

41. Schneider C., Gebhardt L., Arndt S., Karrer S., Zimmermann J. L. [et al.]. Acidification is an essential process of cold atmospheric plasma and promotes the anti-cancer effect on malignant melanoma cells. *Cancers*. 2019;11(5):671. <https://doi.org/10.3390/cancers11050671>
42. Wang Y., Mang X., Li X., Cai Z., Tan F. Cold atmospheric plasma induces apoptosis in human colon and lung cancer cells through modulating mitochondrial pathway. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2022;10:915785. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.915785>
43. Haralambiev L., Wien L., Gelbrich N., Lange J., Bakir S. [et al.]. Cold atmospheric plasma inhibits the growth of osteosarcoma cells by inducing apoptosis, independent of the device used. *Oncol. Lett.* 2019;19(1):283-290. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11115>
44. Hirst A. M., Simms M. S., Mann V. M., Maitland N. J., O'Connell D., Frame F. M. Low-temperature plasma treatment induces DNA damage leading to necrotic cell death in primary prostate epithelial cells. *Br. J. Cancer*. 2015;112(9):1536-1545. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.113>
45. Weiss M., Gumbel D., Hanschmann E. M., Mandelkowitz R., Gelbrich N. [et al.]. Cold atmospheric plasma treatment induces anti-proliferative effects in prostate cancer cells by redox and apoptotic signaling pathways. *PLoS One*. 2015;10(7):0130350. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130350>

Поступила 07.05.2024

### Сведения об авторах:

Воробьев Кирилл Павлович, аспирант кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики; тел.: +79233021714; e-mail: kirill72@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-9237-2086>

Зиннурова Алина Борисовна, лаборант-исследователь кафедры; тел.: +79234478742; e-mail: lina.zinnurova@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0006-1126-5890>

Бакина Ольга Владимировна, доктор технических наук, доцент, доцент кафедры; тел.: +73822492619; e-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8650-6939>

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой; тел.: +79131183188; e-mail: spirinalvl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

Жаворонков Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры; тел.: +79138065731; e-mail: zhavoronok.tv@ssmu.ru

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616-056.52-092:577.2:575(048.8)

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19081>

ISSN – 2073-8137

## Генетика и эпигенетика ожирения – порочные круги патогенеза и возможности для коррекции

Г. А. Афанасьева<sup>1</sup>, Г. В. Гафурова<sup>1</sup>, Е. Е. Щетинина<sup>2</sup>, С. В. Сирак<sup>2</sup>, Е. В. Щетинин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

<sup>3</sup> Краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь, Российская Федерация

## Obesity genetics and epigenetics – vicious circles of pathogenesis and potential correction

Afanaseva G. A.<sup>1</sup>, Gafurova G. V.<sup>1</sup>, Shchetinina E. E.<sup>2</sup>, Sirak S. V.<sup>2</sup>, Shchetinin E. V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University, Russian Federation

<sup>3</sup> Regional Clinical Oncological Center, Stavropol, Russian Federation

В обзоре обобщена актуальная информация о роли генетических и эпигенетических маркеров в формировании и предрасположенности к развитию избыточной массы тела и осложнений ожирения. Наряду с индивидуальным генетическим профилем, эпигенетические модификации ДНК пациентов, вызванные действием факторов окружающей среды (отсутствие физической активности, чрезмерное потребление калорий, хронический стресс и др.), рассматриваются как существенные условия для формирования порочных кругов патогенеза. Набор избыточной массы тела запускает новые эпигенетические модификации, которые, в свою очередь, провоцируют появление тяжелых осложнений и хронических патологических процессов (инсулинорезистентность, сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, опухолевая трансформация и др.), существенно осложняющих прогноз пациентов. С другой стороны, понимание механизмов изменений эпигенома открывает новые пути профилактики и лечения ожирения и

его последствий, поскольку описаны варианты обратимости эпигенетических модификаций при изменении образа жизни, питания и использовании некоторых групп лекарственных препаратов. Эпигенетические исследования позволяют реализовать принципы персонализированной медицины, достоверно определять индивидуальную предрасположенность пациентов к ожирению и прогнозы для возможности коррекции.

