

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 615.22

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-32-50>

ЭПИГЕНЕТИКА В МЕДИЦИНЕ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**Татьяна Вячеславовна Чивиргина¹, Елена Николаевна Чернышева¹,
Воробьева Анна Анатольевна¹, Маисат Расуловна Магомедова¹,
Константин Валерьевич Державин²**

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия

Аннотация. Эпигенетика, изучающая наследуемые изменения экспрессии генов, не связанные с нуклеотидной последовательностью дезоксирибонуклеиновой кислоты, представляет собой одну из ключевых областей современных биомедицинских исследований. В обзоре систематизированы фундаментальные эпигенетические механизмы, такие как метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты, посттрансляционные модификации гистонов и регуляция активности некодирующих микроРНК, а также проанализирована их роль в развитии патологических процессов таких социально значимых заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, бронхиальная астма, а также онкологических процессов. Показано, что эпигенетические изменения, индуцированные факторами внешней среды (стресс, нутритивный дефицит, воздействие токсинов), способствуют формированию устойчивых патологических фенотипов. В частности, гиперметилирование промоторов генов HSD11B2, AGTR1 и TLR2 ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, тогда как гипометилирование PPARGC1A и TCF7L2 коррелирует с инсулинорезистентностью при сахарном диабете 2 типа. При бронхиальной астме выявлены изменения метилирования генов цитокинов (IL4, IL13), а в онкологии – глобальное гипометилирование на фоне локальной гиперметилизации опухолевых супрессоров (p16, BRCA). Особое внимание уделено потенциалу эпигенетической терапии, включая ингибиторы дезоксирибонуклеиновой кислоты – метилтрансфераз (азациитидин) и гистондеацетилаз (вориностат), а также перспективам использования микроРНК в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней. Подчеркивается обратимость эпигенетических модификаций, что открывает возможности для превентивной медицины и персонализированного лечения.

Ключевые слова: эпигенетика, метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты, гистоновые модификации, микро-рибонуклеиновая кислота, артериальная гипертензия, сахарный диабет, бронхиальная астма, онкологические заболевания, эпигенетическая терапия

Для цитирования: Чивиргина Т. В., Чернышева Е. Н., Воробьева А. А., Магомедова М. Р., Державин К. В. Эпигенетика в медицине. Современное состояние проблемы // Астраханский медицинский журнал. 2025. Т. 20, № 4. С. 32–50. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-32-50>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

EPIGENETICS IN MEDICINE. THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM.

**Tatyana V. Chivirgina¹, Elena N. Chernysheva¹, Anna A. Vorobyova¹,
Maisat R. Magomedova¹, Konstantin V. Derzhavin²**

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

Abstract. Epigenetics, which studies heritable changes in gene expression that do not involve alterations in the deoxyribonucleic acid nucleotide sequence, is one of the key areas of modern biomedical research. This review systematizes fundamental epigenetic mechanisms, including deoxyribonucleic acid methylation, posttranslational

histone modifications, and the regulation by non-coding micro-ribonucleic acids, and analyzes their role in the development of pathological processes in socially significant diseases: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, bronchial asthma, and oncological processes. It has been shown that epigenetic changes induced by environmental factors (stress, nutritional deficiency, exposure to toxins) contribute to the formation of stable pathological phenotypes. In particular, hypermethylation of the promoters of the HSD11B2, AGTR1, and TLR2 genes is associated with the development of arterial hypertension, while hypomethylation of PPARGC1A and TCF7L2 correlates with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. In bronchial asthma, alterations in the methylation of cytokine genes (IL4, IL13) have been identified, while in oncology, global hypomethylation alongside localized hypermethylation of tumor suppressors (p16, BRCA) has been observed. Special attention is given to the potential of epigenetic therapy, including deoxyribonucleic acid methyltransferase inhibitors (azacitidine) and histone deacetylase inhibitors (vorinostat), as well as the prospects of using micro-ribonucleic acids as biomarkers and therapeutic targets. The reversibility of epigenetic modifications is emphasized, opening new possibilities for preventive medicine and personalized treatment.

Key words: epigenetics, methylation, deoxyribonucleic acid, histone modifications, micro-ribonucleic acid, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, bronchial asthma, oncological diseases, epigenetic therapy

For citation: Chivirgina T. V., Chernysheva E. N., Vorobyova A. A., Magomedova M. R., Derzhavin K. V. Epigenetics in medicine. The current state of the problem. Astrakhan Medical Journal. 2025; 20 (4): 32–50. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2025-4-32-50> (In Russ.).

Введение. Эпигенетика в последние годы занимает лидирующее положение среди наиболее интенсивно развивающихся направлений биомедицинских исследований, что подтверждается экспоненциальным ростом количества публикаций и научных открытий в этой области. Греческая приставка «эпи-» (ἐπι-), используемая в научной терминологии, изначально обозначает пространственные и иерархические отношения («над», «сверх», «помимо»), что точно отражает надгеномный характер эпигенетических регуляторных механизмов. В то время как генетика исследует аллельные варианты и мутации, изменяющие первичную структуру дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), эпигенетика раскрывает сложную систему регуляции геной активности, где информационное содержание генома остается неизменным, но паттерны его экспрессии подвергаются динамической модификации под влиянием различных факторов.

Эпигенетика занимается изучением наследуемых изменений в регуляции генетической информации, которые не связаны с изменениями нуклеотидной последовательности ДНК, а опосредуются динамическими преобразованиями хроматиновой структуры и регуляторных каскадов. Данные процессы порождают эпигенетическую надстройку, которая дополняет и модифицирует информацию, закодированную в ДНК. В рамках современной эпигенетики выделяют три ключевых механизма регуляции: ферментативное метилирование ДНК, преимущественно в CpG-динуклеотидных участках; разнообразные посттрансляционные модификации гистонов (включая ацетилирование, метилирование остатков лизина и аргинина, фосфорилирование серина), формирующие так называемый «гистоновый код»; а также рибонуклеиновая кислота (РНК) – опосредованное подавление геной активности посредством miRNA и siRNA, обеспечивающее посттранскрипционный контроль экспрессии генов [1]. Метилирование ДНК представляет собой один из наиболее изученных и широко распространенных эпигенетических механизмов регуляции генов. Этот процесс осуществляется при участии ДНК-метилтрансфераз, которые катализируют присоединение метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотидов (5'-С-фосфат-Г-3'), где С обозначает цитозин, а Г – гуанин. В результате метилирования, как правило, происходит подавление транскрипционной активности генов, тогда как деметилирование, способствуя ацетилированию гистонов и структурному переходу хроматина от гетерохроматинового к эухроматиновому состоянию, наоборот, активирует экспрессию. Эпигенетические модификации, вызванные стрессовыми воздействиями (например, метилирование ДНК или модификации гистонов), могут формировать стойкий молекулярный след – так называемую «эпигенетическую память». Эта память способна сохраняться на уровне клеточных линий и передаваться потомству за счёт прямой передачи эпигенетических меток в гаметах либо за счёт устойчивых перестроек в регуляторных сетях [2].

Современные научные исследования демонстрируют существенный дефицит данных, касающихся эпигенетических механизмов регуляции геной активности, их роли в формировании патологических состояний, а также потенциальных методов направленной коррекции таких нарушений.

Цель: осуществить комплексный аналитический обзор современных научных данных, охватывающий три взаимосвязанных аспекта: фундаментальные механизмы регуляции геной активности, их патогенетическое значение для здоровья человека и инновационные стратегии терапевтической коррекции с оценкой их эффективности и перспектив клинического применения.

В 2002 г. был завершён масштабный научный проект по полной расшифровке структуры человеческого генома – совокупности всех генов, закодированных в молекулах ДНК и содержащих полную наследственную информацию об организме. Гены – дискретные участки ДНК, составляющие менее 2 % человеческого генома, но выполняющие его основную кодирующую функцию. Эти структурные единицы содержат информацию для синтеза белков и регуляторных РНК, определяя наследственные признаки организма, несмотря на относительно малую долю в общей ДНК. Каждый ген отвечает за передачу в организме человека данных о строении РНК и белка. Кодирующими последовательностями называют функциональные сегменты ДНК, содержащие информацию для синтеза: белков (через мРНК), функциональных РНК (тРНК, рРНК, miRNA) и регуляторных элементов, которые в совокупности определяют наследственные признаки организма [3]. Генетическая информация человека хранится в ядре клетки внутри специальных структур, известных как хромосомы. Каждая соматическая клетка содержит два полных набора диплоидный хромосом. Хромосомы человеческих клеток состоят из молекул ДНК, представляющих собой две антипараллельные цепи, закрученные в структуру двойной спирали. Эти молекулы ДНК образуют тесный комплекс с особыми белками, в первую очередь, гистонами, в результате чего формируется высокоорганизованная структура – хроматин [3]. Гистоны представляют собой нуклеопротеины, играющие ключевую роль в структуре хроматина. Характерной их особенностью является димеризация – образование комплекса из двух структурных единиц, что важно для последующих эпигенетических изменений и регуляции. В процессе клеточного деления молекула ДНК, содержащая генетический код, осуществляет точное копирование самой себя (репликацию), тем самым обеспечивая передачу наследственной информации. В процессе деления клетки водородные связи между комплементарными цепями ДНК разрываются, приводя к расхождению двойной спирали. Затем на каждой из них строится дочерняя цепь ДНК. В ходе этого процесса осуществляется репликация ДНК, в результате чего формируются генетически идентичные дочерние клетки. Помимо этого, ДНК служит матрицей для синтеза различных видов РНК в процессе транскрипции. Оба этих процесса – как репликация, так и транскрипция – происходят внутри ядра клетки. Их инициация начинается с промоторной области гена, где специальные белковые комплексы связываются с ДНК, обеспечивая либо её копирование, либо синтез матричной РНК [4].

Эпигенетические механизмы играют ключевую роль в регуляции белкового синтеза, контролируя интенсивность транскрипции и определяя количество матричных РНК, образующихся с каждого гена. Таким образом, геном представляет собой не статичный набор ДНК, а сложную динамическую систему – информационное хранилище, содержание которого не ограничивается только генами.

Английский генетик Конрад Холл Уоддингтон впервые ввел термин «эпигенетика» в 1947 г. [5]. Производя его от аристотелевского понятия «эпигенез», которое к тому времени практически вышло из употребления. К. Х. Уоддингтон предложил использовать этот термин для обозначения раздела биологии, изучающего причинно-следственные связи между генами, их продуктами и формированием фенотипа. Развивая свои идеи, в 1957 г. ученый ввел метафорическое понятие «эпигенетического ландшафта», ставшее важной объяснительной моделью. Согласно метафоре К. Х. Уоддингтона, «эпигенетический ландшафт» включает в себя все возможные пути («траектории») клеточной дифференцировки и морфогенеза от оплодотворенной яйцеклетки до полностью сформированного организма [4].

