

О.В. Зінич,<sup>id</sup>  
А.А. Шупрович,<sup>\*</sup><sup>id</sup>  
О.М. Трофименко,<sup>id</sup>  
К.П. Комісаренко<sup>id</sup>

## РОЛЬ ЕПІГЕНЕТИЧНИХ МОДИФІКАЦІЙ У ФОРМУВАННІ ГЕТЕРОГЕННИХ ФЕНОТИПІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ (літературний огляд)

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
вул. Вишгородська, 69, Київ, 04114, Україна  
SI “V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science”  
Vyshhorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine  
\*e-mail: [angelaaanat7070@gmail.com](mailto:angelaaanat7070@gmail.com)

**Цитування:** *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 3. С. 28-35

**Cited:** *Medicni perspektivi*. 2023;28(3):28-35

**Ключові слова:** діабет 2 типу, епігенетичні модифікації, експресія генів, метилювання ДНК  
**Key words:** type 2 diabetes, epigenetic modifications, gene expression, DNA methylation

**Реферат.** Роль епігенетичних модифікацій у формуванні гетерогенних фенотипів при цукровому діабеті (літературний огляд) Зінич О.В., Шупрович А.А., Трофименко О.М., Комісаренко К.П. В оглядовій статті підсумована та оновлена інформація щодо участі епігенетичних механізмів у схильності та розвитку цукрового діабету (ЦД), а також проаналізовано дані щодо причинно-наслідкового зв'язку між епігенетичними модифікаціями та формуванням різних метаболічних фенотипів. Великомасштабні генетичні дослідження дозволили виділити групу генів, які зумовлюють високий ризик захворювання на ЦД. Однак багато даних вказують на ключову роль у взаємодії між генами та середовищем так званих епігенетичних модифікацій, які виникають у процесі онтогенезу на основі існуючого генотипу під впливом зовнішніх факторів. Ці модифікації не зачіпають первинну послідовність ДНК, але впливають на експресію генів шляхом хімічної модифікації та зміни вторинної структури молекул ДНК і хроматину. Епігенетичні механізми можуть програмувати патологічні фенотипи в наступних поколіннях. Основні молекулярні механізми епігенетичних модифікацій – метилювання ДНК, модифікація гістонів та мікроРНК. Зміни експресії генів, які забезпечують синтез ключових ферментів та регуляторних молекул, призводять до порушення головних сигнальних шляхів метаболізму. Дeregуляція генів, що відповідають за запальні, атеросклеротичні та інші патологічні процеси, зокрема призводить до ендотеліальної дисфункції та розвитку ускладнень діабету, таких як серцево-судинні захворювання, діабетична нефропатія, ретинопатія, нейропатія. Медіаторами в патогенезі цукрового діабету 2 типу та його ускладнень виступають гіперглікемія, оксидативний стрес та запальні фактори. Оскільки епігенетичні модифікації мають оборотний характер, на процес метилювання можна впливати за допомогою фізичних вправ, зміни дієти та способу життя, фармакологічних засобів, таких як донори метильних груп. Наприклад, S-аденозилметіонін через участь у реакціях метилювання може модулювати функцію фолатного циклу та вироблення гомоцистеїну – ендотелій-токсичної речовини. Отже, вивчення молекулярних модифікацій структури хроматину й особливостей активації та інгібування різних сигнальних шляхів є актуальним завданням, вирішення якого дозволить глибше зрозуміти патогенез цукрового діабету і розробити підходи до корекції метаболічних порушень.

**Abstract.** The role of epigenetic modifications in the formation of heterogeneous phenotypes in diabetes mellitus (a literature review). Zynych O.V., Shuprovych A.A., Trofymenko O.M., Komisarenko K.P. This review article provides a summary and update on the role of epigenetic mechanisms in predisposition and progression of diabetes, analyzes the data concerning the cause-and-effect relationship between epigenetic changes and the emergence of distinct metabolic phenotypes. Extensive genetic research has enabled the isolation of a group of genes associated with a high risk of developing diabetes. However, numerous data point to the key role of so-called epigenetic modifications in the interaction between genes and the environment, which arise during ontogenesis based on the existing genotype under the influence of external factors. These modifications do not affect the primary DNA sequence, but influence gene expression through chemical modification and alteration of the secondary structure of DNA molecules and chromatin. Epigenetic mechanisms can program pathological phenotypes in subsequent generations. The main molecular mechanisms of epigenetic modifications are DNA methylation, histone and miRNA modification. Changes in the expression of genes that ensure the synthesis of key enzymes and regulatory molecules lead to disruption in the main signaling metabolic pathways. Deregulation of genes responsible for inflammatory, atherosclerotic and other pathological processes, in particular, leads to endothelial dysfunction and development of diabetic complications, such as cardiovascular diseases, diabetic nephropathy, retinopathy, neuropathy. Hyperglycemia, oxidative stress, inflammatory factors are known as mediators in

