-gene association studies // *Cytokine*. 2018. № 106. P. 154.
9. *Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз как полигенное заболевание: современное состояние и проблемные // *Генетика*. 2010. Т. 46. № 3. С. 302.
10. *Фаворова О.О., Башинская В.В., Кулакова О.Г. и др.* Полногеномный поиск ассоциаций как метод анализа генетической архитектуры полигенных заболеваний (на примере рассеянного склероза) // *Молекулярная биология*. 2014. Т. 48. № 4. С. 573.
11. *Соколова Е.А., Боярских У.А., Аульченко Ю.С., Филипенко М.Л.* Генетика рассеянного склероза сегодня // *Успехи современной биологии*. 2015. Т. 135. № 4. С. 355.
12. *Willer C.J., Dyment D.A., Risch N.J. et al.* Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. V. 100. № 22. P. 12877.
13. *Baranzini S.E., Oksenberg J.R.* The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years // *Trends in Genetics*. 2017. V. 33. № 12. P. 960.
14. *Aslani S., Afari J.N., Javan M.R. et al.* Epigenetic Modifications and Therapy in Multiple Sclerosis // *Neuro-molecular Med.* 2017. V. 19. № 1. P. 11.
15. *Чуриков Н.А.* Молекулярные механизмы эпигенетики // *Биохимия*. 2005. Т. 70. № 4. С. 493.
16. *Koch M.W., Metz L.M., Kovalchuk O.* Epigenetics changes in patients with multiple sclerosis // *Nature Reviews. Neurology*. 2013. V. 9. № 1. P. 35.
17. *Miyazaki Y., Niino M.* Epigenetics in multiple sclerosis // *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2015. V. 6 (Suppl. 1). P. 49.
18. *Castro K., Casaccia P.* Epigenetic modifications in brain and immune cells of multiple sclerosis patients // *Multiple Sclerosis Journal*. 2018. V. 24. № 1. P. 69.
19. *Kulakova O.G., Kabilov M.R., Danilova L.V. et al.* Whole-Genome DNA Methylation Analysis of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Multiple Sclerosis Patients with Different Disease Courses // *Acta Naturae*. 2016. V. 8. № 3. P. 103.
20. *Bos S.D., Page C.M., Andreassen B.K. et al.* Genome-wide DNA methylation profiles indicate CD8⁺ T-cell hypermethylation in multiple sclerosis // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 3. e0117403.
21. *Maltby V.E., Graves M.C., Lea R.A. et al.* Genome-wide DNA methylation profiling of CD8⁺ T cells shows a distinct epigenetic signature to CD4⁺ T cells in multiple sclerosis patients // *Clin. Epigenetics*. 2015. V. 7. P. 118.
22. *Graves M., Benton M., Lea R. et al.* Methylation differences at the HLA-DRB1 locus in CD4⁺ T-cells are associated with multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2014. V. 20. № 8. P. 1033.
23. *Kular L., Liu Y., Jadovic M.* DNA methylation as a mediator HLA-DRB1*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 2397.
24. *Rhead B., Brorson I.S., Berge T. et al.* Increased DNA methylation of SLFN12 in CD4⁺ T cells from multiple sclerosis patients // *PLoS One*. 2018. V. 13. № 10. e0206511.
25. *Chomyk A.M., Volsko C., Tripathi A. et al.* DNA methylation in demyelinated multiple sclerosis hippocampus // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 8696.
26. *Tabatadze N., McGonigal R., Neve R.L. et al.* Activity-dependent Wnt 7 dendritic targeting in hippocampal neurons: plasticity- and tagging-related retrograde signaling mechanism? // *Hippocampus*. 2014. V. 24. № 4. P. 455.
27. *Cui H., Mason B.L., Lee C. et al.* Melanocortin 4 receptor signaling in dopamine 1 receptor neurons is required for procedural memory learning // *Physiol. Behav.* 2012. V. 106. № 2. P. 201.
28. *Kim S.W., Seo M., Kim D.S. et al.* Knockdown of phospholipase C-β1 in the medial prefrontal cortex of male mice impairs working memory among multiple schizophrenia endophenotypes // *J. Psychiatry Neurosci.* 2015. V. 40. № 2. P. 78.
29. *Moscarello M.A., Mastronardy F.G., Wood D.D.* The role citrullinated proteins suggests a novel mechanism in the pathogenesis of multiple sclerosis // *Neurochem. Res.* 2007. V. 32. № 2. P. 251.
30. *Wang Z., Yin H., Lau C.S., Lu Q.* Histone Posttranslational Modifications of CD4⁺ T Cell in Autoimmune Diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 10. P. 1547.
31. *Разин С.В., Быстрицкий А.А.* Хроматин: упакованный геном. 4-е издание (электронное). М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. 191 с.
32. *Shi Y., Feng Y., Kang J. et al.* Critical Regulation of CD4⁺ T Cell survival and autoimmunity by beta-arrestin 1 // *Nat. Immunol.* 2007. V. 8. № 8. P. 817.
33. *Ambros V.* The function of animal microRNAs // *Nature*. 2004. V. 431. № 7006. P. 350.
34. *Davis B.N., Hata A.* Regulation of microRNA biogenesis: a myriad mechanisms // *Cell Commun. Signal.* 2009. V. 7. P. 18.
35. *Ha M., Kim V.N.* Regulation of microRNA biogenesis // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014. V. 15. P. 509.