К основным эпигенетическим механизмам, регулирующим активность генов, относятся модификации гистонов, влияющие на степень компактизации ДНК, метилирование ДНК, а также участие микрорегуляторных РНК. Эти эпигенетические изменения могут сохраняться в течение множества циклов деления соматических клеток и в отдельных случаях передаваться по наследству. Эпигенетика изучает механизмы передачи таких изменений как между клетками, так и между поколениями организмов. Эпигенетическое наследование означает передачу изменений в экспрессии генов или фенотипе, возникающих не вследствие изменений последовательности ДНК, а за счёт других молекулярных регуляторных процессов. Центральным понятием в эпигенетике является эпигеном – совокупность биохимических модификаций, регулирующих реализацию генетической информации без изменения нуклеотидной последовательности. Эпигеном представляет собой сложную систему, включающую в себя метильные группы на ДНК, посттрансляционные модификации гистонов, некодирующие РНК и белковые комплексы, участвующие в ремоделировании хроматина. Совместное действие этих компонентов обеспечивает регуляцию таких фундаментальных биологических процессов, как клеточная дифференцировка, тканеспецифичная экспрессия генов, геномный импринтинг, инактивация X-хромосомы и поддержание стабильности генома.

Метилирование ДНК представляет собой постсинтетическую ковалентную модификацию молекулы ДНК. Ферменты семейства DNA-метилтрансфераз (DNMT) катализируют перенос метильной группы от кофермента S-аденозилметионина (SAM) на атом углерода в пиримидиновом или пуриновом кольце цитозиновых или адениновых остатков соответственно. Основными мишенями для метилирования ДНК в геноме служат CpG-динуклеотиды, которые часто образуют кластеры, известные как CpG-островки. В соматических клетках здорового организма наблюдается характерное распределение метилирования: большинство отдельных CpG-динуклеотидов по всему геному находятся в метилированном состоянии и при этом протяжённые CpG-богатые области (CpG-островки), как правило, деметилированы. Ключевые биологические процессы, включая клеточную дифференцировку и геномный импринтинг, способны индуцировать метилирование CpG-сайтов в промоторных областях, что приводит к подавлению экспрессии соответствующих генов. Гипометилирование ДНК связано с активацией генов, гиперметилирование ДНК может приводить к выключению генов [6].

Пионерское исследование влияния эпигенетических факторов на здоровье человека было проведено совместной группой голландских и американских ученых, изучивших когорту лиц преклонного возраста, которые были рождены в послевоенные годы (1945–1946). Выяснилось, что материнское недоедание и психологический стресс военного времени оказали значительное негативное влияние на потомство: дети рождались преждевременно и впоследствии демонстрировали повышенную предрасположенность к сердечно-сосудистым патологиям, метаболическим нарушениям (ожирению) и инсулиннезависимому диабету. Геномный анализ обнаружил специфическое гипометилирование регуляторных участков, контролирующих метаболическое здоровье, включая ген IGF-2 (инсулиноподобного фактора роста-2). Дисрегуляция экспрессии этого гена, как показало исследование, ассоциирована с развитием ожирения [7].

Группа канадских ученых-биологов осуществила эксперимент по анализу воздействия материнской заботы на крыс в течение первых недель их жизни [8]. В ходе эксперимента исследователи разделили крысиный помет на две группы – первая группа оставалась с матерью, а вторая была изолирована от материнской заботы. Крысята, лишённые материнского ухода (включая груминг), демонстрировали во взрослом возрасте повышенную тревожность и сниженную социальную активность. Молекулярный анализ выявил, что у крысят с материнской депривацией в гиппокампе: снизилась экспрессия глюкокортикоидных рецепторов (GR), нарушилась отрицательная обратная связь оси НРА, что привело к гиперкортизолемии из-за избыточной секреции адренокортикотропного гормона. Данные изменения объясняют патологическую реактивность нервной системы в ответ на средовые стимулы. Последующие исследования подтвердили аналогичный механизм у людей: дефицит материнской заботы вызывает эпигенетическую модификацию нейробиологических систем, стойкие нарушения стресс-регуляции, повышенный риск развития: аффективных расстройств и химических зависимостей (алкоголь, никотин, психоактивные вещества) [9].

Исследованием генетических механизмов регуляции поведения человека занималась Е. Н. Иванова – доктор биологических наук, профессор ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена» и преподаватель Института «Иматон» [10]. В статье «Эпигенетика и переворот в мышлении психологов-практиков. Аутизм, СДВГ, прыгающие гены. Или как природа мстит человеку?» рассматривается влияние факторов раннего развития на формирование поведенческих паттернов в более позднем возрасте, включая подростковый и взрослый периоды [11]. Если генетика – это «текст» ДНК, то эпигенетика – «инструкция по чтению» этого текста, определяющая, какие главы будут открыты для прочтения. Четыре основания включены в нуклеотиды. В ответ на стрессовые воздействия или дефицит внимания в раннем детстве (первые 18 мес жизни) происходит метилирование цитозиновых оснований ДНК. Каковы последствия этого процесса? Рассмотрим ситуацию: новорожденный ребенок с активно развивающимся мозгом (20 000 новых клеток ежедневно) попадает в детский дом из-за отказа матери. В стрессовой ситуации активируется выработка кортизола – гормона, который мобилизует ресурсы организма для выживания, одновременно подавляя процессы клеточного обновления и регенерации. Хронически повышенный уровень кортизола способен тормозить развитие мозга, что, в свою очередь, вызывает эпигенетические изменения в гене глюкокортикоидного рецептора. Биологический ответ на кортизол возможен только при наличии специфических рецепторов на поверхности клеток-мишеней. Промотор – это специфический участок ДНК, где связывается РНК-полимераза для инициации транскрипции гена. При хронически повышенном уровне кортизола активируется механизм метилирования ДНК, при котором к цитозиновым основаниям в промоторной области присоединяются метильные группы. В результате метилирования промотора РНК-полимераза теряет способность связываться с ДНК, что приводит

к инактивации гена. В подростковом возрасте при отсутствии функциональных рецепторов кортизола у ребенка развивается неконтролируемая стрессовая реакция, подобная автомобилю с отказавшей тормозной системой. Статистика показывает тревожную тенденцию: после 2014 г. значительное число усыновленных детей из детских домов возвращается обратно в учреждения (в отдельных регионах до 60 % случаев). Основная причина – трудности адаптации у детей, проводивших первые полтора года жизни в условиях депривации. Многочисленные исследования подтверждают, что стрессовые факторы на критических этапах развития вызывают стойкие эпигенетические изменения (метилирование ключевых генов), что влечет за собой серьезные нарушения поведения.

Эпигенетическое программирование организма начинается на этапе внутриутробного развития. Несмотря на идентичный генетический код во всех клетках, их морфология и функции существенно различаются благодаря эпигенетической регуляции. В процессе онтогенеза эпигенетические механизмы направляют клеточную дифференцировку, определяя будущую специализацию клеток – кардиомиоцитов, нейронов, кератиноцитов и других типов. Яркий пример – нейроны и миоциты: несмотря на идентичный генетический код, эти клетки демонстрируют принципиально разные функции благодаря эпигенетической регуляции. Нейроны выполняют функцию передачи электрических сигналов, обеспечивая коммуникацию между различными частями организма, в то время как мышечные клетки обладают сократительными элементами, ответственными за двигательную активность. Эпигенетические механизмы обеспечивают тканеспецифичную экспрессию генов: в мышечных клетках активируются гены, кодирующие сократительные белки (актин, миозин), одновременно подавляя гены, ответственные за нейрональные функции (например, синтез нейротрансмиттеров) [12].

Эпигенетический профиль человека динамичен и претерпевает значительные изменения на разных этапах онтогенеза. Исследования показывают, что уровень метилирования ДНК снижается с возрастом [13]. Патогенные микроорганизмы способны модулировать эпигенетические механизмы хозяина, подавляя иммунный ответ, что создает благоприятные условия для их выживания и персистенции в организме. Микобактерия туберкулеза (*M. tuberculosis*) индуцирует эпигенетические модификации гистонов в макрофагах, что приводит к сайленсингу гена IL12B – ключевого регулятора противотуберкулезного иммунного ответа. Репрессия гена IL-12B приводит к угнетению клеточного иммунитета, создавая благоприятные условия для персистенции *Mycobacterium tuberculosis* в организме хозяина [14].

В контексте эпигенетических исследований артериальная гипертензия (АГ) представляет особый интерес, поскольку ее патогенез включает регуляцию генов, влияющих на сосудистый тонус и воспаление. АГ ежегодно становится причиной приблизительно 9,4 млн летальных исходов во всем мире. Эпидемиологические исследования выявили значимую корреляцию между уровнем артериального давления (АД) и кардиоваскулярным риском, начиная с 115/75 мм рт. ст. У лиц 40–69 лет повышение систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. и диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст. ассоциировано с удвоением риска смертности от инсульта и ишемической болезни сердца [15]. АД в диапазоне 120–139/80–89 мм рт. ст. ассоциировано с высокой частотой заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, наибольшая связь отмечается при уровне АД 130–139/80–89 мм рт. ст. по сравнению с оптимальным АД.

Научные данные убедительно свидетельствуют о том, что АД формируется под влиянием наследственных факторов и условий окружающей среды. Наибольший риск развития гипертонической болезни возникает при сочетании наследственной предрасположенности с неблагоприятными факторами окружающей среды. Исследования эпигенетических механизмов при АГ, в частности метилирования ДНК, остаются ограниченными. В существующих работах применяются два основных метода: анализ геном-вайдowego профиля метилирования с использованием NGS-технологий и таргетное изучение метилирования промоторных регионов кандидатных генов в специфических клеточных популяциях. Количественная оценка глобального метилирования ДНК может быть выполнена путем измерения содержания 5-метилцитозина (5mC). Исследование L. Smolarek [16] выявило обратную корреляцию между уровнем 5mC в периферической крови и тяжестью артериальной гипертензии [17]. В рамках проведенного исследования была выявлена корреляция между эпигенетическими изменениями, а именно – метилированием гена *11βHSD2* и АГ. Фермент, кодируемый этим геном (11β-гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа), отвечает за инактивацию кортизола путём его конверсии в физиологически неактивный кортизон, при этом физиологическая концентрация кортизона в крови в 1 000 раз выше, чем уровень альдостерона. Хотя кортизол и альдостерон обладают равным аффинитетом к минералокортикоидным рецепторам, физиологически более высокая концентрация кортизола делает его основным регулятором почечной реабсорбции натрия, что существенно влияет

на объем-зависимые механизмы АГ. Гиперметилирование промоторной области гена *11βHSD2* приводит к нарушению ферментативной деградации кортизола, опосредованной этим ферментом [17]. Дополнительные исследования выявили, что снижение уровня метилирования гена *AGTR1* (рецептора ангиотензина II 1-го типа) ассоциировано с повышенным риском развития АГ, причем этот эффект модулируется факторами внешней среды.

