

УДК 616-03:612.6.05

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD636548>

Влияние эпигенетической регуляции на развитие многофакторных болезней

Н.В. Вохмянина¹, Н.Э. Голованова^{1, 2}¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Многофакторные заболевания представляют в настоящее время растущую проблему здравоохранения во всем мире из-за резкого увеличения их распространенности, высокой смертности и инвалидизации трудоспособного населения. Активное изучение этих заболеваний для ранней диагностики, профилактики и адекватного лечения выявило решающее значение эпигенетических изменений, способных приводить к аномальной экспрессии генов, без изменения первичной последовательности ДНК. В статье коротко изложены основные эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов (метилирование ДНК, посттрансляционная модификация гистонов, влияние некодирующих микроРНК на «замалчивание» генов). Эпигенетические факторы являются связующим звеном между геномом и воздействием окружающей среды. Известен существенный вклад факторов риска окружающей среды, определяемых образом жизни, поведением, экологическими воздействиями, психоэмоциональными нагрузками, влияющий на фенотипические проявления заболеваний и здоровье человека. Обратимость эпигенетических механизмов, регулирующих экспрессию определенных генов, может формировать как положительные, так и отрицательные для здоровья ответы организма. Продолжающееся развитие новых технологий делает эпигенетику перспективным направлением для функциональных исследований с возможностью эффективно изменять терапевтический подход к лечению заболеваний.

Ключевые слова: многофакторные болезни; эпигенетика; эпигенетические маркеры; метилирование ДНК; посттрансляционные модификации гистонов; некодирующие РНК.

Как цитировать

Вохмянина Н.В., Голованова Н.Э. Влияние эпигенетической регуляции на развитие многофакторных болезней // Российский семейный врач. 2024. Т. 28. № 4. С. 39–49. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD636548>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD636548>

The influence of epigenetic regulation on development of multifactorial diseases

Natalya V. Vokhmyanina¹, Natalya E. Golovanova^{1, 2}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Multifactorial diseases pose a growing challenge to global healthcare due to their rapidly increasing prevalence, high mortality rates, and significant contribution to disability among the working-age population. Intensive research aimed at improving early diagnosis, prevention, and treatment has underscored the critical role of epigenetic changes, which influence gene expression without altering the primary DNA sequence. This article provides an overview of the primary epigenetic mechanisms involved in gene expression regulation, including DNA methylation, post-translational histone modifications, and the role of non-coding microRNAs in gene silencing. Epigenetic factors serve as a bridge between the genome and environmental influences. Environmental risk factors—shaped by lifestyle, behavior, ecological exposures, and psycho-emotional stress—play a significant role in the phenotypic manifestations of diseases and overall human health. The reversibility of epigenetic mechanisms regulating gene expression can lead to both beneficial and adverse health outcomes. The continuous development of new technologies positions epigenetics as a promising field for functional research, with the potential to fundamentally transform therapeutic approaches to the treatment of multifactorial diseases.

Keywords: multifactorial diseases; epigenetics; epigenetic markers; DNA methylation; post-translational histone modifications; non-coding RNAs.

To cite this article

Vokhmyanina NV, Golovanova NE. The influence of epigenetic regulation on development of multifactorial diseases. *Russian Family Doctor*. 2024;28(4):39–49.

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD636548>

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, 80 % смертей в России обусловлены хроническими неинфекционными заболеваниями [1]. Эти сложные, комплексные или многофакторные заболевания являются результатом сочетанного эффекта неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома и занимают львиную долю среди всего спектра существующих болезней: они широко распространены и социально значимы. К ним относят сердечно-сосудистые, нейropsychические заболевания, сахарный диабет, хронические заболевания легких, злокачественные новообразования и др. [2]. Многофакторные заболевания представляют собой в настоящее время растущую проблему здравоохранения во всем мире из-за резкого увеличения их распространенности. Так, динамика распространенности сахарного диабета 2-го типа в России, по данным Федерального регистра сахарного диабета, за 13-летний период (2010–2022 гг.) увеличилась с 2036,2 до 3158,8 на 100 тыс. населения. Что касается распространенности артериальной гипертензии, важнейшего фактора риска преждевременной смерти из-за гипертонического поражения сердечной мышцы, то она составила 53,9 % [3,4]. В настоящее время болезни сердечно-сосудистой системы занимают первое место по количеству летальных исходов во всем мире. Согласно данным Росстата в 2023 г. наибольшее количество россиян — 46,2 % (814 тыс.) — умерло от болезней системы кровообращения [5].

Помимо высокой распространенности и смертности многофакторные заболевания способствуют увеличению уровня инвалидизации населения за счет серьезных осложнений и появлению новых трудно диагностируемых атипичных форм, приводящих к длительной задержке в постановке правильного диагноза. Так, средняя продолжительность выставления окончательного диагноза на примере такого многофакторного заболевания, как глютенная энтеропатия (целиакия), составляет от 4,9 до 11,0 лет [6].

Таким образом, многофакторные заболевания представляют собой серьезную опасность для здоровья населения многих стран, ухудшая качество жизни и снижая ее продолжительность за счет высокой смертности и инвалидизации трудоспособного населения. Именно поэтому изучение механизмов их возникновения и поиск методов коррекции таких патологических состояний актуальны и перспективны.

ЭПИГЕНЕТИКА И МНОГОФАКТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Активное и подробное изучение многофакторных заболеваний показало, что для каждого из них характерно определенное сочетание аллелей различных генов (SNP),

совместимых с рождением и жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях способствующих развитию того или иного заболевания. Подобный специфический набор генов, или так называемый функциональный генетический модуль, формирует генную сеть с выделенными главными и дополнительными (вспомогательными) генами, специфичными для каждого многофакторного заболевания, и определяет наследственную «предрасположенность» к тому или иному из них [7].

Зависимость развития многофакторного заболевания от определенных комбинаций аллелей генов «предрасположенности» привело к активному изучению патологических вариантов SNP и поиску их ассоциаций с заболеваниями. Реализованы проекты «Геном человека» (1990–2003) HaploTypeMap и HapMap (2002–2007 гг.), секвенирование 1000 геномов человека (2008–2012 гг.). Позже была разработана методология полногеномного анализа ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS, 2002–2017 гг.), позволившая определить популяционные частоты многих SNP, ассоциированные с многофакторными заболеваниями. Всего было идентифицировано 38 млн вариантов SNP.

