

Айтбаев К.А.¹, Муркамилов И.Т.^{2,3}, Фомин В.В.⁴, Кудайбергенова И.О.², Юсупов Ф.А.⁵

РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАНСФОРМАЦИИ ОСТРОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК В ХРОНИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, 720040, Бишкек, Кыргызстан

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, 720020, Бишкек, Кыргызстан

³ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет», 720000, Бишкек, Кыргызстан

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

⁵Ошский государственный университет, 723500, Ош, Кыргызстан

Острое поражение почек (ОПП) является опасным для жизни состоянием. Вследствие значительной распространенности, повышенного риска осложнений, высокой смертности и высоких медицинских затрат ОПП стало глобальной проблемой для здравоохранения. Первоначально исследователи полагали, что почки обладают высокой способностью к регенерации и восстановлению, но исследования, проведенные за последние 20 лет, показали, что почки при ОПП во многих случаях становятся неспособными к восстановлению. Даже когда уровень креатинина в сыворотке возвращается к исходному уровню, структурные повреждения почек сохраняются в течение длительного времени, что приводит к развитию хронической болезни почек (ХБП). Механизм перехода ОПП в ХБП до конца не выяснен. Важную роль в этом процессе в качестве регуляторов экспрессии генов могут играть эпигенетические изменения, такие как модификация гистонов, метилирование ДНК и некодирующие РНК. Эпигенетические модификации индуцируются гипоксией, что способствует экспрессии генов, связанных с факторами воспаления, и секреции коллагена. В данном обзоре подробно рассматривается роль эпигенетических модификаций в прогрессировании ОПП и трансформации в ХБП, диагностическая ценность биомаркеров эпигенетических модификаций для прогнозирования хронического исхода ОПП, а также потенциальная роль воздействия на эпигенетические модификации с целью ингибирования перехода ОПП в ХБП и улучшения прогноза заболевания.

Ключевые слова: острое поражение почек; хроническая болезнь почек; эпигенетические изменения; модификация гистонов; метилирование ДНК; некодирующие РНК; биомаркеры; эпигенетическая терапия.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А. Роль эпигенетической модификации и возможности эпигенетической терапии при трансформации острого поражения почек в хроническую болезнь почек. *Клиническая медицина*. 2022;100(7–8):357–363. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-357-363>

Для корреспонденции: Муркамилов Илхом Торобекович — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Aitbaev K.A.¹, Murkamilov I.T.^{2,3}, Fomin V.V.⁴, Kudaibergenova I.O.², Yusupov F.A.⁵

THE ROLE OF EPIGENETIC MODIFICATION AND THE POSSIBILITY OF EPIGENETIC THERAPY IN THE TRANSITION OF ACUTE KIDNEY INJURY TO CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, 720040, Bishkek, Kyrgyzstan

²I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan

³Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, 720000, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

⁵Osh State University, 723500, Osh, Kyrgyzstan

Acute kidney injury (AKI) is a clinically common and life-threatening disease. AKI has become a global problem for human health due to its high prevalence, increased risk of complications, high mortality and high medical costs. Initially, researchers believed that the kidneys had an effective ability to regenerate and recover, but studies over the past 20 years have shown that it's rarely true when we speak about the damage caused by AKI. Even when serum creatinine levels return to baseline, structural damage to the kidneys persists for a long time, leading to the development of chronic kidney disease (CKD). The mechanism for the transition of AKI to CKD has not been fully established. Epigenetic changes, such as histone modification, DNA methylation, and noncoding RNAs, can play an important role in this process as regulators of gene expression. Epigenetic modifications are induced by hypoxia, which promotes the gene expression associated with inflammatory factors and collagen secretion. This review discusses in detail the role of epigenetic modifications in the progression of AKI to CKD, the diagnostic value of biomarkers of epigenetic modifications in the chronic outcome of AKI, and the potential role of influencing epigenetic modifications that inhibit the transition of AKI to CKD and improve disease prognosis.

Key words: acute kidney injury; chronic kidney disease; epigenetic changes; histone modification; DNA methylation; noncoding RNA; biomarkers; epigenetic therapy.

For citations: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A. The role of epigenetic modification and the possibility of epigenetic therapy in the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(7–8):357–363. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-7-8-357-363>

For correspondence: Ilhom T. Murkamilov — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Острое поражение почек (ОПП) представляет собой глобальную проблему общественного здравоохранения и характеризуется высокими заболеваемостью, смертностью и медицинскими затратами [1]. Ежегодно в мире около 13,3 млн человек страдают ОПП, что приводит к 2 млн смертей [2, 3]. В прошлом считалось, что ОПП — преходящее состояние, которое не оставляет после себя никаких «рубцов» в будущем. Однако недавние исследования показывают, что у 20–50% выживших после ОПП развивается хроническая болезнь почек (ХБП) [4]. У пациентов с ОПП может развиться ХБП или даже ее терминальная стадия несмотря на то, что функция почек частично или полностью восстановилась [4–9]. Риск развития ХБП у пациентов с ОПП по сравнению с пациентами без ОПП выше примерно в 8 раз, а терминальной стадии почечной недостаточности — в 3 раза [10]. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что ОПП является доказанным предиктором развития ХБП, включая терминальную стадию поражения почек [11, 12].

