

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ601841>

УДК 612.017.1: 616-07: 616.379-008.64: 578.828

Роль ретроэлементов генома человека в развитии сахарного диабета 1-го типа

Р.Н. Мустафин

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

АННОТАЦИЯ

Ретроэлементы (ретротранспозоны и эндогенные ретровирусы) представляют собой класс мобильных генетических элементов, которые перемещаются в геноме путём вставок собственных обратнотранскрибированных транскриптов. Они служат драйверами эпигенетической регуляции, поэтому индивидуальные особенности распределения ретроэлементов в геноме влияют на развитие многофакторных заболеваний. Сахарный диабет 1-го типа — многофакторное заболевание с иммунным ответом против β -клеток поджелудочной железы. Роль наследственности в развитии болезни оценивается в 88%, при этом определяется роль аллельных вариантов различных генов. Выделяют также другие специфические типы сахарного диабета, которые составляют более 2% случаев сахарного диабета и бывают моногенными болезнями с ауто-сомно-доминантным типом наследования вследствие герминальных мутаций в генах *MODY*, включающих *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *HNF1B*. У большинства больных сахарным диабетом 1-го типа обнаруживают белковый продукт и рибонуклеиновую кислоту (РНК) ингибитора инсулина *HERV-W-Env*, что обусловлено аномальной экспрессией эндогенного ретровируса человека (*HERV* — от англ. human endogenous retrovirus). Сделано предположение о роли ретроэлементов в развитии сахарного диабета 1-го типа. Это обусловлено их вовлечением в филогенетическое формирование эндокринной системы, поскольку в эволюции ретроэлементы оказались источниками регуляторных последовательностей генов гормонов, ядерных рецепторов гормонов и сайтов связывания с ними. Сахарный диабет 1-го типа ассоциирован со встраиванием *HERV* в область генов *HLA-DQ*, с аллельными вариантами и размерами вариабельных тандемных повторов *VNTR* (входящих в состав ретроэлементов *SVA*), которые регулируют экспрессию гена инсулина и других гормонов. По этой причине вероятно, что в основе развития сахарного диабета 1-го типа могут лежать индивидуальные особенности распределения *HERV* в геноме человека и их динамические изменения в онтогенезе. *HERV* играют роль в этиопатогенезе сахарного диабета также посредством активации аутоиммунного ответа, пусковыми факторами которого становятся экзогенные вирусные инфекции и стрессовые воздействия. Таким образом, ретроэлементы участвуют в различных механизмах развития сахарного диабета 1-го типа, что отражает их глобальное регуляторное влияние на эндокринную регуляцию.

Ключевые слова: аутоиммунный ответ; ретроэлементы; сахарный диабет 1-го типа; эндогенные ретровирусы.

Как цитировать:

Мустафин Р.Н. Роль ретроэлементов генома человека в развитии сахарного диабета 1-го типа // Казанский медицинский журнал. 2024. Т. 105, № 3. С. 483–496. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ601841>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ601841>

The role of retroelements of the human genome in the development of type 1 diabetes mellitus

Rustam N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Retroelements (retrotransposons and endogenous retroviruses) are a class of mobile genetic elements that move in the genome by inserting their own reverse transcribed transcripts. They serve as drivers of epigenetic regulation; therefore, individual characteristics of the distribution of retroelements in the genome influence the development of multifactorial diseases. Type 1 diabetes mellitus is a multifactorial disease with an immune response against pancreatic β cells. The role of heredity in the development of the disease is estimated at 88%, and the role of allelic variants of various genes is determined. There are also other specific types of diabetes mellitus, which account for more than 2% of cases of diabetes mellitus and are monogenic diseases with an autosomal dominant mode of inheritance due to germline mutations in the MODY genes, including *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *HNF1B*. Most patients with type 1 diabetes have the protein product and ribonucleic acid (RNA) of the insulin inhibitor HERV-W-Env, which is caused by abnormal expression of the human endogenous retrovirus (HERV). An assumption has been made about the role of retroelements in the development of type 1 diabetes mellitus. This is due to their involvement in the phylogenetic formation of the endocrine system, since in evolution retroelements turned out to be sources of regulatory sequences of hormone genes, nuclear hormone receptors and binding sites for them. Type 1 diabetes mellitus is associated with the integration of HERV into the *HLA-DQ* gene region, with allelic variants and sizes of VNTR variable tandem repeats (part of the SVA retroelements), which regulate the expression of the insulin gene and other hormones. For this reason, it is likely that the development of type 1 diabetes mellitus may be based on individual characteristics of the distribution of HERVs in the human genome and their dynamic changes in ontogenesis. HERVs also play a role in the etiopathogenesis of diabetes mellitus through the activation of an autoimmune response, the triggering factors of which are exogenous viral infections and stress. Thus, retroelements are involved in various mechanisms of the development of type 1 diabetes mellitus, which reflects their global regulatory influence on endocrine regulation.

Keywords: autoimmune response; retroelements; type 1 diabetes mellitus; endogenous retroviruses.

To cite this article:

Mustafin RN. The role of retroelements of the human genome in the development of type 1 diabetes mellitus. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(3):483–496. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ601841>

Received: 13.10.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 03.06.2024

Список сокращений

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота; СД1 — сахарный диабет 1-го типа; ERV (от англ. endogenous retrovirus) — эндогенный ретровирус; HERV (от англ. human endogenous retrovirus) — эндогенный ретровирус человека; HLA (от англ. human leukocyte antigens) — лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека; LINE (от англ. long interspersed nuclear elements) — длинные диспергированные ядерные повторы; LTR (от англ. long terminal repeats) — длинные концевые повторы; MODY (от англ. maturity-onset diabetes of the young) — сахарный диабет взрослого типа у молодых; SINE (от англ. short interspersed nuclear elements) — короткие диспергированные ядерные повторы; SVA — SINE-VNTR-Alu; VNTR (от англ. variable number tandem repeats) — вариабельные тандемные повторы.

ВВЕДЕНИЕ

Ретроэлементы относятся к классу мобильных генетических элементов, которые перемещаются внутри генома путём «вырезания и вставки». Данный механизм обеспечивается обратной транскрипцией (с помощью ревертазы) образуемых из генов молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК) с дальнейшей вставкой образованной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в новый локус генома с помощью эндонуклеазы.

Ретроэлементы могут содержать длинные концевые повторы (LTR — от англ. long terminal repeats). К ним относятся эндогенные ретровирусы человека (HERV — от англ. human endogenous retroviruses), занимающие около 8% генома человека [1]. К ретроэлементам, не содержащим LTR, относятся автономные длинные диспергированные ядерные повторы (LINE — от англ. long intermediate nuclear elements), неавтономные короткие диспергированные ядерные повторы (SINE — от англ. short intermediate nuclear elements) и элементы SVA (SINE-VNTR-Alu¹) [2].

Ретроэлементы являются драйверами эпигенетической регуляции [3] и всего онтогенетического развития [4], в том числе оказывая глобальное регуляторное влияние на эндокринную систему человека, поскольку служат источниками регуляторных последовательностей для генов гормонов, ядерных рецепторов гормонов [5] и сайтов связывания с ними в геноме [6, 7] (рис. 1). В связи с этим можно предположить, что патологические изменения активности и распределения ретроэлементов в составе ДНК человека могут играть роль в развитии сахарного диабета 1-го типа (СД1), о чём свидетельствует также ассоциация вставок HERV-K(C4) в гены *HLA-DQB2* и *HLA-DQ2*, что вызывает СД1 [8].

СД1 — одна из самых распространенных метаболических болезней у детей, с глобальным ростом заболеваемости 3% в год [9]. Согласно данным Международной диабетической федерации, в последующие годы 62% всех случаев СД1 будут встречаться у людей 20 лет и старше. Во всём мире насчитывают 537 млн больных СД1 взрослого возраста. Общая распространенность СД1 у детей до 14 лет варьирует от 0,004 на 100 тыс. в Японии,

0,1 на 100 тыс. в Венесуэле, до 57,6 на 100 тыс. в Финляндии [9]. Анализ эпидемиологических характеристик сахарного диабета в России за период 2010–2022 гг. показал, что общая численность пациентов с этим заболеванием, состоящих на диспансерном учёте на 1 января 2023 г., составляет 3,31% населения Российской Федерации. Из них СД1 — 5,58% (227 100 человек) [10].

СД1 считают аутоиммунным заболеванием, обусловленным не только генетическими, но и средовыми факторами, которые вызывают иммунный ответ против β -клеток поджелудочной железы и их последующее разрушение. Аутоантитела против этих клеток формируются за несколько месяцев и даже лет до клинического проявления СД1. Истощение β -клеток поджелудочной железы сопровождается инфильтрацией ткани железы Т-лимфоцитами [11].

Сравнительный анализ транскрипционных уровней генов полимеразы HERV-H, HERV-K и HERV-W у больных с впервые выявленным СД1 и здоровых людей показал, что инициирующим событием развития СД1 может быть аномально высокая экспрессия HERV-W [11]. Действительно, этиопатогенез СД1 ассоциирован с изменением VNTR, которые управляют экспрессией гена инсулина [12, 13], тогда как роль ретроэлементов в создании и амплификации тандемных повторов показана в систематическом обзоре научных исследованиях [14].