*Ключевые слова:* ожирение, эпигенетика, метилирование ДНК, ацетилирование гистонов, диета, голодание

This review is a summary of the currently available knowledge concerning the role that genetic and epigenetic markers play in the development – as well as in the predisposition to such development – of overweight and complications associated with obesity. Along with the individual genetic profile, the patient's DNA epigenetic modifications caused by environmental factors (lack of physical activity, excessive intake of calories, chronic stress, etc.) are viewed as essential conditions standing behind the development of the pathogenesis vicious circles. Overweight triggers new epigenetic modifications, which, in turn, provoke the appearance of severe complications and chronic pathological processes (insulin resistance, diabetes mellitus, cardiovascular issues, tumor transformation, etc.), all of these complicating seriously the prognosis for the patient. On the other hand, understanding the mechanisms of the epigenome change will open up new ways for preventing and treating obesity as well as its consequences, since there are options described, which are related to the reversibility of epigenetic modifications associated with the change in the lifestyle, nutrition pattern, as well as in using certain groups of drugs. Epigenetic studies allow implementing the principles of personalized medicine, as well as they set the ground for reliable identification of the patient's individual predisposition to obesity, and for designing forecasts in terms of possible correction.

*Keywords:* obesity, epigenetics, DNA methylation, histone acetylation, diet, fasting

**Для цитирования:** Афанасьева Г. А., Гафурова Г. В., Щетинина Е. Е., Сирак С. В., Щетинин Е. В. Генетика и эпигенетика ожирения – порочные круги патогенеза и возможности для коррекции. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(4):362-367. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19081>

**For citation:** Afanaseva G. A., Gafurova G. V., Shchetinina E. E., Sirak S. V., Shchetinin E. V. Obesity genetics and epigenetics – vicious circles of pathogenesis and potential correction. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(4):362-367. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19081> (In Russ.)

ИГ – интервальное голодание  
CpG – цитозин и гуанин, разделенные фосфатом, связывающим в ДНК эти два нуклеотида  
DNMTi – ингибитор ДНК-метилтрансферазы

HAT – гистонацетилтрансфераза  
HDACi – ингибитор деацетилазы гистонов  
NAD – никотинамиддинуклеотид

**По данным 3663 популяционных исследований с участием 222 миллионов участников из 190 стран установлено, что совокупное бремя недостаточного веса и ожирения за 30 лет увеличилось в большинстве стран, что обусловлено ростом ожирения, в то время как недостаточный вес и худоба остаются распространенными только в Южной Азии и некоторых частях Африки [1].**

Наблюдения, проведенные в рамках семейных исследований и исследований близнецов, показали, что около 40–70 % вариаций ожирения у людей обусловлены генетическими факторами [2, 3]. Вместе с тем все возможные фенотипы ожирения, а также темпы роста и распространенности избыточной массы тела не могут быть объяснены только генетикой. Влияние окружающей среды на организм начиная с внутриутробного периода обеспечивает эпигенетическое перепрограммирование, что может предложить логическое объяснение растущей распространенности ожирения за последние несколько десятилетий при неизменности генома [4, 5].

Эпигенетические исследования показали, что наследуемые регуляторные изменения в экспрессии генов не требуют изменений в последовательности нуклеотидов [6]. Эпигеном включает метилирование ДНК, модификации гистонов, ремоделирование хроматина и модуляции некодирующей РНК [7].

Эпигенетические изменения, опосредованные внешними факторами, предрасполагают к ожирению, а вызванные ожирением – могут далее влиять на генетическую экспрессию, создавая порочный круг патогенеза. Показано, что метилирование ДНК связано как с возникновением, так и с прогрессированием ожирения. Например, гиперметилирование промото-

ра гена лептина, который подавляет чувство голода, может привести к снижению экспрессии его синтеза жировыми клетками и энтероцитами в тонкой кишке, что приводит к увеличению аппетита и набору веса [8]. С другой стороны, нарушение баланса эпигенетической регуляции у людей с ожирением приводит к метаболическим нарушениям, инсулинорезистентности и системному воспалению, что также обеспечивает влияние на эпигенетические модификации, создавая порочный круг, поддерживающий ожирение [9]. В частности, подтверждено, что степень метилирования 49 сайтов CpGs связана с окружностью талии [10], а 187 сайтов CpG – с индексом массы тела. Важно, что глубокий анализ генетической ассоциации во временном аспекте свидетельствует о результате метилирования вследствие ожирения, а не наоборот [11].

Ацетилирование гистонов также включается в механизмы порочных кругов патогенеза ожирения через дифференцировку адипоцитов, модуляцию их фенотипа [12], гиперхолестеринемии с нарушениями функции печени, изменения чувствительности к инсулину, толерантности к глюкозе [13], а также изменения состава микробиоты кишечника [14].