ОПП может быть вызвано ишемически-реперфузионным повреждением, нефротоксичностью и обструкцией мочевыводящих путей. Механизм перехода ОПП в ХБП до конца не ясен и, как полагают, может быть связан с эпигенетической модификацией, гипоксией, хроническим воспалением, остановкой клеточного цикла, митохондриальной дисфункцией, старением и активацией ренин-ангиотензиновой системы [13–17]. Тяжелое повреждение тканей, вызванное ОПП, приводит в конечном итоге к почечной гипоксии, последующему асептическому воспалению и неадекватному восстановлению. Другими словами, несмотря на множество причин, вызвавших ОПП, переход ОПП в ХБП индуцируется в основном гипоксией вследствие предшествующей травмы [13, 14, 16]. Гипоксия является предпосылкой для развития эпигенетической модификации, хронического воспаления, апоптоза и других биологических процессов [18, 19]. Эпигенетические модификационные изменения, инициированные гипоксией, также известны под названием «гипоксическая память» [19].

За последние несколько десятилетий большое количество исследований подтвердило, что эпигенетические модификации (такие как метилирование ДНК и модификации гистонов) играют важную роль в возникновении и развитии заболеваний почек, а использование их в клинической практике в качестве мишеней для терапии ХБП дало весьма хорошие результаты. В данной статье подробно изложены роль эпигенетических модификаций в инициировании перехода ОПП в ХБП, диагностическая ценность эпигенетических биомаркеров в прогнозировании исходов ОПП, а также возможности эпигенетической терапии с целью торможении процесса перехода ОПП в ХБП.

Эпигеномика

Эпигенетика — новая дисциплина, получившая развитие в последние десятилетия и изучающая в основном роль обратимых и наследуемых изменений функции генов в регуляции экспрессии генов, наследования призна-

ков и возникновения заболеваний при отсутствии каких-либо изменений в последовательности ядерной ДНК [20]. Как известно, все клетки тела имеют одинаковую информацию о ДНК, но разные органы экспрессируют разные гены, что является результатом эпигенетической регуляции. В частности, эпигенетическая модификация относится к наследуемым изменениям активности генов, независимым от изменений нуклеотидной последовательности, и включает метилирование ДНК, модификацию гистонов, хромосомное ремоделирование, транскрипцию генов и изменения активности трансляции, опосредованные РНК и ее модификациями [21, 22]. Текущие исследования показали, что на развитие эпигенетической модификации существенное влияние оказывают изменения внутренней и внешней среды клетки. В свою очередь, эпигенетическая модификация играет важную регулируемую роль в межпоколенческом наследовании приобретенных признаков, определении судьбы стволовых клеток и развитии рака [23]. Изменения в эпигеноме могут также способствовать прогрессированию основного заболевания.

Механизм эпигенетических изменений при переходе от ОПП к ХБП

Важнейшим патологическим проявлением перехода ОПП в ХБП является гипоксия вследствие редуцирования перитубулярных капилляров и, как следствие, апоптоза эпителиальных клеток почечных канальцев. Гипоксия играет исключительно важную роль в трансформации ОПП в ХБП и является основным распространенным путем, опосредующим переход от ОПП в ХБП [18, 19]. В случае незначительного или кратковременного повреждения почек для восстановления почечной функции необходима адаптивная репарация, например пролиферация выживших эпителиальных клеток почечных канальцев вместо апоптотических эпителиальных клеток. Однако тяжелое или стойкое повреждение приводит к неадекватному восстановлению, то есть к асептическому воспалению и фиброзу [14]. После повреждения почек гипоксия вызывает воспаление и фиброз почек, что приводит к уменьшению перитубулярных капилляров, снижению эффективности диффузии кислорода, усугублению гипоксии, усилению апоптоза эпителиальных клеток почечных канальцев и, наконец, возникновению ХБП [24]. Так, было показано, что эпителиальные клетки почечных канальцев быстро, всего лишь через 3–7 дней после почечного ишемически-реперфузионного повреждения, экспрессируют индуцируемый гипоксией фактор 1 (HIF-1, hypoxia inducible factor 1), чтобы опосредовать последующие эпигенетические модификации [25]. HIF-1 состоит из α - и β -единиц, которые связываются с элементами ответа на гипоксию в регуляторной области генов-мишеней, чтобы регулировать их экспрессию в условиях гипоксии. Эпигенетические изменения, вызванные гипоксией, сохраняются в клетках и имеют долговременный эффект, известный как «память о гипоксии». Эти изменения, в том числе метилирование ДНК, модификация гистонов, ремоделирование хроматина и изменения уровня некодирующей РНК, могут вызы-

вать переход от ОПП к ХБП спустя долгое время после выздоровления от ОПП. Эпигенетические изменения, индуцированные гипоксией, способствуют экспрессии генов воспаления и фиброза, таких как хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1), трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$, transforming growth factor $\beta 1$) и коллаген III типа [19, 25].

Роль и механизм эпигенетической модификации при переходе от ОПП к ХБП

Модификация гистонов и ремоделирование хроматина. Основными химическими компонентами хроматина являются ДНК и гистоны. Гистоны — это белки, богатые аргинином и лизином, которые содержат 5 компонентов: H1, H2A, H2B, H3 и H4. На аминоконце гистонов могут происходить различные посттрансляционные ковалентные модификации, включающие в основном метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, SUMO и т.д. [26]. Ацетилирование и деацетилирование катализируются гистоновой ацетилтрансферазой (HAT, histone acetyltransferase) и гистоновой деацетилазой (HDAC, histone deacetylase) соответственно [22]. Модификации гистонов и ремоделирование хроматина связаны в первую очередь с экспрессией воспалительных и фиброзных генов и поэтому могут инициировать активацию этих генов [27].