Рис. 1. Роль ретроэлементов в формировании эндокринной системы в эволюции

Fig. 1. The role of retroelements in the formation of the endocrine system in evolution

¹ VNTR (от англ. variable number tandem repeats) — вариабельные тандемные повторы.

² HLA (от англ. human leukocyte antigens) — лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека.

Кроме того, встраивания ретроэлементов влияют на дисбаланс иммунной системы, активируя аутоиммунный ответ на белковые и рибонуклеиновые антигены ретроэлементов [9], а также воздействуя на функционирование генов HLA [15]. По этой причине необходимо более детальное рассмотрение роли ретроэлементов и других генетических факторов в развитии СД1, поскольку ретроэлементы — драйверные регуляторы экспрессии генов в онтогенезе на транскрипционном и эпигенетическом уровнях [16].

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Конкордантность монозиготных близнецов по СД1 составляет 70%, а роль наследственности оценивают в 88% [9]. Выделяют также другие специфические типы сахарного диабета, составляющие более 2% всех случаев этого заболевания. Это моногенные болезни с аутосомно-доминантным типом наследования вследствие герминальных мутаций в генах *MODY* (от англ. Maturity-onset diabetes of the young — сахарный диабет взрослого типа у молодых), к которым относятся *HNF4A* (hepatocyte nuclear factor 4 alpha), *GCK* (glucokinase), *HNF1A* (hepatocyte nuclear factor 1 alpha), *HNF1B* (hepatocyte nuclear factor 1 beta) [17].

Неонатальный СД1 (манифестация в первые 6 мес жизни) ассоциирован с аллельными вариантами генов *GCK*, *KCNJ11* (potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11), *ABCC8* (ATP-binding cassette transporter sub-family C member 8), *NEUROD1* (neurogenic differentiation 1), *HNF1B* (hepatocyte nuclear factor 4 beta), *PDX1* (pancreatic and duodenal homeobox 1), *INS* (insulin) [18]. Среди известных полиморфизмов в гене инсулина с сахарным диабетом ассоциированы rs689 (–23NphI) и rs3842753 (+1140A/C) [15].

Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) позволил определить роль изменений в генах *GSDMB* (gasdermin B), *C1QTNF6* (associated with C1q and tumor necrosis factor), *ZPBP2* (zona pellucida-binding protein 2), *CTSH* (cathepsin H), *SIRPG* (signal-regulating protein gamma), вызывающих замену одной аминокислоты на другую в развитии СД1. Кроме того, согласно полученным авторами в научном исследовании результатам, определена ассоциация СД1 с полиморфизмами генов *AFF3* (кодирует белок, член семейства AF4/FMR2), *RPS26* (рибосомальный белок S26), *DEXI* (индуцируемый дексаметазоном белок), *CFDP1* (белок 1 черепно-лицевого развития), *ORMDL3* (ORM1-like protein 3), *SMARCE1* (SWI/SNF-ассоциированный матрикс-связанный актин-зависимый регулятор хроматина), *UBASH3A* (убиквитин-связанный белок А, содержащий домен SH3) [19].

Однако объяснить роль аллельных вариантов такого количества генов в развитии СД1 не представляется возможным [17–20]. В то же время в научной литературе по-

являются новые данные об ассоциации СД1 с ещё большим количеством генов, что сильнее затрудняет задачу объяснения этиопатогенеза болезни на молекулярно-генетическом уровне.

Так, систематический обзор накопленных за последние годы данных показал ассоциацию с СД1 аллельных вариантов генов *CTLA-4* (цитотоксический белок, ассоциированный с Т-лимфоцитами), *IL2RA* (α-субъединица рецептора интерлейкина-2), *PTPN2* (нерецепторная тирозин-белковая фосфатаза 2-го типа), *IFIH1* (интерферно-индуцибельная геликаза-1), *BACH2* (broad complex-tramtrack-bric a brac and Cap'n'collar homology 2), *UBASH3A* (ubiquitin-associated protein A containing SH3 domain), *GLIS3* (Gli-like protein 3) [20], *PTPN22* (белковый продукт — нерецепторная тирозинфосфатаза 22-го типа) [21]. В связи с этим необходимо рассмотреть наиболее объяснимые пути механизма развития СД1 с точки зрения влияния специфических генетических факторов.

ВЛИЯНИЕ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ НА ГЕНЫ HLA ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

Ассоциация СД1 с аллельными вариантами генов HLA наиболее логично объясняет развитие аутоиммунных процессов в этиопатогенезе СД1 [11]. Около 50% семейных случаев СД1 ассоциировано с гаплотипами HLA-DR и HLA-DQ, расположенными в локусе 6p21 [20]. Выявлены ассоциации СД1 с гаплотипами *HLA-C*, что может быть связано с ролью данного локуса в качестве доминантного лиганда для иммуноглобулиноподобных рецепторов киллерных клеток [22]. Это указывает на роль дисбаланса активации ретроэлементов как объектов для выработки антител [11] и как регуляторных элементов иммунной системы, поскольку HERV служат усилителями экспрессии для генов I класса главного комплекса гистосовместимости [23], а также встроены в гены II класса [8].

Ретроэлементы могут воздействовать на иммунные реакции, способствующие развитию СД1 путём непосредственных транспозиций в гены главного комплекса гистосовместимости [8, 15]. Изменение в области расположения гена фракции комплемента *C4* влияет на развитие СД1, опосредованное *HLA-DQ*. При исследовании 220 семей с СД1 было показано, что 77,7% *HLA-DQ8* и 52,9% *HLA-DQ2* содержат вставки HERV-K (C4) [8]. Это свидетельствует о потенциальном влиянии активности эндогенных ретровирусов на патогенез СД1 через модуляцию активности иммунной системы.

Действительно, так как гены *HLA-DQ* являются важнейшими факторами развития СД1, группой исследователей было изучено влияние различных LTR в локусе гена *HLA-DQ* на механизм развития болезни и выявлена ассоциация с развитием СД1 [8]. Описаны также механизмы влияния вставок ретроэлементов в гены HLA в развитии СД1

в публикации 2023 г. [24]. Таким образом, ретроэлементы участвуют в развитии СД1, взаимодействуя с генами HLA различными путями (рис. 2).

ВЛИЯНИЕ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ НА ПРОМОТОР ГЕНА ИНСУЛИНА

По сравнению с генами HLA ген инсулина (*INS*) оказывает умеренное, но существенное влияние на развитие СД1, составляя около 10% генетических факторов риска болезни [12]. При этом могут иметь значение как внутригенные мутации *INS* [18], так и изменения количества VNTR в промоторной области гена *INS*, расположенного на 11p15 [13].

VNTR локализованы на расстоянии 596 пар нуклеотидов вверх по течению от сайта инициации трансляции *INS*. Их подразделяют на короткие массивы класса I (26–63 повтора) и длинные массивы класса III (141–209 повторов) [12]. Выявленную предрасположенность к СД1 вызывает изменение VNTR класса I [13]. Аллель A однонуклеотидного полиморфизма (SNP) –23HphI (rs689) находится в неравновесном сцеплении с VNTR класса I, тогда как аллель T — с VNTR класса III. Кроме того, аллель C –2221MspI находится в неравновесном сцеплении с классом I и подклассом IIIB, а аллель T — с подклассом IIIA. VNTR класса III способствуют усиленной экспрессии инсулина в вилочковой железе с последующим негативным отбором аутореактивных к инсулину T-лимфоцитов (в результате развиваются иммунная толерантность к инсулину и низкий риск аутоиммунного ответа против β-клеток поджелудочной железы) [12].

VNTR — необходимый компонент ретроэлемента SVA [14]. В связи с содержанием большого количества GC-компонента SVA способны формировать альтернативные ДНК-структуры, такие как G-квадруплексы (G4), которые влияют на транскрипцию. Более 40% генов человека содержат в промоторной области G4-последовательности, мутации в которых изменяют их экспрессию [2]. Следует отметить, что ретроэлементы — источники возникновения tandemных повторов геномов эукариот, в частности сателлитов центромер, поскольку они сходны по нуклеотидным последовательностям и их структурной организации [14]. Более того, для центромер большинства видов животных и растений характерно одновременное наличие сателлитов и ретроэлементов, которые взаимодействуют с центромерным белком CENH3 [25] и CENP-A [26].

Образование tandemных повторов с помощью ретроэлементов — универсальное свойство всех живых организмов, что является одним из механизмов регуляции экспрессии генов с помощью ретроэлементов [14]. У различных видов грибов LTR-содержащие ретроэлементы участвуют в формировании и поддержании tandemных повторов центромер [27]. Дупликации ретроэлементов ERVK9 и Alu стали основой для возникновения α-блока tandemных повторов у человека [14]. В 2022 г. японскими исследователями (Hayashi et al.) было показано,

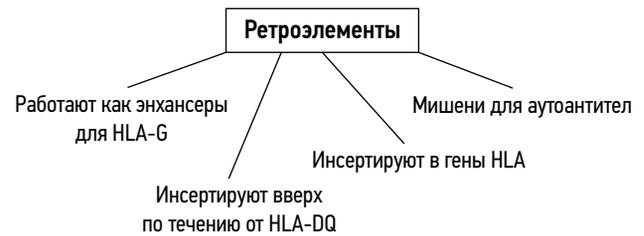


Рис. 2. Схема влияния ретроэлементов на гены лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) в патогенезе сахарного диабета 1-го типа

Fig. 2. Scheme of the influence of retroelements on the genes leukocyte antigens of the major human histocompatibility complex (HLA) in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus

что LTR-содержащие ретроэлементы — эволюционные источники сателлитных ДНК [28].