На экспериментальных моделях (мыши с ожирением) показано, что микроРНК вмешиваются в патогенез ожирения либо через модуляцию центрального регуляции метаболизма, обеспечивая развитие функциональных нарушений нейронов гипоталамуса [15, 16], либо через модуляцию периферического метаболизма адипоцитов, чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе [17, 18]. У людей длинные некодирующие РНК регулируют адипогенез и стимулируют дифференцировку адипоцитов, что делает их мишенью для лечения ожирения [19–21].

Важным аспектом новых стратегий борьбы с ожирением следует признать обратимый характер эпигенетических модификаций, что свидетельствует о возможности вмешиваться в механизмы формирования порочных кругов патогенеза ожирения. В частности, как краткосрочная, так и долговременная потеря веса снижает экспрессию семи генов за счет модуляции метилирования ДНК [22]. При этом именно индивидуальный профиль метилирования ДНК может предсказывать как интенсивность потери массы тела при изменении образа жизни пациента [23], так и набор веса при увеличении калорийности диеты [24]. Важно, что обратимый характер касается и других форм эпигенетических модификаций, что показывает перспективы вмешательства в эпигеном и для формирования новых терапевтических стратегий при ожирении [9], и для предсказаний будущих рисков развития осложнений или эффективности лечения этих осложнений и самого ожирения [11].

*Возможности для коррекции эпигенома.* Все больше доказательств подтверждают, что модифицируемые и немодифицируемые негенетические факторы риска (старение, диета, физические нагрузки и др.) могут влиять на эпигенетику при метаболических заболеваниях. Рацион многих людей, страдающих ожирением и диабетом, содержит различные компоненты, которые могут влиять на эпигеном и, следовательно, на патогенез заболевания. В частности, метионин из пищи обеспечивает нас донорами метила, например S-аденозилметионина, участвующими в цикле метионина и через различные ферментативные системы контролирующими процессы метилирования ДНК и гистонов [25, 26]. Потребление насыщенных жирных кислот, в частности пальмитата, наряду с метилированием CpG-сайтов изменяет ацетилирование гистонов в клональных  $\beta$ -клетках, повышая активность гистонацетилтрансферазы (НАТ) [27, 28]. Примечательно, что интенсивность метилирования ДНК 4875 CpG-сайтов в образцах крови подростков и в жировой ткани пациентов с ожирением зависит от диеты, содержащей насыщенные или полиненасыщенные жирные кислоты [24]. Даже 5-дневная диета с высоким содержанием жиров, имитирующая диету, наблюдаемую у многих людей с ожирением, изменяла как экспрессию генов, так и интенсивность метилирования в жировой ткани человека [29, 30]. Важно отметить, что легче вызвать изменения метилирования путем перекармливания, чем обратить их вспять с помощью последующей коррекции диеты.

Показано, что средиземноморская диета, богатая ненасыщенными жирными кислотами с большим количеством цельнозерновых продуктов, фруктов, овощей, бобовых, полифенолами с высокими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, влияет на метаболизм организма и риск развития кардиоваскулярных проблем [31]. Комплекс питательных веществ такой диеты реализует свои эффекты в отношении ожирения и профилактики его осложнений, среди прочего, через процессы метилирования ДНК и ацетилирование/деацетилирование гистонов [32, 33]. Средиземноморская диета и эпигеном взаимодействуют даже внутриутробно, поскольку приверженность диете во время беременности обеспечивает низкий риск преждевременных родов и лучший кардиометаболический профиль потомства, что обеспечивается, в том числе, уровнем метилирования ДНК [34].

Исследования на животных показали, что фолиевая кислота даже на фоне диеты с высоким содержанием жиров изменяет степень метилирования ДНК

генов, связанных с ожирением, в жировой ткани, обеспечивает снижение жировой массы, уровень глюкозы в сыворотке крови, улучшение чувствительности к инсулину [35, 36]. Кроме того, показано, что статус обмена фолиевой кислоты и степень эпигенетической модификации ДНК определяют механизм, ответственный за обратную связь между ожирением и таким его осложнением, как рак молочной железы у женщин в период пременопаузы [37]. Это свидетельствует о значимой роли фолиевой кислоты в рационе питания во все периоды жизни людей – как с целью профилактики ожирения, так и борьбы с его осложнениями.