Однако анализ итогов скрининга GWAS позволил утверждать, что многофакторные заболевания не являются результатом сочетания только неблагоприятных аллелей многих генов. Установлена информационная и прогностическая недостаточность генетического тестирования многофакторного заболевания. Выявленные ассоциации смогли объяснить не более 10–20 % наследственной составляющей даже для хорошо изученных заболеваний (О.С. Готов, 2023 г.) [8]. Таким образом, сканирование генома позволило установить наличие мутации, но не дало возможности судить о функции гена и не решило проблему оценки риска.

Перемещение центра интересов к анализу функциональной активности генов и изучению межгенных взаимодействий существенно активизировало работы по эпигенетике, занимающей в настоящее время основную позицию в развитии многофакторных болезней [9]. С.Г. Инге-Вечтомов определил эпигенетику как область генетики, изучающую механизмы наследственности и изменчивости, в основе которых не лежит изменение первичной последовательности ДНК и РНК [10]. В этом случае наследуемые эпигенетические изменения в геноме не сопровождаются изменениями самой структуры молекулы ДНК и являются обратимыми (при отсутствии стимулирующего фактора эти преобразования исчезают). В основе изменения генной активности (экспрессии) лежат меняющиеся профиль метилирования ДНК и/или вариации структурной организации хроматина, а также влияние некодирующих микроРНК на «замалчивание» генов. Такие эпигенетические изменения способны передаваться не только в рамках клеточной наследственности в индивидуальном развитии, но и через половое размножение [11–13]. Регулируемость генной активности обеспечена

работой эпигенетических механизмов, в целом приводящих к переключению генов между состояниями «включен» и «выключен» (обычно под действием внешних стимулов) и устойчивому поддержанию генов в новом состоянии достаточно длительное время [14]. При делении во время митоза дочерние клетки могут наследовать от родительских не только прямую генетическую информацию в виде новой копии всех генов, но и определенный уровень генетической активности (экспрессии). Такой тип наследования генетической информации получил название «эпигенетическое наследование» [15–17]. Изменения динамического диапазона экспрессии генов лежит в основе пластичности генома, выражающейся в фенотипическом разнообразии и адаптации организма [18].

Развитие эпигенетики и накопленный новый научный материал способствовали изменению представления о геноме как о статичной структуре, представляющей только программу развития организма. Сегодня геном — это динамичная структура с регуляторными элементами, контролирующими работу генов. Это находит подтверждение во множестве экспериментальных исследований. Установлено, что отклонения от оптимальной эпигенетической регуляции приводят к нарушениям функций органов и систем и, как следствие, развитию заболеваний. Однако установленная обратимость эпигенетических модификаций потенциально открывает новые многообещающие терапевтические подходы к лечению заболеваний.

Выявленные эпигенетические изменения (маркеры) можно количественно измерить. Понимая, что некоторые эпигенетические модификации передаются из поколения в поколение, врачи могут не только проводить раннюю диагностику заболевания, но и прогнозировать развитие генетических событий, используя довольно доступные лабораторные методы (В.И. Киселев) [19, 20].

Сегодня известны и активно изучаемы механизмы регулирования активности генов. К одним из самых распространенных механизмов изменения экспрессии генов относят метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляцию активности генов с помощью различных типов некодирующих РНК. Все эти механизмы входят в число молекулярных путей, поддерживающих фенотипическую пластичность, используемую для стабильной адаптации к различным средам.

Метилирование ДНК — один из центральных регуляторных механизмов эпигенетики [21]. Под ним понимают процесс переноса специальными ферментами (метилтрансферазой) метильных групп ($-\text{CH}_3$) на определенные азотистые основания в составе нуклеотидов ДНК. У человека большую роль играет метилирование цитозина в 5С-положении, с образованием метилцитозина (5mC). Установлено, что 5mC распределен в ДНК не случайным образом, а конкретно в контексте динуклеотида CpG (цитозин-фосфат-гуанина) по принципу комплементарности, являясь широко распространенной модификацией ДНК. Скопление неметилированных, неактивных

последовательностей CpG, расположенных в промоторах большинства генов, называют островками CpG. Они представлены в геноме неравномерно и показывают высокую плотность расположения в них динуклеотидов CpG [22]. Метилирование этих динуклеотидов CpG может ингибировать экспрессию гена, обеспечивая ее долговременное подавление за счет предотвращения связывания факторов транскрипции и РНК-полимеразы. Установлено, что метилирование ДНК коррелирует с экспрессией генов и представляет собой относительно стабильные эпигенетические метки, передаваемые через репликацию ДНК и клеточное деление [23–25]. Исследования показали, что изменение профиля метилирования ДНК может быть связано с целым рядом заболеваний, в том числе онкологических. Результаты этих исследований подтвердили, что гиперметилирование промоторов генов-супрессоров раковых опухолей и гипометилирование протоонкогенов приводят к потере контроля над клеточным циклом и способствуют развитию онкологических заболеваний [26–28]. Метод, называемый бисульфитным секвенированием, впервые описанный в 1992 г., стал золотым стандартом для количественной оценки и картирования метилирования ДНК. Он был быстро применен для создания первых карт метилирования в масштабе генома (метиломов) [29, 30].

Изучение метилирования сайтов CpG подтвердило также наличие сильной связи между метилированием ДНК как глобальным процессом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящее время уже открыты многочисленные сайты, гены и пути метилирования CpG, способные играть важную роль в развитии таких заболеваний [31, 32]. Исследования метилирования ДНК определили, что метилированные сайты CpG, выявленные при заболеваниях сердца и сосудов, могут принадлежать генам с различными функциями. Так, гипометилирование гена интерферона гамма связано с фиброзными изменениями в кровеносных сосудах [33].

Кроме этого, продолжающиеся исследования по изучению новых регионов метилирования ДНК показали (K. Westerman и соавт., 2019 г.), что изменение метилирования ДНК в трех регионах, связанных с генами *SLC9A1*, *SLC1A5* и *TNRC6C*, ассоциировано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования подтвердили, что снижение экспрессии гена *SLC1A5* в миокарде снижало поглощение глутамината и нарушало его гомеостаз [32, 34]. Продолжающиеся исследования по изучению новых регионов метилирования ДНК имеют важное значение для улучшения клинического прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В недавних исследованиях (A. Madsen и соавт.) продемонстрировано, что метилирование ДНК, опосредованное метилтрансферазой ДНК DNMT3a, участвует в гомеостазе и сократимости кардиомиоцитов человека. Изменение работы DNMT3a не только меняет экспрессию гена сократительного белка в кардиомиоцитах, но также приводит к повреждению митохондрий кардиомиоцитов

и нарушению метаболизма глюкозы. Именно поэтому регулирование аномального процесса метилирования ДНК имеет большое значение для дальнейшего понимания патогенеза сердечной недостаточности [33, 35].