*the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications. Since epigenetic modifications are reversible, the methylation process can be influenced by exercise, dietary, lifestyle changes and pharmacological agents such as methyl group donors. For example, S-adenosylmethionine, through participation in methylation reactions, can modulate the folate cycle function and production of homocysteine, an endothelium-toxic substance. Thus, the study of molecular modifications in chromatin structure and the features of activation and inhibition of various signaling pathways is a pressing task, the resolution of which will enable a deeper understanding of the pathogenesis of diabetes and the development of approaches to correct metabolic disorders.*

Останні досягнення епохи генетичних досліджень, кульмінацією якої є секвенування геному людини, мають своє логічне продовження в дослідженнях, спрямованих на вивчення епігеному та його регулювання, що веде наукову медичну спільноту в нову еру – епігенетики.

Установлено, що певний епігенетичний статус підтримується епігенетичними модифікаціями, які включають метилювання ДНК, посттрансляційну модифікацію гістонів, що не кодуєть РНК, а також зміни позиціонування нуклеосом за довжиною молекули ДНК. Відомо також, що стан епігеному може змінюватись під впливом екологічних та стресових факторів, що нерідко призводить до розвитку аномального фенотипу. Крім того, епігенетичні модифікації можуть впливати на формування фенотипів наступних поколінь через ефекти, що виникають або внаслідок епігенетичних змін, набутих під час ембріонального розвитку, або шляхом успадкування епігенетичних міток через гамети [1, 2, 3, 4, 5].

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Огляд літератури був проведений з використанням пошукових систем з біомедичних досліджень PubMed та Google Scholar, реферативної бази даних наукової літератури Scopus, шляхом відбору публікацій щодо ролі епігенетичних модифікацій та механізмів їх реалізації у виникненні гормонально-метаболических порушень та формуванні різних фенотипових особливостей у хворих на цукровий діабет. Проаналізовано дані за останні 11 років (2012-2023 рр.). Проводився пошук статей з використанням англійської, російської та української мов, з урахуванням таких ключових слів та термінів: діабет 2 типу, епігенетичні модифікації, експресія генів, метилювання ДНК, метаболічний фенотип. Використовувалися такі методи: системний підхід, бібліосемантичний аналіз.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Генетичне детермінування ЦД та епігенетичні фактори.** У 2003 році було розшифровано основну частину геному людини, а у квітні 2022 року міжнародна команда дослідників секвенувала останні 8% геному, при цьому спроба виявити ген діабету не мала успіху. Фахівці дійшли висновку, що успадкування діабету

визначається низкою генів, частина з яких, можливо, належить до групи високого ризику, забезпечуючи рецесивний тип успадкування. Не виключено також, що є кілька генів (або груп генів), що сприяють розвитку хвороби, детермінуючи схильність бета-клітин острівців Лангерганса до пошкодження та розвитку периферійної інсулінорезистентності [6] (табл.).

Нещодавні масштабні генетичні дослідження, присвячені вивченню кількох поколінь родичів пацієнтів, виявили понад 700 нових локусів генів, пов'язаних з ризиком розвитку ЦД 2 типу. Генетичні варіанти (тобто однуклеотидні поліморфізми, що маркують зазначені локуси) в цілому мали менш виражений ефект, ніж відомі раніше. Вивчення зразків, отриманих від різних пращурів, дозволило виділити кілька специфічних локусів, проте більшість з них зрештою виявились загальними для різних прабатьків. Автори роботи зазначають, що «великомасштабне екзомне та повногеномне секвенування популяційних біобанків полегшить дослідження асоціацій рідкісних варіантів ЦД 2 типу для виявлення нових локусів, крім звичайних варіантів. Крім того, генетичне картування мікро- та макросудинних ускладнень діабету, ймовірно, максимізує цінність відкриття нових локусів для подальшого розуміння та лікування ЦД 2 типу» [7].

Результати проведеного в Китаї дослідження монозиготних близнюків (60 пар з дискордантним співвідношенням талія/стегна) підтвердили наявність причинно-наслідкового зв'язку між епігенетичними модифікаціями та розвитком абдомінального ожиріння. Ідентифіковано 92 CpG-сайти, що входять до складу 32 генів, особливо CADPS2, TUSC5, ZCCHC14, CORO7, COL23A1, SACNA1C, CYP26B1 та BCAT1. Виявлено 14 диференційно метильованих регіонів, розташованих у 15 генах. Аналіз даних установив значну кореляцію між рівнями експресії 5 диференційно метильованих генів та показниками співвідношення талія/стегна ( $p < 0,05$ ). Отже, різні профілі метилювання ДНК певних генів можуть мати значення як діагностичні біомаркери й забезпечити нове розуміння молекулярних патогенетичних механізмів діабету [8].