В последние годы возрос интерес к различным формам голодания, включая популярное среди отдельных категорий людей интервальное голодание (ИГ) [38, 39]. Растущее число исследований показывает, что ИГ благотворно влияет на эпигенетическую регуляцию, что может способствовать улучшению здоровья и снижению риска развития осложнений ожирения, и этот эффект не связан в полной мере с ограничением калорийности [40]. ИГ влияет на пути активации сиртуинов, которые через механизмы деацетилирования гистонов изменяют экспрессию генов, увеличивает уровень NAD<sup>+</sup>, кофермента, который участвует в различных метаболических клеточных процессах, включая эпигенетическую регуляцию. NAD<sup>+</sup> является субстратом для сиртуинов, и его повышение может усилить их активность [41, 42]. ИГ может изменять метилирование ДНК в генах, участвующих в метаболизме, воспалении и других процессах, связанных с ожирением [43]. Важно, что ИГ без ограничения калорийности обеспечивает нейротропные эффекты, которые в целом повышают устойчивость клеток к стрессу, синаптическую пластичность и нейрогенез, опосредующие центрогенные механизмы профилактики и лечения ожирения и его последствий [44].

Немаловажно, что голодание вообще и ИГ индуцируют аутофагию – процесс, при котором клетки перерабатывают свои собственные компоненты [45, 46]. Важно, что эпигеном и аутофагия взаимосвязаны. С одной стороны, эпигенетический механизм регулирует аутофагию через модификацию генов сигнальных молекул и их транскрипцию. Этот механизм обеспечивается путем метилирования ДНК и модификации гистонов [47, 48]. С другой – аутофагия может оптимизировать эпигенетическую регуляцию, удаляя эпигенетические модификации с белков и нуклеиновых кислот [49, 50]. Изучение механизмов взаимосвязи аутофагии и эпигенома может обосновать новые патогенетические подходы, включая различные формы голодания и пищевые модификации в профилактике и лечении ожирения и его осложнений [51].

В целом диетические факторы, режимы коррекции образа жизни могут оказывать благотворное влияние на эпигенетическую регуляцию, что способствует улучшению здоровья и снижению риска хронических заболеваний у пациентов с ожирением.

Из лекарственных препаратов интерес вызывают ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMTi), которые модулируют уровни метилирования генов, ингибиторы деацетилазы гистонов (HDACi) и ингибиторы НАТ. Азациитидин, гвадецитабин, гидралазин, прокаинамид и децитабин, как DNMTi, могут рассматриваться в качестве перспективных средств в комплексной терапии метаболических расстройств. В частности, гидралазин показал снижение уровней метилирования ДНК, индуцированного ожирением, что предот-

вращало экспериментальное развитие хронического поражения почек [52]. Показал способность защищать от диабета мышей с ожирением частичный конкурентный ингибитор DNMT1 прокаионамид [53]. Децитабин, сильнейший из известных DNMTi, увеличивает экспрессию мРНК, регулируя уровни метилирования ДНК, обладает противодиабетическим эффектом, ограничивает резистентность к инсулину [54] и уменьшает накопление липидов при ожирении [55].

Известный HDACi, вальпроевая кислота, дозозависимо индуцирует деметилирование ДНК и экспрессию эктопически метилированной плазмиды CMV-GFPy, что обеспечивает один из механизмов противоэпилептического эффекта [56]. Эпигенетический механизм вальпроата также способствует связанному с диабетом снижению ацетилирования гистонов в поджелудочной железе, подавлению апоптоза  $\beta$ -клеток [57], ограничению аутоиммунных реакции при экспериментальной трансплантации островков Лангерганса в ходе поиска путей лечения сахарного диабета 1 типа [58].

Чрезвычайно перспективными ингибиторами NAT природного происхождения для лечения метаболических заболеваний считаются куркумин, ресвератрол и экстракт полифенола боярышника. Куркумин, вмешиваясь в систему ацетилирования гистонов, снижает проявления окислительного стресса, подавляет апоптоз кардиомиоцитов при диабетической кардиомиопатии [59], замедляет развитие диабетической нефропатии [60] и повышает чувствительность к инсулину [61].

Эффективность ресвератрола при метаболических заболеваниях может определяться его вмешательством в пути активации сиртуинов. Способность ресвератрола деацетилировать гистоны через активацию путей сиртуинов лежит в основе снижения

окислительного стресса в кардиомиоцитах при сахарном диабете и ожирении [62, 63], профилактики повреждения почечных канальцев при длительной гипергликемии [64], уменьшения потери костной массы с активацией остеогенеза при экспериментальном остеопорозе [65]. Ограниченные наблюдения за людьми с ожирением показывают, что ресвератрол улучшает чувствительность к инсулину и нормализует уровень глюкозы натощак, снижает активность системного воспаления (среды прочего, через взаимодействие с микробиотой кишечника), модуляцию белковых мишеней, включая сиртуины [66].