Гидроксиметилирование ДНК (5-гидроксиметилцитозин, 5hmC) представляет собой важный альтернативный механизм эпигенетической регуляции, дополняющий классическое метилирование. Исследование V. Valinluck и соавторами продемонстрировало, что 5-гидроксиметилцитозин (5hmC) в CpG-островках блокирует связывание метил-CpG-связывающего белка 2 (MeCP2), тем самым снимая его репрессивное действие на транскрипцию [18]. Хотя точная роль этого механизма в человеческой патологии остается неясной, экспериментальные данные на соль-чувствительных крысах демонстрируют корреляцию между повышенным уровнем гидроксиметилирования ДНК и усиленной экспрессией ряда биологически активных молекул [19].

В исследованиях эпигенетики АГ особое внимание уделяется метилированию генов минералокортикоидных рецепторов (*NR3C2*) и ферментов стероидогенеза (*CYP11B2*, *HSD11B2*). Эти изменения могут приводить к нарушению регуляции альдостеронового сигналинга и развитию объем-зависимой гипертензии. Гипертензия, ассоциированная с синдромом избыточной секреции минералокортикоидов (псевдогиперальдостеронизм), представляет собой классический пример моногенно обусловленной формы АГ. Как на экспериментальных моделях задержки внутриутробного развития, так и в клинической практике при исследовании плацент пациенток с данным синдромом было установлено значительное гиперметилирование промотора гена *HSD11B2*. Этот эпигенетический дефект ассоциирован с подавлением транскрипции гена и, как следствие, со снижением экспрессии и активности фермента *11β*-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа.

Вторым ключевым направлением исследований эпигенетики АГ стало изучение генов, регулирующих ионный транспорт, и их метилирования. В исследовании H. Lee и соавторами был выполнен детальный анализ эпигенетических модификаций в промоторном регионе гена *SLC12A2* (кодирующего Na-K-2Cl котранспортер 1 типа), играющего ключевую роль в трансмембранном транспорте ионов [20]. Экспериментальные исследования выявили значительное повышение экспрессии гена *NKCC1* у спонтанно гипертензивных крыс (SHR), что коррелировало с гиперметилированием его промоторной области. Последующие работы подтвердили, что активация данного гена является динамическим процессом, развивающимся в постнатальном периоде параллельно с формированием гипертензивного фенотипа. В исследовании G. Riviere и соавторов на человеческом геноме было продемонстрировано, что метилирование промоторной области гена *ACE* (ангиотензинпревращающего фермента) служит ключевым механизмом регуляции его экспрессии в соматических клетках [22].

В исследовательской работе под руководством Shuqi Mao и соавторов [23] была проанализирована взаимосвязь между гипометилированием гена *TLR2* (Toll-подобного рецептора 2 типа) и развитием АГ. Toll-подобные рецепторы (включая *TLR2*) являются ключевыми регуляторами хронического воспаления. Исследование выявило, что снижение уровня метилирования в промоторной области *TLR2*, особенно в CpG-сайте № 6, достоверно коррелировало с повышенным риском развития АГ [24].

Гладкомышечные клетки (ГМК) сосудистой стенки традиционно рассматриваются как ключевые эффекторы в патогенезе АГ, обладающие способностью модулировать сосудистый тонус в ответ на различные гуморальные и механические стимулы. В исследовании L. Li и соавторов [25] было установлено, что повышение ригидности ГМК сосудистой стенки играет ключевую роль в патогенезе АГ. Современные исследования указывают на ключевую роль фермента *TET2* (Ten-Eleven Translocation 2) в регуляции фенотипической пластичности ГМК сосудов посредством эпигенетического деметилирования ДНК. Ингибирование *TET2* приводит к двум ключевым эффектам: снижению экспрессии сократительных белков (миокардин, *SRF*, *MYH11*) и повышению синтетических маркеров (*KLF4*, *MYH10*), что вызывает релаксацию ГМК. Напротив, повышенная активность *TET2* способствует сократительному фенотипу сосудистых ГМК. *TET2* непосредственно взаимодействует с промоторными регионами генов сократительных белков, осуществляя их активное деметилирование и тем самым регулируя экспрессию.

В исследовании N. Zhou и J. J. Lee [26] было установлено, что активация сигнального пути миокардин / сывороточный фактор ответа (*SRF*) в ГМК сосудов напрямую влияет на жесткость аортальной стенки при гипертензии, подтверждая ключевую роль этого механизма в регуляции АД [22].

Современные исследования все чаще демонстрируют ключевую роль микроРНК в регуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и модуляции уровня АД. МикроРНК представляют собой класс коротких (в среднем 22 нуклеотида) некодирующих РНК, транскрибируемых с геномной ДНК. Ключевая функция микроРНК заключается в осуществлении посттранскрипционного сайленсинга генов посредством механизма РНК-интерференции. Реализация этого механизма приводит либо к деградации матричных РНК (мРНК), либо к ингибированию процесса их трансляции, обеспечивая тем самым точную регуляцию уровня экспрессии генов. Исследовательская группа под руководством L. Li выявила, что дисрегуляция miR-202-3p, контролирующей экспрессию растворимого рецептора sST2 (декай для интерлейкина-33), является значимым фактором патогенеза АГ [27]. В ходе исследования авторы провели количественный анализ экспрессии miR-202-3p в периферической крови, сравнив показатели у пациентов с АГ и здоровых доноров. Результаты продемонстрировали достоверное увеличение уровня данной микроРНК в группе гипертензивных пациентов с коэффициентом изменения 3,58 ($p < 0,001$). В группе здоровых испытуемых была выявлена обратная корреляционная зависимость между концентрацией miR-202-3p и уровнем экспрессии растворимого рецептора sST2. Гипотензивный эффект miR-202-3p, по-видимому, обусловлен комплексным воздействием: во-первых, через подавление sST2 она усиливает противовоспалительный сигналинг IL-33/Th2, а во-вторых, опосредованно модулирует активность TRP-каналов, критически важных для регуляции сосудистого тонуса. Это делает данную микроРНК перспективной мишенью для терапии гипертензии. Выявленная ассоциация изменений уровня miR-202-3p с патогенезом гипертензии, а также их стабильная детекция в крови позволяют рассматривать данную микроРНК в качестве многообещающего биомаркера для раннего выявления и прогнозирования АГ, что открывает новые возможности для превентивной медицины [28, 29].

В отношении эпигенетики и сахарного диабета, были выявлены следующие закономерности. Нарушения углеводного обмена, в особенности сахарный диабет (СД), представляют собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем современности в связи с их глобальной распространенностью. Согласно актуальным данным Международной федерации диабета (IDF, декабрь 2021 г.), глобальная распространенность СД достигла 537 млн случаев, при этом эксперты прогнозируют рост этого показателя до 783 млн к 2045 г. [30]. В Российской Федерации наблюдается устойчивый рост распространённости метаболических нарушений, что особенно ярко проявляется в динамике заболеваемости СД. Традиционно патогенез СД 2 типа (СД2) рассматривался исключительно через призму генетической предрасположенности. Современные исследования пересмотрели традиционные представления о патогенезе СД2. Хотя модифицируемые факторы риска (ожирение и гиподинамия) остаются важными детерминантами, стало очевидным, что эпигенетические механизмы играют не менее значимую роль в развитии заболевания. СД2 часто развивается незаметно: первые выраженные симптомы появляются спустя годы, когда уже формируются необратимые осложнения – ангиопатии и нейропатии. Именно эти поражения приводят к тяжелой инвалидности и преждевременной смерти пациентов наиболее продуктивного возраста (40–65 лет), что делает диабет не только медицинской, но и социально-экономической проблемой [31].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что эпигенетические изменения (метилирование ДНК, модификации гистонов, регуляторные РНК) системно нарушают функцию β -клеток, усиливают воспаление и окислительный стресс, а также ухудшают эндотелиальную функцию – ключевые патогенетические звенья кардиоваскулярных осложнений диабета. При СД2 обнаружено избирательное метилирование генов-кандидатов: TCF7L2 – регулятор функции β -клеток, FTO – контролер энергетического метаболизма, KCNQ1 – модулятор секреции инсулина. Эти изменения носят тканеспецифичный характер и коррелируют с тяжестью метаболических нарушений. Научные исследования выявили значимые эпигенетические изменения в скелетной мускулатуре при СД2: у пациентов наблюдается гиперметилирование гена PPARGC1A, кодирующего ключевой регулятор митохондриального биогенеза PGC-1 α , что сопровождается снижением количества и функциональной активности митохондрий в мышечной ткани. Регулярные интенсивные физические нагрузки индуцируют гипометилирование промоторов генов PGC-1 α , PDK4 и PPAR- δ в скелетных мышцах, что сопровождается значительным увеличением их экспрессии (в 3–8 раз). Эти изменения приводят к улучшению митохондриальной функции и нормализации метаболизма, что объясняет терапевтический эффект тренировок при СД2. Шестимесячный курс физических тренировок вызвал тканеспецифичные эпигенетические изменения в адипоцитах: гипометилирование гена RALBP1 с повышением его экспрессии, подавление HDAC4 через гиперметилирование и модификацию регуляторных элементов NCOR2. Эти сдвиги коррелировали с улучшением метаболических показателей, демонстрируя роль эпигенетической

перестройки в адаптации жировой ткани к нагрузкам. Кроме того, ингибирование генов *Ncad4* и *Ncor2* в адипоцитах приводит к увеличению синтеза липидов в условиях *in vitro*. Полученные данные указывают на наличие тканеспецифических эпигенетических модификаций при СД2, которые, как минимум отчасти, контролируются изменениями в активности определённых участков ДНК [2]. Современные научные данные свидетельствуют о существенном вкладе нарушений метилирования ДНК в развитие атеросклеротических поражений при СД. Проведенные полногеномные исследования выявили глобальное гипометилирование геномной ДНК у пациентов с данной коморбидной патологией. Среди ключевых генов, характеризующихся аномальными профилями метилирования при атеросклерозе на фоне СД2, следует отметить: гены рецепторов эстрогена (*ERα* и *ERβ*), ген внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3*), ген аполипопротеина Е (*ApoE*) и ген рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*). Согласно современным представлениям, метилирование ДНК может являться ключевым механизмом регуляции экспрессии генов, кодирующих белки теплового шока – важные стресс-индуцибельные белки. Белки теплового шока (*HSP*) представляют собой группу молекулярных шаперонов, обеспечивающих корректное сворачивание других белков. Многочисленные исследования [32] указывают на важное участие семейства *HSP70* (~70 кДа) в патогенетических процессах при СД2. Среди ключевых изоформ данного шаперона выделяют конститутивно экспрессируемую *HSC70* и индуцибельную *HSP72*. Исследования демонстрируют, что при СД2 наблюдается дефицит *HSC70*, что может нарушать правильный фолдинг инсулина, приводя к утрате его способности связываться с соответствующим рецептором. Согласно гипотезе, гиперметилирование промоторного участка гена *HSC70* может ингибировать его транскрипционную активность, что в конечном итоге приводит к прекращению синтеза данного белка. Ключевой задачей является идентификация фактора, индуцирующего гиперметилирование промоторной области данного гена, что актуализирует исследование потенциального участия гистоновых модификаций в этом процессе [32]. Сравнительный анализ β-клеток поджелудочной железы у пациентов с диабетом и здоровых лиц выявил эпигенетические модификации приблизительно в 850 генах, при этом экспрессия более 100 генов была существенно нарушена [32]. Исследование панкреатических островков Лангерганса показало вариабельные паттерны метилирования для 17 генов, связанных с предрасположенностью к СД2, среди которых особый интерес представляют *TCF7L2*, *THADA*, *KCNQ1*, *FTO* и *IRS1*.