36. Kim V.N., Han J., Siomi M.C. Biogenesis of small RNAs in animals // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004. V. 10. № 2. P. 126.
37. Winter J., Jung S., Keller S. et al. Many roads to maturity: MicroRNA biogenesis pathways and their regulation // *Nature Cell Biol.* 2009. V. 11. № 3. P. 228.
38. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function // *Cell.* 2004. V. 116. № 2. P. 281.
39. Zhou X., Duan X., Qian J. et al. Abundant conserved microRNA target sites in the 5'-untranslated region and coding sequence // *Genetica.* 2009. V. 137. № 2. P. 159.
40. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions // *Cell.* 2009. V. 136. № 2. P. 215.
41. Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase integrating microRNA annotation and deep-sequencing data // *Nucleic Acids Res.* 2011. V. 39. P. 152.
42. Luo D., Fu J. Identifying characteristic miRNAs-genes and risk pathways of multiple sclerosis based on bioinformatics analysis // *Oncotarget.* 2018. V. 4. P. 5287.
43. Freiesleben S., Hecker M., Zettl U.K. et al. Analysis of microRNA and Gene Expression Profiles in Multiple Sclerosis: Integrating Interaction Data to Uncover Regulatory Mechanisms // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 34512.
44. Yu F., Yao H., Zhu P. Let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells // *Cell.* 2007. V. 131. № 6. P. 1109.
45. Bhaumik D., Scott G.K., Schokrpur S. et al. Expression of microRNA-146 suppresses NF- κ B activity with reduction of metastatic potential in breast cancer cells // *Oncogene.* 2008. V. 27. № 42. P. 5643.
46. Junker A., Krumbholz M., Eisele S. et al. MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47 // *Brain.* 2009. V. 132. P. 3342.
47. Xie G.B., Liu W.J., Pan Z.J. et al. Evolution of the mir-155 family and possible targets in cancers and the immune system // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. V. 15. № 18. P. 7547.
48. De Santis R., Liepelt A., Mossanen J.C. et al. miR-155 targets Caspase-3 mRNA in activated macrophages // *RNA Biol.* 2016. V. 13. № 1. P. 43.
49. Junker A., Krumbholz M., Eisele S. et al. MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47 // *Brain.* 2009. V. 132. P. 3342.
50. Fenoglio C., Cantoni C., De Riz M. et al. Expression and genetic analysis of miRNAs involved in CD4⁺ cell activation in patients with multiple sclerosis // *Neurosci. Lett.* 2011. V. 504. № 1. P. 9.
51. Huang Q., Xiao B., Ma X. et al. MicroRNAs associated with the pathogenesis of multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* 2016. V. 295–296. P. 148.
52. Murugaiyan G., Beynon V., Mittal A. et al. Silencing microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Immunol.* 2011. V. 187. № 5. P. 2213.
53. Paraboschi E.M., Solda G., Gemmati D. et al. Genetic association and altered gene expression of mir-155 in multiple sclerosis patients // *Int. J. Mol. Sci.* 2011. V. 12. № 12. P. 8695.
54. Zhao M., Sun D., Guan Y. et al. Disulfiram and Diphenhydramine Hydrochloride Upregulate miR-30a to Suppress IL-17-Associated Autoimmune Inflammation // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. № 35. P. 9253.
55. Qu X., Zhou J., Wang T. et al. MiR-30a inhibits Th17 differentiation and demyelination of EAE mice by targeting the IL-21R // *Brain Behav. Immun.* 2016. V. 57. P. 183.
56. Lorenzi J.C., Brum D.G., Zanette D.L. et al. Mir-15a and 16-1 are down-regulated in CD4⁺ cells of multiple sclerosis relapsing patients // *Int. J. Neurosci.* 2012. V. 122. № 8. P. 466.
57. Kang W., Tong J.H., Lung R.W. et al. Targeting of YAP-1 by microRNA-15a and microRNA-16-1 exerts tumor suppressor function in gastric adenocarcinoma // *Mol. Cancer.* 2015. V. 14. P. 52.
58. Tian X., Zhang J., Yan L. et al. MiRNA-15a inhibits proliferation, migration and invasion by targeting TNFAIP1 in human osteosarcoma cells // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. V. 8. № 6. P. 6442.
59. Ingwersen J., Menge T., Wingerath B. et al. Natalizumab restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis and reveals a critical role for miR-20b // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2015. V. 2. № 1. P. 43.
60. Zhu E., Wang X., Zheng B. et al. miR-20b suppresses Th17 differentiation and the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis by targeting ROR γ t and STAT3 // *J. Immunol.* 2014. V. 192. № 12. P. 5599.
61. Guerau-de-Arellano M., Smith K.M., Godlewski J. et al. Micro-RNA dysregulation in multiple sclerosis favours pro-inflammatory T-cell-mediated autoimmunity // *Brain.* 2011. V. 34. № 12. P. 3578.
62. Miyazaki Y., Li R., Rezk A. et al. CIHR/MSSC new emerging team grant in clinical autoimmunity; MSSRF Canadian B cells in MS Team. A novel micro-RNA-132-sirtuin-1 axis underlies aberrant B-cell cytokine regulation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 8: e105421.
63. Aung L.L., Mouradian M.M., Dhib-Jalbut S. et al. MMP-9 expression is increased in B lymphocytes during multiple sclerosis exacerbation and is regulated by microRNA-320 // *J. Neuroimmunol.* 2015. V. 278. P. 185.
64. Pobeziński L.A., Ezensperger R., Jeurling S. et al. Let-7 microRNAs target the lineage-specific transcription factor PLZF to regulate terminal NKT cell differentiation and effector function // *Nat. Immunol.* 2015. V. 16. P. 515.
65. Reijerkerk A., Lopez-Ramirez M.A., van Het Hof B. et al. MicroRNAs regulate human brain endothelial cell-barrier function in inflammation: implications for multiple sclerosis // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 16. P. 6857.
66. Wu R., He Q., Chen H. et al. MicroRNA-448 promotes multiple sclerosis development through induction of Th17 response through targeting protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2 (PTPN2) // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. V. 486. № 3. P. 759.
67. Киселев И.С., Башинская В.В., Баулина Н.М. и др. Полиморфные варианты генов микроРНК ассоциированы с развитием аутоиммунного воспаления при рассеянном склерозе // *Журн. неврологии*