Метилирование гистонов. В настоящее время данные по анализу метилирования гистонов при заболеваниях почек представлены лишь несколькими специфическими метилированиями гистонов. Так, при односторонней обструкции мочеточников (UUO, unilateral ureteral obstruction) в фиброзных почках экспериментальных животных и почках человека с ХБП были значительно усилены как триметилирование гистона 3 лизина 27 (H3K27me3), так и триметилирование гистона 3 лизина 4 (H3K4me3), которые были тесно связаны с фиброзным процессом [28, 29]. После начала ишемически-реперфузионного повреждения повышенное метилирование H3K4me3 было тесно связано с усиленной экспрессией как генов, ассоциированных с воспалением (TNF- α , tumor necrosis factor alpha), фиброзом (TGF- $\beta 1$, transforming growth factor beta 1, type III collagen), так и генов, регулирующих уровень холестерина (HMGRC, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase), что в конечном итоге способствовало постепенному переходу ОПП в ХБП [30–33]. Процесс метилирования вышеуказанных гистонов катализируется их специфическими гистоновыми метилтрансферазами: EZH2 — для H3K29me и H3K27me, и SET7/9 — для H3K4me соответственно. После возникновения ОПП они индуцируют соответствующее специфическое метилирование гистонов и способствуют почечному фиброзу. Воспаление или фиброз почек значительно уменьшались после блокады указанных гистоновых метилтрансфераз (EZH2 и SET7/9) их специфическими ингибиторами 3-DZNep и синефунгином соответственно [34–37]. Лизин-специфическая деметилаза KDM3A индуцируется HIF-1 в условиях гипоксии и рекрутируется в сайт пе-

реносчика глюкозы 3, чтобы деметилировать лизин 9 гистона 3, максимизируя индуцирующий гипоксию эффект переносчика глюкозы 3 и участвуя в формировании «гипоксической памяти» [38].

Ацетилирование гистонов. Ацетилирование гистонов широко изучалось при ОПП и почечном фиброзе. После ишемического повреждения уровень ацетилирования гистонов в целом снижался и начинал восстанавливаться через 24 ч после реперфузии, что было связано со снижением активности HAT при гипоксии и снижением активности HDAC после реперфузии [39]. Однако при прогрессировании почечного фиброза после реперфузии уровень ацетилирования H3 был значительно выше исходного значения, что сопровождалось усилением экспрессии генов воспаления и фиброза [39]. Через 3 нед. после ишемически-реперфузионного повреждения отмечалось значительное усиление ацетилирования остатка лизина 9 гистона 3, а также увеличение экспрессии MCP-1, TGF- $\beta 1$ и коллагена [40]. В результате совокупного действия ацетилированного остатка лизина 9 гистона 3 и H3K4me3 происходит стимулирование выработки и активации холестерина, а также фактора транскрипции 3, чтобы защитить почку и, в определенной степени, смягчить почечное повреждение [41]. В качестве ферментов каталитического ацетилирования и деацетилирования HAT и HDAC действуют на свои специфические гистоны и играют важную роль в переходе от ОПП к ХБП [42]. Вследствие больших молекулярных размеров они легко обнаруживаются и тем самым имеют больше шансов для быстрого внедрения в клиническую практику; ожидается, что в будущем они могут стать привлекательной терапевтической мишенью.

Ингибитор HAT куркумин ослаблял почечный окислительный стресс и содействовал восстановлению почечной функции, что свидетельствовало о способствующей роли HAT в повреждении почек [43]. HDAC в основном вызывает воспаление почек и фиброз и подразделяется на 4 категории (I, II, III и IV) [42]. Помимо этого, данный фермент ингибирует также активирующий фактор транскрипции 3, вызывает агрегацию хроматина и в некоторой степени ингибирует транскрипцию воспалительных генов, таких как IL-6 и P-селектин, хотя этих действий оказывается явно недостаточно для устранения повреждения [44]. Сообщалось, что ингибиторы HDAC, такие как трихостатин A (TSA, trichostatin A), фенилтиобутановая кислота (PTBA, phenylthiobutanoic acids) и ее аналоги UPHD 25 и 186, способствуют восстановлению функции почек и уменьшают фиброз после ОПП. Так, TSA снижал индуцированную тромбоцитарным фактором роста пролиферацию фибробластов после ишемически-реперфузионного повреждения [45]. PTBA как низкомолекулярный ингибитор HDAC способствовала восстановлению почек после ОПП у рыбок данио и мышей, индуцируя пролиферацию эпителиальных клеток почечных канальцев и уменьшая почечный фиброз [46]. Метилэфир PTBA UPHD 25 как аналог PTBA ингибировал переход от ОПП к ХБП за счет увеличения экспрессии генов почечных клеток-предшественников,

усиления дедифференцировки эпителиальных клеток почечных канальцев, снижения экспрессии молекулы повреждения почек 1 и уменьшения количества инфильтрирующих макрофагов [47]. Ингибитор гистоновой деацетилазы FR276457 защищал от UUO-индуцированного почечного интерстициального фиброза, предотвращая секрецию MCP-1 [48]. Вальпроевая кислота, ингибитор HDAC класса I, предотвращала переход от ОПП к ХБП за счет уменьшения воспалительной клеточной инфильтрации и провоспалительных цитокинов [49]. Недавно опубликованные результаты исследования показали, что предварительное лечение ингибитором HDAC MS-275 улучшает функцию почек, уменьшая выраженность воспалительного процесса и выработку активных форм кислорода у мышей с ОПП [50]. Введение MS-275 ингибировало также все UUO-индуцированные фиброзные реакции и подавляло продукцию TGF- β 1 [51]. Такой же эффект MS-275 наблюдался и в модели ишемически-реперфузионного повреждения [45]. Сообщалось, что TMP195 и MC1568, селективные ингибиторы HDAC класса IIa, обладают мощным ренопротекторным эффектом в модели LPS и UUO-индуцированного ОПП у мышей соответственно [52, 53]. HDAC3-селективный ингибитор RGFP966 вызывал дерепрессию Klotho и смягчал почечные фиброзные повреждения у мышей как с нефропатией UUO, так и с аристолохической нефропатией [54]. Было обнаружено, что риколинонат (ACY-1215) смягчает почечный фиброз при UUO-индуцированном повреждении почек [55].

