

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ В МЕДИЦИНЕ: РЕГУЛЯЦИЯ ГЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ В КОНТЕКСТЕ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ

Омаров М.А.¹,
Мулюков А.Р.²,
Халитов Р.В.³,
Сафаров С.И.²,
Аюпова Г.У.²,
Демьяненко О.Н.¹,
Бутенко В.В.⁴,
Сафронова А.А.⁵,
Зайнетдинова Р.Р.²,
Янтурина О.Ю.²,
Мирошников А.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, Россия)

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (450077, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Россия)

³ ГБУЗ РБ «Городская больница города Нефтекамск» (452681, г. Нефтекамск, ул. Парковая, 31, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Россия)

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Мулюков Айрат Рамильевич,
e-mail: mulykov.165@icloud.com

Статья поступила: 16.02.2024

Статья принята: 28.11.2024

Статья опубликована: 28.12.2024

РЕЗЮМЕ

Эпигенетика играет критически важную роль относительно других разделов генетики, так как даёт возможность регулировать генную экспрессию без изменения нуклеотидной последовательностей в молекулы ДНК. Этот процесс позволяет клеткам реагировать на внешние сигналы и адаптироваться к изменениям в окружающей среде, сохраняя при этом свою генетическую информацию неизменной. Основные механизмы эпигенетической регуляции включают метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов, ремоделирование хроматина и регуляцию через некодирующие РНК. Эти процессы играют ключевую роль в таких фундаментальных биологических процессах, как клеточная дифференциация, развитие организма и адаптация к экологическим условиям.

Нарушения в эпигенетических механизмах могут привести к различным патологиям, в том числе к онкологическим, неврологическим и аутоиммунным заболеваниям. Понимание механизмов эпигенетической регуляции открывает новые пути для разработки целенаправленных методов лечения, которые могут корректировать аномальные эпигенетические профили без изменения самой структуры ДНК.

В последние годы разработка и применение инновационных технологий, таких как система редактирования генома CRISPR/Cas9, значительно расширили возможности исследования эпигенетических механизмов и их связи с заболеваниями. Эти технологии позволяют не только глубже понимать эпигенетические изменения, но и разрабатывать новые терапевтические подходы, особенно в области онкологии.

Исследования в области эпигенетики также обращают внимание на взаимодействие между эпигенетическими изменениями и иммунной системой, что открывает новые перспективы для разработки иммунотерапии. Поиск новых маркеров эпигенетических нарушений и терапевтических агентов может привести к созданию индивидуализированных методов лечения, учитывающих уникальный эпигенетический профиль каждого пациента.

Роль эпигенетических модификаций в развитии заболеваний и создании новых терапевтических стратегий не может быть переоценена. Исследования последних лет в этой области раскрывают потенциал эпигенетических подходов в лечении широкого спектра заболеваний, открывая новую эру в медицине, где понимание и коррекция эпигенетических изменений станут ключом к эффективному лечению.

Ключевые слова: эпигенетическая модуляция, метилирование ДНК, модификации гистонов, хроматиновое ремоделирование, CRISPR/Cas9

Для цитирования: Омаров М.А., Мулюков А.Р., Халитов Р.В., Сафаров С.И., Аюпова Г.У., Демьяненко О.Н., Бутенко В.В., Сафронова А.А., Зайнетдинова Р.Р., Янтурина О.Ю., Мирошников А.А. Эпигенетическая модуляция в медицине: регуляция генной экспрессии в контексте патогенеза и терапии. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 22-33. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.3

EPIGENETIC MODULATION IN MEDICINE: REGULATION OF GENE EXPRESSION IN THE CONTEXT OF PATHOGENESIS AND THERAPY

Omarov M.A.¹,
Mulyukov A.R.²,
Khalitov R.V.³,
Safarov S.I.²,
Ayupova G.U.²,
Demianenko O.N.¹,
Butenko V.V.⁴,
Safronova A.A.⁵,
Zainetdinova R.R.²,
Ianturina O.Yu.²,
Miroshnikov A.A.¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg 197022, Russian Federation)

² Bashkir State Medical University (Lenina str. 3, Ufa 450077, Russian Federation)

³ Neftekamsk City Hospital (Parkovaya str. 31, Neftekamsk 452681, Russian Federation)

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Kirochnaya str. 41, Saint Petersburg 191015, Russian Federation)

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Litovskaya str. 2, Saint Petersburg 194100, Russian Federation)

Corresponding author:

Airat R. Mulyukov,

e-mail: mulyukov.165@icloud.com

ABSTRACT

Epigenetics plays a critical role relative to other branches of genetics, as it makes it possible to regulate gene expression without changing the nucleotide sequence of DNA molecules. This process allows cells to respond to external signals and adapt to changes in the environment while keeping their genetic information intact. The main mechanisms of epigenetic regulation include DNA methylation, post-translational modifications of histones, chromatin remodeling and regulation through non-coding RNAs. These processes play a key role in fundamental biological processes such as cellular differentiation, organismal development, and adaptation to environmental conditions.

Disturbances in epigenetic mechanisms can lead to various pathologies, including cancer, neurological and autoimmune diseases. Understanding the mechanisms of epigenetic regulation opens new avenues for the development of targeted therapies that can correct abnormal epigenetic profiles without changing the DNA structure itself.

In recent years, the development and application of innovative technologies, such as the CRISPR/Cas9 genome editing system, have significantly expanded the ability to study epigenetic mechanisms and their relationship with diseases. These technologies allow not only a deeper understanding of epigenetic changes, but also the development of new therapeutic approaches, especially in the field of oncology. Research in epigenetics is also focusing on the interaction between epigenetic changes and the immune system, which opens new perspectives for the development of immunotherapies. The search for new markers of epigenetic disorders and therapeutic agents may lead to the development of individualized treatments that take into account the unique epigenetic profile of each patient.

The role of epigenetic modifications in the development of diseases and the creation of new therapeutic strategies cannot be overestimated. Recent research in this area is revealing the potential of epigenetic approaches to treat a wide range of diseases, ushering in a new era in medicine where understanding and correcting epigenetic changes will be the key to effective treatment.

Key words: epigenetic modulation, DNA methylation, histone modifications, chromatin remodeling, CRISPR/Cas9

For citation: Omarov M.A., Mulyukov A.R., Khalitov R.V., Safarov S.I., Ayupova G.U., Demianenko O.N., Butenko V.V., Safronova A.A., Zainetdinova R.R., Ianturina O.Yu., Miroshnikov A.A. Epigenetic modulation in medicine: Regulation of gene expression in the context of pathogenesis and therapy. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 22-33. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.3

Received: 16.02.2024

Accepted: 28.11.2024

Published: 28.12.2024

РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ

Эпигенетика – ключевой раздел молекулярной биологии, изучающий фундаментальную роль в регуляции генной экспрессии без изменения последовательности ДНК. Данный термин был введён Конрадом Веддингтоном в 1942 г. и относится к изучению наследуемых изменений активности генов, которые не обусловлены модификациями нуклеотидной последовательности ДНК [1].

Механизмы эпигенетической регуляции включают метилирование ДНК, модификации гистонов, хроматиновое ремоделирование и регуляцию генной экспрессии с помощью некодирующих типов рибонуклеиновых кислот (РНК), таких как микроРНК (miRNA, micro RNA), малые интерферирующие РНК (siRNA, small interfering RNA), длинные некодирующие РНК (lncRNA, long non-coding RNA) и другие. Эти процессы обеспечивают динамическую и обратимую регуляцию экспрессии генов, которая имеет решающее значение для многих биологических процессов, включая клеточную дифференцировку, онтогенетическое развитие и адаптацию клетки и организма в условиях постоянно изменяющейся окружающей среды в целом. В свою очередь, нарушения эпигенетической регуляции могут привести к многочисленным патологическим процессам, включая опухолевый рост, неврологические расстройства и аутоиммунные заболевания [2].

В последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в изучении механизмов эпигенетической регуляции благодаря развитию передовых технологий, включая высокопроизводительное секвенирование ДНК нового поколения и технологии редактирования генома, такие как кластеризованные регулярно распределённые короткие палиндромные повторы (CRISPR, clustered regularly interspaced short palindromic repeats) системы. Эти инновации позволили сделать значительный скачок в понимании эпигенетических изменений и их связи с развитием заболеваний. Секвенирование ДНК на высокопроизводительных платформах обеспечивает детальное картографирование эпигенетических маркеров, таких как метилирование ДНК и модификации гистонов, в то время как CRISPR-Cas системы используются для точных модификаций в геноме, позволяя изучать функции конкретных эпигенетических модификаций в контролируемых экспериментах. Особенно перспективным направлением является изучение методов эпигенетической модуляции, таких как метилирование ДНК, модификации гистонов, хроматиновое ремоделирование, для восстановления активности генов, приобретших различные мутаций. Данный подход актуален в контексте резистентности злокачественных опухолей патологии к традиционной химиотерапии в онкологии, где эпигенетические методы терапии могут предложить новые варианты лечения [2–6].

Также активно ведутся исследования, направленные на понимание механизмов эпигенетической регуляции иммунной системой. Данный подход открывает перспективы для разработки инновационных иммунотерапевтических подходов в лечении как опухолевых, так и аутоиммунных заболеваний. В контексте эпигенетической регуля-

ции иммунной системой различные эпигенетические агенты, такие как ингибиторы ДНК-метилтрансфераз (DNMT, DNA methyltransferase) и ингибиторы гистон-деацетилаз (HDAC, histone deacetylase), а также другие модификаторы могут быть использованы для усиления эффективности иммунотерапии. Эти агенты способны модулировать экспрессию ключевых генов в иммунных клетках, что может усилить их способность преодолевать резистентность онкологических заболеваний к иммунотерапии.

Важной областью интереса является изучение влияния окружающей среды на эпигенетические изменения. В частности, исследования показывают, что факторы окружающей среды, такие как питание, стресс и загрязнение среды обитания, могут вызывать эпигенетические изменения, которые в свою очередь влияют на риск развития заболеваний. Это открывает путь для разработки профилактических стратегий и индивидуализированных подходов в медицине [7, 8].

Таким образом, актуальность исследований в области эпигенетики определяется их ключевой ролью в понимании механизмов развития заболеваний и создании новых подходов к лечению. В настоящее время эпигенетика стоит на переднем крае биомедицинских исследований, предвещая достижение значительного прогресса в области медицины в ближайшем будущем.

В данной обзорной статье мы хотим рассмотреть эпигенетическую модуляцию в качестве инструмента, применимого как в исследовании роли расстройств эпигенетических механизмов в развитии спектра заболеваний, обусловленных нарушением активности генов, так и в разработке новых методов лечения. Наш обзор охватывает ряд последних достижений в этой области, подчёркивая их потенциальное применение в разработке инновационных терапевтических подходов.

Подбор материала проводился с помощью поисковых систем PubMed/Medline, Кокрановской библиотеки, КиберЛенинки и базы данных Scopus. Поиск проводился по следующим ключевым словам: «эпигенетическая модуляция», «метилирование ДНК», «модификации гистонов», «хроматиновое ремоделирование», «CRISPR/Cas9». Дополнительные ключевые слова («некодирующие РНК», «опухолевое микроокружение», «онкопатология», «метаболическая патология», «неврологическая патология») использовались либо отдельно, либо в сочетании с термином «эпигенетическая модуляция». Исследования и статьи, с момента публикации которых прошло более 5 лет, касающиеся эпигенетической модуляции, также включены в обзор в связи с их востребованностью и актуальностью в данном обзоре. Были проведены поиск и отбор соответствующих журналов и статей, а ссылки, указанные в них, отложены для сбора информации в дальнейшем.

РАЗДЕЛ 2. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Метилирование ДНК – это химический процесс, при котором метильная группа ($-\text{CH}_3$) присоединяется к цитозину в контексте CpG-динуклеотидов. Эти CpG-

сайты часто сосредоточены в так называемых CpG-островках, которые обычно располагаются в промоторных регионах генов. Ферменты, называемые ДНК-метилтрансферазами, катализируют этот процесс, приводя к метилированию цитозина [9].

В ряде случаев метилирование ДНК играет решающую роль в регуляции генной экспрессии путём её подавления. Метилированные CpG-сайты могут препятствовать связыванию транскрипционных факторов с ДНК, тем самым блокируя инициацию транскрипции. Кроме того, метилирование ДНК может привлекать белки, такие как метил-ДНК связывающие белки, которые в свою очередь рекрутируют другие комплексы белков, способствующие формированию более плотной и неактивной структуры хроматина [9, 10].

Метилирование ДНК имеет важное значение в развитии эмбриона и клеточной дифференциации. В процессе развития эмбриона метилирование ДНК определяет установление и поддержание специфических паттернов экспрессии генов, необходимых для дифференцировки клеток и формирования различных тканей организма. Данный процесс также важен для X-хромосомной инактивации у женщин и импринтинга определённых генов [11].

Процесс метилирования ДНК – это динамичный процесс подверженный изменениям в ответ на внешние стимулы, такие как стресс, питание и экспозиция токсинов. Это означает, что эпигенетические изменения, обусловленные метилированием ДНК, могут быть обратимы, что, с одной стороны, может приводить к нарушению транскрипции определённых фрагментов ДНК, вызывая различные заболевания, а с другой – открывает возможности для эпигенетической терапии, направленной на модификацию уровней метилирования для лечения заболеваний [7].

Аномалии в метилировании ДНК связаны с многими заболеваниями. В частности, в опухолевых клетках наблюдается гиперметилирование промоторов генов-супрессоров опухолей, что ведёт к их инактивации механизмов противоопухолевой защиты [12]. Напротив, гипометилирование определённых участков ДНК может активировать онкогены, потенцирующие пролиферацию и озлокачествление [13]. Нарушения метилирования также наблюдаются при некоторых неврологических и метаболических расстройствах [7, 14].

Метилирование ДНК остаётся одним из самых изученных и значимых механизмов эпигенетической регуляции. Его влияние на экспрессию генов и роль в различных биологических процессах и заболеваниях делает его важной мишенью для исследований и разработки терапевтических методов и точек их приложения в современной биомедицине.

Модификации гистонов и их роль в регуляции структуры хроматина

Гистоны – это основные белки, вокруг которых ДНК упаковывается в компактные структуры, называемые нуклеосомами. Каждая нуклеосома состоит из октамера гистонов, включающего две копии каждого из гистонов H2A, H2B, H3 и H4, служащих основой, вокруг кото-

рой обёртывается примерно 147 пар оснований ДНК. Гистоны не только обеспечивают упаковку ДНК в ядре клетки, но и играют ключевую роль в регуляции доступа ферментов и других белков к генам [15].