Роль ретроэлементов в образовании tandemных повторов доказана у различных животных и растений [29]. Выявлено, например, сходство LTR-содержащего ретроэлемента рDv с сателлитами центромер у дрозофилы, ретроэлемента Ty3/gypsy-like с центромерными сателлитами растения *Aegilops speltoides*. Ретроэлементы кукурузы на 97% сходны с сателлитами CRM1TR и CRM4TR. У гиббонов в составе центромер выявлены tandemные повторы, идентичные ретроэлементам PVA, SVA и LAVA [14].

Перечисленные данные свидетельствуют о ключевой роли ретроэлементов в формировании и эволюции VNTR в геномах эукариот, поскольку ретроэлементы — источники tandemных повторов (TR) и разнообразия их количества (VN) [29, 30], а ретроэлементы SVA содержат VNTR в своем составе (поэтому эволюция данных ретроэлементов приводит к изменению входящих в их состав VNTR) [14].

Механизм возникновения tandemных повторов от ретроэлементов связан с незаконной рекомбинацией и дальнейшей амплификацией путём генной конверсии [14]. Важная роль ретроэлементов в формировании и динамике VNTR, центромерных и других функциональных и регуляторных повторов свидетельствует о влиянии индивидуальных особенностей распределения ретроэлементов в геноме человека на развитие СД1 [29, 30].

ЗНАЧЕНИЕ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ В ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Роль ретроэлементов в развитии СД1 может отражать глобальную регуляторную роль ретроэлементов и произошедших от них повторов в функционировании эндокринной системы (ЭС), что позволяет предположить влияние ретроэлементов и на другие эндокринные заболевания (табл. 1).

Так, на расстоянии 25 пар нуклеотидов от TATAAA бокса гена гормона роста (*GH*) крыс был выявлен ретроэлемент. LINE образуют 7 длинных открытых рамок считывания для генов окситоцина (*OXT*) и вазопрессина (*AVP*) у крыс. В области гена *GH* мыши определены SINE-B2 элементы.

Таблица 1. Ретроэлементы, участвующие в развитии генов эндокринной системы**Table 1.** Retroelements involved in the development of endocrine system genes

Ген (расшифровка)	Ретроэлемент	Механизм влияния ретроэлемента на ген	Автор
<i>OXT</i> (oxytocin)	LINE	Формирует длинную открытую рамку считывания	[5]
<i>AVP</i> (vasopressin)	LINE	Формирует длинную открытую рамку считывания	[5]
<i>GH</i> (growth hormone)	SINE-B2	Образует сайт связывания с транскрипционным фактором	[5]
<i>GH</i> (growth hormone)	Sx Alu	Сайленсер	[5]
<i>POMC</i> (pro-opiomelanocortin)	ERV, Alu	Усилитель экспрессии	[5]
<i>CRH</i> (corticoliberin)	ERV	Усилитель экспрессии	[23]
<i>Prl</i> (prolactin)	MER39, MER77, LINEs,	Промотор	[5]
<i>AVPR1A</i> (arginine-vasopressin 1a receptor)	SVA	Промотор	[2]
<i>CG</i> (chorionic gonadotropin)	ASR (Alu/snaR-related)	Кодирует часть белка	[31]
<i>IGF-1</i> (insulin-like growth factor 1)	MIR-b	Кодирует часть белка	[32]
<i>PR</i> (progesterone receptor)	Alu	Образует сайт связывания с транскрипционным фактором	[33, 34]

Примечание: ERV (от англ. endogenous retrovirus) — эндогенный ретровирус.

У человека в локусе *GH* выявлено 44 полных последовательностей Alu, используемых как сайленсеры [5].

Ретроэлементы используются также в регуляции транскрипции генов рецепторов гормона роста [5]. В эволюции дистальные усилители экспрессии гена *POMC* (предшественник меланоцит-стимулирующего, β -липотропного и аденокортикотропного гормонов) произошли от ERV и Alu [5]. ERV на 2000 пар нуклеотидов вверх по течению от гена кортиколиберина (*CRH*) являются его усилителями экспрессии [23]. В эволюции ERV стали источниками возникновения гена синцитина, контролируемого кортиколиберином. У приматов промотор гена пролактина (*Prl*) произошёл от LTR-содержащий ретроэлемент MER39 [5].

Входящие в состав SVA тандемные повторы располагаются между генами *TRPV1* и *TRPV3*, регулирующими нейропептиды. На расстоянии 8000 пар нуклеотидов от гена окситоцина человека располагается SVA. Вблизи гена *AVPR1A* (кодирует рецептор аргинина-вазопрессина 1a) находятся специфические VNTR (RS1 и RS3), входящие в состав SVA [2]. Alu участвуют в регуляции образования β -субъединицы хорионического гонадотропина [31], а экзон гена инсулиноподобного фактора роста 1 произошёл от ретроэлемента MIR-b [32].

Ядерными рецепторами гормонов служат транскрипционные факторы, гены многих из которых, а также сайты связывания с ними в эволюции возникли от ретроэлементов [35]: гены рецепторов D-гормона [5] и прогестерона [33, 34]. Этим можно объяснить высокий уровень экспрессии ретроэлементов в головном мозге, плаценте, надпочечниках и половых железах, которые относятся к стероидогенным органам [36]. Выявлено, что на формирование

гетерохроматина в локусах ретроэлементов влияют рецепторы половых гормонов, что отражается на их экспрессии [35].

В промоторах генов, содержащих сайты связывания для тиреоидных гормонов, витамина D и ретиноевой кислоты, содержатся Alu-элементы [5]. Ядерные рецепторы гормонов взаимодействуют с AGGTCА повтором Alu, расположенным в прямой (DR) и обратной (IR) ориентации. Alu содержат в своем составе функциональные DR-2, DR-4, IR-3 и IR-17, что играет роль в гормональной регуляции: рецептор тиреоидных гормонов связывается с DR-4, эстрогеновый рецептор — с IR-2.

Alu локализованы в промоторах генов человека, содержащих сайты связывания с высокой аффинностью для эстрогенов, тиреоидных рецепторов и ретиноевой кислоты. Отдельные Alu могут содержать DR-3 элементы для глюкокортикоидов [5]. Около 80% всех генов человека содержат в своих нетранслируемых областях различные LINE1 [7]. Промоторы LINE1 — источники сайтов связывания для транскрипционных факторов, участвующих в нейрогенезе: SOX1, YY1, RUNX3, TCF, LEF [6].

РОЛЬ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ В АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЯХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

Транскрипция HERV управляется эпигенетическими факторами, такими как метилирование ДНК и образование гетерохроматина посредством модификаций гистонов [11]. У больных СД1 экспрессируется оболочечный белок HERV-W-Env эндогенного ретроэлемента семейства HERV-W.

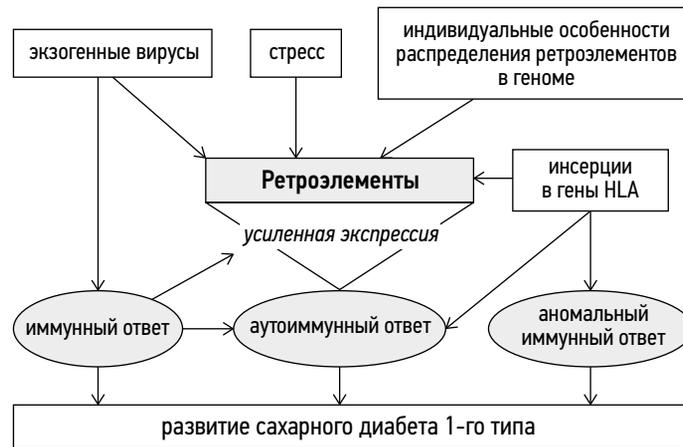


Рис. 3. Механизмы участия ретроэлементов в аутоиммунных процессах при сахарном диабете 1-го типа; HLA — лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека

Fig. 3. Mechanisms of participation of retroelements in autoimmune processes in type 1 diabetes mellitus; HLA — human leukocyte antigens of the major histocompatibility complex

Данный белок проявляет провоспалительные свойства и оказывает прямое токсическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы [1].

Иницирующими факторами, активирующими экспрессию генов HERV, могут быть средовые стрессоры (к которым высокочувствительны ретроэлементы [36]) и экзогенные вирусы, такие как вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус, вызывающие деметилирование последовательности ретроэлементов в геноме [37–39]. Кроме того, стимуляторами HERV могут служить провоспалительные цитокины интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α [1]. Ещё в 2001 г. был описан механизм аутоиммунной реакции при СД1 посредством активации HERV под влиянием экзогенной вирусной инфекции (которая стимулирует синтез интерферона α). HERV-K18 экспрессирует суперантиген. Под его влиянием образуются аутореактивные Т-лимфоциты [37–39].

Определена значительная ассоциация СД1 с антителами против вируса Эпштейна–Барр независимо от пола и возраста, особенно при ранней стадии инфекции [39]. С помощью иммуногистохимических методов показано, что капсидный белок энтеровирусов VP1 обнаруживается на высоком уровне в инсулин-содержащих островках больных СД1 по сравнению с контролем [40]. В поджелудочной железе у больных через 3–9 нед от начала СД1 выявляются капсидный белок VP1 и гиперэкспрессия HLA у всех пациентов в сравнении с контролем [41].