## Гени, пов'язані з ризиком ЦД 2 типу

Рейтинг ризику за величиною $r_{mod}$	Ген	$r_{mod}$	$r_p$	Рейтинг ризику за величиною $r_p$
1	<i>ENPPI</i>	430	74,3	3
2	<i>ESR1</i>	142	77,7	2
3	<i>IL6</i>	137	67,0	4
4	<i>IL10</i>	132	60,2	5
5	<i>GCK</i>	119	46,2	11
6	<i>HNF4A</i>	118	4,72	»13
7	<i>PIK3R1</i>	114	-	1
8	<i>TNF</i>	110	3,75	»13
9	<i>IRS2</i>	110	-	>13
10	<i>HNF1A</i>	105	-	>13
11	<i>PPARG</i>	82,9	4,27	»13
12	<i>PTPN1</i>	69,8	3,69	»13
13	<i>IL6R</i>	61,0	-	>13

Математичні моделі, побудовані з урахуванням зв'язку маніфестації ЦД 1 типу з антигенами системи HLA, свідчать про багатофакторний полігенний тип успадкування захворювання. Показано, що 12% хворих з уперше діагностованим ЦД 1 типу мають близьких родичів, які страждають на діабет. У більшості з-поміж цих пацієнтів визначаються певні гени (або антигени) зазначеної системи, зокрема B8, B15, DR3, DR4, DQW8. І навпаки, гени *B7*, *DR2* є протективними, а їх носії мають порівняно невеликий ризик захворіти на ЦД 1 типу.

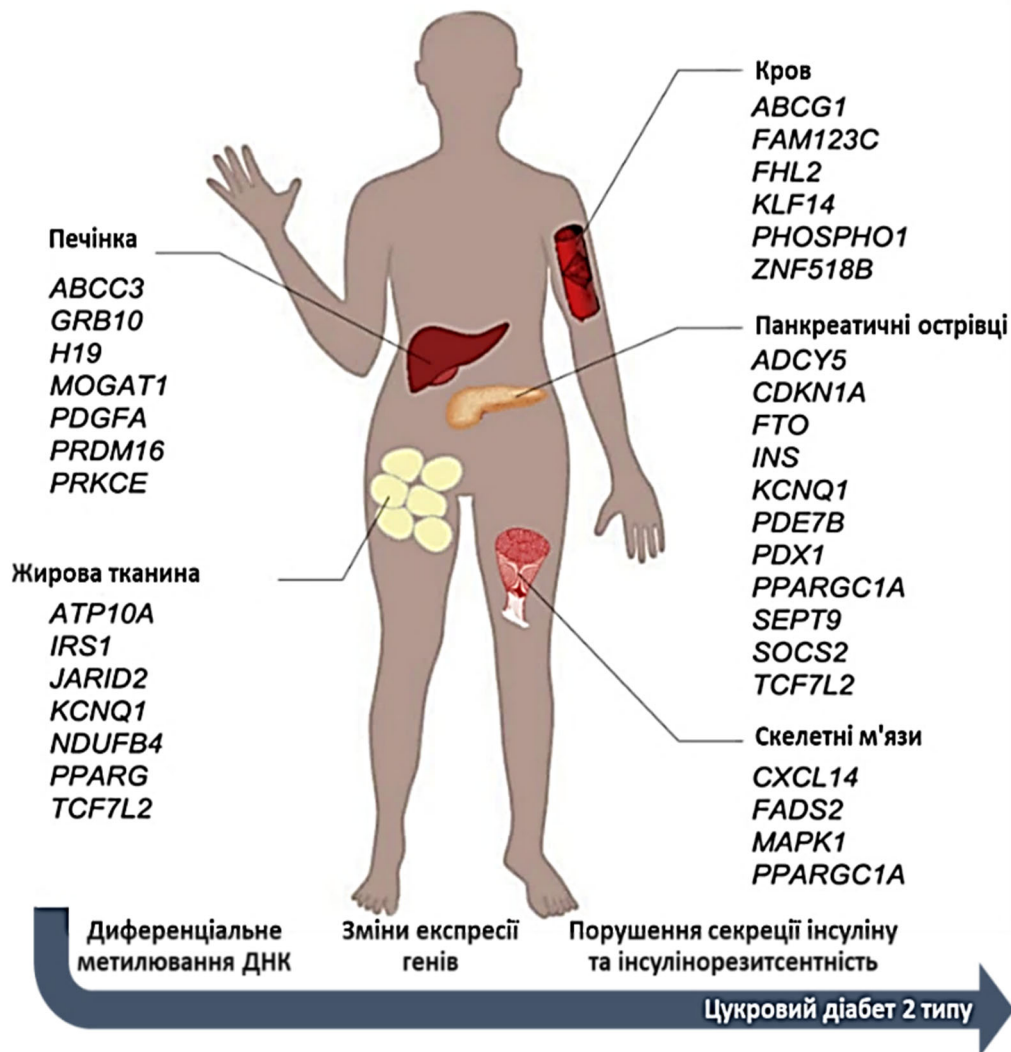
Американська діабетична асоціація (ADA) зазначає, що ЦД 2 типу сильніше пов'язаний з генетичною схильністю та сімейним анамнезом найближчих родичів, ніж ЦД 1 типу [9, 10]. Так, серед родичів пацієнтів ризик розвитку діабету становить 25–30%; у випадку, якщо обидва батьки страждають на ЦД 2 типу, то ризик його розвитку в їхніх дітей у віці після 40 років збільшується до 65–75%. Генами-кандидатами для маніфестації ЦД 2 типу визначено понад 20 генів, найбільш значущими з яких є: ген лептину та його рецептора, АМФ-кіназоактивованої протеїнкінази, гексокінази II, піруваткарбоксілази, глютамін-фруктозо-6-фосфат амінотрансферази, адренорецептора  $\alpha$ -2a, 2b,  $\alpha$ -2c, b3, печінкової мітохондріальної карнітин-пальмітоїлтрансферази I, *gas*, поєднаної з діабетом (RAD),