**Заключение.** Изучению эпигенетической дисрегуляции при ожирении чуть больше 10 лет, но полученной информации достаточно, чтобы понять перспективы неограниченных возможностей вмешательства в эпигеном с целью профилактики и лечения ожирения. Эпигенетические модификации являются существенным условием, способствующим либо препятствующим развитию ожирения при наличии генетической предрасположенности к нему.

Важно, что различные виды эпигенетической модификации по-разному включаются в порочные круги патогенеза ожирения и его последствий и осложнений. Обратимость эпигенетических модификаций открывает широкие возможности для вмешательств фармакологическими средствами химического или природного происхождения, вариантами изменений пищевых предпочтений и образа жизни. Эпигенетические исследования позволяют реализовать принципы персонализированной медицины и достоверно определять индивидуальную предрасположенность пациентов к ожирению и прогнозы для возможности коррекции.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 2224 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027-1050. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2)
2. Wu Y., Duan H., Tian X., Xu C., Wang W. [et al.]. Genetics of obesity traits: A bivariate genome-wide association analysis. *Front. Genet.* 2018;9:179. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00179>
3. Lin X., Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front. Endocrinol.* 2021;12:706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
4. Rosen E. D., Kaestner K. H., Natarajan R., Patti M. E., Salari R. [et al.]. Epigenetics and epigenomics: implications for diabetes and obesity. *Diabetes*. 2018;67(10):1923-1931. <https://doi.org/10.2337/db18-0537>
5. King S. E., Skinner M. K. Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity Susceptibility. *Trends Endocrinol. Metab.* 2020;31(7):478-494. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.009>
6. Jaenisch R., Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat. Genet.* 2003;33(Suppl):245-254. <https://doi.org/10.1038/ng1089>
7. Wu Y. L., Lin Z. J., Li C. C., Lin X., Shan S. K. [et al.]. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Sig. Transduct. Target Ther.* 2023;8:98. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01333-7>
8. Sherwood W. B., Bion V., Lockett G. A., Ziyab A. H., Soto-Ramirez N. [et al.]. Duration of breastfeeding is associated with leptin (LEP) DNA methylation profiles and BMI in 10-year-old children. *Clin. Epigenet.* 2019;11(1):128. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0727-9>
9. Ling C., Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell. Metab.* 2019;29(5):1028-1044. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009>
10. Sayols-Baixeras S., Subirana I., Fernández-Sanlés A., Sentí M., Lluís-Ganella C. [et al.]. DNA methylation and obesity traits: An epigenome-wide association study. The REGICOR study. *Epigenetics*. 2017;12:909-916. <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1363951>
11. Wahl S., Drong A., Lehne B., Loh M., Scott W. R. [et al.]. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature*. 2017;541(7635):81-86. <https://doi.org/10.1038/nature20784>
12. Cricri D., Coppi L., Pedretti S., Mitro N., Caruso D. [et al.]. Histone deacetylase 3 regulates adipocyte phenotype at early stages of differentiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:9300. <https://doi.org/10.3390/ijms22179300>
13. Sun L., Evsikova C. M., Bian K., Achille A., Telles E. [et al.]. Programming and regulation of metabolic homeostasis by HDAC11. *EBioMedicine*. 2018;33:157-168. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.06.025>
14. Lieber A. D., Beier U. H., Xiao H., Wilkins B. J., Jiao J. [et al.]. Loss of HDAC6 alters gut microbiota and worsens obesity. *Faseb. J.* 2019;33:1098-1109. <https://doi.org/10.1096/fj.201701586R>
15. Zhang D., Yamaguchi S., Zhang X., Yang B., Kurooka N. [et al.]. Upregulation of miR342 in diet-induced obesity mouse and the hypothalamic appetite control. *Front. Endocrinol.* 2021;12:727915. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.727915>
16. Gao Y., Li J., Zhang Z., Zhang R., Pollock A., Sun T. MicroRNA miR-7 and miR-17-92 in the arcuate nucleus of mouse hypothalamus regulate sex-specific diet-induced obesity. *Mol. Neurobiol.* 2019;56:7508-7521. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1618-y>