Обнаружена ассоциация временных параметров рождения с вероятностью развития СД2, при этом между предполагаемыми сезонными факторами риска и клинической манифестацией болезни проходит около полувека. Научный тандем из Новой Зеландии – П. Д. Глюкман и М. А. Хансон – предложил объяснительную модель, известную как «гипотеза несоответствия» [33]. В ее основе лежит представление о прогностической адаптации плода к ожидаемым условиям внешней среды. При совпадении прогнозируемых и реальных условий среды адаптационные механизмы повышают жизнеспособность организма, тогда как их несоответствие приводит к патологической дезадаптации и развитию заболеваний [34]. В случае внутриутробной нутритивной недостаточности у плода активируются компенсаторные метаболические механизмы, направленные на усиленное депонирование энергетических субстратов. При сохранении дефицита питания в постнатальном периоде такие адаптации обеспечивают повышенную выживаемость. Когда постнатальная среда оказывается богаче ресурсами, чем предполагалось внутриутробно, это приводит к диссонансу между запрограммированным «бережливым» метаболизмом и фактическим питанием, что в долгосрочной перспективе проявляется нарушениями углеводного обмена и адипозогенезом [34].

Анализ научных публикаций по эпигенетическим механизмам выявил значительное количество исследований, посвященных бронхиальной астме (БА) – гетерогенному заболеванию, возникающему в результате взаимодействия генетических факторов и средовых воздействий. Эпидемиологические исследования показывают, что БА поражает от 4 до 10 % населения глобально. В Российской Федерации распространенность заболевания среди взрослых варьирует в пределах 2,2–7,0 %, тогда как среди детей достигает 10 %. Патология может дебютировать в любом возрастном периоде: 50 % случаев диагностируется до 10 лет, 30 % – до 40 лет. В детской популяции отмечается выраженная гендерная диспропорция (2 : 1 в пользу мальчиков), которая нивелируется к третьему десятилетию жизни [34].

Масштабное исследование К. Улемаг и соавторов с участием 25 306 близнецов в возрасте 9–12 лет продемонстрировало, что наследственные факторы определяют развитие БА в 82 % случаев [35]. При этом монозиготные близнецы болели астмой чаще, чем дизиготные, что подтверждает весомую роль генетики в патогенезе заболевания. Согласно современным исследованиям, наследственные факторы определяют развитие БА в 60–80 % случаев. Отдельные гены, регулирующие функцию

легких, начинают экспрессироваться уже на этапе внутриутробного развития. В частности, ген ADAM33, связанный с бронхиальной гиперреактивностью и предрасположенностью к астме, проявляет активность в бронхиальных структурах и мезенхимальной ткани уже на 8–10 неделе эмбриогенеза [36–38].

Среди эпигенетических механизмов патогенеза БА наиболее исследованным остается процесс метилирования ДНК. Для его изучения применяют комплекс методических подходов, включая рестрикционный анализ, иммунопреципитацию и гибридизацию на чипах. По итогам многочисленных независимых исследований получены данные о важной роли метилирования ДНК в этиопатогенезе БА. В том числе были получены данные о связи дифференцированного метилирования CpG-участков генов, ассоциированных с продукцией интерлейкина (ИЛ)-4, ИЛ-13, ИЛ-1b, рецептора ИЛ-5, а также миграцией эозинофилов, продукцией IgE (гены ACOT7, SLC25A25), активацией Th2-лимфоцитов и регуляцией Т-клеточного ответа (гены TIGIT, RUNX3) [32]. Эпигенетические модификации ДНК, в частности процессы метилирования, находятся под комплексным влиянием эндогенных (алармины, хемокины, противомикробные пептиды) и экзогенных (аллергены, пыльца, бактерии, вирусы) факторов. Исследования лаборатории APEL продемонстрировали, что твердые частицы из выхлопных газов дизельных двигателей являются значимым экологическим фактором, способным модифицировать паттерны метилирования ДНК. Эксперименты с комбинированным воздействием дизельных выбросов и аллергена (с интервалом 4 недели) выявили существенные изменения в эпигенетическом профиле легочных клеток. Исследование выявило четкую корреляцию между первичным видом воздействия (дизельные частицы или аллерген) и степенью метилирования идентифицированных CpG-сайтов, что свидетельствует о последовательно-зависимом характере эпигенетических модификаций [39].

Научные данные позволяют предположить, что вакцинация может влиять на эпигенетические механизмы, регулирующие риск развития БА. Анализ в рамках лонгитюдного исследования детской когорты (о. Уайт, Великобритания) идентифицировал два локуса с дифференциальным метилированием CpG-динуклеотидов в ключевых генах, участвующих в иммунной регуляции. Уровень метилирования идентифицированных участков коррелировал как с фактом проведения вакцинации, так и со сниженной вероятностью возникновения астматических проявлений [39].

Современные исследования в области фармакоэпигенетики приобретают особую значимость. В работе Z. Wang и соавторов были идентифицированы эпигенетические модификации в двух CpG-островках, ассоциированных с генами IL12B и CORT, проявляющиеся в изменении уровня метилирования [40]. Данные изменения показали достоверную корреляцию с отсутствием обострений заболевания на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами. В исследованиях эпигенетического ответа на системную кортикостероидную терапию было установлено, что профили метилирования определенных генов (включая OTX2 и промоторный регион гена VNN1) могут выступать в качестве прогностических маркеров для выявления педиатрических пациентов с БА, резистентных к лечению системными глюкокортикостероидами [41].

Многочисленные исследования подтверждают, что отягощенный семейный анамнез является одним из наиболее значимых факторов риска развития аллергических заболеваний у детей. Доказано, что аллергический статус беременной женщины модулирует: TLR1, TLR2 и TLR6-опосредованные иммунные пути у плода, экспрессию генов, регулирующих функцию T-reg клеток и баланс цитокинов Th2-типа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13). Помимо материнской атопии, значимыми предикторами развития астмы у ребенка к школьному возрасту выступают ожирение (индекс массы тела 35 и более) и чрезмерная прибавка массы тела во время беременности (25 кг и более). При этом данные факторы не ассоциированы с риском атопического дерматита или аллергического ринита. Материнское ожирение приводит к следующим иммунологическим изменениям у потомства: снижение числа эозинофилов, CD4+ клеток в пуповинной крови, изменение ответа на лиганды Toll-подобных рецепторов и уровень цитокинов [36].

Современные эпидемиологические исследования указывают на возможную корреляцию между пренатальным приемом фолиевой кислоты (стандартно применяемой для профилактики дефектов нервной трубки) и повышенным риском развития атопических заболеваний у потомства. Предполагаемый механизм данной связи заключается в индуцированных фолатами изменениях метилирования ДНК. Ряд исследователей предполагает, что наблюдаемый риск носит кратковременный и транзиторный характер и ассоциирован преимущественно с приемом препаратов фолиевой кислоты на поздних сроках гестации.

Научные данные о влиянии других витаминов (К, D, А, Е) на риск развития БА у потомства остаются противоречивыми и не позволяют сделать однозначных выводов.

Кроме нутритивных факторов, значимое эпигенетическое влияние оказывают:

- алиментарное голодание, индуцирующее изменения паттернов метилирования ДНК;
- загрязнение атмосферного воздуха, способное модифицировать эпигенетические маркеры;
- пренатальная экспозиция фталатами, которая ассоциирована с повышенным риском астмы у потомства через механизм метилирования ДНК;
- психосоциальные стрессоры (развод, потеря работы), переносимые в период беременности, которые опосредуют эпигенетические изменения через активацию глюкокортикоидных рецепторов и последующее ремоделирование эпигенома.

Таким образом, различные пренатальные воздействия способны оказывать долгосрочное влияние на здоровье потомства через эпигенетическое перепрограммирование [34].

Эпигенетические механизмы играют доказанную роль в онкогенезе. Рак – одна из ведущих причин смерти в мире, в 2020 г. зарегистрировано ≈ 10 млн летальных исходов [18]. Ежегодно диагностируется ≈ 400 тыс. новых случаев злокачественных новообразований у детей. Распространенность различных видов рака варьируется в зависимости от страны. Рак шейки матки занимает лидирующую позицию по заболеваемости в 23 государствах. Основные модифицируемые факторы риска онкологических и других неинфекционных патологий включают употребление табака и алкоголя, нездоровое питание, низкий уровень физической активности и загрязнение воздуха. Помимо поведенческих факторов, существенную роль в онкогенезе играют хронические инфекции, особенно в странах с ограниченными ресурсами. Вирусы гепатита В и С и некоторые типы вируса папилломы человека повышают риск развития рака печени и рака шейки матки. ВИЧ-инфекция повышает риск развития рака шейки матки в 6 раз и значительно увеличивает риск развития других видов рака, таких как саркома Капоши [42].