панкреатичного поліпептиду Y, рецептора NPY, фенілетаноламін-N-метилтрансферази, АТФ-цитратліази, кінази4-піруватдегідрогенази, білка регенерації острівців, глюкозо-6-фосфатази, так званий "білок агуті", а також ген інсуліну, ген рецептора інсуліну, ген *IRS-1* і *IRS-2* (табл.) [11].

Найбільш вивченими епігенетичними змінами є метилювання ДНК – приєднання метильної групи до цитозину в складі CpG-динуклеотиду в позиції C5 цитозинового кільця. Результати чималої кількості досліджень продемонстрували, що ступінь метилювання ДНК має зворотну кореляцію з експресією генів-кандидатів, пов'язаних з ЦД 2 типу, особливо в панкреатичних острівцях і скелетних м'язах хворих осіб. Деякі з генів також мали диференціальну експресію та впливали на формування фенотипу при цукровому діабеті [12, 13, 14] (рис.).

Так, збільшення метилювання генів *PPARGC1A*, *INS* та *PDX1* у  $\beta$ -клітинах асоціювалося зі зниженням секреції інсуліну, а метилювання одного із сайтів CpG в ділянці промотору гена рецептора глюкагоноподібного пептиду GLP1R в  $\alpha$ -клітинах негативно корелювало з експресією останнього та рівнем глікозильованого гемоглобіну у хворих на ЦД 2 типу. Виявлено тенденцію до зниження експресії гена ДНК-метилязи 3a (*DNMT3A*) у клітинах острівців хворих на ЦД 2 типу порівняно з контролем [6].

## Епігенетика цукрового діабету 2 типу



На малюнку показані тканини та гени з виявленими змінами метилювання ДНК (порівняно з контрольною групою без діабету).

## Диференціальне метилювання ДНК у тканинах при ЦД 2 типу (адаптовано з [13])

Порівняльне дослідження профілю метилювання ДНК у панкреатичних клітинах, отриманих від донорів з і без ЦД 2 типу, дозволило виявити 276 локусів CpG, пов'язаних з промоторами 254 генів, які виказували диференціальне метилювання ДНК у діабетичних острівцях. Ці зміни в метилюванні не були визначені в клітинах крові хворих на ЦД 2 типу або в клітинах недиабетичних острівців в умовах інкубації в середовищі з високою концентрацією глюкози [12]. Вважають, що пояснення ролі аберантного метилювання ДНК генів, які, з одного боку, беруть участь у розвитку клітинної дисфункції, а з іншого – сприяють адаптації до стресорів, дозволить розкрити нові механізми, що впливають на функцію та виживання  $\beta$ -клітин [13, 14, 15].

Клінічні та експериментальні дослідження засвідчили значення глобального та регіонального метилювання ДНК, а також модифікації гістонів у підтримці гомеостазу глюкози та регулюванні секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами та периферичної інсуліночутливості [15, 16, 17]. Епігенетичні механізми також беруть участь у пере програмуванні запальної відповіді та секреції прозапальних адипоцитокінів при ожирінні та ЦД 2 типу [18, 19].

Установлено, що таке ненаправлене відхилення в метилюванні ДНК, як гіпометилювання, пов'язане з недостатнім рівнем ключового фізіологічного донора метилових груп – S-аденозилметіоніну (SAM). Так, продемонстровано, що для хворих на цукровий діабет характерне загальне

гіпометилування ДНК, яке асоціюється зі зниженням концентрації SAM в еритроцитах [20, 21]. Крім того, зазначені зміни є характерними для процесу старіння, що може призводити до збільшення частоти прояву метаболічних порушень, пов'язаних безпосередньо з інволютивними змінами, в осіб старшого віку [22].