Модификации гистонов включают метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и другие химические изменения, которые влияют на структуру хроматина и регуляцию генной экспрессии. Метилирование гистонов – это процесс присоединения метильных групп к определённым аминокислотным остаткам в гистонах, в частности к лизину и аргинину. Данный процесс может как активировать, так и ингибировать транскрипцию в зависимости от местоположения и степени метилирования. Ацетилирование включает добавление ацетильной группы к лизиновым остаткам, что ведёт к расслаблению хроматина и активации транскрипции путём снижения электростатического притяжения между гистонами и ДНК. Фосфорилирование включает добавление фосфатной группы к серину и треонину в гистонах, что может повлиять на структуру хроматина и связывание белков регуляторов. В свою очередь присоединение убиквитина к гистонам может сигнализировать о необходимости репарации ДНК или привести к структурным изменениям хроматина. Так, модификации гистонов влияют на структуру хроматина, изменяя плотность его упаковки и доступность для ферментов, осуществляющих транскрипцию [15–17].

Модификации гистонов являются сложными и динамичными процессами, играющими важную роль в эпигенетической регуляции генной экспрессии. Они влияют на доступность ДНК для ферментов, регулирующих транскрипцию, и таким образом контролируют, какие гены активируются или подавляются в различных клеточных состояниях и стадиях развития. Понимание этих процессов имеет фундаментальное значение для разработки новых стратегий в области лечения заболеваний, где дисрегуляция данных модификаций играет ключевую роль [18, 19].

Роль некодирующих РНК в эпигенетической регуляции

Некодирующие рибонуклеиновые кислоты (ncRNA, non-coding RNA) представляют собой обширный класс РНК, играющий важную роль в регуляции генной экспрессии. Особенно значимыми являются lncRNA и miRNA, которые участвуют во множестве внутриклеточных процессов.

lncRNA – это РНК длиной более 200 нуклеотидов, основными механизмами изменения активности генов которых являются влияние на структуру и функцию хроматина, рекрутирование комплексов, модифицирующих хроматин, к специфическим участкам ДНК для изменения активности транскрипции, а также регуляция экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Эти РНК могут служить каркасом для формирования рибонуклеопротеиновых комплексов, влияющих на сплайсинг РНК, стабильность мРНК и транспорт РНК, что отражает их широкий спектр действия в регуляции геномной активности [17].

miRNA – это короткие (около 22 нуклеотидов) одноцепочечные РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, связываясь с 3'-не-

транслируемыми областями (3'-UTR, 3'-untranslated regions) мРНК. Это связывание может приводить к деградации мРНК или подавлению её трансляции, что влияет на уровни белков в клетке. miRNA играют ключевую роль во многих клеточных процессах, включая дифференциацию клеток, пролиферацию, апоптоз и ответ на стрессовые раздражители [17].

Таким образом, некодирующие РНК играют важную роль в эпигенетических процессах, регулируя активность генов и влияя на структуру хроматина. Исследования в этой области могут привести к новым открытиям в понимании механизмов регуляции активности генов и их роли в развитии различных заболеваний.

РАЗДЕЛ 3. РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Эпигенетические изменения в активности генов могут влиять на работу клеток и тканей организма, что в ряде случаев ведёт к развитию широкого спектра сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, метаболических и других заболеваний [7, 14, 20].

Например, при гормон-позитивном раке молочной железы с гиперэкспрессией рецепторов эстрогена эпигенетические нарушения могут приводить к резистентности к гормональной терапии [21]. Это подчёркивает важность эпигенетических исследований для разработки новых терапевтических стратегий, особенно для лечения резистентных форм рака [22, 23].

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – ключевой процесс в клональной эволюции опухолевых клеток, включая рак молочной железы, во время которого эпителиальные клетки приобретают мезенхимальные свойства, увеличиваются их миграционный потенциал и способность к инвазии. ЭМП фактически является эпигенетическим явлением, поскольку в его основе лежат изменения в паттернах экспрессии генов, не сопровождающихся изменениями в последовательности ДНК. Аберрантное метилирование ДНК – гиперметилирование промоторов генов, кодирующих эпителиальные маркеры (например, E-кадгерин), приводит к их подавлению, что способствует потере клеточной адгезии и увеличению мобильности клеток [21]. Изменения в модификациях гистонов, такие как деацетиляция или метилирование, могут активировать транскрипцию генов, способствующих формированию мезенхимального фенотипа, таких как виментин и фибронектин, которые являются маркерами мезенхимальных клеток [24]. Многие некодирующие РНК, включая микроРНК и длинные некодирующие РНК, регулируют экспрессию генов, участвующих в ЭМП, через взаимодействие с мРНК, модулируя их стабильность или трансляцию [25]. Эти эпигенетические механизмы взаимодействуют, способствуя сложной регуляции ЭМП и усилению агрессивности раковых клеток, способствуя метастазированию и распространению рака [26].

В контексте мультиформной глиобластомы, сложной и трудноизлечимой опухоли головного мозга, эпигенетические механизмы также играют важную роль [27].

Эпигенетические модификации, включая метилирование ДНК и ацетилирование гистонов, играют ключевую роль в регуляции генов, отвечающих за метаболические процессы, включая секрецию инсулина [28].

Так, гиперметилирование определённых участков генома влияет на экспрессию генов, контролирующих выработку инсулина, что может способствовать нарушению его секреции и развитию сахарного диабета 2-го типа [29]. Кроме того, изменения в ацетилировании гистонов могут отражать различия в экспрессии воспалительных генов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α , tumor necrosis factor α) и циклооксигеназа 2, усиливающих воспалительные процессы, связанные с сахарным диабетом 2-го типа [30].

Данные эпигенетические механизмы, влияющие на регуляцию генов и архитектуру хроматина, представляют собой ключевые цели для понимания и лечения сахарного диабета 2-го типа и других связанных заболеваний.

Механизмы эпигенетической регуляции также имеют критическое значение в процессе нейrogenеза и оказывают существенное влияние на развитие неврологических расстройств. Эпигенетическая дисрегуляция связана с патогенезом таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП), которые не обусловлены специфическими генетическими мутациями [31, 32]. В контексте БА наблюдаются изменения в метилировании ДНК нескольких генов, включая *APP*, *APOE* и *ANKK1*, а также в ацетилировании гистонов, влияющих на пластичность нейронов, их пролиферацию и апоптоз. Посмертный анализ мозговых тканей пациентов с БА выявил обогащение ацетилированных гистонов H3 лизином 27 в геномных регионах, связанных с тау- и β -амилоид-зависимой патологией, что приводит к сверхэкспрессии генов *APP*, *PSEN1* и *MAPT* [33].

В отношении БП обсуждается роль метилирования ДНК. Уменьшение метилирования ДНК наблюдается как в гене, кодирующем α -синуклеин, так и на глобальном уровне, что может быть связано с секвестрацией *DNMT1*. Однако связь между метилированием ДНК и БП пока не ясна. В то же время дисбаланс ацетилирования/деацетилирования гистонов играет более значимую роль в патогенезе БП. Обнаружено, что гиперацетилирование гистона H3 в области хроматина, контролирующей экспрессию α -синуклеина, зависит от отсутствия рекрутирования *HDAC NKX6.1*, ключевого транскрипционного фактора в развитии нейронов [34, 35]. МикроРНК могут подавлять экспрессию генов, связываясь с 3'-UTR мРНК и блокируя их трансляцию или иницируя их распад. Например, miR-7 и miR-153 взаимодействуют с мРНК, кодирующей α -синуклеин. Эти микроРНК могут уменьшать экспрессию α -синуклеина, тем самым модулируя его патогенетическое воздействие и снижая накопление токсичных агрегатов в нейронах [36].