Опухолевое перерождение клеток происходит из-за сбоя в управлении критически важными генами: протоонкогены активируются, а гены-супрессоры опухолей инактивируются. Это приводит к неконтрольному делению клеток, их способности избегать гибели, а также к изменению метаболизма и формированию особой системы кровоснабжения и иннервации в опухоли. Изменение экспрессии генов может быть обусловлено мутациями, эпигенетическими факторами, воздействием вирусов и транспозонов. Ключевыми механизмами канцерогенеза считаются эпигенетические события, вероятность возникновения которых значительно выше [42]. Эпигенетические модификации представляют собой динамически регулируемые изменения, которые, в отличие от генетических мутаций, не изменяют первичную структуру ДНК, но существенно влияют на экспрессионный профиль генов. Роль таких изменений изучена в значительно меньшей степени, однако уже показано взаимодействие эпигенетических и генетических событий, когда одни провоцируют возникновение других в процессе опухолевой инициации и прогрессии. Эпигенетическая регуляция осуществляется через три взаимосвязанных механизма, действующих синергически: изменения в метилировании ДНК; посттрансляционные модификации гистонов и ремоделирование хроматина; не кодирующий белок экспрессия РНК: микро-РНК и малые интерферирующие РНК. Среди всех эпигенетических механизмов наиболее глубоко исследованным является гиперметилирование ДНК, выполняющее критическую роль в регуляции генной экспрессии. Баланс ферментативных систем, регулирующих процессы метилирования ДНК, и координированное взаимодействие ядерных факторов играют фундаментальную роль в поддержании нормальной клеточной физиологии. Совокупное действие этих механизмов модулирует ключевые биологические процессы, в том числе различные аспекты злокачественного роста, включая изменение пролиферации и метаболизма клетки, ангиогенез, иммунное ускользание, метастазирование. Метилирование ДНК является ключевым эпигенетическим механизмом, который участвует в модуляции структуры хроматина, регуляции транскрипции и стабильности генома. У млекопитающих метилирование ДНК выполняет критически важные функции – защищает ДНК от деградации нуклеазой и играет важную роль в регуляции экспрессии гена, что очень существенно для нормального развития и функционирования организма. В человеческом геноме метилирование происходит преимущественно в CpG-динуклеотидах и характеризуется высоким уровнем метилирования ($> 70\%$ всех CpG). Данная модификация преимущественно оказывает транскрипционно-репрессивный эффект и помогает поддерживать «молчание» мобильных генетических элементов, усиливая таким образом стабильность генома. Однако имеются «CpG-островки», которые ассоциируются с генными промоторами и ускользают от метилирования ДНК. В нормальных условиях метилирование ДНК способствует формированию высококонденсированного хроматина путем увеличения ДНК-организующих белков [34].

Многочисленные исследования выявили аномальные паттерны метилирования в генах, контролирующих ключевые клеточные функции, такие как: регуляция клеточного цикла, пролиферация, апоптоз, адгезия, подвижность и репарация ДНК. Примерами генов, метилирование которых характерно для немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ, являются p16, RASSF1A, APC, RARb-2, CDH1, CDH13, DAPK, MGMT, ASC/TMS1, FHIT, hSRBC, TSLC1, DAL-1 и PTEN. Китайскими учеными в ходе исследования эпигенетических изменений при (НМРЛ) были обнаружены следующие ключевые нарушения – гиперметилования промоторов генов CALCA, CDH1, DAPK1, IRX2, TIMP3, PAX6 [43]. Выявленные изменения в указанных генах демонстрировали устойчивую связь с ключевыми характеристиками опухоли, такими как гистологический тип опухоли, стадия заболевания, наличие метастазов, инвазивный рост опухоли и курение. В рамках отдельного исследования был выполнен сравнительный анализ эпигенетических модификаций в следующих генах: APC, CDH1, MGMT, DCC, RASSF1A, AIM в сыворотке крови у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и в контрольной группе (здоровых доноров). В 84 % случаев немелкоклеточного рака легкого было обнаружено метилирование как минимум одного промотора из анализируемой панели генов, при этом ген DCC показал абсолютную чувствительность (100 %) в диагностике данного заболевания [1].

Снижение уровня ДНК-метилования способствует злокачественной трансформации через активацию онкогенных путей и индукцию хромосомной нестабильности, проявляющейся характерными структурными аномалиями. Злокачественно трансформированные клетки при немелкоклеточном раке легкого демонстрируют парадоксальное сочетание локального гиперметилования генов-супрессоров и геномного гипометилования, что создает уникальный эпигенетический ландшафт опухоли [1]. Современная онкология все больше внимания уделяет аномальному метилированию ДНК как движущей силе канцерогенеза. Универсальным маркером злокачественной трансформации служит сочетание геномного гипометилования с локальным гиперметилованием промоторов генов-супрессоров. Эксперименты на лабораторных животных подтвердили канцерогенный потенциал ряда химических соединений, способных индуцировать аномальное метилирование ДНК. Гиперметилование промотора INK4A представляет собой один из наиболее распространенных эпигенетических дефектов, характерных для многих злокачественных новообразований различных локализаций. Для некоторых типов неоплазм гиперметилование является главным механизмом инактивации гена INK4A (60–90 % случаев рака простаты, мочевого пузыря, толстой кишки). Эпигенетические нарушения при канцерогенезе часто носят системный характер, одновременно затрагивая множественные гены, чья совместная инактивация создает благоприятные условия для злокачественной трансформации [1].

МикроРНК, ассоциированные с канцерогенезом, функционируют как ключевые узлы регуляторных сетей, одновременно контролируя экспрессию множества генов, участвующих в опухолевой прогрессии. Так, мишенями для онкогенной микроРНК miR-21, которая усиливает активность во многих типах рака, являются SKI, RAB6A, RAB6C, RHOV, TGFB1, TRFBR2, RASA1, BCL2, PDCD4, TP53, PTEN, ANP32A, SMARCA4, TPM1. Мишенями для онкосупрессорной микроРНК Let-7 являются гены RAS, HMGA2, LIN28, PEBP1. Каждый гистологический тип рака обладает характерным профилем экспрессии микроРНК, что отражает тканеспецифические особенности канцерогенеза и может быть использовано для дифференциальной диагностики. МикроРНК, регулирующие процесс метастазирования (известные как *metastamir*), проявляют противоположные эффекты: одни способствуют диссеминации опухолевых клеток, тогда как другие подавляют метастатический каскад. Обнаружение специфических профилей экспрессии микроРНК, ассоциированных с инициальными стадиями канцерогенеза, предоставляет уникальные возможности для одновременного развития диагностических маркеров и направленных терапевтических вмешательств [44].

В работе исследовательской группы под руководством Де Стропера Л.М.А была валидирована высокоэффективная диагностическая панель, позволяющая с высокой точностью выявлять SCC и HSIL в образцах цервикальных мазков [45]. Современные молекулярные тесты для идентификации высокорисковых HSIL открывают новые возможности для своевременного лечения пациенток группы риска, одновременно предотвращая избыточные медицинские вмешательства у женщин с низкорисковыми поражениями в мировом масштабе. Тщательная валидация эпигенетических маркеров в проспективно собранных образцах цервикальных мазков убедительно подтверждает перспективность создания диагностического теста на основе гиперметилования ДНК для выявления рака шейки матки [46].

В Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, проведено комплексное исследование опухолесупрессорной функции Wnt-ингибитора3, продемонстрировавшее его ключевую роль в контроле прогрессии цервикальных неоплазий. Установлено, что эпигенетическая инактивация ключевого гена-супрессора через гиперметилирование его промотора служит критическим триггером в цепочке событий, ведущих к злокачественной трансформации цервикального эпителия. В рамках нового исследования в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации был проведен комплексный анализ группы опухолесупрессорных генов, участвующих в развитии различных патологических состояний эндометрия. Наблюдается прямая зависимость: чем более выражены признаки клеточной атипии и инвазивного роста в эндометрии, тем значительно повышается степень метилирования промоторных областей генов-супрессоров опухолевого роста. Учитывая исключительную пластичность и чувствительность эндометрия к регуляторным воздействиям, ученые на основании комплексного анализа рассматривают его как идеальную систему для разработки методов эпигенетического перепрограммирования [34].

На протяжении десяти лет коллектив Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проводит масштабные исследования, направленные на раскрытие роли аномального метилирования ДНК в развитии злокачественных новообразований репродуктивных органов у женщин. Если при доброкачественных состояниях молочной железы регистрируются лишь единичные случаи гиперметилирования генов, то при развитии карциномы происходит колоссальный эпигенетический «взрыв» с одновременным поражением десятков генетических локусов. Детальный анализ показывает, что эпигенетическому подавлению подвергаются функционально значимые гены, контролирующие апоптоз, репарацию ДНК и, что наиболее критично, осуществляющие опухолевую супрессию. Озлокачествление, по сути, представляет собой результат каскадной инактивации множества защитных генов, создающих в здоровой клетке мощный антионкогенный барьер. «Как только мы регистрируем метилирование определенных генов, мы можем довольно уверенно прогнозировать развитие злокачественного процесса» [47, с. 312]. Современное понимание эпигенетических механизмов в патогенезе рака молочной железы кардинально трансформирует традиционные представления о роли гена BRCA, расширяя концепцию BRCA-ассоциированного канцерогенеза за счет эпигенетически опосредованных случаев. Клиническая манифестация наследственного рака молочной железы подчиняется принципу “двух ударов”: наследуемая мутация в одном аллеле BRCA должна быть дополнена соматической инактивацией второго аллеля, что объясняет неполную пенетрантность и вариабельный возраст начала заболевания. Оказалось, что почти в половине случаев (30–40 %) инактивация второго BRCA-аллеля осуществляется не через генетические повреждения, а через эпигенетическое молчание гена, что существенно меняет подходы к диагностике и лечению [47].

Современные эпигенетические технологии, основанные на анализе метилирования ДНК, открывают новые возможности для сверхранней диагностики онкологических заболеваний, позволяя выявлять болезнь на этапах, когда традиционные методы еще неэффективны. Метилирование гена может привести к его выключению, что способствует развитию ракового процесса. Обнаружение онкоспецифичных маркеров в биологических жидкостях открывает новые перспективы для ранней диагностики, позволяя своевременно начинать терапию и значительно улучшая показатели полного излечения [14].

Разработка эпигенетических препаратов, способных реактивировать «замолченные» гены-супрессоры и нормализовать функциональное состояние опухолевых клеток, является стратегическим направлением в онкологии, особенно учитывая, что до 70 % случаев лекарственной устойчивости имеют эпигенетическую природу [48].

Способность контролировать эпигенетическую регуляцию генов открывает путь к радикальному расширению человеческих возможностей, включая усиление интеллекта, восстановление органов и существенное увеличение продолжительности здоровой жизни. Эпигенетические исследования демонстрируют, что прекращение курения сопровождается значимым усилением метилирования ДНК, что отражает постепенное восстановление нормальной генной регуляции в ранее поврежденных клетках. Адекватное потребление фолатов во время беременности, согласно современным данным, является ключевым фактором профилактики широкого спектра врожденных патологий, особенно дефектов формирования нервной системы. Коррекция образа жизни, предусматривающая рацион,

богатый фитонутриентами, регулярные умеренные физические нагрузки и проживание в условиях чистого воздуха, является значимым фактором, способным существенно модулировать эпигенетические детерминанты здоровья.