Безумовний доказ участі епігенетичної дисрегуляції в розвитку цукрового діабету отримано при вивченні рідкісної форми транзиторного неонатального діабету, який проявляється в перші дні життя і зникає протягом року. У дітей із цим захворюванням виявлено гіпометилування кількох імпринтованих генів у периферичних лімфоцитах [23, 24].

Дані епідеміологічних спостережень продемонстрували, що епігенетичні механізми можуть зумовлювати програмування патологічних фенотипів у наступних поколіннях людей. З'ясовано, що підвищений ризик розвитку діабету 2 типу може бути пов'язаний з недостатнім харчуванням батька та діда, а також з народженням дітей та онуків з низькою вагою в жінок, які пережили голод під час війни [25].

Отже, на сьогодні багатьма дослідженнями встановлено, що сталість експресії генів від покоління до покоління клітин регулюється епігенетичними механізмами та відіграє важливу роль у патогенезі таких дисметаболічних станів, як ожиріння та цукровий діабет 2 типу. Про це свідчать результати численних наукових досліджень, які узагальнені в закордонних та вітчизняних систематичних оглядах [6, 13, 14, 22, 28, 30, 46, 47, 48]. Оскільки спадкові шаблони експресії генів неможливо пояснити виключно змінами послідовності ДНК, великого значення набувають дослідження з вивчення молекулярних модифікацій структури хроматину та особливостей активації та інгібування різних сигнальних шляхів. Вивчення епігенетичних модифікацій дозволить глибше зрозуміти патогенез цукрового діабету та прогнозувати ризик розвитку серцево-судинних, ниркових та інших ускладнень [26-32].

**Можливості контролю механізмів епігенетичного регулювання.** Епігенетичні модифікації є оборотними, тому певні гени можуть бути експресовані або пригнічені відповідним впливом. Стрес, гіперглікемія, дисліпідемія та старіння – найбільш важливі фактори, що визначають епігенетичні модифікації ендотеліальних, гладком'язових клітин судин та циркулюючих моноцитів [29]. Крім того, на епігенетичний статус впливають некодуючі молекули РНК, які регулюють посттранскрипційні модифікації та механізми контролю інгібування трансляції [33].

На сьогодні метилування ДНК розглядається як ключовий регулятор транскрипційної стабільності, що встановлює стан «німого хроматину» у взаємодії з іншими білками, що модифікують нуклеосоми [5].

На процеси метилування, що визначають активність генів, можна впливати як найпростішими способами, такими як фізичні вправи, зміна дієти та способу життя, так і використовуючи фармакологічні засоби, які блокують або інгібують ферменти, залучені в цей процес [34].

Шведські дослідники встановили, що фізичні вправи, навіть незначні, впливають на експресію ДНК у жирових клітинах людини на епігенетичному рівні. У дослідженні брали участь 23 здорових чоловіки з низьким рівнем фізичної активності, віком  $\approx 35$  років, які відвідували спортивні заняття 1-3 рази на тиждень протягом 6 місяців. Аналіз загального метилування 486 000 сайтів CpG жирової тканини показав, що епігенетичні зміни відбулися в 7600 генах. Виявлено також зміни метилування 39 специфічних генів, пов'язаних з ЦД 2 типу та ожирінням. Авторами зроблено висновок, що позитивний ефект вправ пов'язаний зі зміною епігенетичної структури генів, що позначається на накопиченні жиру в організмі, а зміни метилування ДНК внаслідок фізичної активності можуть бути одним з механізмів, за допомогою якого ці гени впливають на ризик розвитку захворювання [35]. Також після тренувань спостерігалось підвищення рівня метилування ДНК у локусах гена *ITPR2*, пов'язаного з абдомінальним ожирінням, що клінічно відбилося зниженням показника співвідношення талія/стегна. Опубліковані схожі дані, що засвідчують про вплив довготривалих регулярних вправ на метилування ДНК у скелетних м'язах осіб, що мають споріднення 1-2 лінії з хворими на ЦД 2 типу [36, 37]. Вплив експресії низки генів та профілю метилування в м'язовій та жировій тканині чоловіків і жінок на ступінь абдомінального ожиріння (фенотипу, пов'язаного з ризиком метаболічних захворювань), підтверджено і в інших наукових роботах [38, 39, 40, 41].

У реакціях метилування основним донором метильної групи є S-аденозилметіонін (SAM), що надалі перетворюється на S-аденозил-гомоцистеїн (SAH), що інгібує своєю чергою ДНК-метилтрансферазу за механізмом негативного зворотного зв'язку. SAH трансформується в гомоцистеїн, який потім може бути перетворений на метіонін. Перетворення залежить як від вмісту в організмі холіну, бетаїну, Zn, фолієвої кислоти та вітамінів груп B2, B6 та B12, так і від того, який

шлях використовується для перенесення метильної групи при утворенні метіоніну [42, 43]. Показано, що в здорових осіб концентрація SAM у крові пропорційна активності метилтетрагідрофолатредуктази (МТГФР). Водночас у пацієнтів з ЦД 2 типу відзначені зміни концентрації в крові SAM та його метаболітів: зниження рівня SAM в еритроцитах, підвищення показника співвідношення SAM/SAH, підвищення в крові рівня гомоцистеїну (інгібітора метилювання та ендотелій-токсичного агента), при зниженій активності МТГФР у лімфоцитах [42]. Зазначені зміни позитивно корелювали зі ступенем тяжкості діабетичної нефропатії (ДН). Вважають, що дефіцит SAM може призводити до недостатності метилювання, підвищуючи морбідність та смертність у пацієнтів з ДН [44, 45].