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – это воспалительное заболевание, вызванное как генетическими факторами, так и воздействием окружающей среды. Например, многие исследования показали, что сигаретный дым нарушает функцию гистондеацетилазы 2

(HDAC2), что способствует усилению экспрессии провоспалительных цитокинов [37]. Эпигенетический механизм, лежащий в основе ХОБЛ, включает дисбаланс между ацетилизацией и деацетилизацией гистонов, что ведёт к изменениям в экспрессии воспалительных генов [38]. У курильщиков наблюдается повышение активности ядерного фактора каппа В (NF-κB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и снижение уровня HDAC2, а также уменьшение экспрессии сиртуина 1 (SIRT1, sirtuin 1), основного регулятора активности NF-κB. Активация SIRT1 представляет собой потенциальный терапевтический подход к лечению ХОБЛ [39, 40]. Кроме того, было выявлено, что NF-κB индуцирует протеин-аргинин N-метилтрансферазы (PRMT7, protein arginine methyltransferase 7) в моноцитах у пациентов с ХОБЛ, что влияет на экспрессию гена, участвующего в экстравазации моноцитов и дальнейшем высвобождении провоспалительных цитокинов макрофагами [41].

Также стоит отметить, что эпигенетические модификации, включая метилирование ДНК и модификации гистонов, играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз и гипертензивная болезнь [42]. Эти изменения могут влиять на экспрессию генов, связанных с регуляцией артериального давления, метаболизмом холестерина и регуляцией воспалительного процесса. В случаях атеросклероза было выявлено глобальное гипометилирование ДНК в атеросклеротических поражениях, в то время как атеропротекторные гены чаще характеризуются гиперметилированием [43].

Изменения в модификациях гистонов также связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, в гипертрофированных кардиомиоцитах выявлены модификации гистонов, влияющие на экспрессию генов. Ацетилизирование гистонов способствует активации генов, отвечающих за клеточную адгезию и развитие сердца, в то время как метилирование гистонов подавляет гены, связанные с окислительным стрессом и транскрипцией [44].

Дополнительно было выявлено, что в атеросклеротических бляшках наблюдается увеличение ацетилирования гистонов в различных клеточных компонентах, включая гладкомышечные, эндотелиальные клетки и макрофаги, что может способствовать активации генов, связанных со старением. Потеря или дисрегуляция экспрессии HDAC связана с рядом сердечно-сосудистых заболеваний, включая дилатационную кардиомиопатию, гипертрофию сердца, атеросклероз и инсульт [45].

Терапевтическое применение эпигенетической модуляции

Современные подходы к эпигенетической терапии включают использование различных методик, направленных на модификацию эпигенетических меток и регуляцию экспрессии генов. Это открывает новые возможности для лечения широкого спектра заболеваний – от злокачественных новообразований до неврологических и психиатрических расстройств.

Например, ингибиторы DNMTi, такие как AraC (цидарабин) и AzaC (азациитидин), являются аналогами ци-

тозина, используемыми в качестве химиотерапевтических средств при лечении различных видов злокачественных новообразований. Эти препараты действуют, модифицируя метилирование ДНК и гистонов, что влияет на экспрессию генов [46, 47].

Деметилирующее действие AzaC способствует реактивации подавленных генов-супрессоров опухолей, что показывает обнадеживающие результаты в клинических испытаниях. AraC используется для лечения острого миелолейкоза, воздействуя на синтез ДНК в раковых клетках [46], в то время как AzaC применяется при лечении миелодиспластического синдрома, ингибируя DNMT и способствуя деметилированию ДНК [47]. Препараты AraC и AzaC являются примерами успешной эпигенетической терапии, подчёркивающими значимость осознания молекулярных аспектов эпигенетики в разработке таргетного лечения.

Также стоит упомянуть ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi), вориностат и ромидеписин: они препятствуют удалению ацетильных групп из гистонов, ведущему к открытию структуры хроматина и активации ранее неактивных генов. Таким образом, эти препараты способствуют восстановлению здоровых или близких к нормальным паттернов экспрессии генов, одновременно подавляя рост опухолевых клеток через изменение эпигенетического ландшафта. Вориностат и ромидеписин получили одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA, Food and Drug Administration) для лечения кожной Т-клеточной лимфомы у пациентов с прогрессирующим течением заболевания [48].

Кроме того, внимания заслуживают ингибиторы протеин-аргинин-N-метилтрансферазы (PRMTi): дисрегуляция PRMT считается одним из ключевых факторов в развитии и прогрессировании опухоли. Имеются опубликованные работы, описывающие клинические испытания, проводимые с применением PRMTi для лечения различных типов опухолей, включая солидные опухоли и гематологические злокачественные новообразования [49, 50]. Исследования показывают, что совместное применение PRMTi I и V типов может вызывать цитотоксичность за счёт снижения уровня метиларгинина [51].

CRISPR/Cas9 и другие системы редактирования генома

Интеграция технологии CRISPR/Cas9 в исследования эпигенетики открыла новые возможности для точной регуляции генов без изменения нуклеотидной последовательности ДНК [52]. Эта технология была адаптирована для непосредственной модификации эпигенетических маркеров, что облегчает модуляцию экспрессии генов через эпигенетическую перестройку. Здесь мы обсудим последние научные достижения в применении CRISPR/Cas9 для эпигенетических модификаций, сосредоточив внимание на молекулярных и генетических аспектах этих изменений.

Одно из наиболее значимых применений CRISPR/Cas9 в эпигенетике – это целенаправленное изменение метилирования ДНК, ключевого эпигенетического маркера, влияющего на экспрессию генов путём изменения доступно-

сти ДНК для транскрипционных факторов. Исследователи создали фьюжн-протеины, которые сочетают dCas9 («мёртвый» Cas9, лишённый эндонуклеазной активности) с ДНК-метилтрансферазами или деметилазами. Например, dCas9, объединённый с каталитическим доменом ДНК-метилтрансферазы 3A (DNMT3A, DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A), использовался для специфического метилирования промоторных регионов генов, что приводит к их подавлению. В свою очередь, dCas9 в сочетании с ферментами TET (Ten-eleven translocation) может деметилировать специфические участки ДНК, тем самым активируя экспрессию генов [52, 53].

CRISPR/Cas9 также адаптирован для модификации гистонов, которые играют важную роль в регуляции структуры хроматина и экспрессии генов. Направляя dCas9, связанный с модификациями гистонов, к конкретным локусам генома, исследователи могут изменять гистоновые марки, связанные с этими регионами. Например, привязка dCas9 к ацетилтрансферазе p300 позволяет целенаправленно ацетилировать гистоны, обычно приводя к усилению транскрипционной активации. Аналогично, рекрутирование HDACs к определенным участкам хроматина через dCas9 может снижать экспрессию генов за счёт удаления ацетильных групп [54].

Помимо модификации ДНК и гистонов, CRISPR/Cas9 используется для непосредственного вмешательства в транскрипцию или её активации. Этот метод, известный как CRISPR-интерференция (CRISPRi) и CRISPR-активация (CRISPRa), использует dCas9, присоединённый к транскрипционным репрессорам или активаторам. CRISPRi обычно включает привлечение к dCas9 домена репрессора KRAB (Krüppel-associated box), что приводит к подавлению транскрипции. CRISPRa, с другой стороны, использует слияние dCas9 с транскрипционными активаторами, такими как VP64 или VPR, для усиления экспрессии генов в целевых локусах [55].