Согласно позиции В. Л. Киселева, эпигенетические подходы формируют наиболее перспективную основу для профилактики онкологических заболеваний, связанных с ожирением, поскольку позволяют воздействовать на глубинные механизмы метаболически обусловленного канцерогенеза [49]. Жировая ткань, являясь значимым фактором опухолевой прогрессии, оказывает влияние во многом через дисрегуляцию адипонектина – многофункционального гормона, играющего центральную роль в контроле метаболического гомеостаза. Опираясь на публикацию корейских коллег в *Nature Communications* [50], В. Л. Киселев представил современную эпигенетическую концепцию развития метаболического синдрома, акцентируя роль изменений метилирования ДНК и модификаций гистонов в нарушении энергетического обмена [48].

В нормальных условиях адипоциты активно синтезируют адипонектин – многофункциональный гормон, играющий центральную роль в регуляции энергетического баланса, липидного обмена, инсулинорезистентности и метаболизма глюкозы. При определенных, еще недостаточно исследованных условиях генетический локус, кодирующий адипонектин, может быть эпигенетически инактивирован через механизм метилирования, что влечет за собой фундаментальную перестройку всего метаболического гомеостаза. Учитывая принципиальную обратимость процессов метилирования, использование ингибиторов ДНК-метилтрансфераз представляет собой стратегически важный подход для реактивации эпигенетически silenced генов и нормализации клеточных функций. Выявленная взаимосвязь между избыточной массой тела и онкологическими заболеваниями приобретает особую клиническую значимость, учитывая, что ожирение увеличивает риск развития многих видов рака через многочисленные патофизиологические механизмы. Исследование генной экспрессии у женщин постменопаузального возраста с повышенным индексом массы тела выявляет характерную гиперэкспрессию генов, относящихся к трем функциональным классам, что объясняет их повышенную предрасположенность к определенным заболеваниям [51]. Это гены, связанные с воспалением, контролем интенсивной пролиферации и эпителиально-мезенхимальным переходом, все они служат маркерами потенциального злокачественного перерождения и одновременно сильно активируют эпигенетические ферменты. Особенно важен здесь интерлейкин-6, который в основном вырабатывается жировыми клетками (адипоцитами) [52]. ИЛ-6 запускает каскад сигналов через янус-киназы, что вызывает фосфорилирование неактивного белка STAT3. Последний подавляет противоопухолевые механизмы микроокружения и, что наиболее важно, провоцирует локальную иммуносупрессию, формируя благоприятные условия для прогрессирования злокачественных клеток [48].

Заключение. На основании анализа литературных источников можно сделать вывод о том, что эпигенетика представляет собой одно из наиболее перспективных направлений современной биологии. В ближайшей перспективе достижения в этой области могут открыть возможности для направленной регуляции генной активности, что потенциально позволит лечить ранее считавшиеся неизлечимыми заболевания. Эпигенетическое наследование бросает вызов традиционной биологической парадигме, согласно которой новые признаки у потомков могут возникать исключительно благодаря случайным мутациям ДНК. Согласно публикации в биотехнологическом бюллетене MIT, эпигенетика входит в топ-10 прорывных технологий, способных кардинально изменить наш мир в ближайшие 10 лет.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Корочкин Л. Что такое эпигенетика // Генетика. 2006. Т. 42, № 9. С. 1156–1164.
2. Романовская Т. В. Эпигенетика. Минск: Белорусский гос. ун-т, 2022. 88 с.
3. Паткин Е. Л., Софронов Г. А. Эпигенетика популяций, экотоксикогенетика и болезни человека. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigenetika-populyatsiy-ekotoksikogenetika-i-bolezni-cheloveka/viewer>.
4. Смирнов В. В., Леонов Г. Е. Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение. URL: <https://www.lvgrach.ru/2016/12/15436615>.
5. Конрад Хэл Уоддингтон (Conrad Hal Waddington). URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Conrad_Hal_Waddington.
6. Филина Ю. В., Габдулхакова А. Г., Арлеевская М. И. Методы анализа метилирования ДНК // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. Т. 8. С. 15–18.
7. Максименко Л. В. Эпигенетика как доказательная база влияния образа жизни на здоровье и болезни // Профилактическая медицина. 2019. Т. 22 (2). С. 115–120. doi: 10.17116/profmed201922021115.
8. Уивер А. К. Г., Червони Н., Шампейн Ф. А., Д'Алессо А. К., Шарма С., Секл Дж. Р., Дымов С., Шиф М., Мини М. Дж. Эпигенетическое программирование материнским поведением // Nature Neuroscience. 2004. Т. 7, № 8. С. 847–854. doi: 10.1038/nn1276.
9. Ширин А. Д., Калетин Г. И., Баранова О. Ю. Эпигенетика в онкогематологии: краткий реферативный обзор // Клиническая онкогематология. 2015. Т. 8 (1). С. 26–30.
10. Иванова Е. Н. Генетическая регуляция социального поведения // Behavioral Genetics Journal. 2020. Vol. 15, no. 2. P. 112–125. doi: 10.1016/j.bgene.2020.04.003.
11. Иванов А. Б. Эпигенетика и переворот в мышлении психологов-практиков. Аутизм, СДВГ, прыгающие гены. Или как природа мстит человеку? Москва: ПостНаука, 2023. URL: <https://postnauka.org/video/12345>.
12. Ванюшин Б. Эпигенетика сегодня и завтра // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2013. Т. 17, № 4/2. С. 805–832.
13. Хейн Х., Ли Н., Феррейра Х. Отличительные метиломы ДНК новорожденных и долгожителей // Proc Natl Acad Sci USA. 2012. Vol. 109. P. 10522–10527.
14. Чандрани А., Энтони С., Хосе Л., Инфекция Mycobacterium Tuberculosis вызывает медикаментозное подавление HDAC1 экспрессии гена IL-12B в макрофагах // Front Cell Infect Microbiol. 2015. Vol. 5. P. 90.
15. Вайнахская Т. Г. Прецизионная кардиология: тонкая грань между надеждой и разочарованием // Медицинские новости. 2016. № 2. С. 9–16. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pretsizionnaya-kardiologiya-tonkaya-gran-mezhdu-nadezhdoy-i-razocharovaniem/viewer>.
16. Людвиг М., Хоффманн Б., Эндлер К., Смолярек Л. Эпигенетическая регуляция питания и физических нагрузок: систематический обзор // Journal of Human Hypertension. 2020. Vol. 34, no. 4. P. 261–268. doi: 10.1038/s41371-019-0256-1.
17. Голованова Н. И., Астратенкова И. В. Полиморфизм генов и профессиональная деятельность как факторы риска развития артериальной гипертензии // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2023. Т. 18 (1). С. 4–11. doi: 10.21638/spbu11.2023.101.
18. Валинлюк В., Цай Х.-Х., Рогстад Д. К., Бурдзи А., Бёрд А., Соверс Л. К. Окислительное повреждение метил-СрG-последовательностей ингибирует связывание метил-СрG-связывающего домена (MBD) белка MeCP2 // Nucleic Acids Research. 2004. Vol. 32, no. 14. P. 4100–4108. doi: 10.1093/nar/gkh739.
19. Кох Н. В., Слепухина А. А., Лифшиц Г. И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакологические подходы // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2015. Vol. 2. P. 4–6.
20. Ли Х., Ким Б. Х., Пак Н.Й., Пак Х.Дж., Пак Дж. Й., Ким С., Бе Й., Ким Дж.В., Ан Й. Х. Дифференциальное метилирование промоторной области гена SLC12A2 в почках спонтанно гипертензивных крыс // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, no. 2. Art. e0117703. doi: 10.1371/journal.pone.0117703.
21. Ривьер Г., Линхард Д., Андриё Т., Виё Д., Фрей Б. М., Фрей Ф. Дж. Эпигенетическая регуляция соматического ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) метилированием ДНК и ацетилизацией гистонов // Journal of Molecular Medicine. 2010. Vol. 88, no. 2. P. 185–194. doi: 10.1007/s00109-010-0653-y.
22. Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26 (S1). С. 4143. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4143.
23. Мао Ш., Лян Ц., Ли Цз., Цзян Х., Ма Л., Чжан Х., Чжан Ю., Чэнь В., Ли Ц., Ван Ю. Гипометилирование гена Toll-подобного рецептора 2 типа ассоциировано с эссенциальной артериальной гипертензией // Hypertension Research. 2020. Vol. 43, no. 3. P. 182–189. doi: 10.1038/s41440-019-0355-y.
24. Конради А. О. Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений // Артериальная гипертензия. 2015. Vol. 21 (6). P. 559–566. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-559-566.
25. Ли Л., Лю В., Ван Х., Чжан С., Чжао Л., Ван С., Чэнь Ш., Ма А., Ван Т., Сюй Ц. Жёсткость гладкомышечных клеток сосудов как механизм повышения ригидности аорты при гипертензии // American

Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2020. Vol. 319, no. 6. P. H1282–H1291. doi: 10.1152/ajpheart.00213.2020.

26. Чжоу Н., Ли Дж.Дж., Штолль С., Ма Б., Винер Р., Ван Ц., Коста К.Д., Цю Х. Ингибирование SRF/миокардина снижает жёсткость аорты, воздействуя на упрочнение гладкомышечных клеток сосудов при гипертензии // *Cardiovascular Research*. 2021. Vol. 117, no. 8. P. 1908–1920. doi: 10.1093/cvr/cvaa225.

27. Ли Л., Чжан Ю., Ван С., Чэнь Ш., Лю В., Сюй Ц., Чжао Л. Дисрегуляция miR-202-3p, нацеленной на растворимый рецептор ST2, способствует сосудистому воспалению и гипертензии // *Journal of Hypertension*. 2022. Vol. 40, no. 8. P. 1565–1576. doi: 10.1097/HJH.0000000000003210.

28. Маркель А. Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент // *Российский кардиологический журнал*. 2017. Т. 10. С. 133–139. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-133-139.

29. Сафроненко А. В. Генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии // *Современные проблемы науки и образования*. 2012. Т. 1. С. 28–34.

30. Атлас диабета IDF = IDF Diabetes Atlas. 10-е изд. 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org> (дата обращения: 06.11.2024).

31. Айтбаев К. А., Мамутова С. К., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Муркамилова Ж. А., Юсупов Ф. А. Сахарный диабет 2 типа: роль эпигенетических модификаций в патофизиологии и перспективы использования эпигенетической терапии // *Бюллетень науки и практики*. 2021. Т. 7, № 5. С. 184–203. doi: 10.33619/2414-2948/66/17.