В останні роки було розроблено декілька препаратів, спрямованих на епігенетичні модифікації, які отримали назву «епіпрепарати». Основні класи епігенетичних модифікаторів включають інгібітори ДНК-метилтрансферази (DNMTi), інгібітори деметилювання гістонів (HDMi), активатори гістондеацетилази (HDACa), сполуки, що активують сиртуїн (STACs), інгібітори гістондеацетилази (HDACi), інгібітори гістоацетилтрансферази (HATi) та інгібітори бромодоменів і позакінцевих доменів (BETi) [46, 47, 48].

#### ПІДСУМОК

Резюмуючи, слід зазначити, що епігенетичні зміни, які не зачіпають нуклеотидної послідовності ДНК, відіграють важливу роль у форму-

ванні фенотипічних особливостей організму, зокрема фенотипів ожиріння [49]. У світлі нових даних щодо впливу факторів навколишнього середовища на епігенетичні зміни, основними засобами протидії патологічним трансформаціям епігеному можуть бути зміни способу життя та модифікатори процесів метилювання ДНК та гістонів. Аналіз профілю метилювання ДНК та його взаємозв'язків з іншими епігенетичними модифікаціями може допомогти глибше зрозуміти роль геному та епігеному в розвитку низки метаболічних захворювань та передбачити відповідь пацієнта на вибрану терапевтичну тактику.

#### Внески авторів:

Зінич О.В. – концептуалізація, ведення, перевірка, написання – рецензування та редагування;

Шупрович А.А. – написання – початковий проект, дослідження, візуалізація;

Трофименко О.М. – написання – початковий проект, дослідження, візуалізація;

Комісаренко К.П. – візуалізація, дослідження.

**Фінансування.** Дослідження проведено за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, в рамках НДР «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного ко-транспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідному періоді» (№ 538, від 01.2022 р.).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES

1. Korpachev VV, Prybyla OV, Korpacheva-Zinych OV, Kushnareva NM, Gurina NM, Kovalchuk AV. [Anthropometric, hormonal and biochemical markers of metabolic phenotype in patients with type 2 diabetes]. [Internet]. Universum: medicine and pharmacology: electron scientific magazine. 2016 [cited 2023 Apr 17];1-2(24). Russian. Available from: [https://7universum.com/pdf/med/1-2\(24\)/Korpachev.pdf](https://7universum.com/pdf/med/1-2(24)/Korpachev.pdf)
2. Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*. 2019 Jul;571(7766):489-99. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1411-0>
3. Glotka LI. [Role of genetic and epigenetic factors in formation of obesity and cardiometabolic disorders in boys]. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*. 2020;4:4-7. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.30978/UJPE2020-4-4>
4. Savelyeva-Kulik NA. [Obesity and diabetes: reversible epigenetics and lifestyle – the key to success?]. *Ukrainian medical journal*. 2019;05:02. Russian. doi: <https://doi.org/www.umj.com.ua.02.05.2019>
5. Wang L, Dong C, Lu C, Li S, Fu L, Cong B. A study of strong nucleosomes in the human genome. *Science*. 2022 Jun 13;25(7):104593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104593>
6. Hale PJ, López-Yunez AM, Chen JY. Genome-wide meta-analysis of genetic susceptible genes for Type 2 Diabetes. *BMC Syst Biol*. 2012;6(Suppl 3):S16. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-0509-6-S3-S16>
7. DeForest N, Majithia AR. Genetics of Type 2 Diabetes: Implications from Large-Scale Studies. *Curr Diab Rep*. 2022 May;22(5):227-35. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01462-3>
8. Wu Y, Tian H, Wang W, Li W, Duan H, Zhang D. DNA methylation and waist-to-hip ratio: an epigenome-wide association study in Chinese monozygotic twins. *J Endocrinol Invest*. 2022 Dec;45(12):2365-76. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01878-4>
9. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown F, Bruemmer D, et al. on behalf of the American Diabetes Association. *Diabetes Technology: Standards of*

- Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-S40. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S007>
10. Dashti M, Nizam R, Hebbar P, Jacob S, Sumi E, Channanath A, et al. Differentially methylated and expressed genes in familial type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2022;12:11045. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15304-5>
  11. Piko P, Werissa NA, Fiatal S, Sandor J, Adany R. Impact of genetic factors on the age of onset for type 2 diabetes mellitus in addition to the conventional risk factors. *J Pers Med*. 2020;11(1):6. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11010006>
  12. Touré M, Samb A, Sène M, Thiam S, Mané CA, et al. Impact of the interaction between the polymorphisms and hypermethylation of the CD36 gene on a new biomarker of type 2 diabetes mellitus: circulating soluble CD36 (sCD36) in Senegalese females. *BMC Med Genomics*. 2022;15(1):186. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01337-2>
  13. Ling CJ, Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2019;29:1028-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009>
  14. Ling CJ. Epigenetic regulation of insulin action and secretion – role in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Intern Med*. 2020 Aug;288(2):158-67. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13049>
  15. Suárez R, Chapela SP, Álvarez-Córdova L, Bautista-Valarezo E, Sarmiento-Andrade Y, Verde L, et al. Epigenetics in Obesity and Diabetes Mellitus: New Insights. *Nutrients*. 2023;15(4):811. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15040811>
  16. Parveen N, Dhawan S. DNA Methylation Patterning and the Regulation of Beta Cell Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:651258. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.651258>
  17. Maden SK, Walsh B, Ellrott K, Hansen KD, Thompson RF, Nellore A. recountmethylation enables flexible analysis of public blood DNA methylation array data. *Bioinform Adv*. 2023 Feb 20;3(1):vbad020. doi: <https://doi.org/10.1093/bioadv/vbad020>
  18. Zatterale F, Raciti GA, Prevezano I, Leone A, Campitelli M, De Rosa V, et al. Epigenetic Reprogramming of the Inflammatory Response in Obesity and Type 2 Diabetes. *Biomolecules*. 2022 Jul 14;12(7):982. doi: <https://doi.org/10.3390/biom12070982>
  19. Akbari M, Hassan-Zadeh V. The inflammatory effect of epigenetic factors and modifications in type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*. 2020 Apr;28(2):345-62. doi: <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00663-9>
  20. Wang X, Yang W, Zhu Y, Zhang S, Jiang M, Hu J, et al. Genomic DNA methylation in diabetic chronic complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol*. 2022;13:896511. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.896511>
  21. Zhang H, Han X, Wang M, Hu Q, Li S, Wang M, et al. The association between genomic DNA methylation and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2019;2019:2494057. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2494057>
  22. Vaiserman A, Lushchak O. Developmental origins of type 2 diabetes: Focus on epigenetics. *Ageing Res Rev*. 2019 Nov;55:100957. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100957>
  23. Novak A, Bowman P, Kraljevic I, Tripolski M, Houghton JA, De Franco E, et al. Transient Neonatal Diabetes: An Etiologic Clue for the Adult Diabetologist. *Can J Diabetes*. 2020 Mar;44(2):128-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.05.002>
  24. Khan AI. Do second generation sequencing techniques identify documented genetic markers for neonatal diabetes mellitus? *Heliyon*. 2021 Aug 30;7(9):e07903. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07903>
  25. Tolstikova OO, Aharkov SF. [Modern views on metabolic syndrome in children and adolescents]. *Likarska sprava*. 2019;5-6:27-39. Ukrainian. doi: [https://doi.org/10.31640/JVD.5-6.2019\(3\)](https://doi.org/10.31640/JVD.5-6.2019(3))
  26. Meyre D, Andress EJ, Sharma T, Snippe M, Asif H, Maharaj A, et al. Contribution of rare coding mutations in CD36 to type 2 diabetes and cardio-metabolic complications. *Sci Rep*. 2019 Nov 20;9(1):17123. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53388-8>
  27. Mansour A, Mousa M, Abdelmannan D, Tay G, Hassoun A, Alsafar H. Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus: Exome wide association analyses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 23;14:1143067. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1143067>
  28. Reznikov OG, Sachynska OV, Faliush OA, Lymaryeva AA, Perchyk IG. [Endocrine disruptors — prenatal factors of reproductive health disorders]. *Endokrynologia*. 2023;28(1):21-35. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-1.21>
  29. Kern B, Podkrajšek K, Kovač J, Šket R, Bizjan B, Tesovnik T, et al. The role of epigenetic modifications in late complications in type 1 diabetes. *Genes*. 2022;13(4):705. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13040705>
  30. Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun EI, Pushkarev VV, Tronko ND. [Metabolic-associated disease and the role of epigenetics and epigenetic age in their prevention]. *Ukrainian J Cardiol*. 2017;6:104-15. Ukrainian. doi: [http://doi.org/nbu.gov.ua/UJRN/Ukzh\\_2017\\_6\\_13](http://doi.org/nbu.gov.ua/UJRN/Ukzh_2017_6_13)
  31. Shtanko VA, Tikhonova SA, Khyzhnyak OV, Marish MYu, Tesliuk GB. [The role of genetic and epigenetic factors in the formation of hypertensive phenotype and associated metabolic disorders in patients with arterial hypertension]. *Integrative Anthropology*. 2015;1:38-41. Ukrainian.
  32. Kumric M, Ticinovic Kurir T, Borovac JA, Bozic J. Role of novel biomarkers in diabetic cardiomyopathy. *World J Diabetes*. 2021;12(6):685-705. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i6.685>
  33. Prandi F, Lecis D, Illuminato F, Milite M, Celotto R, Lerakis S, et al. Epigenetic modifications and non-coding RNA in diabetes-mellitus-induced coronary artery disease: pathophysiological link and new therapeutic frontiers. *Int J Mol Sci*. 2022;23:4589. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23094589>
  34. Geng T, Zhu K, Lu Q, Wan Z, Chen X, Liu L, et al. Healthy lifestyle behaviors, mediating biomarkers, and risk of microvascular complications among individuals with type 2 diabetes: A cohort study. *PLoS Med*. 2023 Jan 10;20(1):e1004135. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004135>

35. Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, Dayeh T, Hall E, et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PloS Genet.* 2013;9(6):e1003572. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003572>
36. Garcia LA, Zapata-Bustos R, Day SE, Campos B, Hamzaoui Y, Wu L, et al. Can exercise training alter human skeletal muscle DNA methylation? *Metabolites.* 2022;12(3):222. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo12030222>
37. Światowy WJ, Drzewiecka H, Kliber M, Szaśiadek M, Karpiński P, Pławski A, et al. Physical Activity and DNA Methylation in Humans. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 30;22(23):12989. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222312989>
38. Sun C, Förster F, Gutschmann B, Moulla Y, Stroh C, Dietrich A, et al. Metabolic effects of the waist-to-hip ratio associated locus GRB14/COBLL1 are related to GRB14 expression in adipose tissue. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8558. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23158558>
39. Nicoletti CF, Roschel H, Merege-Filho C, Lima AP, Gil S, Pinhel MA, et al. Exercise training and DNA methylation profile in post-bariatric women: Results from an exploratory study. *Front Sports Act Living.* 2023 Feb 8;5:1092050. doi: <https://doi.org/10.3389/fspor.2023.1092050>
40. Hunter DJ, James LS, Hussey B, Ferguson RA, Lindley MR, Mastana SS. Impacts of Eccentric Resistance Exercise on DNA Methylation of Candidate Genes for Inflammatory Cytokines in Skeletal Muscle and Leukocytes of Healthy Males. *Genes (Basel).* 2023 Feb 13;14(2):478. doi: <https://doi.org/10.3390/genes14020478>
41. Garcia LA, Zapata-Bustos R, Day SE, Campos B, Hamzaoui Y, Wu L, et al. Can exercise training alter human skeletal muscle DNA methylation? *Metabolites.* 2022;12(3):222. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo12030222>
42. Raghubeer S, Matsha T. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks. *Nutrients.* 2021;13(12):4562. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13124562>
43. Zhao M, Yuan M, Yuan L, Huang LL, Liao JH, Yu XL, et al. Chronic folate deficiency induces glucose and lipid metabolism disorders and subsequent cognitive dysfunction in mice. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202910. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202910>
44. Elias MF, Brown CJ. New Evidence for Homocysteine Lowering for Management of Treatment-Resistant Hypertension. *Am J Hypertens.* 2022 Apr 2;35(4):303-5. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab194>
45. Smyth L, Kilner J, Nair V, Liu H, Brennan E, Kerr K, et al. Assessment of differentially methylated loci in individuals with end-stage kidney disease attributed to diabetic kidney disease: An exploratory study. *Clin. Epigenetics* 2021;13(1):99. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01081-x>
46. Singh R, Chandel S, Dey D, Ghosh A, Roy S, Ravichandiran V, et al. Epigenetic modification and therapeutic targets of diabetes mellitus. *Biosci Rep.* 2020 Sep 30;40(9):BSR20202160. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20202160>
47. Shuprovych A, Trofymenko O. Shuprovych A, Trofymenko O. [Significance of folate cycle gene polymorphisms and their epigenetic modifications in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications]. *Endokrynolohiia.* 2022 Sep 30;27(3):243-50. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2022.27-3.243>
48. Kolesnikova OV, Zaprovalna OE, Potapenko AV. [Metabolic-associated diseases and the role of epigenetics, eongenetic age in their prevention]. *Therapeutic Journal.* 2020;3:52-60. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.30978/UTJ2020-3-52>
49. Zynych OV, Shuprovich AA, Prybyla OV, Kushnareva NM, Kovalchuk AV, Korpachev VV, et al. [Peculiarities of anabolic-catabolic balance in type 2 diabetic patients with different metabolic phenotypes]. 2023;80(1):22-9. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.1.03>

Стаття надійшла до редакції  
31.03.2023