Углубленное и подробное изучение процессов метилирования ДНК помогло определить новые возможности эпигенетических регуляторных механизмов. Исследования (B.D. Strahl, C.D. Allis) подтвердили, что регуляция экспрессии генов происходит не только на поверхности ДНК, но включает и ядерные гистоновые белки [34, 36]. В настоящее время известны различные виды посттрансляционных модификаций гистонов, связанных с процессами метил-, ацетил-, фосфор-, убиквитин-, малонил-, пропионил-, бутирил-, кротонил- и лактирования, происходящими в участках, обогащенных аминокислотными остатками лизина, аргинина (хвостовых доменах гистонов). Гистоны влияют на доступность определенных участков ДНК, необходимой для процессов транскрипции, посредством изменения конформации хроматина путем модификации упаковки ДНК в нуклеосомах, то есть определяя степень прилегания ДНК к белковым субъединицам. Соответственно, от насыщенности гистоновых мономеров остатками, например, фосфорной или уксусной кислоты, рибозы или белка убиквитина зависит степень «компактности» упаковки ДНК, определяющей транскрипцию разных участков генома [37]. Таким образом, транскрипцию ДНК в значительной степени регулируют посттрансляционные модификации гистоновых белков, происходящие в хвостовых доменах этих белков (N-концевых «хвостах»). Эти «хвосты» выступают из нуклеосомы, будучи легкодоступными на ее поверхности, и играют ключевую роль в регуляции транскрипционной активности генов [38].

Установлено, что модификация гистонов и метилирование ДНК влияют друг на друга в процессе развития. Метилирование гистонов может воздействовать на статус метилирования CpG-островков в ДНК, то есть влиять на создание паттерна метилирования ДНК. Не исключено также, что метилирование ДНК, по-видимому, служит шаблоном для перестройки паттернов модификации гистонов после репликации ДНК [39, 40]. Подтверждением этому служат данные А.Н. Кучера и М.С. Назаренко о специфичности эпигенетических маркеров, регистрируемых на уровне как модификации гистонов, так и метилирования ДНК в миокарде при различных кардиомиопатиях, что вызывает интерес для поиска диагностических маркеров и разработки на их основе новых подходов к лечению этих заболеваний. Кроме того, установлено, что для фенотипически различных форм кардиомиопатии характерны свои специфичные модификации гистонов, а также свой статус метилирования ДНК в миокарде и клетках крови [39, 41].

Посттрансляционную модификацию гистонов осуществляют определенные ферменты, что способствует конформационным изменениям хроматина и контролю экспрессии генов. Таким образом, модификации гистонов

регулируют экспрессию генов путем регуляции активности ферментов, что очень похоже на механизм действия некоторых терапевтических препаратов, достигающих терапевтических целей путем регуляции активности ферментов. Важно отметить, что модификации гистонов вовлечены в патогенез большого количества заболеваний, таких как инфекционные, психиатрические, нейродегенеративные, аутоиммунные/воспалительные, сердечно-сосудистые, метаболические и онкологические. Аномальный глобальный паттерн модификации гистонов выявлен при раке легких, желудка, молочной железы, яичниках, глиобластоме, лейкемии и др. Именно поэтому обратимость модификаций гистонов дает возможность разработать новые стратегии ранней профилактики и лечения широкого спектра заболеваний, в том числе онкологических [42–45].

Важно рассматривать эпигенетические модификации в комплексе, во взаимосвязи разных эпигенетических событий, в том числе с участием некодирующих РНК, в частности микроРНК — малых некодирующих РНК, состоящих из 18–25 нуклеотидов и способных регулировать экспрессию гена на посттранскрипционном уровне. Они также играют важную роль в таких биологических процессах, как клеточная пролиферация, дифференцировка, апоптоз, адгезия, ангиогенез, ответ на стресс, и могут быть задействованы в регуляции ключевых сигнальных путей. Молекулы-предшественники микроРНК транскрибируются в ядре с их родственных генов. Как только микроРНК транскрибируется, она подвергается дальнейшему процессингу, чтобы стать зрелой. Зрелая микроРНК направляет RNAinduced silencing complex к специфическим мишеням на матричной РНК (мРНК). Следует отметить, что только зрелая микроРНК способна обеспечить распознавание в мРНК последовательности, комплементарной ключевой последовательности (seed sequence) микроРНК. В зависимости от полной или неполной комплементарности последовательностей между микроРНК и мишенью на мРНК, их взаимодействие приводит либо к деградации мРНК-мишени, если она полностью комплементарна, либо к блокировке трансляции, если комплементарность частична. В любом случае мРНК становится нефункциональной и в дальнейшем деградирует. Важно отметить, что одна и та же микроРНК может воздействовать на все мРНК, содержащие в своей последовательности соответствующие сайты связывания.

Таким образом, микроРНК обладает универсальным механизмом подавления экспрессии и, по разным оценкам, от 30 до 60 % генов человека являются мишенями микроРНК. Нарушение экспрессии и регуляторной функции микроРНК может быть одним из ключевых процессов в развитии разных патологий. МикроРНК вовлечены в развитие более 300 заболеваний, включая онкологические, и претендуют на роль идеальных маркеров широкого спектра заболеваний. МикроРНК демонстрируют стабильный уровень в сыворотке крови, устойчивы к разрушению РНКазой и другими ферментами, тесты с данным

маркером обладают высокой специфичностью и чувствительностью. Потенциальная возможность использования микроРНК в качестве инструмента диагностики обусловлена тем, что микроРНК являются тканеспецифичными и соответственно связаны с типом опухоли, для них характерно стабильное обнаружение в биологических жидкостях. Например, в кровотоке микроРНК присутствуют в чрезвычайно низких концентрациях, но достаточных для обнаружения с использованием стандартной методики количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Установлено, что одним из путей регуляции экспрессии генов микроРНК является изменение метилирования CpG-островка, прилежащего или перекрывающего ген микроРНК [46, 47].