Это указывает на роль самих ретроэлемент-активирующих вирусов в стимуляции аутоиммунных процессов, которые затем могут переключаться на экспрессируемые белки ретроэлементов. Белок HERV-W-Env был выявлен в сыворотке крови 70% больных СД1, в то время как соответствующие РНК определены в моноцитах периферической крови в 57% случаев [42].

Исследование островков Лангерганса показало ингибирование секреции инсулина посредством HERV-W-Env —

данный белок экспрессировался ацинарными клетками 75% больных СД1 [1, 42]. Расширенный иммуногистохимический анализ показал наличие корреляции между экспрессией HERV-W-Env и инфильтрацией макрофагами экзокринной части поджелудочной железы. При этом иммунные клетки способствуют дисфункции β -клеток поджелудочной железы [42]. В другом исследовании белок HERV-W-Env был определен в крови 60% больных СД1, а в 75% образцах β -клеток поджелудочной железы больных СД1 выявлялась экспрессия данного белка [43].

Роль ERV в патогенезе аутоиммунных реакций при СД1 была показана в экспериментах на мышах [44]. Протеомный анализ микровезикул, секретируемых островками поджелудочной железы, обнаружил наличие в них антигенов ERV, таких как Env и Gag. При прогрессировании СД1 у мышей определялось возрастание титров аутоантител к белку Env. При этом белок Gag способствовал индукции диабетогенного ответа Т-лимфоцитов [44].

Повышенная экспрессия HERV характерна для впервые возникшего СД1, что свидетельствует об иницирующей роли данных ретроэлементов в этиопатогенезе болезни [11]. Была проведена оценка уровней транскрипции генов *pol* элементов HERV-H, HERV-K, HERV-W у детей и подростков с впервые возникшим СД1 и у здорового контроля того же возраста. В результате выявлен значительно более высокий уровень экспрессии генов HERV-H-*pol* и HERV-W-*pol* у больных СД1 [11].

У детей с СД1 обнаружены повышенные уровни антител к HERV-W-Env наряду с антителами к микобактериям [45]. Возможной причиной этого может быть антигенная мимикрия ретроэлементов, экспрессия которых способствует формированию иммунитета против инфекций, что объясняет адаптивный механизм сохранения ретроэлементов в геномах приматов в эволюции [46].

Таким образом, стресс [36], экзогенные вирусы и индивидуальные особенности распределения ретроэлементов

способствуют активации HERV, продукты экспрессии которых стимулируют аутоиммунные реакции при СД1. Вставки ретроэлементов в гены HLA становятся дополнительными факторами в данных патологических процессах (рис. 3).

Дальнейшие эксперименты показали, что антиген Gag присутствует также в стромальных клетках островков. У резистентных к СД1 мышей происходит транскрипция Gag, но не выявляется белковый продукт данной матричной РНК, поскольку она не содержит открытых рамок считывания. В то же время у мышей с СД1 данная открытая рамка считывания в матричной РНК содержится, что объясняет выработку у них белка Gag, который стимулирует аутореактивные Т-лимфоциты. Gag-антиген содержит изменённый пептидный лиганд, индуцирующий высвобождение интерферона γ [47].

Экспрессия идентичного белку Gag белка Arc (ген Arc произошел от ретроэлемента) служит нормальной функцией нейронов головного мозга и необходима для передачи информации между клетками [48]. Можно предположить, что для каждой ткани организма человека специфичен контроль активности определённых ретроэлементов, необходимый для регуляции экспрессии генов и динамического поддержания функций органа. Изменённая активация ретроэлементов не характерна для определённой ткани (даже если она происходит в норме в другом органе или ткани), может вызывать аутоиммунные реакции, что свидетельствует о тканеспецифической активности клеток иммунной системы против продуктов ретроэлементов. Возможным объяснением может быть наличие гематоэнцефалического барьера, который позволяет экспрессировать белки ретроэлементов в головном мозге на уровне, не вызывающем аутоиммунные реакции.

ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ С МИКРОРНК В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА

Ретроэлементы играют важную роль в возникновении и регуляции экспрессии микроРНК [49], которые участвуют в патогенезе СД1 и других аутоиммунных заболеваний [46]. При этом микроРНК оказывают воздействие на патогенез СД1 различными путями. Так, разрушению β -клеток поджелудочной железы способствуют miR-21 (за счёт стимуляции выработки каспазы-3 [50]), miR-181 (ингибируя экспрессию SMAD7 [51, 52]), miR-375 (взаимодействуя с матричной РНК генов *PI3K* и *AKT* с подавлением путей mTOR), miR-146 (влияя на ядерный фактор транскрипции-кВ) [52]. В развитии аутоиммунного ответа при СД1 участвуют miR-146 [53], miR-31 [54], miR-98, miR-590, miR-23 [55]. Снижению экспрессии инсулина способствуют miR-25 [56] и miR-375 [57]. Таким образом, микроРНК обладают сходной с ретроэлементами вовлечённостью в этиопатогенез СД1. Это может быть связано с их эволюционным родством.

Ещё в 2016 г. была создана база данных MDTE DB (от англ. miRNAs derived from transposable elements database), в которой представлены произошедшие от транспозонов микроРНК человека [58]. Анализ научной литературы об ассоциациях экспрессии специфических микроРНК с СД1 позволил мне выявить 12 произошедших от мобильных генетических элементов микроРНК, 7 из которых возникли в эволюции от ретроэлементов: miR-192 [59], miR-31 [60], miR-95 [61] — от LINE2 [58]; miR-320c [62] — от LINE1 [58]; miR-335 [63] и miR-342 [64] — от SINE [58]; miR-4661 [60] — от LTR-Gypsy ретроэлементов [58]. От ДНК-транспозонов [58] произошли ассоциированные с СД1 miR-224 [65], miR-326 [66], miR-340 [63], miR-4661 [60], miR-548c [63], miR-652 [64]. Полученные мною данные могут свидетельствовать о возможном существовании общих путей патогенеза СД1, в которые вовлечены как транспозоны, так и произошедшие от них микроРНК.

Анализ взаимосвязей ретроэлементов с микроРНК может стать основой эффективных способов лечения СД1, поскольку мишенями микроРНК и их миметиков, вероятно, становятся не только ретроэлементы, но и вовлечённые в патогенез болезни молекулы. Наиболее перспективна таргетная терапия на ранних стадиях болезни, направленная на подавление аутоиммунных процессов. К примеру, введение миметиков miR-146 (низкие уровни которой ассоциированы с СД1 [52]) в экспериментах на животных ингибировало аутоиммунные реакции при СД1 [67].

Возможно также использование других инструментов для коррекции экспрессии активированных при СД1 ретроэлементов. Для нейтрализации патологического воздействия белка HERV-W-Env на β -клетки уже сконструированы IgG4-моноклональные антитела GNBAC1, которые ранее были апробированы на больных рассеянным склерозом [43]. В 2020 г. группой исследователей из Австралии, Швейцарии и Африки (Curtin et al., 2020) проведено клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности моноклональных антител против оболочечного белка HERV-W. Показаны снижение уровня антиинсулиновых антител и уменьшение частоты приступов гипогликемии у опытной группы (больных СД1) по сравнению с контролем [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно выделить четыре механизма влияния ретроэлементов на развитие СД1.

— Во-первых, соматическая активация HERV в β -клетках способствует активации аутоиммунного ответа на белки Env и Gag. Иницирующими факторами при этом становятся средовые стрессоры и вирусные инфекции.

— Во-вторых, встраивания ретроэлементов в области генов HLA-DQ способствуют изменённому иммунному ответу, так как ассоциация гаплотипа HLA-DQ с развитием СД1 доказана.

– В-третьих, герминальные активации ретроэлементов в ряду поколений могут воздействовать на изменение количества tandemных повторов в гене *INS*, способствуя нарушению транскрипции инсулина. Поскольку VNTR в эволюции произошли от SVA и вовлечены в общие с ретроэлементами регуляторные сети (в связи с идентичностью последовательностей), вероятно, что патологическая активность ретроэлементов в онтогенезе также может отразиться на экспрессии гена инсулина, находящего под контролем VNTR.

– В-четвёртых, белки HERV подавляют экспрессию инсулина.