17. Ying W., Gao H., Gomes Dos Reis F. C., Bandyopadhyay G., Ofrecio J. M. [et al.]. MiR-690, an exosomal-derived miRNA from M2-polarized macrophages, improves insulin sensitivity in obese mice. *Cell. Metab.* 2021;33:781-790. e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.12.019>
18. Pan Y., Hui X., Hoo R. L. C., Ye D., Chan C. Y. C. [et al.]. Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation. *J. Clin. Invest.* 2017;129:834-849. <https://doi.org/10.1172/JCI123069>
19. Li K., Wu Y., Yang H., Hong P., Fang X. [et al.]. H19/miR-30a/C8orf4 axis modulates the adipogenic differentiation process in human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *J. Cell Physiol.* 2019;234:20925-20934. <https://doi.org/10.1002/jcp.28697>
20. Zhang L., Ma J., Pan X., Zhang M., Huang W. [et al.]. LncRNA MIR99AHG enhances adipocyte differentiation by targeting miR-29b-3p to upregulate PPAR $\gamma$ . *Mol. Cell Endocrinol.* 2022;550:111648. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111648>
21. Wu C., Fang S., Zhang H., Li X., Du Y. [et al.]. Long non-coding RNA XIST regulates brown preadipocytes differentiation and combats high-fat diet induced obesity by targeting C/EBP $\alpha$ . *Mol. Med.* 2022;28(1):6. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00434-3>
22. Bollepalli S., Kaye S., Heinonen S., Kaprio J., Rissanen A. [et al.]. Subcutaneous adipose tissue gene expression and DNA methylation respond to both short- and long-term weight loss. *Int. J. Obes.* 2018;42:412-423. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.245>
23. Keller M., Meir A. Y., Bernhart S. H., Gepner Y., Shelef I. [et al.]. DNA methylation signature in blood mirrors successful weight-loss during lifestyle interventions: the CENTRAL trial. *Genome Med.* 2020;12:97. <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00794-7>
24. Perflyev A., Dahlman I., Gillberg L., Rosqvist F., Iggman D. [et al.]. Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105:991-1000. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.143164>
25. Capelo-Diz A., Lachiondo-Ortega S., Fernández-Ramos D., Cañas-Martín J., Goikoetxea-Usandizaga N. [et al.]. Hepatic levels of S-adenosylmethionine regulate the adaptive response to fasting. *Cell. Metab.* 2023;35(8):1373-1389.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.002>
26. Roberti A., Fernández A. F., Fraga M. F. Nicotinamide N-methyltransferase: At the crossroads between cellular metabolism and epigenetic regulation. *Mol. Metab.* 2021;45:101165. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101165>
27. Sarkar S., Deiter C., Kyle J. E., Guney M. A., Sarbaugh D. Regulation of  $\beta$ -cell death by ADP-ribosylhydrolase ARH3 via lipid signaling in insulinitis. *Cell. Commun. Signal.* 2024;22(1):141. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01437-1>
28. Šrámek J., Némcová-Fürstová V., Kovář J. Molecular mechanisms of apoptosis induction and its regulation by fatty acids in pancreatic beta-cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(8):4285. <https://doi.org/10.3390/ijms22084285>
29. Gillberg L., Jacobsen S. C., Rönn T., Brøns C., Vaag A. PPARGC1A DNA methylation in subcutaneous adipose tissue in low birth weight subjects-impact of 5 days of high-fat overfeeding. *Metabolism.* 2014;63(2):263-271. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.10.003>
30. Jacobsen S. C., Gillberg L., Bork-Jensen J., Ribel-Madsen R., Lara E. [et al.]. Young men with low birthweight exhibit decreased plasticity of genome-wide muscle DNA methylation by high-fat overfeeding. *Diabetologia.* 2014;57(6):1154-1158. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3198-8>
31. Tuttolomondo A., Simonetta I., Daidone M., Mogavero A., Ortello A., Pinto A. Metabolic and vascular effect of the mediterranean diet. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(19):4716. <https://doi.org/10.3390/ijms20194716>
32. Kenanoglu S., Gokce N., Akalin H., Ergoren M. C., Becarci T. [et al.]. Implication of the Mediterranean diet on the human epigenome. *J. Prev. Med. Hyg.* 2022;63(2Suppl3):E44-E55. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2746>