Недавние исследования расширили область применения CRISPR/Cas9 для эпигенетических модификаций, исследуя их терапевтический потенциал. Например, целенаправленное деметилирование локуса FOXP3 с использованием dCas9-TET было исследовано для повышения экспрессии этого гена в регуляторных Т-клетках, что может предложить новый подход к лечению аутоиммунных заболеваний [56]. Кроме того, CRISPR/Cas9 использовалась для изучения эпигенетических механизмов, лежащих в основе прогрессирования рака и устойчивости к терапии, предоставляя новые взгляды, которые могут привести к разработке новых эпигенетических терапий онкологических заболеваний резистентных к стандартной химиотерапии [57].

В заключение CRISPR/Cas9 превратилась из инструмента редактирования генома в универсальную технологию для эпигенетических модификаций, обеспечивая беспрецедентную точность в изучении и манипуляции эпигенетическими маркерами. Эти достижения не только улучшают наше понимание регуляции экспрессии генов на эпигенетическом уровне, но и открывают перспективы для инновационных терапевтических стратегий, направленных на эпигеном.

Влияние эпигенетических модификаций на микроокружение опухоли и потенциальные терапевтические стратегии

Развитие опухолевого процесса тесно связано с хроническим воспалением и способностью уклоняться от иммунного ответа. Хроническое воспаление, развивающееся под действием множества иммунных медиаторов, играет ключевую роль в развитии и прогрессировании опухолей. Воспалительные медиаторы, в частности TNF- α и интерлейкины, могут инициировать опухолевый рост и способствовать ему. Они взаимодействуют с компонентами опухолевого микроокружения, включая клетки врождённого иммунитета (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, дендритные клетки и естественные клетки-киллеры, адаптивные иммунные клетки (Т- и В-лимфоциты) и клетки стромы (фибробласты, эндотелиальные клетки, перicytes, мезенхимальные клетки), обостряя воспалительный процесс и способствуя прогрессированию опухоли (рис. 1). Особая роль в этом процессе принадлежит транскрипционным факторам, в частности NF- κ B [58].

В рамках этого процесса опухолевые клетки и клетки микроокружения, такие как макрофаги и Т-лимфоциты, вырабатывают ряд цитокинов, влияющих на развитие опухоли. Секреция таких молекул, как интерлейкин (IL) 6 и IL-17, стимулирует прогрессирование опухоли, в то время как IL-12 и TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) могут оказывать противоопухолевое действие. Механизмы иммунного ответа, включая иммунные рецепторы и белки клеточной поверхности, также играют важную роль в воспалении и опухолевом росте, обеспечивая взаимодействие между опухолевыми и иммунными клетками [59].

Взаимодействие между опухолевыми клетками и клетками иммунной системы в микроокружении опухоли влияет на прогрессирование опухоли. Ключевым элементом этого процесса является регуляция иммунного ответа, включающая как провоспалительные, так и противовоспалительные механизмы. Эти сложные взаимодействия определяют, каким образом раковые клетки могут продолжать расти и распространяться, уклоняясь от иммунного контроля. Это динамическое взаимодействие в опухолевом микроокружении представляет собой мишень для новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию иммунного ответа для борьбы с опухолью.

Одна из центральных ролей в регуляции этого процесса принадлежит цитокинам. Цитокины играют двойственную роль в развитии опухолей: в некоторых случаях они способствуют инициации и росту опухоли, а в других – останавливают её развитие. Эта функция цитокинов тесно связана с эпигенетическими изменениями генов, которые кодируют эти белки. Эти изменения могут усилить их роль в развитии опухолей [60].

Ключевым аспектом исследования в этой области являются супрессоры передачи сигналов цитокинов (SOCS, suppressor of cytokine signalling), особенно SOCS-1 и SOCS-7. Эти белки являются негативными регу-



РИС. 1.

Опухолевое микроокружение: 1 – опухолевая клетка; 2 – макрофаг; 3 – нейтрофил; 4 – лимфоцит; 5 – дендритная клетка; 6 – перицит; 7 – фибробласт; 8 – эозинофил; 9 – унипотентная стволовая клетка; 10 – эритроцит; 11 – кровеносный капилляр; 12 – патологический неоангиогенез; 13 – межклеточное пространство

FIG. 1.

Tumor microenvironment: 1 – tumor cell; 2 – macrophage; 3 – neutrophil; 4 – lymphocyte; 5 – dendritic cell; 6 – pericyte; 7 – fibroblast; 8 – eosinophil; 9 – unipotent stem cell; 10 – erythrocyte; 11 – blood capillary; 12 – pathological neoangiogenesis; 13 – intercellular space

ляторами пути JAK-STAT (Janus kinases – signal transducer and activator of transcription proteins), который играет важную роль в иммунном ответе и влияет на рост и дифференцировку клеток. В частности, JAK и белки STAT участвуют в цитокиновом сигнальном пути. При связывании цитокина с его рецептором активируется JAK, который фосфорилирует STAT, приводя их к активации как факторов транскрипции.

Исследования показали, что нарушения в пути JAK-STAT могут играть роль в развитии различных типов рака, включая гепатоцеллюлярную карциному и немелкоклеточный рак лёгких [61]. В нормальных клетках белки SOCS, включая SOCS-1 и SOCS-3, ингибируют этот сигнальный путь, подавляя фосфорилирование STAT и тем самым препятствуя развитию рака. Гиперметилирование генов SOCS связано с различными формами рака, включая рак желудка, простаты и толстой кишки [62].

В дополнение к SOCS важную роль в канцерогенезе играют хемокины. Они участвуют в воспалительном

ответе и могут способствовать неопластической трансформации, прогрессированию рака и ангиогенезу. Эпигенетические изменения в генах хемокиновых рецепторов могут приводить к их сверхэкспрессии, что в свою очередь способствует образованию опухолей. Например, изменения в метилировании генов, таких как *CXCR4* и *CCR7*, связаны с прогрессированием меланомы и рака молочной железы [58].

Таким образом, цитокины и хемокины в аспекте эпигенетических нарушений, развития и прогрессирования различных форм рака играют значительную роль. Эти знания могут помочь в разработке новых терапевтических стратегий для лечения рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метилирование ДНК представляет собой ключевой эпигенетический механизм, играющий важную роль в регуляции генной экспрессии и развитии заболева-

ний. Оно влияет на доступность ДНК для транскрипционных факторов и может приводить к долгосрочным изменениям в экспрессии генов. Важность метилирования ДНК особенно заметна в контексте развития эмбриона, клеточной дифференциации, а также при развитии различных заболеваний, включая опухолевую, неврологическую и метаболическую патологию.

Модификации гистонов также играют критическую роль в регуляции структуры хроматина и активности генов, влияя на физиологические процессы и патологические состояния. Эпигенетическая регуляция через некодирующие РНК, включая lncRNA и miRNA, представляет собой дополнительный уровень контроля, который может манипулировать экспрессией генов и играть важную роль в развитии заболеваний.

Иммунные механизмы, такие как пути JAK-STAT и их регуляция через белки SOCS, играют важную роль в иммунном ответе и канцерогенезе. Исследования показывают, что нарушения в этих путях могут способствовать развитию различных форм рака, подчёркивая важность эпигенетических изменений в регуляции этих путей. Эпигенетические модификации, включая метилирование ДНК и ацетилирование гистонов, также играют ключевую роль в воспалительных реакциях и взаимодействиях в микроокружении опухоли, что открывает новые направления для разработки терапевтических стратегий.