Перспективность исследования роли ретроэлементов в патогенезе СД1 связана с возможностью таргетного воздействия на HERV при лечении заболевания. В качестве инструментов для воздействия на ретроэлементы перспективно использование комплементарных им микроРНК,

также вовлечённых в этиопатогенез болезни. Описанные в настоящем исследовании 7 микроРНК, произошедших от ретроэлементов, могут стать основой для разработки данного направления.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The author declares that there is no conflict of interest in the presented article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Levet S., Charvet B., Bertin A., et al. Human endogenous retroviruses and type 1 diabetes // *Curr Diab Rep.* 2019. Vol. 19, N. 12. P. 141. doi: 10.1007/s11892-019-1256-9
- Gianfrancesco O., Bubb V.J., Quinn J.P. SVA retrotransposons as potential modulators of neuropeptide gene expression // *Neuropeptides.* 2017. Vol. 64. P. 3–7. doi: 10.1016/j.npep.2016.09.006
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2017. Т. 21, № 6. С. 742–749. doi: 10.18699/VJ17.30-0
- Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposons in epigenetic regulation of ontogenesis // *Russian Journal of Developmental Biology.* 2018. Vol. 8, N. 3. P. 200–209. doi: 10.1134/S1062360418020066
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Влияние транспозонов на эндокринную регуляцию старения // *Успехи геронтологии.* 2020. Т. 33, № 3. С. 418–428. doi: 10.34922/AE.2020.33.3.001
- Hoffmann A., Zimmermann C.A., Spengler D. Molecular epigenetic switches in neurodevelopment in health and disease // *Front Behav Neurosci.* 2015. Vol. 9. P. 120. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00120
- Klein S.J., O'Neill R.J. Transposable elements: Genome innovation, chromosome diversity, and centromere conflict // *Chromosome Res.* 2018. Vol. 26. P. 5–23. doi: 10.1007/s10577-017-9569-5
- Mason M.J., Speake C., Gersuk V.H., et al. Low HERV-K(C4) copy number is associated with type 1 diabetes // *Diabetes.* 2014. Vol. 63, N. 5. P. 1789–1795. doi: 10.2337/db13-1382
- Zayed H. Genetic epidemiology of type 1 diabetes in the 22 Arab countries // *Curr Diab Rep.* 2016. Vol. 16. P. 37. doi: 10.1007/s11892-016-0736-4
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального Регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет.* 2023. Т. 26, № 2. С. 104–123.
- Tovo P.A., Rabbone I., Tinti D., et al. Enhanced expression of human endogenous retroviruses in new-onset type 1 diabetes: Potential pathogenetic and therapeutic implications // *Autoimmunity.* 2020. Vol. 53. P. 283–288. doi: 10.1080/08916934.2020.1777281
- Zhang N., Huang W., Dong F., et al. Insulin gene VNTR polymorphisms –221MspI and –23HphI are associated with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: A meta-analysis // *Acta Diabetol.* 2015. Vol. 52. P. 1143–1155. doi: 10.1007/s00592-015-0805-1
- Redondo M.J., Steck A.K., Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes // *Pediatr Diabetes.* 2018. Vol. 19. P. 346–353. doi: 10.1111/pedi.12597
- Мустафин Р.Н. Роль транспозонов в структурной эволюции геномов эукариот // *Гены и клетки.* 2021. Т. 16, № 2. С. 23–30. doi: 10.23868/202107001
- Mariaselvam C.M., Seth G., Kavachandana C., et al. Low C4A copy numbers and higher HERV gene insertion contributes to increased risk of SLE, with absence of association with disease phenotype and disease activity // *Immunol Res.* 2024. doi: 10.1007/s12026-024-09475-8
- Мустафин Р.Н. Вклад транспозонов в эпигенетическую регуляцию эмбриогенеза // *Гены и клетки.* 2021. Т. 16, № 1. С. 10–14. doi: 10.23868/202104001
- Johnson S.R., Ellis J.J., Leo P.J., et al. Comprehensive genetic screening: The prevalence of maturity-onset diabetes of the young gene variants in a population-based childhood diabetes cohort // *Pediatr Diabetes.* 2019. Vol. 20. P. 57–64. doi: 10.1111/pedi.12766
- Johnson S.R., McGown I., Oppermann U., et al. A novel INS mutation in a family with maturity-onset diabetes of the young: Variable insulin secretion and putative mechanisms // *Pediatr Diabetes.* 2018. Vol. 19. P. 905–909. doi: 10.1111/pedi.12679
- Polychronakos C., Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: Advances and prospects // *Nature Rev Genet.* 2011. Vol. 12. P. 781–792. doi: 10.1038/nrg3069
- Redondo M.J., Onengut-Gumuscu S., Gaulton K.J., et al. Genetics of type 1 diabetes. In: *Diabetes in America.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), 2023. PMID: 38117927
- Žak R., Navasardyan L., Hunák J., et al. PTPN22 intron polymorphism rs1310182 (c.2054-852T>C) is associated with type 1 diabetes mellitus in patients of Armenian descent // *PLoS One.* 2023. Vol. 18, N. 6. e0286743. doi: 10.1371/journal.pone.0286743
- Noble J.A., Besancon S., Sidibe A.T., et al. Complete HLA genotyping of type 1 diabetes patients and controls from Mali reveals both

- expected and novel disease associations // HLA. 2024. Vol. 103, N. 1. P. e15319. doi: 10.1111/tan.15319
- 23.** Chuong E.B. The placenta goes viral: Retroviruses control gene expression in pregnancy // *PLoS Biol.* 2018. Vol. 16, N. 10. P. e3000028. doi: 10.1371/journal.pbio.3000028
- 24.** Štangar A., Kovač J., Šket R., et al. Contribution of retrotransposons to the pathogenesis of type 1 diabetes and challenges in analysis methods // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N. 4. P. 3104. doi: 10.3390/ijms24043104
- 25.** Mestrovic N., Mravinac B., Pavlek M., et al. Structural and functional liaisons between transposable elements and satellite DNAs // *Chromosome Res.* 2015. Vol. 23. P. 583–596. doi: 10.1007/s10577-015-9483-7
- 26.** Carone D.M., Zhang C., Hall L.E., et al. Hypermorphic expression of centromeric retroelement-encoded small RNAs impairs CENP-A loading // *Chromosome Res.* 2013. Vol. 21, N. 1. P. 49–62. doi: 10.1007/s10577-013-9337-0
- 27.** Yadav V., Sun S., Billmyre R.B., et al. Eukaryote genome. RNAi is a critical determinant of centromere evolution in closely related fungi // *PNAS USA.* 2018. Vol. 115. P. 3108–3113. doi: 10.1073/pnas.1713725115
- 28.** Hayashi S., Honda Y., Kanesaki E., Koga A. Marsupial satellite DNA as faithful reflections of long-terminal repeat retroelement structure // *Genome.* 2022. Vol. 65, N. 9. P. 469–478. doi: 10.1139/gen-2022-0039
- 29.** Zattera M.L., Bruschi D.P. Transposable elements as a source of novel repetitive DNA in the eukaryote genome // *Cells.* 2022. Vol. 11, N. 21. P. 3373. doi: 10.3390/cells11213373
- 30.** Heikkinen E., Launonen V., Muller E., Bachmann L. The pvB370 BamHI satellite DNA family of the *Drosophila virilis* group and its evolutionary relation to mobile dispersed genetic pDv elements // *J Mol Evol.* 1995. Vol. 41. P. 604–614. doi: 10.1007/BF00175819
- 31.** Chen H., Chen L., Wu Y., et al. The exonization and functionalization of an Alu-J element in the protein coding region of glycoprotein hormone alpha gene represent a novel mechanism to the evolution of hemochorial placentation in primates // *Mol Biol Evol.* 2017. Vol. 34, N. 12. P. 3216–3231. doi: 10.1093/molbev/msx252
- 32.** Annibalini G., Bielli P., De Santi M., et al. MIR retroposon exonization promotes evolutionary variability and generates species-specific expression of IGF-1 splice variants // *Biochim Biophys Acta.* 2016. Vol. 1859. P. 757–768. doi: 10.1016/j.bbtagrm.2016.03.014
- 33.** Zeberg H., Kelso J., Paabo S. The neandertal progesterone receptor // *Mol Biol Evol.* 2020. Vol. 37, N. 9. P. 2655–2660. doi: 10.1093/molbev/msaa119
- 34.** Mir R., Altayar M.A., Hamadi A., et al. Molecular determination of progesterone receptor's PROGINs allele (Alu insertion) and its association with the predisposition and susceptibility to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Mamm Genome.* 2022. Vol. 33, N. 3. P. 508–516. doi: 10.1007/s00335-021-09941-w
- 35.** Lapp H.E., Hunter R.G. The dynamic genome: Transposons and environmental adaptation in the nervous system // *Epigenomics.* 2016. Vol. 8. P. 237–239. doi: 10.2217/epi.15.107
- 36.** Hunter R.G., Gagnidze K., McEwen B.S., Pfaff D.W. Stress and the dynamic genome: Steroids, epigenetics, and the transposome // *PNAS USA.* 2014. Vol. 112. P. 6828–6833. doi: 10.1073/pnas.1411260111
- 37.** Bergallo M., Galliano I., Montanari P., et al. CMV induces HERV-K and HERV-W expression in kidney transplant recipients // *J Clin Virol.* 2015. Vol. 68. P. 28–31. doi: 10.1016/j.jcv.2015.04.018
- 38.** Wieland L., Schwarz T., Engel K., et al. Epstein–Barr virus-induced genes and endogenous retroviruses in immortalized B cells from patients with multiple sclerosis // *Cells.* 2022. Vol. 11, N. 22. P. 3619. doi: 10.3390/cells11223619
- 39.** Bian X., Wallstrom G., Davis A., et al. Immunoproteomic profiling of antiviral antibodies in new-onset type 1 diabetes using protein arrays // *Diabetes.* 2016. Vol. 65. P. 285–296. doi: 10.2337/db15-0179
- 40.** Richardson S.J., Leete P., Bone A.J., et al. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and down-regulation of Mcl-1 // *Diabetologia.* 2013. Vol. 56. P. 185–193. doi: 10.1007/s00125-012-2745-4
- 41.** Krogvold L., Edwin B., Buanes T., et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes // *Diabetes.* 2015. Vol. 64. P. 1682–1687. doi: 10.2337/db14-1370
- 42.** Levet S., Medina J., Joanou J., et al. An ancestral retroviral protein identified as a therapeutic target in type-1 diabetes // *JCI Insight.* 2017. Vol. 2. Article ID: e94387. doi: 10.1172/jci.insight.94387
- 43.** Curtin F., Bernard C., Levet S., et al.; RAINBOW-T1D investigators. A new therapeutic approach for type 1 diabetes: Rationale for GNBAC1, an anti-HERV-W-Env monoclonal antibody // *Diabetes Obes Metab.* 2018. Vol. 20. P. 2075–2084. doi: 10.1111/dom.13357
- 44.** Bashratyan R., Regn D., Rahman M.J., et al. Type 1 diabetes pathogenesis is modulated by spontaneous autoimmune responses to endogenous retrovirus antigens in NOD mice // *Eur J Immunol.* 2017. Vol. 47, N. 3. P. 575–584. doi: 10.1002/eji.201646755
- 45.** Niegowska M., Wajda-Cuszlag M., Stepien-Ptak G., et al. Anti-HERV-W Env antibodies are correlated with seroreactivity against *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* in children and youths at T1D risk // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9. P. 6282. doi: 10.1038/s41598-019-42788-5
- 46.** Мустафин Р.Н. Перспективы исследования транспозонов в патогенезе аутоиммунных заболеваний // *Казанский медицинский журнал.* 2022. Т. 103, № 6. С. 986–995. doi: 10.17816/KMJ104291
- 47.** Dai Y.D., Dias P., Margosiak A., et al. Endogenous retrovirus Gag antigen and its gene variants are unique autoantigens expressed in the pancreatic islets of non-obese diabetic mice // *Immunol Lett.* 2020. Vol. 223. P. 62–70. doi: 10.1016/j.imlet.2020.04.007
- 48.** Pastuzyn E.D., Day C.E., Kearns R.B., et al. The neuronal gene arc encodes a repurposed retrotransposon Gag protein that mediates intercellular RNA transfer // *Cell.* 2018. Vol. 172. P. 275–288. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.024
- 49.** Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Perspective for studying the relationship of miRNAs with transposable elements // *Curr Issues Mol Biol.* 2023. Vol. 45, N. 4. P. 3122–3145.
- 50.** Lakhter A.J., Pratt R.E., Moore R.E., et al. Beta cell extracellular vesicle miR-21-5p cargo is increased in response to inflammatory cytokines and serves as a biomarker of type 1 diabetes // *Diabetologia.* 2018. Vol. 61. P. 1124–1134. doi: 10.1007/s00125-018-4559-5
- 51.** Nabih E.S., Andrawes N.G. The association between circulating levels of miRNA-181a and pancreatic beta cells dysfunction via SMAD7 in type 1 diabetic children and adolescents // *J Clin Lab Anal.* 2016. Vol. 30. P. 727–731. doi: 10.1002/jcla.21928
- 52.** Margaritis K., Margioulas-Siarkou G., Margioulas-Siarkou C., et al. Circulating serum and plasma levels of micro-RNA in type-1 diabetes in children and adolescents: A systematic review and meta-