33. Hoffmann A., Meir A. Y., Hagemann T., Czechowski P., Müller L. A polyphenol-rich green Mediterranean diet enhances epigenetic regulatory potential: the DIRECT PLUS randomized controlled trial. *Metabolism.* 2023;145:155594. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155594>
34. Küpers L. K., Fernández-Barrés S., Nounu A., Friedman C., Fore R. Mediterranean diet in pregnancy and newborn DNA methylation: a meta-analysis in the PACE Consortium. *Epigenetics.* 2022;17(11):1419-1431. <https://doi.org/10.1080/15592294.2022.2038412>
35. Ly A., Hoyt L., Crowell J., Kim Y. I. Folate and DNA methylation. *Antioxid. Redox. Signal.* 2012;17(2):302-326. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4554>
36. Li W., Tang R., Ma F., Ouyang S., Liu Z., Wu J. Folic acid supplementation alters the DNA methylation profile and improves insulin resistance in high-fat-diet-fed mice. *J. Nutr. Biochem.* 2018;59:76-83. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.05.010>
37. Frederick A. M., Guo C., Meyer A., Yan L., Schneider S. S., Liu Z. The influence of obesity on folate status, DNA and cancer-related gene expression in normal breast tissues from premenopausal women. *Epigenetics.* 2021;16(4):458-467. <https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1805687>
38. Zhang Q., Zhang C., Wang H., Ma Z., Liu D. [et al.]. Intermittent fasting versus continuous calorie restriction: which is better for weight loss? *Nutrients.* 2022;14(9):1781. <https://doi.org/10.3390/nu14091781>
39. Liu D., Huang Y., Huang C., Yang S., Wei X. [et al.]. Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(16):1495-1504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114833>
40. Zheng D., Hong X., He X., Lin J., Fan S. [et al.]. Intermittent fasting improves glucose homeostasis not entirely dependent on caloric restriction in db/db male mice. *Diabetes.* 2024;db230157. <https://doi.org/10.2337/db23-0157>
41. Saeed M., Ali M., Zehra T., Haider Zaidi S. A., Tariq R. Intermittent fasting: A user-friendly method for type 2 diabetes mellitus. *Cureus.* 2021;13(11):e19348. <https://doi.org/10.7759/cureus.19348>
42. DiNicolantonio J. J., McCarty M. F., O'Keefe J. H. Nutritional activation of Sirt1: a review. *Open Heart.* 2022;9(2):e002171. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-002171>
43. Banerjee S., Ghoshal S., Stevens J. R., McCommis K. S., Gao S. [et al.]. Hepatocyte expression of the micropeptide adropin regulates the liver fasting response and is enhanced by caloric restriction. *J. Biol. Chem.* 2020;295(40):13753-13768. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.014381>
44. Brocchi A., Rebelos E., Dardano A., Mantuano M., Daniele G. Effects of intermittent fasting on brain metabolism. *Nutrients.* 2022;14(6):1275. <https://doi.org/10.3390/nu14061275>
45. Tao Z., Aslam H., Parke J., Sanchez M., Cheng Z. Mechanisms of autophagic responses to altered nutritional status. *J. Nutr. Biochem.* 2022;103:108955. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.108955>
46. Ma Y. N., Jiang X., Tang W., Song P. Influence of intermittent fasting on autophagy in the liver. *Biosci. Trends.* 2023;17(5):335-355. <https://doi.org/10.5582/bst.2023.0120>
47. Hu L. F. Epigenetic regulation of autophagy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1206:221-236. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-0602-4\\_11](https://doi.org/10.1007/978-981-15-0602-4_11)
48. Yu Y. S., Kim H., Kim K. I., Baek S. H. Epigenetic regulation of autophagy by histone-modifying enzymes under nutrient stress. *Cell Death Differ.* 2023;30(6):1430-1436. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01154-9>
49. Shin H. J., Kim H., Oh S., Lee J. G., Kee M. [et al.]. AMPK-SKP2-CARM1 signalling cascade in transcriptional regulation of autophagy. *Nature.* 2016;534(7608):553-557. <https://doi.org/10.1038/nature18014>
50. González-Rodríguez P., Füllgrabe J., Joseph B. The hunger strikes back: an epigenetic memory for autophagy. *Cell Death Differ.* 2023;30(6):1404-1415. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01159-4>
51. Shu F., Xiao H., Li Q. N., Ren X. S., Liu Z. G. Epigenetic and post-translational modifications in autophagy: biological functions and therapeutic targets. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023;8(1):32. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01300-8>