Технология CRISPR/Cas9 открывает новые возможности для целенаправленной модификации эпигенетических маркеров, предоставляя инструменты для точной регуляции генной экспрессии и разработки новых терапевтических подходов. Применение эпигенетических механизмов в медицинской практике может способствовать разработке инновационных методов лечения, основанных на понимании молекулярных и генетических аспектов эпигенетики.

В целом эпигенетика представляет собой многообещающую область, которая продолжает раскрывать свои секреты, предлагая новые направления для исследований и клинических применений в борьбе с широким спектром заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. van Speybroeck L. From epigenes to epigenetics: The case of C.H. Waddington. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 981: 61-81.
2. Li Y. Modern epigenetics methods in biological research. *Methods.* 2021; 187: 104-113. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.06.022
3. Зиганшин А.М., Мулюков А.Р., Омаров М.А., Мудров В.А., Халитова Р.Ш. Перспективы применения системы CRISPR/Cas9 в лечении вирусных заболеваний человека. *Acta biomedica scientifica.* 2023; 8(1): 40-50. [Ziganshin AM, Mulyukov AR, Omarov MA, Mudrov VA, Khalitova RSh. Prospects for using CRISPR/Cas9 system in the treatment of human viral diseases. *Acta*

biomedica scientifica. 2023; 8(1): 40-50. (In Russ.)). doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.5

4. Шарипов Р.А., Омаров М.А., Мулюков А.Р., Дыбова А.И., Вяселева Э.Т., Каюмова Н.Б., и др. Возможности применения системы CRISPR-Cas9 для коррекции генетических мутаций. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2023; 41(3): 3-8. [Sharipov RA, Omarov MA, Mulyukov AR, Dybova AI, Vyaseleva ET, Kayumova NB, et al. Benefits of using the CRISPR/Cas9 system in the modification of genetic disorders. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2023; 41(3): 3-8. (In Russ.)). doi: 10.17116/molgen2023410313

5. Ansari I, Chaturvedi A, Chitkara D, Singh S. CRISPR/Cas mediated epigenome editing for cancer therapy. *Semin Cancer Biol.* 2022; 83: 570-583. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.12.018

6. Yao S, He Z, Chen C. CRISPR/Cas9-mediated genome editing of epigenetic factors for cancer therapy. *Human Gene Ther.* 2015; 26(7): 463-471. doi: 10.1089/hum.2015.067

7. Максименко Л.В. Эпигенетика как доказательная база влияния образа жизни на здоровье и болезни. *Профилактическая медицина.* 2019; 22(2): 115-120. [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.)). doi: 10.17116/profmed201922021115

8. Заняткин И.А., Титова А.Г., Баёв А.В. Актуальные методы анализа изменений эпигенетического ландшафта организма, вызванных воздействием загрязнителей окружающей среды. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2021; 23(1): 39-47. [Zanyatkin IA, Titova AG, Bayov AV. Modern methods for analysis of changes to epigenetic landscape caused by exposure to environmental pollutants. *Extreme Medicine.* 2021; 23(1): 39-47. (In Russ.)). doi: 10.47183/mes.2021.003

9. Refn MR, Andersen MM, Kampmann ML, Tfelt-Hansen J, Sørensen E, Larsen MH, et al. Longitudinal changes and variation in human DNA methylation analysed with the Illumina MethylationEPIC BeadChip assay and their implications on forensic age prediction. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 21658. doi: 10.1038/s41598-023-49064-7

10. Каплун Д.С., Калужный Д.Н., Прохорчук Е.Б., Женило С.В. Метилирование ДНК: Распределение в геноме, механизм регуляции и мишень для терапии. *Acta Naturae.* 2022; 14(4): 4-19. [Kaplun DS, Kaluzhny DN, Prokhortchouk EB, Zhenilo SV. DNA methylation: Genomewide distribution, regulatory mechanism and therapy target. *Acta Naturae.* 2022; 14(4): 4-19. (In Russ.)). doi: 10.32607/actanaturae.11822

11. Chen X, Xu X, Shen X, Li H, Zhu C, Chen R, et al. Genome-wide investigation of DNA methylation dynamics reveals a critical role of DNA demethylation during the early somatic embryogenesis of *Dimocarpus longan* Lour. *Tree Physiol.* 2020; 40(12): 1807-1826. doi: 10.1093/treephys/tpaa097

12. Zhu L, Li X, Yuan Y, Dong C, Yang M. APC promoter methylation in gastrointestinal cancer. *Front Oncol.* 2021; 11: 653222. doi: 10.3389/fonc.2021.653222

13. Seo EH, Kim HJ, Kim JH, Lim B, Park JL, Kim SY, et al. ONECUT2 upregulation is associated with CpG hypomethylation at promoter-proximal DNA in gastric cancer and triggers ACSL5. *Int J Cancer.* 2020; 146(12): 3354-3368. doi: 10.1002/ijc.32946

14. Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Николаева Н.С., Ершова М.В., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., и др. Эпигенетическая регуляция клинических проявлений болезни Фридрейха.

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(1): 20-26. [Nuzhnyi EP, Abramychcheva NYu, Nikolaeva NS, Ershova MV, Klyushnikov SA, Illarioshkin SN, et al. Epigenetic regulation of clinical manifestations of Friedreich's disease. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020; 120(1): 20-26. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202012001120

15. Hammond CM, Strømme CB, Huang H, Patel DJ, Groth A. Histone chaperone networks shaping chromatin function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017; 18(3): 141-158. doi: 10.1038/nrm.2016.159

16. Martire S, Gogate AA, Whitmill A, Tafessu A, Nguyen J, Teng YC, et al. Phosphorylation of histone H3.3 at serine 31 promotes p300 activity and enhancer acetylation. *Nat Gen.* 2019; 51(6): 941-946. doi: 10.1038/s41588-019-0428-5

17. Yang Z, Xu F, Teschendorff AE, Zhao Y, Yao L, Li J, et al. Insights into the role of long non-coding RNAs in DNA methylation mediated transcriptional regulation. *Front Biosci.* 2022; 9: 1067406. doi: 10.3389/fmolb.2022.1067406

18. Zhang L, Chai R, Tai Z, Miao F, Shi X, Chen Z, et al. Noval advance of histone modification in inflammatory skin diseases and related treatment methods. *Front Immunol.* 2024; 14: 1286776. doi: 10.3389/fimmu.2023.1286776

19. Карпенко Д.В., Петинати Н.А., Дризе Н.И., Бигильде-ев А.Е. Роль эпигенетических модификаций ДНК и гистонов в лечении онкогематологических заболеваний. *Гематология и трансфузиология.* 2021; 66(2): 263-279. [Karpenko DV, Petinati NA, Drize NJ, Bigildeev AE. The role of epigenetic modifications of DNA and histones in the treatment of oncohematological diseases. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2021; 66(2): 263-279. (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-263-279

20. Бушуева О.Ю., Барышева Е.М., Марков А.В., Королёва Ю.А., Чуркин Е.О., Назаренко М.С., и др. Молекулярные и эпигенетические механизмы вовлеченности генов редокс-гомеостаза в формирование различных сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинская генетика.* 2020; 19(5): 66-68. [Bushueva OYu, Barysheva EM, Markov AV, Koroleva YuA, Churkin EO, Nazarenko MS, et al. Molecular and epigenetic mechanisms of the involvement of redox-homeostasis genes in the development of various cardiovascular diseases. *Medical Genetics.* 2020; 19(5): 66-68. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2020.05.66-68