analysis // *Eur J Clin Invest*. 2021. Vol. 51, N. 7. P. e13510. doi: 10.1111/eci.13510

53. Yang M., Ye L., Wang B., et al. Decreased miR-146 expression in peripheral blood mononuclear cells is correlated with ongoing islet autoimmunity in type 1 diabetes patients 1miR-146 // *J Diabetes*. 2015. Vol. 7. P. 158–165.

54. Zhang Y., Feng Z.P., Naselli G., et al. MicroRNAs in CD4(+) T cell subsets are markers of disease risk and T cell dysfunction in individuals at risk for type 1 diabetes // *J Autoimmun*. 2016. Vol. 68. P. 52–61. doi: 10.1016/j.jaut.2015.12006

55. De Jong V.M., van der Slik A.R., Laban S., et al. Survival of autoreactive T lymphocytes by microRNA-mediated regulation of apoptosis through TRAIL and Fas in type 1 diabetes // *Genes Immun*. 2016. Vol. 17. P. 342–348.

56. Shen Z., Yu Y., Yang Y., et al. miR-25 and miR-92b regulate insulin biosynthesis and pancreatic β -cell apoptosis // *Endocrine*. 2022. Vol. 76, N. 3. P. 526–535. doi: 10.1007/s12020-022-03016-9

57. Sedgeman L.R., Beysen C., Solano M.A.R., et al. Beta cell secretion of miR-375 to HDL is inversely associated with insulin secretion // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N. 1. P. 3803. doi: 10.1038/s41598-019-40338-7

58. Wei G., Qin S., Li W., et al. MDTE DB: A database for microRNAs derived from transposable element // *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2016. Vol. 13. P. 1155–1160.

59. Tesovnik T., Kovač J., Pohar K., et al. Extracellular vesicles derived human-miRNAs modulate the immune system in type 1 diabetes // *Front Cell Dev Biol*. 2020. Vol. 8. P. 202. doi: 10.3389/fcell.2020.00202

60. Morales-Sanchez P., Lambert C., Ares-Blanco J., et al. Circulating miRNA expression in long-standing type 1 diabetes mellitus // *Sci Rep*. 2023. Vol. 13. P. 8611. doi: 10.1038/s41598-023-35836-8

61. Han Q., Zhang Y., Jiao T., et al. Urinary sediment microRNAs can be used as potential noninvasive biomarkers for diagnosis, reflecting

the severity and prognosis of diabetic nephropathy // *Nutr Diabetes*. 2021. Vol. 11, N. 1. P. 24. doi: 10.1038/s41387-021-00166-z

62. Liu L., Yan J., Xu H., et al. Two novel microRNA biomarkers related to beta-cell damage and their potential values for early diagnosis of type 1 diabetes // *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. Vol. 103, N. 4. P. 1320–1329. doi: 10.1210/je.2017-01417

63. Takahashi P., Xavier D., Evangelista A.F., et al. MicroRNA expression profiling and functional annotation analysis of their targets in patients with type 1 diabetes mellitus // *Gene*. 2014. Vol. 539. P. 213–223. doi: 10.1016/j.gene.2014.01.075

64. Ferraz R.S., Santos L.C.B., da-Silva-Cruz R.L., et al. Global miRNA expression reveals novel nuclear and mitochondrial interactions in type 1 diabetes mellitus // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. P. 1033809. doi: 10.3389/fendo.2022.1033809

65. Bacon S., Engelbrecht B., Schmid J., et al. MicroRNA-224 is readily detectable in urine of individuals with diabetes mellitus and is a potential indicator of beta-cell demise // *Genes*. 2015. Vol. 6. P. 399–416. doi: 10.3390/genes6020399

66. Azhir Z., Dehghanian F., Hojati Z. Increased expression of microRNAs, miR-20a and miR-326 in PBMCs of patients with type 1 diabetes // *Mol Biol Rep*. 2018. Vol. 45, N. 6. P. 1973–1980. doi: 10.1007/s11033-018-4352-z

67. Ghaffari M., Razi S., Zalpoor H., et al. Association of microRNA-146a with type 1 and 2 diabetes and their related complications // *J Diabetes Res*. 2023. Vol. 2023. P. 2587104. doi: 10.1155/2023/2587104

68. Curtin F., Champion B., Davoren P., et al. A safety and pharmacodynamics study of temelimab, an antipathogenic human endogenous retrovirus type W envelope monoclonal antibody, in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Obes Metab*. 2020. Vol. 22. P. 1111–1121. doi: 10.1111/dom.14010

REFERENCES

1. Levet S, Charvet B, Bertin A, Deschaumes A, Perron H, Hober D. Human endogenous retroviruses and type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(12):141. doi: 10.1007/s11892-019-1256-9

2. Gianfrancesco O, Bubbs VJ, Quinn JP. SVA retrotransposons as potential modulators of neuropeptide gene expression. *Neuropeptides*. 2017;64:3–7. doi: 10.1016/j.npep.2016.09.006

3. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(6):742–749. (In Russ.) doi: 10.18699/VJ17.30-o

4. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. The role of transposons in epigenetic regulation of ontogenesis. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2018;8(3):200–209. doi: 10.1134/S1062360418020066

5. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. The role of transposable elements in endocrine changes during aging. *Adv Geront*. 2020;33(3):418–428. (In Russ.) doi: 10.34922/AE.2020.33.3.001

6. Hoffmann A, Zimmermann CA, Spengler D. Molecular epigenetic switches in neurodevelopment in health and disease. *Front Behav Neurosci*. 2015;9:120. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00120

7. Klein SJ, O'Neill RJ. Transposable elements: Genome innovation, chromosome diversity, and centromere conflict. *Chromosome Res*. 2018;26:5–23. doi: 10.1007/s10577-017-9569-5

8. Mason MJ, Speake C, Gersuk VH, Nguyen QA, O'Brien KK, Odegaard JM, Buckner JH, Greenbaum CJ, Chaussabel D, Nepom GT. Low HERV-K(C4) copy number is associated with type 1 diabetes. *Diabe-*

tes. 2014;63(5):1789–95. doi: 10.2337/db13-1382

9. Zayed H. Genetic epidemiology of type 1 diabetes in the 22 Arab countries. *Curr Diab Rep*. 2016;16:37. doi: 10.1007/s11892-016-0736-4

10. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokryseva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of diabetes mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.) doi: 10.14341/DM13035

11. Tovo PA, Rabbone I, Tinti D, Galliano I, Trada M, Dapra V, Cerutti F, Bergallo M. Enhanced expression of human endogenous retroviruses in new-onset type 1 diabetes: Potential pathogenetic and therapeutic implications. *Autoimmunity*. 2020;53:283–288. doi: 10.1080/08916934.2020.1777281

12. Zhang N, Huang W, Dong F, Liu Y, Zhang B, Jing L, Wang M, Yang G, Jing C. Insulin gene VNTR polymorphisms –221MspI and –23HphI are associated with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: A meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2015;52:1143–1155. doi: 10.1007/s00592-015-0805-1

13. Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:346–353. doi: 10.1111/pedi.12597

14. Mustafin RN. The role of transposons in the structural evolution of eukaryotic genomes. *Genes and Cells*. 2021;16(2):23–30. (In Russ.) doi: 10.23868/202107001

15. Mariaselvam CM, Seth G, Kavadihanda C, Boukouaci W, Wu CL, Costes B, Thabah MM, Krishnamoorthy R, Leboyer M, Negi VS, Tamouza R. Low C4A copy numbers and higher HERV gene insertion contributes to increased risk of SLE, with absence of association with disease phenotype and disease activity. *Immunol Res*. 2024. doi: 10.1007/s12026-024-09475-8
16. Mustafin RN. Involvement of transposons in epigenetic regulation of embryogenesis. *Genes and Cells*. 2021;16(1):10–14. (In Russ.) doi: 10.23868/202104001
17. Johnson SR, Ellis JJ, Leo PJ, Anderson LK, Ganti U, Harris JE, Curran JA, McInerney-Leo AM, Paramalingam N, Song X, Conwell LS, Harris M, Jones TW, Brown MA, Davis EA, Duncan EL. Comprehensive genetic screening: The prevalence of maturity-onset diabetes of the young gene variants in a population-based childhood diabetes cohort. *Pediatr Diabetes*. 2019;20:57–64. doi: 10.1111/pedi.12766
18. Johnson SR, McGown I, Oppermann U, Conwell LS, Harris M, Duncan EL. A novel INS mutation in a family with maturity-onset diabetes of the young: Variable insulin secretion and putative mechanisms. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:905–909. doi: 10.1111/pedi.12679
19. Polychronakos C, Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: Advances and prospects. *Nature Rev Genet*. 2011;12:781–192. doi: 10.1038/nrg3069
20. Redondo MJ, Onengut-Gumuscu S, Gaulton KJ. Genetics of type 1 diabetes. In: *Diabetes in America*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), 2023. PMID: 38117927
21. Žak R, Navasardyan L, Hunák J, Martinů J, Heneberg P. PTPN22 intron polymorphism rs1310182 (c.2054–852T>C) is associated with type 1 diabetes mellitus in patients of Armenian descent. *PLoS One*. 2023;18(6):e0286743. doi: 10.1371/journal.pone.0286743
22. Noble JA, Besancon S, Sidibe AT, Rozemuller EH, Rijkers M, Dadkhodaie F, de Bruin H, Kooij J, Martin HRN, Ogle GD, Steven JM. Complete HLA genotyping of type 1 diabetes patients and controls from Mali reveals both expected and novel disease associations. *HLA*. 2024;103(1):e15319. doi: 10.1111/tan.15319
23. Chuong EB. The placenta goes viral: Retroviruses control gene expression in pregnancy. *PLoS Biol*. 2018;16(10):e3000028. doi: 10.1371/journal.pbio.3000028
24. Štangar A, Kovač J, Šket R, Tesovnik T, Zajec A, Čugalj Kern B, Jenko Bizjan B, Battelino T, Dovč K. Contribution of retrotransposons to the pathogenesis of type 1 diabetes and challenges in analysis methods. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3104. doi: 10.3390/ijms24043104
25. Mestrovic N, Mravinac B, Pavlek M, Vojvoda-Zeljiko T, Satovic E, Plohl M. Structural and functional liaisons between transposable elements and satellite DNAs. *Chromosome Res*. 2015;23:583–596. doi: 10.1007/s10577-015-9483-7
26. Carone DM, Zhang C, Hall LE, Obergfell C, Carone BR, O'Neill MJ, O'Neill RJ. Hypermorphic expression of centromeric retroelement-encoded small RNAs impairs CENP-A loading. *Chromosome Res*. 2013;21(1):49–62. doi: 10.1007/s10577-013-9337-0
27. Yadav V, Sun S, Billmyre RB, Thimmappa BC, Shea T, Lintner R, Bakkeren G, Cuomo CA, Heitman J, Sanyan K. RNAi is a critical determinant of centromere evolution in closely related fungi. *PNAS USA*. 2018;115:3108–3113. doi: 10.1073/pnas.1713725115
28. Hayashi S, Honda Y, Kanesaki E, Koga A. Marsupial satellite DNA as faithful reflections of long-terminal repeat retroelement structure. *Genome*. 2022;65(9):469–478. doi: 10.1139/gen-2022-0039
29. Zattera ML, Bruschi DP. Transposable elements as a source of novel repetitive DNA in the eukaryote genome. *Cells*. 2022;11(21):3373. doi: 10.3390/cells11213373
30. Heikkinen E, Launonen V, Muller E, Bachmann L. The pvB370 BamHI satellite DNA family of the *Drosophila virilis* group and its evolutionary relation to mobile dispersed genetic pDv elements. *J Mol Evol*. 1995;41:604–614. doi: 10.1007/BF00175819
31. Chen H, Chen L, Wu Y, Shen H, Yang G, Deng C. The exonization and functionalization of an Alu-J element in the protein coding region of glycoprotein hormone alpha gene represent a novel mechanism to the evolution of hemochorial placentation in primates. *Mol Biol Evol*. 2017;34(12):3216–3231. doi: 10.1093/molbev/msx252
32. Annibalini G, Bielli P, De Santi M, Agostini D, Guescini M, Sisti D, Contarelli S, Brandi G, Villarini A, Stocchi V, Sette C, Barbieri E. MIR retroposon exonization promotes evolutionary variability and generates species-specific expression of IGF-1 splice variants. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1859:757–768. doi: 10.1016/j.bbaggm.2016.03.014
33. Zeberg H, Kelso J, Paabo S. The neandertal progesterone receptor. *Mol Biol Evol*. 2020;37(9):2655–2660. doi: 10.1093/molbev/msaa119
34. Mir R, Altayar MA, Hamadi A, Tayeb FJ, Saeedi NH, Jalal MM, Barnawi J, Alshammari S, Mtiraoui N, Ali MEM, Abuduhier FM, Ullah MF. Molecular determination of progesterone receptor's PROGINS allele (Alu insertion) and its association with the predisposition and susceptibility to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Mamm Genome*. 2022;33(3):508–516. doi: 10.1007/s00335-021-09941-w
35. Lapp HE, Hunter RG. The dynamic genome: transposons and environmental adaptation in the nervous system. *Epigenomics*. 2016;8:237–239. doi: 10.2217/epi.15.107
36. Hunter RG, Gagnidze K, McEwen BS, Pfaff DW. Stress and the dynamic genome: Steroids, epigenetics, and the transposome. *PNAS USA*. 2014;112:6828–6833. doi: 10.1073/pnas.1411260111
37. Bergallo M, Galliano I, Montanari P, Gambarino S, Mareschi K, Ferro F, Fagioli F, Tovo PA, Ravanini P. CMV induces HERV-K and HERV-W expression in kidney transplant recipients. *J Clin Virol*. 2015;68:28–31. doi: 10.1016/j.jcv.2015.04.018
38. Wieland L, Schwarz T, Engel K, Volkmer I, Krüger A, Tarabuko A, Junghans J, Kornhuber ME, Hoffmann F, Staeger MS, Emmer A. Epstein–Barr virus-induced genes and endogenous retroviruses in immortalized B cells from patients with multiple sclerosis. *Cells*. 2022;11(22):3619. doi: 10.3390/cells11223619
39. Bian X, Wallstrom G, Davis A, Wang J, Park J, Throop A, Steel J, Yu X, Wasserfall C, Schatz D, Atkinson M, Qiu J, LaBaer J. Immuno-proteomic profiling of antiviral antibodies in new-onset type 1 diabetes using protein arrays. *Diabetes*. 2016;65:285–296. doi: 10.2337/db15-0179
40. Richardson SJ, Leete P, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia*. 2013;56:185–193. doi: 10.1007/s00125-012-2745-4
41. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, Frisk G, Skog O, Anagandula M, Korsgren O, Undlien D, Eike MC, Richardson SJ, Leete P, Morgan NG, Oikarinen S, Oikarinen M, Laiho JE, Hyoty H, Ludvigsson J, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015;64:1682–1687. doi: 10.2337/db14-1370