Метилирование/деметилирование ДНК

Метилирование ДНК происходит в основном в цитозине CpG-островков, где пятый атом углерода цитозина метилируется ДНК-метилтрансферазами с образованием 5-метилцитозина [56]. Метилирование ДНК является одной из наиболее специфически охарактеризованных эпигенетических модификаций, которые могут непосредственно предотвращать связывание факторов транскрипции с промоторами и вызывать молчание генов.

Деметилирование ДНК осуществляется деметилтрансферазой или за счет окисления из 5-метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин транслокационным белком 10/11 [57]. Клинические данные свидетельствуют о том, что гиперметилирование таких генов, как Klotho, эритропоэтин и Ras-GTPаза-активирующий белок 1 (RASAL1, Ras GTPase activating-like protein 1), участвует в патогенезе ХБП после ОПП и может играть роль в развитии фиброза [58, 59]. Ингибиторы DNMTs (DNA methyltransferases), такие как 5-азацитидин, 5-аза-2-дезоксидеоксидин и антигипертензивный гидралазин, замедляют переход от ОПП к ХБП за счет снижения уровня метилирования вышеуказанных генов и усиления их экспрессии [60]. Метилирование гена RASAL1 способствует развитию ХБП после ОПП. Этот ген ингибирует активность фибробластов, но его экспрессия подавляется после метилирования, которое может активировать фибробласты, что приводит к увеличению секреции TGF- β и коллагена I типа и усугублению интерстициального

фиброза. По сравнению с мышами со сверхэкспрессией RASAL1 фиброз был более тяжелым у мышей с делецией RASAL1 [61]. Лечение деметилированием может эффективно восстановить его экспрессию, что отсрочит переход от ОПП к ХБП. Метилирование RASAL1 в основном опосредует развитие фиброза после ишемически-реперфузионного повреждения. Метилирование RASAL1 не наблюдалось у мышей с легким и обратимым повреждением, тогда как уровень метилирования RASAL1 положительно коррелировал с почечным интерстициальным фиброзом у мышей с тяжелым и необратимым повреждением. Низкая доза гидралазина ингибировала активность фибробластов, индуцируя деметилирование RASAL1 и подавляя тем самым почечный фиброз после ишемии/реперфузии; ожидается, что гидралазин в будущем может стать терапевтическим средством для ингибирования процесса перехода от ОПП к ХБП [62].

Токсическое поражение почек также является важным фактором в развитии ОПП и прогрессировании ОПП до ХБП. У мышей с повреждением почек, вызванным цисплатином, К. Tikoo и соавт. [63] обнаружили, что комбинация 5-азацитидина с цисплатином приводит к заметному снижению нефротоксичности за счет ингибирования экспрессии металлотионеина, индуцированного цисплатином. Y.T. Chang и соавт. [64] продемонстрировали, что нетоксичные дозы 5-азацитидина восстанавливают выработку эритропоэтина и уменьшают анемию при почечном фиброзе у мышей UUO. S. Yin и соавт. [65] показали, что 5-аза-2-дезоксидеоксидин отменяет индуцированную UUO супрессию Klotho и гиперметилирование промотора, ослабляя тем самым экспрессию профибротического белка и почечный фиброз.

Некодирующие РНК

Некодирующие РНК, главным образом микроРНК (microRNA, miR), также играют роль в патогенезе фиброза почек [66]. MiRs представляют собой короткие молекулы РНК длиной около 21–23 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию других генов и ингибируют посттранскрипционную экспрессию генов путем связывания с мРНК-мишенью [67]. MiRs участвуют в регуляции различных физиологических процессов (пролиферации клеток, апоптоза, развития клеточного цикла, дифференцировки и воспаления), в том числе в развитии почек, гомеостазе и наиболее изучены в связи с различными заболеваниями. MiRs связываются с генами-мишенями, чтобы регулировать воспалительный ответ, апоптоз и клеточный цикл на стадии повреждения и репарации после ОПП, и играют соответствующую роль в переходе к ХБП. Например, miR-27a-3p, miR-205, miR-17-5p, miR-126 и miR-688 могут ингибировать превращение ОПП в ХБП за счет улучшения функции почек, уменьшения фиброза и воспалительной реакции [68–71]. Так, miR-27a-3p ингибирует повреждение почек и способствует их восстановлению. MiR-205 обеспечивает защитный эффект путем ингибирования пролингидроксилазы 1 и снижения внутриклеточных активных форм кислорода. Активация miR-17-5p играет роль в предотвращении ухудше-

ния ОПП путем ингибирования апоптоза или воспалительной реакции. miR-126 способствует восстановлению после ишемически-реперфузионного повреждения почки путем усиления регенерации перитубулярных капилляров. miR-688 индуцируется HIF-1 и защищает функцию почек, поддерживая митохондриальную динамику в эпителиальных клетках почечных канальцев. Напротив, miR-24, miR-494, miR-150, miR-181a и miR-687 могут способствовать процессу перехода ОПП в ХБП [72–76]. В то же время miR-21 представляет собой «палку о двух концах»: при легкой активации она ингибирует фиброз и воспалительную реакцию, а при устойчивой активации — способствует тубулоинтерстициальному фиброзу после ОПП [77]. Повышенная экспрессия miR-687 и miR-181a способствует апоптозу и повреждению почек путем ингибирования гомолога фосфатазы и тензина (PTEN, phosphatase and tensin homolog). Недавно также было показано, что активация miR-382 способствует фиброзу почек, вторичному по отношению к повреждению почек, вызванному аристолоховой кислотой, через сигнальный путь PTEN [78]. Повышенная экспрессия miR-24 может медирировать развитие ХБП, индуцируя апоптоз в капиллярных эндотелиальных клетках и эпителиальных клетках почечных канальцев. Также сообщалось, что miR-494 (стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход тубулярных эпителиальных клеток) и miR-150 (индуцирует воспалительную реакцию и мезенхимальный апоптоз) способствуют конверсии ОПП в ХБП.