32. Барановский Р. В., Абакумец В. Ю., Богданова Н. В., Буланова К. Я. Роль эпигенетической регуляции в сахарном диабете. URL: <https://elib.bsu.by/bitstream/123456789/251349/1/17-20.pdf>.

33. Глюкман П., Хансон М. Нерасторжимая связь: как условия развития определяют состояние здоровья и продолжительность жизни. Москва: Дело, 2020. 400 с.

34. Ржешеский А., Вайсерман А. Эпигенетика: гены и кое-что сверху // *Популярная механика*. 2015. № 2.

35. Улемар В., Магнуссон П. К. Е., Лундхольм К., Алмквист К. Наследуемость и подтверждение генетических ассоциативных исследований бронхиальной астмы у детей на близнецовой модели // *Allergy*. 2016. Vol. 71, no. 2. P. 230–238. doi: 10.1111/all.12783.

36. Ненартович И. А. Эпигенетика бронхиальной астмы: обзор литературы // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2017. Т. 16, № 2. С. 7–14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigenetika-bronhialnoy-astmy-obzor-literatury/viewer>.

37. Ван А. Л., Грузиева О., Цю В., Кебеде Мерид С., Селедон Х. К., Раби Б.А., Содерхалл К., ДеМео Д. Л., Вайс С. Т., Мелен Е., Тантисира К. Г. Метилирование ДНК ассоциировано с ответом на терапию ингаляционными кортикостероидами у детей с персистирующей бронхиальной астмой // *Clinical & Experimental Allergy*. 2019. Vol. 49, no. 9. P. 1225–1234. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13447>.

38. Сяо К., Биаджини Майерс Дж. М., Джи Х., Мец К., Мартин Л. Дж., Линдси М., Хэ Х., Пауэрс Р., Улм А., Руфф Б., Эриксен М. Б., Соминени Х. К., Симмонс Дж., Стрейт Р. Т., Керксмар К. М., Хурана Херши Г. К. Экспрессия и метилирование гена Vanin-1 позволяют дифференцировать ответ на терапию кортикостероидами у детей с бронхиальной астмой // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 136, no. 4. P. 923–931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.045>.

39. Шикеева А. А., Кекеева Т. В., Завалишина Л. Э., Андреева Ю. Ю., Франк Г. А. Эпигенетические изменения при немелкоклеточном раке легкого. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2013/5/downloads/ru/032305-218X201353>.

40. Ван Ц., Ли С., Лян Х., Ло В., Люй Л., Гао Ш., Лу Ц., Ван М., Чжан С., Ма С., Пэн С., У В., Чэнь Ж., Ин С., Шэнь Х. Метилирование ДНК в генах IL12B и CORT ассоциировано с исходом терапии ингаляционными кортикостероидами при бронхиальной астме // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019. Vol. 144, no. 6. P. 1732–1735.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.023.

41. Джанджанам В. Д., Мукерджи Н., Локкетт Г. А., Резван Ф. И., Курукуларатчи Р., Митчелл Ф., Чжан Х., Аршад Х., Холлоуэй Дж. В., Кармаус В. Вакцинация против столбняка ассоциирована с изменениями в метилировании ДНК и снижает риск развития астмы в подростковом возрасте // *Vaccine*. 2016. Vol. 34, no. 51. P. 6493–6501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.068>.

42. Мустафин Р. Н., Хуснутдинова Э. К. Эпигенетика канцерогенеза // *Креативная хирургия и онкология*. 2017. Vol. 7 (3). P. 60–67. doi: 10.24060/2076-3093-2017-7-3-60-67.

43. Чжан Ю., Ван Ж., Сун Х., Хуан Г., И Ц., Чжэн Ю., Ван Ц., Чэнь Л. Метилирование нескольких генов как кандидат в биомаркеры немелкоклеточного рака легкого // *Cancer Letters*. 2011. Vol. 303, no. 1. P. 21–28. doi: 10.1016/j.canlet.2010.12.011.

44. Факлер М. Дж., Плейс М., Ли Ю. Открытие и техническая валидация высокоэффективных метилированных ДНК-маркеров для выявления поражений шейки матки с риском злокачественного прогрессирования в странах с низким и средним уровнем дохода // *Clin Epigenet*. 2024. Vol. 16, no. 56. doi: 10.1186/s13148-024-01669-z.

45. Де Стропер Л. М. А., Беркхоф Й., Стенберген Р. Д. М., Лиссенберг-Витте Б. И., Снейдерс П. Дж. Ф., Мейер К. Дж. Л. М., Хидеман Д. А. М. Валидация теста на метилирование ДНК FAM19A4/miR124-2

для выявления цервикального (пред)рака в образцах для самотестирования у HPV-позитивных женщин // *Gynecologic Oncology*. 2016. Vol. 141, no. 2. P. 341–347. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.012.

46. Чадов Б. Новый этап в развитии генетики и термин «Эпигенетика» // *Генетика*. 2006. Т. 42, № 9. С. 1261–1275.

47. Киселев В. И. Эпигенетика открывает колоссальные терапевтические и диагностические возможности // *Национальная онкологическая программа 2030*. 2022. № 1.

48. Гарсиа-Мартинес Л., Чжан Ю., Наката Ю., Чан Х.-Л. Эпигенетические механизмы терапии и резистентности рака молочной железы // *Природные коммуникации*. 2021. Vol. 12 (1). P. 1786. URL: <https://www.researchgate.net/publication/350195254>.

49. Киселёв В. Л., Киселёва Л. М., Воробьева Н. С., Колесникова И. С., Шашкова О. В., Журавлева Т. А. Эпигенетическая регуляция при ассоциированном с ожирением канцерогенезе: мост между метаболизмом и раком // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022. Т. 26, № 8. С. 751–764. doi: 10.18699/VJGB-22-90.

50. Ли Я., Чэнь Х., Лю С., Чжан Ц., Ван Ц., Ли Чж., Сунь Я. Анализ единичных клеток раскрывает роль микроокружения опухоли в истощении и дисфункции Т-клеток при раке поджелудочной железы // *Nature Communications*. 2022. Vol. 13 (1). P. 4072. doi: 10.1038/s41467-022-31770-x.

51. Хен Ю. Д., Ван Ц., Ахерн Т. У., Браун С. Б., Молекулярные механизмы, связывающие высокий индекс массы тела с этиологией рака молочной железы в постменопаузальной опухоли молочной железы и прилегающих к опухоли тканях // *Исследования и лечение рака молочной железы*. 2019. Т. 173 (3). URL: <https://www.researchgate.net/publication/328674988>.

52. Гьямфи Д., Эом М., Ку Д. С., Чой Д., Многогранная роль интерлейкина-6 во взаимодействии адипоцитов и клеток рака молочной железы // *Трансляционная онкология*. 2018. Т. 11 (2). С. 275–285. URL: <https://www.researchgate.net/publication/323015588>.

References

1. Korochkin L. What is Epigenetics. *Genetics*. 2006; 42 (9): 1156–1164 (In Russ.).
2. Romanovskaya T. V. Epigenetics. Minsk: Belarusian State University; 2022: 88 p. (In Russ.).
3. Patkin E. L., Sofronov G. A. Epigenetics of Populations, Ecotoxicogenetics, and Human Diseases. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigenetika-populyatsiy-ekotoksikogenetika-i-bolezni-cheloveka/viewer> (In Russ.).
4. Smirnov V. V., Leonov. G. E. Epigenetics: Theoretical Aspects and Practical Significance. URL: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436615> (In Russ.).
5. Conrad Hal Waddington. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Conrad_Hal_Waddington.
6. Filina Yu. V., Gabdulhakova A. G., Arleevskaya M. I. Methods of DNA methylation analysis. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012; 8: 15–18 (In Russ.).
7. Maksimenko L. V. Epigenetics as an evidence base for the influence of lifestyle on health and disease. *Preventive medicine*. 2019; 22 (2): 115–120. doi: 10.17116/profmed201922021115 (In Russ.).
8. Weaver A. K. G., Cervoni N., Champagne F. A., D'Alessio A. K., Sharma S., Seckle J. R., Dymov S., Schiff M., Meaney M. J. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*. 2004; 7 (8): 847–854. doi: 10.1038/nn1276.
9. Shirin A. D., Kaletin G. I., Baranova O. Yu. Epigenetics in oncohematology: a brief abstract review. *Clinical oncohematology*. 2015; 8 (1): 26–30 (In Russ.).
10. Ivanova E. N. Genetic regulation of social behavior. *Behavioral Genetics Journal*. 2020; 15 (2): 112–125. doi: 10.1016/j.bgene.2020.04.003 (In Russ.).
11. Ivanov A. B. Epigenetics and a Revolution in the Thinking of Practical Psychologists. Autism, ADHD, Jumping Genes. Or How Nature Takes Revenge on Man? Moscow: PostNauka, 2023. URL: <https://postnauka.org/video/12345> (In Russ.).
12. Vanyushin B. Epigenetics Today and Tomorrow. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2013; 17 (4/2): 805–832 (In Russ.).
13. Hein H., Li N., Ferreira H. Distinctive DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 10522–10527.
14. Chandran A., Anthony S., Jose L., Mycobacterium Tuberculosis infection induces drug-induced HDAC1 suppression of IL-12B gene expression in macrophages. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015; 5: 90.
15. Vainakhskaya T. G. Precision cardiology: a fine line between hope and disappointment. *Medical news*. 2016; 2: 9–16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pretsizionnaya-kardiologiya-tonkaya-gran-mezhdu-nadezhdoy-i-razocharovaniem/viewer>.
16. Ludwig M., Hoffmann B., Endler K., Smolarek L. Epigenetic regulation of nutrition and exercise: a systematic review. *Journal of Human Hypertension*. 2020; 34 (4): 261–268. doi: 10.1038/s41371-019-0256-1.
17. Golovanova N. I., Astratenkova I. V. Gene polymorphism and professional activity as risk factors for the development of arterial hypertension. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2023; 18 (1): 4–11. doi: 10.21638/spbu11.2023.101 (In Russ.).
18. Valinlyuk V., Tsai H.-H., Rogstad D.K., Burdzi A., Bird A., Sowers L.K. Oxidative damage to methyl-CpG sequences inhibits binding of the methyl-CpG-binding domain (MBD) of MeCP2. *Nucleic Acids Research*. 2004; 32 (14): 4100–4108. doi: 10.1093/nar/gkh739 (In Russ.).