52. Larkin B. P., Nguyen L. T., Hou M., Glastras S. J., Chen H. [et al.]. Low-dose hydralazine reduces albuminuria and glomerulosclerosis in a mouse model of obesity-related chronic kidney disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2022;24(10):1939-1949. <https://doi.org/10.1111/dom.14778>
53. Lee B. H., Yegnasubramanian S., Lin X., Nelson W. G. Procainamide is a specific inhibitor of DNA methyltransferase 1. *J. Biol. Chem.* 2005;280(49):40749-40756. <https://doi.org/10.1074/jbc.M505593200>
54. Wang X., Cao Q., Yu L., Shi H., Xue B., Shi H. Epigenetic regulation of macrophage polarization and inflammation by DNA methylation in obesity. *JCI Insight.* 2016;1(19):e87748. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.87748>
55. Li Y. Y., Tang D., Du Y. L., Cao C. Y., Nie Y. Q. [et al.]. Fatty liver mediated by peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  DNA methylation can be reversed by a methylation inhibitor and curcumin. *J. Dig. Dis.* 2018;19(7):421-430. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12610>
56. Афанасьева Г. А., Фисун А. В., Щетинин Е. В. Эпигенетические механизмы при эпилепсии. Смена парадигмы в профилактике приступов и лечении. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2022;17(4):439-444. [Afanasyeva G. A., Fisun A. V., Shchetinin E. V. The epigenetic mechanisms in epilepsy. Paradigm shift in seizure prevention and treatment. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza.* – *Medical News of North Caucasus.* 2022;17(4):439-444. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17107>
57. Khan S., Jena G. Valproic acid improves glucose homeostasis by increasing beta-cell proliferation, function, and reducing its apoptosis through HDAC inhibition in juvenile diabetic rat. *J. Biochem Mol. Toxicol.* 2016;30(9):438-446. <https://doi.org/10.1002/jbt.21807>
58. Lin J. R., Huang S. H., Wu C. H., Chen Y. W., Hong Z. J. [et al.]. Valproic acid suppresses autoimmune recurrence and allograft rejection in islet transplantation through induction of the differentiation of regulatory T cells and can be used in cell therapy for type 1 diabetes. *Pharmaceuticals.* 2021;14(5):475. <https://doi.org/10.3390/ph14050475>
59. Ren B. C., Zhang Y. F., Liu S. S., Cheng X. J., Yang X. [et al.]. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways. *J. Cell Mol. Med.* 2020;24(21):12355-12367. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15725>
60. Tikoo K., Meena R. L., Kabra D. G., Gaikwad A. B. Change in post-translational modifications of histone H3, heat-shock protein-27 and MAP kinase p38 expression by curcumin in streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy. *Br. J. Pharm.* 2008;153(6):1225-1231. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707666>
61. Peng J., Ramatchandirin B., Wang Y., Pearah A., Namachivayam K. [et al.]. The P300 acetyltransferase inhibitor C646 promotes membrane translocation of insulin receptor protein substrate and interaction with the insulin receptor. *J. Biol. Chem.* 2022;298(3):101621. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101621>
62. Bagul P. K., Deepthi N., Sultana R., Banerjee S. K. Resveratrol ameliorates cardiac oxidative stress in diabetes through deacetylation of NFkB-p65 and histone 3. *J. Nutr. Biochem.* 2015;26(11):1298-1307. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.06.006>
63. Fang W. J., Wang C. J., He Y., Zhou Y. L., Peng X. D., Liu S. K. Resveratrol alleviates diabetic cardiomyopathy in rats by improving mitochondrial function through PGC-1 $\alpha$  deacetylation. *Acta Pharm. Sin.* 2018;39(1):59-73. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.50>
64. Wang X., Meng L., Zhao L., Wang Z., Liu H. [et al.]. Resveratrol ameliorates hyperglycemia-induced renal tubular oxidative stress damage via modulating the SIRT1/FOXO3a pathway. *Diabetes Res. Clin. Pr.* 2017;126:172-181. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.12.005>
65. Jiang Y., Luo W., Wang B., Wang X., Gong P. [et al.]. Resveratrol promotes osteogenesis via activating SIRT1/FoxO1 pathway in osteoporosis mice. *Life Sci.* 2020;246:117422. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117422>

Поступила 13.05.2024

#### Сведения об авторах:

Афанасьева Галина Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии; тел.: +78452669768; e-mail: gafanaseva@yandex.ru

Гафурова Галия Вялитовна, студентка; тел.: +79173124551; e-mail: gafurovagv@yandex.ru

Щетинина Елизавета Евгеньевна, студентка; тел.: +78652352684; e-mail: patphysiology@stgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8035-2641>

Сирак Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии; тел.: +78652350551; e-mail: sergejsirak@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4924-5792>

Щетинин Евгений Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, врач – клинический фармаколог; тел.: +78652432107; e-mail: ev.cliph@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6193-8746>