При рассмотрении некодирующих микроРНК необходимо помнить о длинных некодирующих РНК, способных влиять на экспрессию генов, способствуя развитию рака. Установлено, что оба семейства некодирующих РНК (микроРНК, длинные некодирующие РНК) играют важную роль в контроле экспрессии генов, являясь регуляторами транскрипции, либо посттранскрипционными факторами. И микроРНК, и длинные некодирующие РНК могут воздействовать на ключевые гены, участвующие в развитии рака, влияя на рост опухоли, инвазию и метастазирование путем усиления активации онкогенных путей и ограничения экспрессии опухолевых супрессоров. Более того, микроРНК и длинные некодирующие РНК также становятся важными посредниками в механизмах лекарственных чувствительности и устойчивости [48, 49].

Нужно отметить, что все перечисленные выше эпигенетические модификации зависят от факторов внешней среды, таких как питание, рациональный режим (адекватный сон, правильно организованный режим бодрствования, физическая активность), психоэмоциональная нагрузка, климато-географические условия, хронические заболевания, воздействие токсинов, вирусов, ионизирующая радиация и др. Провести границу между вкладом экзогенных и эндогенных факторов в патогенез многофакторного заболевания крайне сложно, так как экспрессию генов регулируют как наследственные факторы, так и факторы окружающей среды. Способность одного генотипа производить разные фенотипы в ответ на различные условия окружающей среды получила название «пластичность». Возможность проявлять фенотипическую пластичность определяет адаптацию организма к новым условиям окружающей среды. Несоответствие между фенотипом и окружающей средой подвергает организм риску. Следовательно, степень такого несоответствия указывает на предрасположенность человека к развитию хронических заболеваний. Вместе с тем, например, адекватное питание или физическая активность оказывают синергическое воздействие на здоровье сердечно-сосудистой системы, представляя собой мощное потенциальное эпигенетическое вмешательство. Таким образом, многоуровневая система эпигенетических механизмов

регулирует (изменяет) экспрессию определенных генов, что может формировать как положительные, так и отрицательные для здоровья ответы организма в зависимости от характеристик внешних факторов и механизмов их воздействия [50–53].

Возможность объективного количественного изучения эпигенетических меток привела к поиску эпигенетического биомаркера, который можно объективно измерить и использовать в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство. Для эпигенетических маркеров были разработаны критерии достоверности, включающие идентификацию лучших геномных регионов, правильный выбор клеточного состава ткани, точность измерений метилирования ДНК, идентификацию внешних параметров, стандартизированный биоинформатический анализ полученных данных, высокую чувствительность используемой технологии [полногеномного бисульфитного секвенирования (WGBS), бисульфитного секвенирования с уменьшенной репрезентативностью (RRBS), технологии человеческих ДНК-чипов (Infinium BeadChip)].

Для многих биомаркеров разница уровней метилирования ДНК относительно невелика, и они скорее напоминают непрерывную переменную величину, поэтому точность измерения метилирования ДНК является важным параметром. В этом случае небольшие отклонения могут существенно повлиять на прогнозы. Для достижения высокой точности измерения разрабатывают стандарты качества эпигенетических исследований и правила применения критериев аналитической надежности.

Необходимость изучения внешних параметров с их последующей идентификацией связана с их влиянием на экспрессию генов и получением неправильных результатов исследования. Так, исследования показали, что курение сигарет влияет на уровни метилирования ДНК в нескольких геномных локусах, и этот эффект можно надежно отслеживать в образцах крови и мозга (D.A. Gadd и соавт., 2021 г.). Употребление алкоголя и активная физическая нагрузка также отражаются на профиле метилирования ДНК (S. Liu и соавт., 2018 г.). Были установлены различия в профиле метилирования ДНК, особенно в половых хромосомах, между женщинами и мужчинами. Однако некорректность полученных результатов позволила обратить внимание на необходимость учета разницы продолжительности жизни у женщин и мужчин. Кроме того, исследования подтвердили различие эпигенетических характеристик в зависимости от этнических групп (N. Becker и соавт., 2021 г.) [54–56].

Кроме этого, для правильной интерпретации полученных данных эпигенетических исследований необходима стандартизация их биоинформационной оценки. Это прежде всего связано с отсутствием унифицированной процедуры сбора и анализа данных профиля метилирования ДНК, существующими в настоящее время

бесчисленными возможностями интеграции различных наборов данных. Отсутствие лицензионного программного обеспечения дополняет трудности биоинформационной оценки [57–60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие эпигенетики и расширение представлений об этом направлении позволяет видеть в ней важнейший механизм адаптации к условиям внешней среды как на уровне организма, так и на популяционном уровне. Эпигенетические факторы, являясь связующим звеном между генетическим кодом и воздействием окружающей среды, оказывают глубокое влияние на здоровье и болезни человека. Однако ограниченное проведение полногеномных ассоциативных исследований с последующим изучением уровней метилирования, недостаточность крупных многоцентровых исследований для предоставления убедительных доказательств их клинической применимости, отсутствие стандартизации биоинформационной оценки и унифицированности диагностических технологий затягивает широкое и быстрое распространение эпигенетики в практической медицине. Вместе с тем продолжающееся развитие новых технологий делает эпигенетику мощным инструментом для функциональных исследований и потенциального терапевтического применения, изменяя подход к лечению широкого спектра заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бичурин Д.Р., Атмайкина О.В., Черепанова О.А. Сердечно-сосудистые заболевания. Региональный аспект // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. № 8(134). С. 116. EDN: JMQBSO doi: 10.23670/IRJ.2023.134.103
- Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина // Биосфера. 2012. Т. 4, № 1. С. 76–85. EDN: OWKFFD
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2. С. 104–123. EDN: DVDJWJ doi: 10.14341/DM13035
- Ротарь О.П., Ильянова И.Н., Бояринова М.А., и др. Результаты Всероссийского скрининга артериальной гипертензии 2023 // Российский кардиологический журнал. 2024. Т. 29, № 5. С. 78–88. EDN: EMCJRB doi: 10.15829/1560-4071-2024-5931
- Уточкин Ю.А., Лобанова Ю.И., Якшина А.Д. Сердечно-сосудистые заболевания в России: обзор статистики // Наука через призму времени. 2024. № 1(82). С. 61–63. EDN: ZHZDCD
- Singh P., Arora A., Strand T.A., et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2018. Vol. 16, N 6. P. 823–836. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
- Баранов В.С. Новое в патогенетике мультифакторных заболеваний на примере главных акушерских синдромов: эндометриоза, миомы матки и гестоза // Патогенез. 2017. Т. 15, № 3. С. 4–11. EDN: ZWONQP doi: 10.25557/GM.2017.3.8492

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Публикация подготовлена без финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

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

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.В. Вохмянина* — общая концепция статьи, подбор источников, написание текста, окончательное редактирование; *Н.Э. Голованова* — обзор литературы, предварительное и окончательное редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The preparation of the publication had no financial support or sponsorship.