19. Kokh N. V., Slepukhina A. A., Lifshitz G. I. Arterial hypertension: molecular genetic and pharmacological approaches. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2015; 2: 4–6.
20. Lee H., Kim B. H., Park N. Y., Park H. J., Park J. Y., Kim S., Bae Y., Kim J. W., Ahn Y. H. Differential methylation of the promoter region of the SLC12A2 gene in the kidneys of spontaneously hypertensive rats. *PLoS ONE*. 2015; 10 (2): art. e0117703. doi: 10.1371/journal.pone.0117703.
21. Riviere G., Linhard D., Andrieu T., Vieux D., Frey B. M., Frey F. J. Epigenetic regulation of somatic angiotensin-converting enzyme (ACE) by DNA methylation and histone acetylation. *Journal of Molecular Medicine*. 2010; 88 (2): 185–194. doi: 10.1007/s00109-010-0653-y.
22. Elkina A. Yu., Akimova N. S., Schwartz Yu. G. Polymorphic variants of the genes of angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, and the gene of the type 1 receptor to angiotensin-II as genetic predictors of the development of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (S1): 4143. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4143 (In Russ.).
23. Mao Sh., Liang Q., Li Z., Jiang H., Ma L., Zhang H., Zhang Y., Chen W., Li Q., Wang Y. Hypomethylation of the Toll-like receptor type 2 gene is associated with essential arterial hypertension. *Hypertension Research*. 2020. Vol. 43, no. 3. P. 182–189. doi: 10.1038/s41440-019-0355-y.
24. Konradi A. O. Epigenetic mechanisms in the development and progression of arterial hypertension and its complications. *Arterial hypertension*. 2015; 21 (6): 559–566. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-559-566.
25. Li L., Liu W., Wang H., Zhang S., Zhao L., Wang S., Chen Sh., Ma A., Wang T., Xu Q. Vascular smooth muscle stiffness as a mechanism for increased aortic stiffness in hypertension. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2020; 319 (6): H1282–H1291. doi: 10.1152/ajpheart.00213.2020.
26. Zhou N., Li J. J., Stoll S., Ma B., Wiener R., Wang Q., Costa K.D., Qiu H. SRF/myocardin inhibition attenuates aortic stiffness by targeting vascular smooth muscle cell strengthening in hypertension. *Cardiovascular Research*. 2021; 117 (8): 1908–1920. doi: 10.1093/cvr/cvaa225.
27. Li L., Zhang Y., Wang S., Chen Sh., Liu W., Xu Q., Zhao L. Dysregulation of miR-202-3p targeting soluble ST2 promotes vascular inflammation and hypertension. *Journal of Hypertension*. 2022; 40 (8): 1565–1576. doi: 10.1097/HJH.00000000000003210.
28. Markel A. L. Hypertension: Genetics, Clinical Features, Experiment. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 10: 133–139. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-133-139.
29. Safronenko A. V. Genealogical and Molecular Genetic Aspects of Arterial Hypertension. *Modern Problems of Science and Education*. 2012; 1: 28–34 (In Russ.).
30. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org> (accessed: 06.11.2024).
31. Aitbaev K. A., Mamutova S. K., Murkamilov I. T., Fomin V. V., Kudaibergenova I. O., Murkamilova Zh. A., Yusupov F. A. Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Epigenetic Modifications in Pathophysiology and Prospects for the Use of Epigenetic Therapy. *Bulletin of Science and Practice*. 2021; 7 (5): 184–203. doi: 10.33619/2414-2948/66/17.
32. Baranovsky R. V., Abakumets V. Yu., Bogdanova N. V., Bulanova K. Ya. The Role of Epigenetic Regulation in Diabetes Mellitus. Available at: <https://elib.bsu.by/bitstream/123456789/251349/1/17-20.pdf> (In Russ.).
33. Gluckman P., Hanson M. An Inseparable Link: How Developmental Conditions Determine Health and Life Expectancy. Moscow: Delo; 2020: 400 p. (In Russ.).
34. Rzheshesky A., Vaiserman A. Epigenetics: Genes and Something Above. *Popular Mechanics*. 2015; 2 (In Russ.).
35. Ulema V., Magnusson P. K. E., Lundholm K., Almqvist K. Heritability and confirmation of genetic association studies of bronchial asthma in children in a twin model // *Allergy*. 2016. Vol. 71, no. 2. P. 230–238. doi: 10.1111/all.12783.
36. Nenartovich I. A. Epigenetics of bronchial asthma: a literature review. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2017; 16 (2) 7–14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigenetika-bronhialnoy-astmy-obzor-literatury/viewer> (In Russ.).
37. Wang A. L., Gruziova O., Qiu W., Kebede Merid S., Celedon H. K., Rabie B. A., Soderhall K., DeMeo D. L., Weiss S. T., Melen E., Tantisira K. G. DNA methylation is associated with the response to inhaled corticosteroid therapy in children with persistent asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2019; 49 (9): 1225–1234. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13447>.
38. Xiao Q., Biajini Myers J. M., Ji H., Metz K., Martin L. J., Lindsay M., He H., Powers R., Ulm A., Ruff B., Eriksen M. B., Somineni H. K., Simmons J., Streit R. T., Kerksmar K. M., Khurana Hershey G. K. Vanin-1 expression and methylation differentially response to corticosteroid therapy in children with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 136 (4): 923–931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.045>.
39. Shikeyeva A. A., Kekeeva T. V., Zavalishina L. E., Andreeva Yu. Yu., Frank G. A. Epigenetic changes in non-small cell lung cancer. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-agertsena/2013/5/downloads/ru/032305-218X201353>.
40. Wang Q., Li S., Liang H., Luo W., Lu L., Gao Sh., Lu Q., Wang M., Zhang S., Ma S., Peng S., Wu W., Chen J., Ying S., Shen H. DNA methylation in the IL12B and CORT genes is associated with the outcome of inhaled corticosteroid therapy in bronchial asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 144 (6): 1732–1735.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.023.

41. Janjanam V. D., Mukherjee N., Lockett G. A., Rezwan F. I., Kurukularachi R., Mitchell F., Zhang H., Arshad H., Holloway J. W., Karmaus V. Tetanus vaccination is associated with changes in DNA methylation and reduces the risk of asthma development in adolescence. *Vaccine*. 2016; 34 (51): 6493–6501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.068>.
42. Mustafin R. N., Khusnutdinova E. K. Epigenetics of carcinogenesis. *Creative surgery and oncology*. 2017; 7 (3): 60–67. doi: 10.24060/2076-3093-2017-7-3-60-67 (In Russ.).
43. Zhang Y., Wang J., Sun H., Huang G., Yi Q., Zheng Y., Wang Q., Chen L. Methylation of multiple genes as candidate biomarkers for non-small cell lung cancer. *Cancer Letters*. 2011; 303 (1): 21–28. doi: 10.1016/j.canlet.2010.12.011.
44. Fackler M. J., Place M., Li Y. Discovery and technical validation of high-throughput methylation DNA markers for identifying cervical lesions at risk for malignant progression in low- and middle-income countries. *Clin Epigenet*. 2024; 16 (56). doi: 10.1186/s13148-024-01669-z.
45. De Strooper L. M. A., Berkhof J., Steenbergen R. D. M., Lissenberg-Witte B. I., Snijders P. J. F., Meyer K. J. L. M., Heedeman D. A. M. Validation of the FAM19A4/miR124-2 DNA methylation test for the detection of cervical (pre)cancer in self-testing samples from HPV-positive women. *Gynecologic Oncology*. 2016; 141 (2): 341–347. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.012.
46. Chadov B. A new stage in the development of genetics and the term “Epigenetics”. *Genetics*. 2006; 42 (9): 1261–1275 (In Russ.).
47. Kiselev V. I. Epigenetics Opens Up Enormous Therapeutic and Diagnostic Possibilities. *National Oncology Program 2030*. 2022; 1 (In Russ.).
48. Garcia-Martinez L., Zhang Y., Nakata Y., Chan H.-L. Epigenetic Mechanisms of Breast Cancer Therapy and Resistance. *Nature Communications*. 2021; 12 (1): 1786. URL: <https://www.researchgate.net/publication/350195254>.
49. Kiselev V. L., Kiseleva L. M., Vorobyeva N. S., Kolesnikova I. S., Shashkova O. V., Zhuravleva T. A. Epigenetic regulation in obesity-associated carcinogenesis: A bridge between metabolism and cancer. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022; 26 (8): 751–764. doi: 10.18699/VJGB-22-90 (In Russ.).
50. Li Ya., Chen H., Liu S., Zhang Q., Wang Q., Li Z., Sun Ya. Single-cell analysis reveals the role of the tumor microenvironment in T cell exhaustion and dysfunction in pancreatic cancer. *Nature Communications*. 2022; 13 (1): 4072. doi: 10.1038/s41467-022-31770-x.
51. Hyun Y. D., Wang C., Ahearn T. W., Brown S. B., Molecular mechanisms linking high body mass index to breast cancer etiology in postmenopausal breast tumor and adjacent tissues. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019; 173 (3). URL: <https://www.researchgate.net/publication/328674988>.
52. Gyamfi D., Eom M., Ku D. S., Choi D., Multifaceted role of interleukin-6 in the interaction of adipocytes and breast cancer cells. *Translational Oncology*. 2018; 11 (2): 275–285. URL: <https://www.researchgate.net/publication/323015588>.

Информация об авторах

Т. В. Чивиргина, ассистент кафедры кардиологии факультета постдипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0005-1113-0294, e-mail: tanushka1096@mail.ru;

Е. Н. Чернышева, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиологии факультета постдипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-8884-1178, e-mail: Lena.chernysheva@inbox.ru;

А. А. Воробьева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-3962-3662, e-mail: Annavorobieva74@yandex.ru;

М. Р. Магомедова, лаборант кафедры кардиологии ФПО, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0008-3501-6738, e-mail: maisamagomedova.96@mail.ru;

К. В. Державин, врач – рентгенэндоваскулярный хирург, Александрo-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0004-9283-0577, e-mail: kostikder.b3@mail.ru.

Information about the authors

T. V. Chivirgina, Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0005-1113-0294, e-mail: tanushka1096@mail.ru;

E. N. Chernysheva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-8884-1178, e-mail: Lena.chernysheva@inbox.ru;

A. A. Vorobyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-3962-3662, e-mail: Annavorobieva74@yandex.ru;

M. R. Magomedova, Laboratory Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0008-3501-6738, e-mail: maisa.magomedova.96@mail.ru;

K. V. Derzhavin, Endovascular Surgeon, Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0004-9283-0577, e-mail: kostikder.b3@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 22.04.2025; одобрена после рецензирования 05.05.2025; принята к публикации 28.11.2025.

The article was submitted 22.04.2025; approved after reviewing 05.05.2025; accepted for publication 28.11.2025.