

<https://doi.org/10.17116/profmed201922021115>

Эпигенетика как доказательная база влияния образа жизни на здоровье и болезни

Л.В. МАКСИМЕНКО

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Россия

Эпигенетические механизмы, опосредованно закодированные в геноме, изменяют активность генов в ответ на воздействие образа жизни и факторов среды начиная с внутриутробного развития и до смерти. Интенсивно развиваясь на протяжении последних 30 лет, эпигенетика раскрывает молекулярную эпигенетическую основу механизмов ответных реакций организма на факторы среды и образа жизни. Метаболические сдвиги в организме, возникшие в ранний критический период под воздействием вредных факторов, обусловленных поведением или средой, и приводящие на протяжении жизни к хроническим неинфекционным заболеваниям, лидирующим в причинах смертности, могут быть скорректированы изменением образа жизни в более поздние периоды жизни. Таким образом, сегодня эпигенетика создает фундаментальную основу и дает надежду на прогресс здоровья и увеличение продолжительности жизни человечества на основе профилактических мероприятий и гигиены.

Ключевые слова: эпигенетика, образ жизни, факторы среды, развитие здоровья на протяжении всего жизненного цикла.

Epigenetics as an evidence base of the impact of lifestyle on health and disease

L.V. MAKSIMENKO

Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia

Epigenetic mechanisms indirectly encoded in the genome change gene activity in response to lifestyle and environmental factors, from intrauterine development to death. Having intensively developed over the past 30 years, epigenetics discloses the molecular epigenetic basis of the mechanisms of the body's response to environmental and lifestyle factors. The body's metabolic changes that occur in the early critical period under the influence of harmful behavioral and environmental factors and result in chronic non-communicable diseases that are the leading causes of death may be corrected by lifestyle modifications in later life periods. Thus, today, epigenetics provides a fundamental basis and offers hope for improvement in health and increases in life expectancy for mankind through preventive measures and hygiene.

Keywords: epigenetics, lifestyle, environmental factors, life course health development.

Эпигенетика — новое, интенсивно развивающееся направление генетики. Эпигенетика представляет собой науку о наследуемых свойствах организма, которые не связаны с изменением собственно нуклеотидной последовательности ДНК и могут быть не прямо, а опосредованно закодированы в геноме. К числу известных эпигенетических механизмов (сигналы) относятся энзиматическое метилирование ДНК, гистоновый код (разные энзиматические модификации гистонов — ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и т.д.) и «замалчивание» генов малыми РНК (miRNA, siRNA) [1]. Метилирование ДНК является одним из самых популярных эпигенетических механизмов, который осуществляется ДНК-метилтрансферазой по основанию цитозин в последовательности нуклеотидов CpG (5'-С-фосфат-G-3'), где С — цитозин, G — гуанидин. Около 70% промоторов человеческих генов характеризуется высоким содержанием последовательности CpG. Метилирование подавляет экспрессию генов, а деметилирование, наоборот, индуцируя ацетилирование гистонов и связанные с этим изменения от гетерохроматина к эухроматину, активирует транскрипцию

генов. Накопление стресса усваивается как приобретенная информация, обозначаемая термином «эпигенетическая память», и может передаваться по наследству. С профилактической точки зрения крайне важным является раскрытие эпигенетических механизмов влияния образа жизни и условий существования организма на здоровье.

Цель исследования — провести анализ эпигенетических исследований влияния образа жизни на здоровье и болезни.

Материал и методы

Аналитическое исследование публикаций, представленных в электронных библиотеках PubMed, ResearchGate, e-Library, CiberLeninka и др.