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

Author contribution. All the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article as well as read and approved the final version before its publication.

Personal contribution of the authors: *N.V. Vokhmyanina* — overall concept of the article, selection of sources, text writing, final editing; *N.E. Golovanova* — literature review, preliminary and final editing.

- Готов О.С., Чернов А.Н., Готов А.С. Секвенирование экзома человека и перспективы предиктивной медицины: анализ международных данных и собственный опыт // Журнал персонализированной медицины. 2023. Т. 13, № 8. С. 1236. doi: 10.3390/jpm13081236
- Пузырев В.П. Многофакторные заболевания. Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 610–660.
- Инге-Вечтомов С.Г., Борхсениус А.С., Задорский С.П. Белковая наследственность: конформационные матрицы и эпигенетика // Информационный вестник ВОГИС. 2004. Т. 8, № 29. С. 60–66. EDN: HRSMBJ
- Инге-Вечтомов С.Г. Проблема изменчивости. Феноменология и механизмы // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2013. Т. 17, № 4/2. С. 791–804. EDN: RVGWIP
- Пальцев М.А. Медицина будущего. Персонализированная медицина: опыт прошлого, реалии завтрашнего дня. Москва: Российская академия наук, 2020. 152 с. EDN: RRCGRM
- Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины // Профилактическая медицина. 2019. Т. 22, № 3. С. 26–30. EDN: NSNEAG doi: 10.17116/profmed20192203126
- Романовская Т.В. Эпигенетика: электронный учебно-методический комплекс для специальности 1-3180 01 «Биология». Минск: БГУ, 2022. 88 с.

15. Смирнов В.В., Леонов Г.Е. Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение // *Лечащий врач*. 2016. № 12. С. 26–30. EDN: XWQGNТ
16. Georgiev G.P. Mobile genetic elements in animal cells and their biological significance // *Eur J Biochem*. 1984. Vol. 145, N 2. P. 203–220. doi: 10.1111/j.1432-1033.1984.tb08541.x
17. Xuan D., Han Q., Tu Q., et al. Epigenetic modulation in periodontitis: interaction of adiponectin and JMJD3-IRF4 axis in macrophages // *J Cell Physiol*. 2016. Vol. 231, N 5. P. 1090–1096. doi: 10.1002/jcp.25201
18. Stamp M.A., Hadfield J.D. The relative importance of plasticity versus genetic differentiation in explaining between population differences; a meta-analysis // *Ecol Lett*. 2020. Vol. 23, N 10. P. 1432–1441. doi: 10.1111/ele.13565
19. Киселев В.И. Эпигенетика открывает колоссальные терапевтические и диагностические возможности // *Национальная онкологическая программа – 2030*. 2022. № 1. С. 30–33.
20. Oppermann U. Why is epigenetics important in understanding the pathogenesis of inflammatory musculoskeletal diseases? // *Arthritis Res Ther*. 2013. Vol. 15, N 2. P. 209. doi: 10.1186/ar4186
21. Ванюшин Б.Ф. Метилирование ДНК и эпигенетика // *Генетика*. 2006. Т. 42, № 9. С. 1186–1199. EDN: IASUGR
22. Kumar S., Chinnusamy V., Mohapatra T. Epigenetics of modified DNA bases: 5-methylcytosine and beyond // *Front Genet*. 2018. Vol. 9. P. 640. doi: 10.3389/fgene.2018.00640
23. Mattei A.L., Bailly N., Meissner A. DNA methylation: A historical perspective // *Trends Genet*. 2022. Vol. 38, N 7. P. 676–707. doi: 10.1016/j.tig.2022.03.010
24. Fleming A.M., Burrows C.J. DNA modifications walk a fine line between epigenetics and mutagenesis // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023. Vol. 24. P. 449–450. doi: 10.1038/s41580-023-00590-2
25. Zhu D., Zeng S., Su C., et al. The interaction between DNA methylation and tumor immune microenvironment: from the laboratory to clinical applications // *Clin Epigenet*. 2024. Vol. 16, N 1. P. e24. doi: 10.1186/s13148-024-01633-x
26. Ilango S., Paital B., Jayachandran P., et al. Epigenetic alterations in cancer // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2020. Vol. 25, N 6. P. 1058–1109. doi: 10.2741/4847
27. Frommer M., McDonald L.E., Millar D.S., et al. A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992. Vol. 89, N 5. P. 1827–1831. doi: 10.1073/pnas.89.5.1827
28. Zaina S., Heyn H., Carmona F.J., et al. DNA methylation map of human atherosclerosis // *Circ Cardiovasc Genet*. 2014. Vol. 7, N 5. P. 692–700. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000441
29. Soler-Botija C., Gálvez-Montón C., Bayés-Genís A. Epigenetic biomarkers in cardiovascular diseases // *Front Genet*. 2019. Vol. 10. P. 950. doi: 10.3389/fgene.2019.00950
30. Wang X., Teng X., Luo Ch., Kong L. Mechanisms and advances of epigenetic regulation in cardiovascular disease // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024. Vol. 29, N 6. P. 205. doi: 10.31083/j.fbl2906205
31. Shi Y., Zhang H., Huang S., et al. Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials // *Signal Transduct Target Ther*. 2022. Vol. 7, N 1. P. 200. doi: 10.1038/s41392-022-01055-2
32. Westerman K., Sebastiani P., Jacques P., et al. DNA methylation modules associate with incident cardiovascular disease and cumulative risk factor exposure // *Clin Epigenet*. 2019. Vol. 11, N 1. P. 142. doi: 10.1186/s13148-019-0705-2
33. Madsen A., Höppner G., Krause J., et al. An Important Role for DNMT3A-Mediated DNA methylation in cardiomyocyte metabolism and contractility // *Circulation*. 2020. Vol. 142, N 16. P. 1562–1578. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044444
34. Strahl B.D., Allis C.D. The language of covalent histone modifications // *Nature*. 2000. Vol. 403, N 6765. P. 41–45. doi: 10.1038/47412
35. Hyun K., Jeon J., Park K., Kim J. Writing, erasing and reading histone lysine methylations // *Exp Mol Med*. 2017. Vol. 49, N 4. P. 324. doi: 10.1038/emmm.2017.11
36. Shahid Z., Simpson B., Miao K.H., Singh G. *Genetics, Histone Code*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
37. Fan S., Zhang M.Q., Zhang X. Histone methylation marks play important roles in predicting the methylation status of CpG islands // *Biochem Biophys Res Commun*. 2008. Vol. 374, N 3. P. 559–564. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.07.077
38. Cedar H., Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms // *Nat Rev Genet*. 2009. Vol. 10, N 5. P. 295–304. doi: 10.1038/nrg2540
39. Кучер А.Н., Назаренко М.С. Эпигенетика кардиомиопатий: модификации гистонов и метилирование ДНК // *Генетика*. 2023. Т. 59, № 3. С. 266–282. EDN: IPXZDH doi: 10.31857/S0016675823030086
40. Liu R., Wu J., Guo H., et al. Post-translational modifications of histones: Mechanisms, biological functions, and therapeutic targets // *MedComm (2020)*. 2023. Vol. 4, N 3. P. 292. doi: 10.1002/mco2.292
41. Song J.S., Kim Y.S., Kim D.K., et al. Global histone modification pattern associated with recurrence and disease-free survival in non-small cell lung cancer patients // *Pathol Int*. 2012. Vol. 62, N 3. P. 182–190. doi: 10.1111/j.1440-1827.2011.02776.x
42. Berger L., Kolben T., Meister S., et al. Expression of H3K4me3 and H3K9ac in breast cancer // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020. Vol. 146, N 8. P. 2017–2027. doi: 10.1007/s00432-020-03265-z
43. Day C.A., Hinchcliffe E.H., Robinson J.P. H3K27me3 in diffuse midline glioma and epithelial ovarian cancer: opposing epigenetic changes leading to the same poor outcomes // *Cells*. 2022. Vol. 11, N 21. P. 3376. doi: 10.3390/cells11213376
44. Monaghan L., Massett M.E., Bunschoten R.P., et al. The emerging role of H3K9me3 as a potential therapeutic target in acute myeloid leukemia // *Front Oncol*. 2019. Vol. 2, N 9. P. 705. doi: 10.3389/fonc.2019.00705
45. Рябчиков Д.А., Воротников И.К., Талипов О.А., и др. МикроРНК и их роль в патогенезе и диагностике рака молочной железы // *Медицинский алфавит*. 2020. № 8. С. 12–15. EDN: UXTTUF doi: 10.33667/2078-5631-2020-8-12-15
46. Yao Q., Chen Y., Zhou X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation // *Curr Opin Chem Biol*. 2019. Vol. 51. P. 11–17. doi: 10.1016/j.cbpa.2019.01.024
47. Kumar S., Gonzalez E.A., Rameshwar P., Etchegaray J.P. Non-coding RNAs as mediators of epigenetic changes in malignancies // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, N 12. P. 3657. doi: 10.3390/cancers12123657
48. Ratti M., Lampis A., Ghidini M., et al. MicroRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs) as new tools for cancer therapy: first steps from bench to bedside // *Target Oncol*. 2020. Vol. 15, N 3. P. 261–278. doi: 10.1007/s11523-020-00717-x
49. Nalbant E., Akkaya-Ulum Y.Z. Exploring regulatory mechanisms on miRNAs and their implications in inflammation-related diseases // *Clin Exp Med*. 2024. Vol. 24, N 1. P. 142. doi: 10.1007/s10238-024-01334-y
50. Poddar S., Kesharwani D., Datta M. Interplay between the miRNome and the epigenetic machinery: Implications in health and