Таргетная терапия при переходе от ОПП к ХБП

Ингибирование процесса перехода ОПП в ХБП является важным средством улучшения прогноза ОПП. Эпигенетическая модификация играет ключевую роль в патогенезе заболевания, и в этой связи целенаправленное вмешательство по ее коррекции может напрямую блокировать возникновение или прогрессирование заболевания. Использование таргетных интервенционных препаратов для лечения ОПП и предотвращения возникновения ХБП является одним из перспективных направлений будущих исследований. Ингибиторы DNMTs, такие как 5-азациитидин, 5-аза-2'-дезоксцитидин и гидралазин в низких дозах, могут эффективно ингибировать прогрессирование почечного интерстициального фиброза после ишемически-реперфузионного повреждения почек [60, 62, 64]. Сообщалось, что ингибиторы HDAC, такие как TSA, PTBA и их аналоги UPHD 25 и 186, уменьшают повреждение почек, способствуют восстановлению почечной функции, смягчают фиброз и задерживают переход от ОПП к ХБП в моделях ОПП у мышей [45–47]. В будущем ингибиторы HDAC могут быть рассмотрены для лечения ОПП и блокирования хронических исходов после ОПП. Ингибирование гистонметилтрансферазы EZH2 также может стать новой мишенью для торможения почечного фиброза. Как уже указывалось выше, некодирующие РНК могут стимулировать или ингибировать переход от ОПП к ХБП. Следовательно, путем активации микроРНК, например, таких как miR-687 и miR-27a-3p, которые ингибируют переход от ОПП к ХБП,

или подавления экспрессии miR-24, miR-494, и miR-150, способствующих развитию фиброза после ОПП, можно эпигенетически напрямую влиять на прогрессирование заболевания. Одним словом, ожидается, что целенаправленное воздействие на эпигенетические факторы станет новым подходом к целевому торможению перехода от ОПП к ХБП и улучшению прогноза ОПП, однако необходимы постоянные усилия для его успешного внедрения в клиническую практику.

Заключение и будущие перспективы

Неоспоримым фактом является то, что ОПП имеет тенденцию перехода в ХБП. В связи с этим все пациенты с ОПП (независимо от частичного или полного восстановления функции почек) должны быть осмотрены после выписки, а прогрессирование ОПП с трансформацией в ХБП — своевременно диагностировано и проконтролировано, чтобы в зависимости от степени прогрессирования можно было принять соответствующие меры. Основной задачей является получение надежных биомаркеров для клинического мониторинга изменений заболевания при переходе от ОПП к ХБП. Эпигенетическая модификация играет роль в возникновении и прогрессировании ОПП в ХБП. Кроме того, молекулы эпигенетической модификации достаточно стабильны как в жидких, так и в тканевых образцах, обычно используемых в клинической практике. Поэтому эпигенетические модификации являются надежными маркерами для клинического мониторинга изменений заболевания при переходе от ОПП к ХБП. Помимо высокой стабильности, они характеризуются простой и надежной техникой обнаружения, а также широким спектром источников для получения образцов (кровь, моча, слюна и ткани). По сравнению с традиционным гистологическим исследованием биоптата неинвазивные диагностические или прогностические некодирующие микроРНК могут уменьшить дискомфорт пациента, риск осложнений, вариабельность интерпретации гистопатологии и высокие затраты. Следовательно, некодирующие микроРНК потенциально могут предоставить жизненно важную диагностическую и прогностическую информацию и помочь предсказать ответ на лечение в некоторых клинических условиях. Кроме того, эпигенетические изменения являются обратимыми по сравнению с генетическими факторами, что облегчает достижение целенаправленных вмешательств и является перспективным в качестве лечения для отсрочки заболевания. Таким образом, помимо объяснения механизма возникновения и развития заболеваний, эпигенетика все чаще используется на клиническом уровне. В этой связи эпигенетическая модификация как одна из важных модификаций при переходе от ОПП к ХБП имеет большую потенциальную клиническую ценность и исследовательские перспективы как в качестве биомаркера для прогнозирования поражений, так и в качестве терапевтического инструмента для целенаправленного вмешательства. В будущем необходимы дополнительные исследования как в области эпигенетики, так и в области разработок лекарственных средств,