21. Garcia-Martinez L, Zhang Y, Nakata Y, Chan HL, Morey L. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 1786. doi: 10.1038/s41467-021-22024-3

22. Yin J, Gu T, Chaudhry N, Davidson NE, Huang Y. Epigenetic modulation of antitumor immunity and immunotherapy response in breast cancer: Biological mechanisms and clinical implications. *Front Immunol.* 2024; 14: 1325615. doi: 10.3389/fimmu.2023.1325615

23. Mathur R, Jha NK, Saini G, Jha SK, Shukla SP, Filipejová Z, et al. Epigenetic factors in breast cancer therapy. *Front Gen.* 2022; 13: 886487. doi: 10.3389/fgene.2022.886487

24. Wu J, Chai H, Shan H, Pan C, Xu X, Dong W, et al. Histone methyltransferase SETD1A induces epithelial-mesenchymal transition to promote invasion and metastasis through epigenetic reprogramming of snail in gastric cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 657888. doi: 10.3389/fcell.2021.657888

25. Cheng JT, Wang L, Wang H, Tang FR, Cai WQ, Sethi G, et al. Insights into biological role of lncRNAs in epithelial-mesenchymal transition. *Cells.* 2019; 8(10): 1178. doi: 10.3390/cells8101178

26. Prieto-García E, Díaz-García CV, García-Ruiz I, Agulló-Ortuño MT. Epithelial-to-mesenchymal transition in tumor progression. *Med Oncol.* 2017; 34(7): 122. doi: 10.1007/s12032-017-0980-8

27. Uddin MS, Mamun AA, Alghamdi BS, Tewari D, Jeandet P, Sarwar MS, et al. Epigenetics of glioblastoma multiforme: From molecular mechanisms to therapeutic approaches. *Sem Cancer Biol.* 2022; 83: 100-120. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.12.015

28. Rönn T, Ofori JK, Perflyev A, Hamilton A, Pircs K, Eichelmann F, et al. Genes with epigenetic alterations in human pancreatic islets impact mitochondrial function, insulin secretion, and type 2 diabetes. *Nat Commun.* 2023; 14(1): 8040. doi: 10.1038/s41467-023-43719-9

29. Loh M, Zhou L, Ng HK, Chambers JC. Epigenetic disturbances in obesity and diabetes: Epidemiological and functional insights. *Mol Metab.* 2019; 27(Suppl): S33-S41. doi: 10.1016/j.molmet.2019.06.011

30. Wu X, Xu M, Geng M, Chen S, Little PJ, Xu S, et al. Targeting protein modifications in metabolic diseases: Molecular mechanisms and targeted therapies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8(1): 220. doi: 10.1038/s41392-023-01439-y

31. Гомазков О.А. Сигнальные молекулы мозга и эпигенетические факторы при нейродегенеративных и психических расстройствах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115(10): 102-110. [Gomazkov OA. Signaling molecules in the brain and epigenetic factors in neurodegenerative and mental disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015; 115(10): 102-110. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro2015115101102-110

32. Емельянов А.К., Лавринова А.О., Мельникова Н.В., Дмитриев А.А., Милыхина И.В., Тимофеева А.А., и др. Эпигенетическая регуляция экспрессии гена SNCA при болезни Паркинсона. *Медицинская генетика.* 2020; 19(4): 96-98. [Emelyanov Ak, Lavrinova AO, Melnikova NV, Dmitriev AA, Miliukhina IV, Timofeeva AA, et al. Epigenetic regulation of SNCA gene expression in Parkinson's disease. *Medical Genetics.* 2020; 19(4): 96-98. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2020.04.96-98

33. Smith AR, Smith RG, Pishva E, Hannon E, Roubroeks JAY, Burrage J, et al. Parallel profiling of DNA methylation and hydroxymethylation highlights neuropathology-associated epigenetic variation in Alzheimer's disease. *Clin Epigenetics.* 2019; 11(1): 52. doi: 10.1186/s13148-019-0636-y

34. Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Метилирование ДНК при болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020; 14(4): 75-81. [Yakovenko EV, Fedotova EY, Illarioshkin SN. DNA methylation in Parkinson disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2020; 14(4): 75-81. (In Russ.)]. doi: 10.25692/ACEN.2020.4.10

35. Song H, Chen J, Huang J, Sun P, Liu Y, Xu L, et al. Epigenetic modification in Parkinson's disease. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11: 1123621. doi: 10.3389/fcell.2023.1123621

36. McMillan KJ, Murray TK, Bengoa-Vergniory N, Cordero-Llana O, Cooper J, Buckley A, et al. Loss of MicroRNA-7 regulation leads to α -synuclein accumulation and dopaminergic neuronal loss *in vivo*. *Mol Ther.* 2017; 25(10): 2404-2414. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.08.017

37. Moodie FM, Marwick JA, Anderson CS, Szulakowski P, Biswas SK, Bouter MR, et al. Oxidative stress and cigarette smoke alter chromatin remodeling but differentially regulate NF- κ B activation and proinflammatory cytokine release in alveolar