disease // *J Cell Physiol.* 2017. Vol. 232, N 11. P. 2938–2945. doi: 10.1002/jcp.25819

51. Farsetti A., Illi B., Gaetano C. How epigenetics impacts on human diseases // *Eur J Int Med.* 2023. Vol. 114. P. 15–22. doi: 10.1016/j.ejim.2023.05.036

52. Abdul Q.A., Yu B.P., Chung H.Y., et al. Epigenetic modifications of gene expression by lifestyle and environment // *Arch Pharm Res.* 2017. Vol. 40, N 11. P. 1219–1237. doi: 10.1007/s12272-017-0973-3

53. Wu H., Eckhardt C.M., Baccarelli A.A. Molecular mechanisms of environmental exposures and human disease // *Nat Rev Genet.* 2023. Vol. 24, N 5. P. 332–344. doi: 10.1038/s41576-022-00569-3

54. Skinner M.K. Epigenetic biomarkers for disease susceptibility and preventative medicine // *Cell Metab.* 2024. Vol. 36, N 2. P. 263–277. doi: 10.1016/j.cmet.2023.11.015

55. Becker N., Prasad-Shreckengast S., Byosiére S.E. Methodological challenges in the assessment of dogs' (*Canis lupus familiaris*) susceptibility of the Ebbinghaus-Titchener illusion using the spontaneous choice task // *Animal Behav Cogn.* 2021. Vol. 8, N 2. P. 138–151. doi: 10.26451/abc.08.02.04.2021

REFERENCES

1. Bichurin DR, Atmaikina OV, Cherepanova OA. Cardiovascular diseases. A regional aspect. *International Research Journal.* 2023;(8(134)):116. EDN: JMQBSO doi: 10.23670/IRJ.2023.134.103

2. Baranov VS, Baranova EV. Human genome, Epigenetics of complex diseases, and personalized medicine. *Biosphera.* 2012;4(1):76–85. EDN: OWKFFD

3. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2):104–123. EDN: DVDJWJ doi: 10.14341/DM13035

4. Rotar OP, Ilyanova IN, Boyarinova MA, et al. 2023 All-Russian screening for hypertension: results. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(5):78–88. EDN: EMCJRB doi: 10.15829/1560-4071-2024-5931

5. Utochkin YuA, Lobanova Yul, Yakshina AD. Cardiovascular diseases in Russia: a review of statistics. *Nauka cherez prizmu vremeni.* 2024;(1(82)):61–63. (In Russ.) EDN: ZHZDCD

6. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823–836. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037

7. Baranov VS. The “epigenetic landscape” hypothesis implicated in development of major obstetric conditions, such as endometriosis, uterine leiomyoma, and preeclampsia. *Patogenez (Pathogenesis).* 2017;15(3):4–11. EDN: ZWOHQP doi: 10.25557/GM.2017.3.8492

8. Glotov OS, Chernov AN, Glotov AS. Human exome sequencing and prospects for predictive medicine: analysis of international data and own experience. *J Pers Med.* 2023;13(8):1236. doi: 10.3390/jpm13081236

9. Puzyrev VP. *Multifactorial diseases.* In: Bochkov NP, Ginter EK, Puzyrev VP, editors. *Hereditary diseases: national guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2013. P. 610–660. (In Russ.)