чтобы обеспечить надежные диагностические маркеры и новые терапевтические мишени для вмешательства с целью замедления или отмены прогрессирования ОПП в ХБП путем изменения эпигенетики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Büttner S., Stadler A., Mayer C., Patyna S., Betz C., Senft C. et al. Incidence, risk factors, and outcome of acute kidney injury in neurocritical care. *J. Intensive Care Med.* 2020;35(4):338–46.
- Lewington A.J., Cerdá J., Mehta R.L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013;84(3):457–67.
- Mehta R.L., Cerdá J., Burdman E.A., Tonelli M., García-García G., Jha V. et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet.* 2015;385(9987):2616–43.
- Kurzhaugen J.T., Dellepiane S., Cantaluppi V., Rabb H. AKI: an increasingly recognized risk factor for CKD development and progression. *J. Nephrol.* 2020;33(6):1171–87.
- Chawla L.S., Bellomo R., Bihorac A., Goldstein S.L., Siew E.D., Bagshaw S.M. et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017;13(4):241–57.
- Hannan M., Ansari S., Meza N., Anderson A.H., Srivastava A., Waiakar S. et al. Risk factors for CKD progression: overview of findings from the CRIC study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021;16(4):648–59.
- Jiang M., Bai M., Lei J., Xie Y., Xu S., Jia Z. et al. Mitochondrial dysfunction and the AKI to CKD transition. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2020;319(6):F1105–16.
- Li C., Shen Y., Huang L., Liu C., Wang J. Senolytic therapy ameliorates renal fibrosis postacute kidney injury by alleviating renal senescence. *Faseb J.* 2021;35(1):e21229.
- Wen Y., Parikh C.R. The aftermath of AKI: recurrent AKI, acute kidney disease, and CKD progression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021;32(1):2–4.
- Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81(5):442–8.
- Рей С.И., Бердников Г.А., Васина Н.В. Острое почечное повреждение 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии. *Анестезиология и реаниматология.* 2020;5:63–69. [Rey S.I., Berdnikov G.A., Vasina N.V. Acute renal injury 2020: epidemiology, diagnostic criteria, indications, timing of initiation and modality of renal replacement therapy. *Anesthesiology and Resuscitation.* 2020;5:63–69. (In Russian)].
- Рей С.И., Васина Н.В., Марченкова Л.В., Котенко О.Н. Принципы организации заместительной почечной терапии в неотложной медицине Департамента здравоохранения города Москвы 2017. *Медицинский алфавит.* 2018;2(18–355):5–11. [Rey S.I., Vasina N.V., Marchenkova L.V., Kotenko O.N. Principles of organization of renal replacement therapy in emergency medicine of the Department of Health of the City of Moscow 2017. *Medical Alphabet.* 2018;2(18–355):5–11. (In Russian)].
- Fiorentino M., Grandaliano G., Gesualdo L., Castellano G. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition. *Contrib. Nephrol.* 2018;193:45–54.
- Guzzi F., Cirillo L., Roperto R.M., Romagnani P., Lazzeri E. Molecular mechanisms of the acute kidney injury to chronic kidney disease transition: an updated view. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(19):4941.
- Ogbadu J., Singh G., Aggarwal D. Factors affecting the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease: potential mechanisms and future perspectives. *Eur. J. Pharmacol.* 2019;865:172711.
- Ullah M.M., Basile D.P. Role of renal hypoxia in the progression from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2019;39(6):567–80.
- do Valle Duraes F., Lafont A., Beibel M., Martin K., Darribat K., Cuttat R. et al. Immune cell landscaping reveals a protective role for regulatory T cells during kidney injury and fibrosis. *JCI Insight.* 2020;5(3):e130651.
- Tanaka S., Tanaka T., Nangaku M. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014;307(11):F1187–95.
- Tanaka T. Epigenetic changes mediating transition to chronic kidney disease: hypoxic memory. *Acta Physiol.* 2018;222(4):e13023.
- Egger G., Liang G., Aparicio A., Jones P.A. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature.* 2004;429(6990):457–63.
- Kelsey G., Stegle O., Reik W. Single-cell epigenomics: recording the past and predicting the future. *Science.* 2017;358(6359):69–75.
- Feinberg A.P. The key role of epigenetics in human disease prevention and mitigation. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(14):1323–34.
- Lyko F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation. *Nat. Rev. Genet.* 2018;19(2):81–92.
- Guo C., Dong G., Liang X., Dong Z. Epigenetic regulation in AKI and kidney repair: mechanisms and therapeutic implications. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019;15(4):220–39.
- Shu S., Wang Y., Zheng M., Liu Z., Cai J., Tang C. et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair. *Cells.* 2019;8(3):207.
- Zhang Y., Sun Z., Jia J., Du T., Zhang N., Tang Y. et al. Overview of histone modification. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1283:1–16.
- Portela A., Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat. Biotechnol.* 2010;28(10):1057–68.
- Zhou X., Zang X., Ponnusamy M., Masucci M.V., Tolbert E., Gong R. et al. Enhancer of zeste homolog 2 inhibition attenuates renal fibrosis by maintaining Smad7 and phosphatase and tensin homolog expression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;27(7):2092–108.
- Hewitson T.D., Holt S.G., Tan S.J., Wigg B., Samuel C.S., Smith E.R. Epigenetic modifications to H3K9 in renal tubulointerstitial cells after unilateral ureteric obstruction and TGF- β 1 stimulation. *Front. Pharmacol.* 2017;8:307.
- Naito M., Bomsztyk K., Zager R.A. Endotoxin mediates recruitment of RNA polymerase II to target genes in acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19(7):1321–30.
- Naito M., Bomsztyk K., Zager R.A. Renal ischemia-induced cholesterol loading: transcription factor recruitment and chromatin remodeling along the HMG CoA reductase gene. *Am. J. Pathol.* 2009;174(1):54–62.
- Zager R.A., Johnson A.C. Renal ischemia-reperfusion injury up-regulates histone-modifying enzyme systems and alters histone expression at proinflammatory/profibrotic genes. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009;296(5):F1032–41.
- Johnson A.C., Ware L.B., Himmelfarb J., Zager R.A. HMG-CoA reductase activation and urinary pellet cholesterol elevations in acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6(9):2108–13.
- Sasaki K., Doi S., Nakashima A., Irfuku T., Yamada K., Kokoroshi K. et al. Inhibition of SET domain-containing lysine methyltransferase 7/9 ameliorates renal fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;27(1):203–15.
- Fontecha-Barriuso M., Martin-Sanchez D., Ruiz-Andres O., Poveda J., Sanchez-Niño M.D., Valiño-Rivas L. et al. Targeting epigenetic DNA and histone modifications to treat kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018;33(11):1875–86.
- Liang H., Huang Q., Liao M.J., Xu F., Zhang T., He J. et al. EZH2 plays a crucial role in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by regulating p38 signaling. *Inflamm. Res.* 2019;68(4):325–36.
- Yu C., Zhuang S. Histone methyltransferases as therapeutic targets for kidney diseases. *Front. Pharmacol.* 2019;10:1393.
- Mimura I., Nangaku M., Kanki Y., Tsutsumi S., Inoue T., Kohro T. et al. Dynamic change of chromatin conformation in response to hypoxia enhances the expression of GLUT3 (SLC2A3) by cooperative interaction of hypoxia-inducible factor 1 and KDM3A. *Mol. Cell Biol.* 2012;32(15):3018–32.
- Marumo T., Hishikawa K., Yoshikawa M., Fujita T. Epigenetic regulation of BMP7 in the regenerative response to ischemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19(7):1311–20.
- Zager R.A., Johnson A.C., Becker K. Acute unilateral ischemic renal injury induces progressive renal inflammation, lipid accumulation, histone modification, and “end-stage” kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011;301(6):F1334–45.
- Tang J., Zhuang S. Histone acetylation and DNA methylation in ischemia/reperfusion injury. *Clin. Sci.* 2019;133(4):597–609.
- Hyndman K.A. Histone deacetylases in kidney physiology and acute kidney injury. *Semin. Nephrol.* 2020;40(2):138–47.
- Hassan F.U., Rehman M.S., Khan M.S., Ali M.A., Javed A., Nawaz A. et al. Curcumin as an alternative epigenetic modulator: mechanism of action and potential effects. *Front. Genet.* 2019;10:514.