- pithelial cells.
- FASEB J.*
- 2004; 18(15): 1897-1899. doi: 10.1096/fj.04-1506fje
38. Dailah HG. Therapeutic potential of small molecules targeting oxidative stress in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A comprehensive review. *Molecules.* 2022; 27(17): 5542. doi: 10.3390/molecules27175542
 39. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 20(3): 2539. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021; 20(3): 2539. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2539
 40. Kato R, Mizuno S, Kadowaki M, Shiozaki K, Akai M, Nakagawa K, et al. Sirt1 expression is associated with CD31 expression in blood cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2016; 17(1): 139. doi: 10.1186/s12931-016-0452-2
 41. Günes Günsel G, Conlon TM, Jeridi A, Kim R, Ertüz Z, Lang NJ, et al. The arginine methyltransferase PRMT7 promotes extravasation of monocytes resulting in tissue injury in COPD. *Nat Commun.* 2022; 13(1): 1303. doi: 10.1038/s41467-022-28809-4
 42. Mongelli A, Atlante S, Bachetti T, Martelli F, Farsetti A, Gaetano C. Epigenetic signaling and RNA regulation in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(2): 509. doi: 10.3390/ijms21020509
 43. Liu Y, Peng W, Qu K, Lin X, Zeng Z, Chen J, et al. TET2: A novel epigenetic regulator and potential intervention target for atherosclerosis. *DNA Cell Biol.* 2018; 37(6): 517-523. doi: 10.1089/dna.2017.4118
 44. Chapski DJ, Cabaj M, Morselli M, Mason RJ, Soehalim E, Ren S, et al. Early adaptive chromatin remodeling events precede pathologic phenotypes and are reinforced in the failing heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2021; 160: 73-86. doi: 10.1016/j.jymcc.2021.07.002
 45. Markus HS, Mäkelä KM, Bevan S, Raitoharju E, Oksala N, Bis JC, et al. Evidence HDAC9 genetic variant associated with ischemic stroke increases risk via promoting carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2013; 44(5): 1220-1225. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000217
 46. Pappalardi MB, Keenan K, Cockerill M, Kellner WA, Stowell A, Sherck C, et al. Discovery of a first-in-class reversible DNMT1-selective inhibitor with improved tolerability and efficacy in acute myeloid leukemia. *Nat Rev Cancer.* 2021; 2(10): 1002-1017.
 47. Merkerova MD, Klema J, Kundrat D, Szikszai K, Krejčík Z, Hrustincova A, et al. Noncoding RNAs and their response predictive value in azacitidine-treated patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes. *Cancer Genomics Proteomics.* 2022; 19(2): 205-228. doi: 10.21873/cgp.20315
 48. Jenke R, Reßing N, Hansen FK, Aigner A, Büch T. Anticancer therapy with HDAC inhibitors: Mechanism-based combination strategies and future perspectives. *Cancers (Basel).* 2021; 13(4): 634. doi: 10.3390/cancers13040634
 49. Wu Q, Schapira M, Arrowsmith CH, Barsyte-Lovejoy D. Protein arginine methylation: From enigmatic functions to therapeutic targeting. *Nat Rev Drug Discov.* 2021; 20(7): 509-530. doi: 10.1038/s41573-021-00159-8
 50. Mersaoui SY, Yu Z, Coulombe Y, Karam M, Busatto FF, Masson JY, et al. Arginine methylation of the DDX5 helicase RGG/RG motif by PRMT5 regulates resolution of RNA: DNA hybrids. *EMBO J.* 2019; 38(15): e100986. doi: 10.15252/embj.2018100986
 51. Fedoriw A, Rajapurkar SR, O'Brien S, Gerhart SV, Mitchell LH, Adams ND, et al. Anti-tumor activity of the type I PRMT inhibitor, GSK3368715, synergizes with PRMT5 inhibition through MTAP loss. *Cancer Cell.* 2019; 36(1): 100-114.e25. doi: 10.1016/j.ccell.2019.05.014
 52. Spivack SD. Inactivation of endogenous genes in cancer cells using targeted promoter DNA methylation via CRISPR-DNMT3a fusion protein. *Cancer Res.* 2017; 77(13). doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-5380
 53. Zhou S, Dong J, Deng L, Wang G, Yang M, Wang Y, et al. Endonuclease-assisted PAM-free recombinase polymerase amplification coupling with CRISPR/Cas12a (E-PfRPA/Cas) for sensitive detection of DNA methylation. *ACS Sensors.* 2022; 7(10): 3032-3040. doi: 10.1021/acssensors.2c01330
 54. Hilton IB, D'Ippolito AM, Vockley CM, Thakore PI, Crawford GE, Reddy TE, et al. Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers. *Nat Biotechnol.* 2015; 33(5): 510-517. doi: 10.1038/nbt.3199
 55. Chapman B, Han JH, Lee HJ, Ruud I, Kim TH. Targeted modulation of chicken genes *in vitro* using CRISPRa and CRISPRi toolkit. *Genes (Basel).* 2023; 14(4): 906. doi: 10.3390/genes14040906
 56. Baron U, Floess S, Wieczorek G, Baumann K, Grützkau A, Dong J, et al. DNA demethylation in the human FOXP3 locus discriminates regulatory T cells from activated FOXP3(+) conventional T cells. *Eur J Immunol.* 2007; 37(9): 2378-2389. doi: 10.1002/eji.200737594
 57. Vad-Nielsen J, Staunstrup NH, Kjeldsen ML, Dybdal N, Flandin G, De Stradis C, et al. Genome-wide epigenetic and mRNA-expression profiling followed by CRISPR/Cas9-mediated gene-disruptions corroborate the *MIR141/MIR200C-ZEB1/ZEB2-FGFR1* axis in acquired EMT-associated EGFR TKI-resistance in NSCLC cells. *Transl Lung Cancer Res.* 2023; 12(1): 42-65. doi: 10.21037/tlcr-22-507
 58. Habanjar O, Bingula R, Decombat C, Diab-Assaf M, Caldefie-Chezet F, Delort L. Crosstalk of inflammatory cytokines within the breast tumor microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 4002. doi: 10.3390/ijms24044002
 59. Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, et al. Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct and Targeted Therapy.* 2021; 6(1): 263. doi: 10.1038/s41392-021-00658-5
 60. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18(12): 773-789. doi: 10.1038/s41577-018-0066-7
 61. Иваненко К.А., Прасолов В.С., Хабушева Э.Р. Транскрипционный фактор Sp1 в регуляции экспрессии генов, кодирующих компоненты сигнальных путей MAPK, JAK/STAT и PI3K/Akt. *Молекулярная биология.* 2022; 56(5): 832-847. [Ivanenko KA, Prassolov VS, Khabusheva ER. Transcription factor Sp1 in the expression of genes encoding components of MAPK, JAK/STAT, and PI3K/Akt signaling pathways. *Mol Biol.* 2022; 56(5): 832-847. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0026898422050081
 62. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: Impact on human disease and therapeutic intervention. *Ann Rev Med.* 2015; 66: 311-328. doi: 10.1146/annurev-med-051113-024537

Сведения об авторах

Омаров Магомед Абдурахманович – клинический ординатор по специальности «онкология», ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: mmaaggaa_omarov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1061-3006>

Мулюков Айрат Рамильевич – клинический ординатор по специальности «анестезиология-реаниматология», ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mulykov.165@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7490-3710>

Халитов Ринат Витальевич – врач-педиатр, ГБУЗ РБ «Городская больница города Нефтекамск», e-mail: det_pol@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2901-5679>

Сафаров Садиг Илхам оглы – студент 5-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: safarov.sadig2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2439-7251>

Аюпова Гульнара Ураловна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: gulnara.gizatullina.00@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1405-3226>

Демьяненко Ольга Николаевна – студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: olgonok@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0007-8775-1817>

Бутенко Владислав Владиславович – студент 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: sagpresident@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-8202-1650>

Сафронова Анастасия Андреевна – клинический ординатор по специальности «урология», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: safranasty@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-5220-3268>

Зайнетдинова Регина Рустамовна – студентка 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: regina18402@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-9139-5375>

Янтурина Олеся Юрьевна – студентка 5-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: olesya@yanturin.com, <https://orcid.org/0009-0008-9629-5507>

Мирошников Алексей Алексеевич – студент 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: alexey956@hotmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-9384-9283>

Information about the authors

Magomed A. Omarov – Clinical Resident in Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: mmaaggaa_omarov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1061-3006>

Airat R. Mulyukov – Clinical Resident in Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Bashkir State Medical University, e-mail: mulykov.165@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7490-3710>

Rinat V. Khalitov – Pediatrician, Neftekamsk City Hospital, e-mail: det_pol@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2901-5679>

Sadig I. Safarov – Fifth Year Student at the Pediatric Faculty, Bashkir State Medical University, e-mail: safarov.sadig2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2439-7251>

Gulnara U. Ayupova – Sixth Year Student at the Medical Faculty, Bashkir State Medical University, e-mail: gulnara.gizatullina.00@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1405-3226>

Olga N. Demianenko – Fifth Year Student at the Medical Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: olgonok@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0007-8775-1817>

Vladislav V. Butenko – Fifth Year Student at the Medical Faculty, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: sagpresident@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-8202-1650>

Anastasia A. Safranova – Clinical Resident in Urology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: safranasty@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-5220-3268>

Regina R. Zainetdinova – Sixth Year Student at the Pediatric Faculty, Bashkir State Medical University, e-mail: regina18402@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-9139-5375>

Olesya Yu. Ianturina – Fifth Year Student at the Pediatric Faculty, Bashkir State Medical University, e-mail: olesya@yanturin.com, <https://orcid.org/0009-0008-9629-5507>

Aleksei A. Miroshnikov – Fifth Year Student at the Medical Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: alexey956@hotmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-9384-9283>