10. Inge-Vechtomov SG, Borchsenius AS, Zadorskij SP. Protein inheritance: conformational matrices and epigenetics. *VOGis Herald.* 2004;8(29):60–66. (In Russ.) EDN: HRSMBJ

11. Inge-Vechtomov SG. Variation. Phenomenology and mechanisms. *Vavilov journal of genetics and breeding.* 2013;17(4/2):791–804. (In Russ.) EDN: RVGWIP

56. Liu S., Lam M.A., Sial A., et al. Fluid outflow in the rat spinal cord: the role of perivascular and paravascular pathways // *Fluids Barriers CNS.* 2018. Vol. 15. P. 13. doi: 10.1186/s12987-018-0098-1

57. Gadd D.A., Hillary R.F., McCartney D.L., et al. Epigenetic scores for the circulating proteome as tools for disease prediction // *Elife.* 2022. Vol. 13, N 11. P. e71802. doi: 10.7554/eLife.71802

58. Virolainen S.J., VonHandorf A., Viel K.C.M.F., et al. Gene-environment interactions and their impact on human health // *Gene Immun.* 2023. Vol. 24, N 1. P. 1–11. doi: 10.1038/s41435-022-00192-6

59. Максименко Л.В. Эпигенетика как доказательная база влияния образа жизни на здоровье и болезни // *Профилактическая медицина.* 2019. Т. 22, № 2. С. 115–120. EDN: QHKMXX doi: 10.17116/profmed201922021115

60. García-Giménez J.L., Seco-Cervera M., Tollefsbol T.O., et al. Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory // *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017. Vol. 54, N 7–8. P. 529–550. doi: 10.1080/10408363.2017.1410520

12. Pal'tsev MA. *Medicine of the future. Personalized medicine: experience of the past, realities of tomorrow.* Moscow: Russian Academy of Sciences; 2020. 152 с. (In Russ.) EDN: RRCGRM

13. Belushkina NN, Chemezov AS, Pal'tsev MA. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(3):26–30. EDN: NSNEAG doi: 10.17116/profmed20192203126

14. Ramanouskaya TV. *Epigenetics: electronic educational and methodological complex for specialty 1-3180 01 “Biology”.* Minsk: BSU; 2022. 88 p. (In Russ.)

15. Smirnov VV, Leonov GE. Epigenetics: theoretical aspects and practical value. *Lechaschi Vrach.* 2016;(12):26–30. (In Russ.) EDN: XWQGNT

16. Georgiev GP. Mobile genetic elements in animal cells and their biological significance. *Eur J Biochem.* 1984;145(2):203–220. doi: 10.1111/j.1432-1033.1984.tb08541.x

17. Xuan D, Han Q, Tu Q, et al. Epigenetic modulation in periodontitis: interaction of adiponectin and JMJD3-IRF4 axis in macrophages. *J Cell Physiol.* 2016;231(5):1090–1096. doi: 10.1002/jcp.25201

18. Stamp MA, Hadfield JD. The relative importance of plasticity versus genetic differentiation in explaining between population differences; a meta-analysis. *Ecol Lett.* 2020;23(10):1432–1441. doi: 10.1111/ele.13565

19. Kiselev VI. Epigenetics opens up enormous therapeutic and diagnostic possibilities. *Nacional'naya onkologicheskaya programma – 2030.* 2022;(1):30–33. (In Russ.)

20. Oppermann U. Why is epigenetics important in understanding the pathogenesis of inflammatory musculoskeletal diseases? *Arthritis Res Ther.* 2013;15(2):209. doi: 10.1186/ar4186

21. Vanyushin BF. DNA methylation and epigenetics. *Russian Journal of Genetics.* 2006;42(9):985–997. EDN: LJWBIN doi: 10.1134/S1022795406090055

22. Kumar S, Chinnusamy V, Mohapatra T. Epigenetics of modified DNA bases: 5-methylcytosine and beyond. *Front Genet.* 2018;(9):640. doi: 10.3389/fgene.2018.00640

23. Mattei AL, Bailly N, Meissner A. DNA methylation: A historical perspective. *Trends Genet.* 2022;38(7):676–707. doi: 10.1016/j.tig.2022.03.010

24. Fleming AM, Burrows CJ. DNA modifications walk a fine line between epigenetics and mutagenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023;(24):449–450. doi: 10.1038/s41580-023-00590-2