44. Li H.F., Cheng C.F., Liao W.J., Lin H., Yang R.B. ATF3-mediated epigenetic regulation protects against acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;21(6):1003–13.
45. Levine M.H., Wang Z., Bhatti T.R., Wang Y., Aufhauser D.D., McNeal S. et al. Class-specific histone/protein deacetylase inhibition protects against renal ischemia reperfusion injury and fibrosis formation. *Am. J. Transplant.* 2015;15(4):965–73.
46. Novitskaya T., McDermott L., Zhang K.X., Chiba T., Pauksakon P., Hukriede N.A. et al. A PTBA small molecule enhances recovery and reduces postinjury fibrosis after aristolochic acid-induced kidney injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014;306(5):F496–504.
47. Skrypnik N.I., Sanker S., Skvarca L.B., Novitskaya T., Woods C., Chiba T. et al. Delayed treatment with PTBA analogs reduces postinjury renal fibrosis after kidney injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2016;310(8):F705–16.
48. Kinugasa F., Noto T., Matsuoka H., Urano Y., Sudo Y., Takakura S. et al. Prevention of renal interstitial fibrosis via histone deacetylase inhibition in rats with unilateral ureteral obstruction. *Transpl. Immunol.* 2010;23(1–2):18–23.
49. Costalonga E.C., Silva F.M., Noronha I.L. Valproic acid prevents renal dysfunction and inflammation in the ischemia-reperfusion injury model. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:5985903.
50. Zhang H., Zhang W., Jiao F., Li X., Zhang H., Wang L. et al. The nephroprotective effect of MS-275 on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute kidney injury by inhibiting reactive oxygen species (ROS)-oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:2620–30.
51. Liu N., He S., Ma L., Ponnusamy M., Tang J., Tolbert E. et al. Blocking the class I histone deacetylase ameliorates renal fibrosis and inhibits renal fibroblast activation via modulating TGF- β and EGFR signaling. *PLoS One.* 2013;8(1):e54001.
52. Xiong C., Guan Y., Zhou X., Liu L., Zhuang M.A., Zhang W. et al. Selective inhibition of class IIa histone deacetylases alleviates renal fibrosis. *Faseb J.* 2019;33(7):8249–62.
53. Zhang W., Guan Y., Bayliss G., Zhuang S. Class IIa HDAC inhibitor TMP195 alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2020;319(6):F1015–26.
54. Chen F., Gao Q., Wei A., Chen X., Shi Y., Wang H. et al. Histone deacetylase 3 aberration inhibits Klotho transcription and promotes renal fibrosis. *Cell Death. Differ.* 2021;28(3):1001–12.
55. Chen X., Yu C., Hou X., Li J., Li T., Qiu A. et al. Histone deacetylase 6 inhibition mitigates renal fibrosis by suppressing TGF- β and EGFR signaling pathways in obstructive nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2020;319(6):F1003–14.
56. Moore L.D., Le T., Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(1):23–38.
57. Parry A., Rulands S., Reik W. Active turnover of DNA methylation during cell fate decisions. *Nat. Rev. Genet.* 2021;22(1):59–66.
58. Zhang C., Liang Y., Lei L., Zhu G., Chen X., Jin T. et al. Hypermethylations of RASAL1 and KLOTHO is associated with renal dysfunction in a Chinese population environmentally exposed to cadmium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013;271(1):78–85.
59. Xu X., Tan X., Tampe B., Wilhelm T., Hulshoff M.S., Saito S. et al. High-fidelity CRISPR/Cas9-based gene-specific hydroxymethylation rescues gene expression and attenuates renal fibrosis. *Nat. Commun.* 2018;9(1):3509.
60. Chen J., Zhang X., Zhang H., Liu T., Zhang H., Teng J. et al. Indoxyl sulfate enhance the hypermethylation of Klotho and promote the process of vascular calcification in chronic kidney disease. *Int. J. Biol. Sci.* 2016;12(10):1236–46.
61. Bechtel W., McGoohan S., Zeisberg E.M., Müller G.A., Kalbacher H., Salant D.J. et al. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nat. Med.* 2010;16(5):544–50.
62. Tampe B., Steinle U., Tampe D., Carstens J.L., Korsten P., Zeisberg E.M. et al. Low-dose hydralazine prevents fibrosis in a murine model of acute kidney injury-to-chronic kidney disease progression. *Kidney Int.* 2017;91(1):157–76.
63. Tikoo K., Ali I.Y., Gupta J., Gupta C. 5-Azacytidine prevents cisplatin induced nephrotoxicity and potentiates anticancer activity of cisplatin by involving inhibition of metallothionein, pAKT and DNMT1 expression in chemical induced cancer rats. *Toxicol. Lett.* 2009;191(2–3):158–66.