- и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. Т. 115. № 8-2. С. 59.
68. Баулина М.Н., Кулакова О.Г., Фаворова О.О. МикроРНК: роль в аутоиммунном воспалении // *Acta Naturae*. 2016. Т. 8. № 1. С. 23.
69. Wang S., Wan X., Ruan Q. The microRNA-21 in autoimmune diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. P. 864.
70. Esmailzadeh S., Mansoori B., Mohammadi A. et al. Regulatory roles of micro-RNAs in T cell autoimmunity // *Immunol. Invest.* 2017. V. 46. № 8. P. 864.
71. Creanza T.M., Liguori M., Nuzziello N., Ancona N. Meta-analysis of differential connectivity in gene co-expression networks in multiple sclerosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 6. P. E936.
72. Ehtesham N., Khorvash F., Kheirollahi M. miR-145 and miR20a-5p potentially mediate pleiotropic effects of interferon-beta through mitogen-activated protein kinase signalling pathway in multiple sclerosis patients // *J. Mol. Neurosci.* 2017. V. 61. № 1. P. 16.
73. Kalinin S., Polak P.E., Lin S.X. et al. Dimethyl fumarate regulates histone deacetylase expression in astrocytes // *J. Neuroimmunol.* 2013. V. 263. P. 13.
74. Maltby V.E., Lea R.A., Ribbons K.A. et al. DNA methylation changes in CD4⁺ T cells isolated from multiple sclerosis patients on dimethyl fumarate // *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2018. V. 4. № 3. <https://doi.org/10.1177/2055217318787826>
75. Jang H.S., Shin W.J., Lee J.E., Do J.T. CpG and non-CpG methylation in epigenetic gene regulation and brain function // *Genes (Basel)*. 2017. V. 8. № 6. P. 148.

Epigenetic Mechanisms of Multiple Sclerosis Pathogenesis

V. A. Vakhitov^a, U. Sh. Kuzmina^a, K. Z. Bakhtiyarova^b, L. F. Zainullina^a, M. A. Maksimova^a,
Z. R. Zileeva^a, Yu. V. Vakhitova^{a, *}

^a*Institute of Biochemistry and Genetics UFRC RAS, Ufa, Russia*

^b*Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia*

*E-mail: juvv73@gmail.com

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune inflammatory and neurodegenerative disease leading to the demyelination of nerve cells in the brain and spinal cord. Despite extensive research, the pathogenesis of this disease is not fully understood. A review of most recent experimental studies has shown that the epigenetic mechanisms of gene expression regulation, including DNA methylation, histone acetylation and microRNA, play a crucial role in the pathogenesis of multiple sclerosis. Basing on the literature analysis, the authors conclude that multiple sclerosis is caused by disorders in the mechanisms of gene expression regulation in the nervous and immune systems.

Keywords: multiple sclerosis, epigenetics, DNA methylation, microRNA.