25. Zhu D, Zeng S, Su C, et al. The interaction between DNA methylation and tumor immune microenvironment: from the laboratory to clinical applications. *Clin Epigenet.* 2024;(16):e24. doi: 10.1186/s13148-024-01633-x
26. Ilango S, Paital B, Jayachandran P, et al. Epigenetic alterations in cancer. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2020;25(6):1058–1109. doi: 10.2741/4847
27. Frommer M, McDonald LE, Millar DS, et al. A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(5):1827–1831. doi: 10.1073/pnas.89.5.1827
28. Zaina S, Heyn H, Carmona FJ, et al. DNA methylation map of human atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(5):692–700. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000441
29. Soler-Botija C, Gálvez-Montón C, Bayés-Genís A. Epigenetic biomarkers in cardiovascular diseases. *Front Genet.* 2019;10:950. doi: 10.3389/fgene.2019.00950
30. Wang X, Teng X, Luo Ch, Kong L. Mechanisms and advances of epigenetic regulation in cardiovascular disease. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024;29(6):205. doi: 10.31083/j.fbl2906205
31. Shi Y, Zhang H, Huang S, et al. Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):e200. doi: 10.1038/s41392-022-01055-2
32. Westerman K, Sebastiani P, Jacques P, et al. DNA methylation modules associate with incident cardiovascular disease and cumulative risk factor exposure. *Clin Epigenet.* 2019;11(1):142. doi: 10.1186/s13148-019-0705-2
33. Madsen A, Höppner G, Krause J, et al. An important role for DNMT3A-mediated DNA methylation in cardiomyocyte metabolism and contractility. *Circulation.* 2020;142(16):1562–1578. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044444
34. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature.* 2000;403(6765):41–45. doi: 10.1038/47412
35. Hyun K, Jeon J, Park K, Kim J. Writing, erasing and reading histone lysine methylations. *Exp Mol Med.* 2017;49(4):e324. doi: 10.1038/emmm.2017.11
36. Shahid Z, Simpson B, Miao KH, Singh G. *Genetics, Histone Code.* Treasure Island (FL):StatPearls Publishing; 2024.
37. Fan S, Zhang MQ, Zhang X. Histone methylation marks play important roles in predicting the methylation status of CpG islands. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;374(3):559–564. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.07.077
38. Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nat Rev Genet.* 2009;10(5):295–304. doi: 10.1038/nrg2540
39. Kucher AN, Nazarenko MS. epigenetics of cardiomyopathy: histone modifications and DNA methylation. *Russian Journal of Genetics.* 2023;59(3):226–241. EDN: IPXZDH doi: 10.1134/S1022795423030080
40. Liu R, Wu J, Guo H, et al. Post-translational modifications of histones: Mechanisms, biological functions, and therapeutic targets. *MedComm (2000).* 2023;4(3):e292. doi: 10.1002/mco2.292
41. Song JS, Kim YS, Kim DK, et al. Global histone modification pattern associated with recurrence and disease-free survival in non-small cell lung cancer patients. *Pathol Int.* 2012;62(3):182–190. doi: 10.1111/j.1440-1827.2011.02776.x
42. Berger L, Kolben T, Meister S, et al. Expression of H3K4me3 and H3K9ac in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(8):2017–2027. doi: 10.1007/s00432-020-03265-z
43. Day CA, Hinchcliffe EH, Robinson JP. H3K27me3 in diffuse midline glioma and epithelial ovarian cancer: opposing epigenetic changes leading to the same poor outcomes. *Cells.* 2022;11(21):3376. doi: 10.3390/cells11213376
44. Monaghan L, Massett ME, Bunschoten RP, et al. The emerging role of H3K9me3 as a potential therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Front Oncol.* 2019;2(9):705. doi: 10.3389/fonc.2019.00705
45. Ryabchikov DA, Vorotnikov IK, Talipov OA, et al. MicroRNA and their role in pathogenesis and diagnosis of breast cancer. *Medical alphabet.* 2020;(8):12–15. EDN: UXTTUF doi: 10.33667/2078-5631-2020-8-12-15
46. Yao Q, Chen Y, Zhou X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation. *Curr Opin Chem Biol.* 2019;51:11–17. doi: 10.1016/j.cbpa.2019.01.024
47. Kumar S, Gonzalez EA, Rameshwar P, Etchegaray JP. Non-coding RNAs as mediators of epigenetic changes in malignancies. *Cancers (Basel).* 2020;12(12):3657. doi: 10.3390/cancers12123657
48. Ratti M, Lampis A, Ghidini M, et al. MicroRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs) as new tools for cancer therapy: first steps from bench to bedside. *Target Oncol.* 2020;15(3):261–278. doi: 10.1007/s11523-020-00717-x
49. Nalbant E, Akkaya-Ulum YZ. Exploring regulatory mechanisms on miRNAs and their implications in inflammation-related diseases. *Clin Exp Med.* 2024;24(1):e142. doi: 10.1007/s10238-024-01334-y
50. Poddar S, Kesharwani D, Datta M. Interplay between the miRNome and the epigenetic machinery: Implications in health and disease. *J Cell Physiol.* 2017;232(11):e2938–2945. doi: 10.1002/jcp.25819
51. Farsetti A, Illi B, Gaetano C. How epigenetics impacts on human diseases. *Eur J Int Med.* 2023;(114):15–22. doi: 10.1016/j.ejim.2023.05.036
52. Abdul QA, Yu BP, Chung HY, et al. Epigenetic modifications of gene expression by lifestyle and environment. *Arch Pharm Res.* 2017;40(11):1219–1237. doi: 10.1007/s12272-017-0973-3
53. Wu H, Eckhardt CM, Baccarelli AA. Molecular mechanisms of environmental exposures and human disease. *Nat Rev Genet.* 2023;24(5):332–344. doi: 10.1038/s41576-022-00569-3
54. Skinner MK. Epigenetic biomarkers for disease susceptibility and preventative medicine. *Cell Metab.* 2024;36(2):263–277. doi: 10.1016/j.cmet.2023.11.015
55. Becker N, Prasad-Shreckengast S, Byosiére SE. Methodological challenges in the assessment of dogs' (Canis lupus familiaris) susceptibility of the Ebbinghaus-Titchener illusion using the spontaneous choice task. *Animal Behav Cogn.* 2021;8(2):138–151. doi: 10.26451/abc.08.02.04.2021
56. Liu S, Lam MA, Sial A, et al. Fluid outflow in the rat spinal cord: the role of perivascular and paravascular pathways. *Fluids Barriers CNS.* 2018;(15):13. doi: 10.1186/s12987-018-0098-1
57. Gadd DA, Hillary RF, McCartney DL, et al. Epigenetic scores for the circulating proteome as tools for disease prediction. *Elife.* 2022;13(11):e71802. doi: 10.7554/eLife.71802
58. Virolainen SJ, VonHandorf A, Viel KCMF, et al. Gene-environment interactions and their impact on human health. *Gene Immun.* 2023;24(1):1–11. doi: 10.1038/s41435-022-00192-6
59. Maksimenko LV. Epigenetics as an evidence base of the impact of lifestyle on health and disease. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(2):115–120. (In Russ.) EDN: QHKMXX doi: 10.17116/profmed201922021115
60. García-Giménez JL, Seco-Cervera M, Tollefsbol TO, et al. Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017;54(7–8):529–550. doi: 10.1080/10408363.2017.1410520

ОБ АВТОРАХ

Наталья Васильевна Вохмянина, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7162-9362;
eLibrary SPIN: 7414-4257;
e-mail: spbnat@yandex.ru

* **Наталья Эриковна Голованова**, канд. биол. наук, доцент;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;
ORCID: 0000-0001-9286-8787;
eLibrary SPIN: 9598-4184;
e-mail: nesh1764@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

Natalya V. Vokhmyanina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7162-9362;
eLibrary SPIN: 7414-4257;
e-mail: spbnat@yandex.ru

* **Natalya E. Golovanova**, Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor;
address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: 0000-0001-9286-8787;
eLibrary SPIN: 9598-4184;
e-mail: nesh1764@mail.ru