64. Chang Y.T., Yang C.C., Pan S.Y., Chou Y.H., Chang F.C., Lai C.F. et al. DNA methyltransferase inhibition restores erythropoietin production in fibrotic murine kidneys. *J. Clin. Invest.* 2016;126(2):721–31.
65. Yin S., Zhang Q., Yang J., Lin W., Li Y., Chen F. et al. TGF β -induced epigenetic aberrations of miRNA and DNA methyltransferase suppress Klotho and potentiate renal fibrosis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2017;1864(7):1207–16.
66. Liu Z., Wang Y., Shu S., Cai J., Tang C., Dong Z. Non-coding RNAs in kidney injury and repair. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2019;317(2):C177–88.
67. Fan Y., Chen H., Huang Z., Zheng H., Zhou J. Emerging role of miRNAs in renal fibrosis. *RNA Biol.* 2020;17(1):1–12.
68. Bijkerk R., van Solingen C., de Boer H.C., van der Pol P., Khairoun M., de Bruin R.G. et al. Hematopoietic microRNA-126 protects against renal ischemia/reperfusion injury by promoting vascular integrity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25(8):1710–22.
69. Hao J., Wei Q., Mei S., Li L., Su Y., Mei C. et al. Induction of microRNA-17-5p by p53 protects against renal ischemia-reperfusion injury by targeting death receptor 6. *Kidney Int.* 2017;91(1):106–18.
70. Wei Q., Sun H., Song S., Liu Y., Liu P., Livingston M.J. et al. MicroRNA-668 represses MTP18 to preserve mitochondrial dynamics in ischemic acute kidney injury. *J. Clin. Invest.* 2018;128(12):5448–64.
71. Chen W., Ruan Y., Zhao S., Ning J., Rao T., Yu W. et al. MicroRNA-205 inhibits the apoptosis of renal tubular epithelial cells via the PTEN/Akt pathway in renal ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Transl. Res.* 2019;11(12):7364–75.
72. Lorenzen J.M., Kaucsar T., Schauerte C., Schmitt R., Rong S., Hübner A. et al. MicroRNA-24 antagonism prevents renal ischemia reperfusion injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25(12):2717–29.
73. Bhatt K., Wei Q., Pabla N., Dong G., Mi Q.S., Liang M. et al. MicroRNA-687 induced by hypoxia-inducible factor-1 targets phosphatase and tensin homolog in renal ischemia-reperfusion injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26(7):1588–96.
74. Yuan J., Benway C.J., Bagley J., Iacomini J. MicroRNA-494 promotes cyclosporine-induced nephrotoxicity and epithelial to mesenchymal transition by inhibiting PTEN. *Am. J. Transplant.* 2015;15(6):1682–91.
75. Guan H., Peng R., Mao L., Fang F., Xu B., Chen M. Injured tubular epithelial cells activate fibroblasts to promote kidney fibrosis through miR-150-containing exosomes. *Exp. Cell Res.* 2020;392(2):112007.
76. Huang S.J., Huang J., Yan Y.B., Qiu J., Tan R.Q., Liu Y. et al. The renoprotective effect of curcumin against cisplatin-induced acute kidney injury in mice: involvement of miR-181a/PTEN axis. *Ren Fail.* 2020;42(1):350–7.
77. Lv W., Fan F., Wang Y., Gonzalez-Fernandez E., Wang C., Yang L. et al. Therapeutic potential of microRNAs for the treatment of renal fibrosis and CKD. *Physiol. Genomics.* 2018;50(1):20–34.
78. Wang X., Xue N., Zhao S., Shi Y., Ding X., Fang Y. Upregulation of miR-382 contributes to renal fibrosis secondary to aristolochic acid-induced kidney injury via PTEN signaling pathway. *Cell Death Dis.* 2020;11(8):620.

Поступила 20.06.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Айтбаев Кубаныч Авеннович (Aitbaev Kubanych A.) — д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории патологической физиологии НИИ молекулярной биологии и медицины; член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Муркамилов Илхом Торобекович (Murkamilov Ilkhom T.) — д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; старший преподаватель ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет», нефролог, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Фомин Виктор Викторович (Fomin Viktor V.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Кудайбергенова Индира Орозбаевна (Kudaibergenova Indira O.) — д-р мед. наук, профессор, ректор Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

Юсупов Фуркат Абдулахатович (Yusupov Furkat A.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>