42. Levet S, Medina J, Joanou J, Demolder A, Queruel N, Reant K, Normand M, Seffals M, Dimier J, Germe R, Piofczyk T, Portoukalian J, Touraine JL, Perron H. An ancestral retroviral protein identified as a therapeutic target in type-1 diabetes. *JCI Insight*. 2017;2:e94387. doi: 10.1172/jci.insight.94387
43. Curtin F, Bernard C, Levet S, Perron H, Porchet H, Medina J, Malpass S, Lloyd D, Simpson R; RAINBOW-T1D investigators. A new therapeutic approach for type 1 diabetes: Rationale for GNbAC1, an anti-HERV-W-Env monoclonal antibody. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2075–2084. doi: 10.1111/dom.13357
44. Bashratyan R, Regn D, Rahman MJ, Marquardt K, Fink E, Hu WY, Elder JH, Binley J, Sherman LA, Dai YD. Type 1 diabetes pathogenesis is modulated by spontaneous autoimmune responses to endogenous retrovirus antigens in NOD mice. *Eur J Immunol*. 2017;47(3):575–584. doi: 10.1002/eji.201646755
45. Niegowska M, Wajda-Cuszlag M, Stepien-Ptak G, Trojanek J, Michalkiewicz J, Szalecki M, Sechi LA. Anti-HERV-W Env antibodies are correlated with seroreactivity against *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* in children and youths at T1D risk. *Sci Rep*. 2019;9:6282. doi: 10.1038/s41598-019-42788-5
46. Mustafin RN. Prospects for the study of transposons in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(6):986–995. (In Russ.) doi: 10.17816/KMJ104291
47. Dai YD, Dias P, Margosiak A, Marquardt K, Bashratyan R, Hu WY, Haskins K, Evans LH. Endogenous retrovirus Gag antigen and its gene variants are unique autoantigens expressed in the pancreatic islets of non-obese diabetic mice. *Immunol Lett*. 2020;223:62–70. doi: 10.1016/j.imlet.2020.04.007
48. Pastuzyn ED, Day CE, Kearns RB, Kyrke-Smith M, Taibi AV, McCormick J, Yoder N, Belnap DM, Erlendsson S, Morado DR, Briggs JAG, Feschotte C, Shepherd JD. The neuronal gene arc encodes a repurposed retrotransposon Gag protein that mediates intercellular RNA transfer. *Cell*. 2018;172:275–288. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.024
49. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Perspective for studying the relationship of miRNAs with transposable elements. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(4):3122–3145.
50. Lakhter AJ, Pratt RE, Moore RE, Doucette KK, Maier BF, DiMeglio LA, Sims EK. Beta cell extracellular vesicle miR-21-5p cargo is increased in response to inflammatory cytokines and serves as a biomarker of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61:1124–1134. doi: 10.1007/s00125-018-4559-5
51. Nabih ES, Andrawes NG. The association between circulating levels of miRNA-181a and pancreatic beta cells dysfunction via SMAD7 in type 1 diabetic children and adolescents. *J Clin Lab Anal*. 2016;30:727–731. doi: 10.1002/jcla.21928
52. Margaritis K, Margioulas-Siarkou G, Margioulas-Siarkou C, Petousis S, Kotanidou EP, Christoforidis A, Pavlou E, Galli-Tsinopoulou A. Circulating serum and plasma levels of micro-RNA in type-1 diabetes in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(7):e13510. doi: 10.1111/eci.13510
53. Yang M, Ye L, Wang B, Gao J, Liu R, Hong J, Wang W, Gu W, Ning G. Decreased miR-146 expression in peripheral blood mononuclear cells is correlated with ongoing islet autoimmunity in type 1 diabetes patients 1 miR-146. *J Diabetes*. 2015;7:158–165.
54. Zhang Y, Feng ZP, Naselli G, Bell F, Wettenhall J, Auyeung P, Ellis JA, Ponsonby AL, Speed TP, Chong MMW, Harrison LC. MicroRNAs in CD4(+) T cell subsets are markers of disease risk and T cell dysfunction in individuals at risk for type 1 diabetes. *J Autoimmun*. 2016;68:52–61. doi: 10.1016/j.jaut.2015.12.006
55. De Jong VM, van der Slik AR, Laban S, van't Slot R, Koeleman BPC, Zaldumbide A, Roep BO. Survival of autoreactive T lymphocytes by microRNA-mediated regulation of apoptosis through TRAIL and Fas in type 1 diabetes. *Genes Immun*. 2016;17:342–348.
56. Shen Z, Yu Y, Yang Y, Xiao X, Sun T, Chang X, Tang W, Zhu Y, Han X. miR-25 and miR-92b regulate insulin biosynthesis and pancreatic β -cell apoptosis. *Endocrine*. 2022;76(3):526–535. doi: 10.1007/s12020-022-03016-9
57. Sedgeman LR, Beysen C, Solano MAR, Michell DL, Sheng Q, Zhao S, Turner S, Linton MRF, Vickers KC. Beta cell secretion of miR-375 to HDL is inversely associated with insulin secretion. *Sci Rep*. 2019;9(1):3803. doi: 10.1038/s41598-019-40338-7
58. Wei G, Qin S, Li W, Chen L, Ma F. MDTE DB: A database for microRNAs derived from transposable element. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2016;13:1155–1160.
59. Tesovnik T, Kovač J, Pohar K, Hudoklin S, Dovc K, Bratina N, Podkrajsek KT, Debeljak M, Veranic P, Bosi E, Piemonti L, Ihan A, Bttelino T. Extracellular vesicles derived human-miRNAs modulate the immune system in type 1 diabetes. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:202. doi: 10.3389/fcell.2020.00202
60. Morales-Sanchez P, Lambert C, Ares-Blanco J, Suarez-Gutierrez L, Villa-Fernandez E, Garcia AV, Garcia-Villarino M, Tejedor JR, Fraga MF, Torre EM, Pujante P, Delgado E. Circulating miRNA expression in long-standing type 1 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2023;13:8611. doi: 10.1038/s41598-023-35836-8
61. Han Q, Zhang Y, Jiao T, Li Q, Ding X, Zhang D, Cai G, Zhu H. Urinary sediment microRNAs can be used as potential noninvasive biomarkers for diagnosis, reflecting the severity and prognosis of diabetic nephropathy. *Nutr Diabetes*. 2021;11(1):24. doi: 10.1038/s41387-021-00166-z
62. Liu L, Yan J, Xu H, Zhu Y, Liang H, Pan W, Yao B, Han X, Ye J, Weng J. Two novel microRNA biomarkers related to beta-cell damage and their potential values for early diagnosis of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1320–1329. doi: 10.1210/jc.2017-01417
63. Takahashi P, Xavier D, Evangelista AF, Manoel-Caetano FS, Macedo C, Collares CVA, Foss-Freitas MC, Foss MC, Rassi DM, Donadi EA, Passos GA, Sakamoto-Hojo ET. MicroRNA expression profiling and functional annotation analysis of their targets in patients with type 1 diabetes mellitus. *Gene*. 2014;539:213–223. doi: 10.1016/j.gene.2014.01.075
64. Ferraz RS, Santos LCB, da-Silva-Cruz RL, Braga-da-Silva CH, Magalhaes L, Ribeiro-Dos-Santos A, Vidal A, Vinasco-Sandoval T, Reis-das-Merces L, de Queiroz NNM, Felicio KM, Vavalcante GC, Ribeiro-Dos-Santos A, Felicio JS. Global miRNA expression reveals novel nuclear and mitochondrial interactions in type 1 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1033809. doi: 10.3389/fendo.2022.1033809
65. Bacon S, Engelbrecht B, Schmid J, Pfeiffer S, Gallagher R, McCarthy A, Burke M, Concannon C, Prehn JHM, Byrne MM. MicroRNA-224 is readily detectable in urine of individuals with diabetes mellitus and is a potential indicator of beta-cell demise. *Genes*. 2015;6:399–416. doi: 10.3390/genes6020399
66. Azhir Z, Dehghanian F, Hojati Z. Increased expression of microRNAs, miR-20a and miR-326 in PBMCs of patients with type 1 diabetes. *Mol Biol Rep*. 2018;45(6):1973–1980. doi: 10.1007/s11033-018-4352-z

67. Ghaffari M, Razi S, Zalpoor H, Nabi-Afjadi M, Mohebichamkhora-mi F, Zali H. Association of microRNA-146a with type 1 and 2 diabetes and their related complications. *J Diabetes Res.* 2023;2023:2587104. doi: 10.1155/2023/2587104

68. Curtin F, Champion B, Davoren P, Duke S, Ekinci E, Gilfilan C, Morbey C, Nathow T, O'Moore-Sullivan T, O'Neal D, Robets A,

Stanks S, Stuckey B, Vora P, Malpass S, Lloyd D, Maestracci-Beard N, Buffet B, Kornmann G, Bernard C, Prchet H, Simpson R. A safety and pharmacodynamics study of temelimab, and antipathogenic human endogenous retrovirus type W envelope monoclonal antibody, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1111–1121. doi: 10.1111/dom.14010

ОБ АВТОРЕ

Мустафин Рустам Наилевич, канд. биол. наук, доц., каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия; ORCID: 0000-0002-4091-382X; eLibrary SPIN: 4810-2534; e-mail: ruji79@mail.ru

AUTHOR INFO

Rustam N. Mustafin, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Depart. of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; ORCID: 0000-0002-4091-382X; eLibrary SPIN: 4810-2534; e-mail: ruji79@mail.ru