Результаты

История развития эпигенетических подходов к доказательству влияния образа жизни на здоровье и болезни. Работы Дэвида Баркера в 80–90-х гг. XX века заложили основу программирования риска хронических заболеваний взрослых в критический период формирования организ-

© Л.В. Максименко, 2019

ма [2]. Д. Баркер [3] показал, что неадекватное снабжение организма ребенка питательными веществами или кислородом формирует резистентность к инсулину [3]. По мнению D. Lawlog и соавт. [4], внутриутробные воздействия определяют риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у взрослых, который при обратной связи с массой тела при рождении опосредуется резистентностью к инсулину. Сегодня теория «Истоки развития здоровья и болезней» (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD) предполагает, что экспозиция в ранний период развития организма играет решающую роль в определении риска метаболических заболеваний у взрослых, что доказано в эпигенетических исследованиях в отношении метаболических нарушений, ожирения и хронических заболеваний [5–8]. Дисрегуляция miRNA вызывает изменения в структуре генов, контролирующих воспаление, липидный обмен, резистентность к инсулину и адипогенез [9]. Современные представления о детском ожирении как составной части метаболического синдрома базируются на многофакторности его происхождения и ключевой роли эпигенетики в передаче риска ожирения и поточеству за счет генетического наследования однонуклеотидных полиморфизмов в локусах адипокинов и их рецепторов и влияния микробиоты кишечника, участвующей в регуляции массы тела [10].

Эпигенетические механизмы программирования состояния здоровья потомства, обусловленные питанием матери во время зачатия и беременности. Питание матери во время зачатия ребенка и в период его раннего развития может эпигенетическим путем инициировать метаболические сдвиги у потомства, известные как «программирование питанием». Драматический рост распространенности аллергических заболеваний связывают с пищевым программированием специфически уязвимой в раннем возрасте иммунной системы. Глубокое понимание эпигенетики и других биологических процессов в раннем возрасте может привести к разработке диетических стратегий, обеспечивающих более устойчивое состояние именной системы в ранний период и снижающих бремя многих воспалительных заболеваний, а не только аллергии [11].

В опытах на животных показано, что сниженная калорийность питания матери эпигенетически индуцирует усиление возрастной непереносимости глюкозы у поросят [12]; добавка бетаина беременным свиньям увеличивает содержание холестерина в печени неонатальных поросят посредством эпигенетических правил метаболических генов холестерина [13]. Долгосрочное потребление высоких доз никотинамида (витамина PP) самками крыс, в том числе при беременности, может быть фактором риска метаболических аномалий у потомства, связанных с метилированием генов и инсулинорезистентностью, а фолиевой кислоты — увеличивает опухолевый генез молочной железы, но снижает риск колоректального рака и ряда врожденных дефектов сердца у потомства [14–16]. Введение 150 мг фолиевой кислоты в яйца улучшает рост бройлеров и укрепляет взаимосвязь между иммунной функцией и эпигенетической регуляцией иммунных генов путем изменения конформации хроматина и метилирования промотеров гистонов [17]. У людей эффект воздействия фолиевой кислоты на эпигенетическую регуляцию фосфоенолпируваткарбоксикиназы — ключевого фермента в образовании глюкозы из пирувиноградной кислоты и гомеостаза глюкозы зависит от периода жизненного цикла и пола [18]. Материнский статус фолата, регулируемый диетическими и генетическими

факторами на ранних стадиях беременности, предположительно может влиять на риск расстройств аутистического спектра у людей, однако данные об эпигенетическом воздействии пока ограничены [19].

Таким образом, сердечно-сосудистая патология, ожирение, аутоиммунные проявления, сахарный диабет (СД) и предположительно аутизм эпигенетически связаны с образом жизни матери, пренатальным и постнатальным периодами, относимыми к критическим в отношении здоровья в будущем, и могут регулироваться такими пищевыми компонентами, как фолаты и фолиевая кислота.

Эпигенетические механизмы старения. Старение как совокупность изменений, постепенно увеличивающих вероятность смерти, с эпигенетической точки зрения характеризуется воспроизводимым в независимых выборках гипометилированием CpG-последовательностей [20]. Возрастные изменения эпигенетических меток могут приводить к снижению иммунной функции, что способствует увеличению заболеваемости пожилых людей, для поддержания здоровья которых здоровый образ жизни (ЗОЖ) на протяжении всей жизни, учитывая пожизненную эпигеномную регуляцию во врожденных иммунных клетках, в лимфоцитах Т- и В- под действием внутренних и внешних факторов, может быть самым эффективным способом профилактики заболеваний [21, 22].

Естественные возрастные изменения, приводящие к высококонкурентной экспрессии генов с явными последствиями для клеточной дифференциации и риском начала заболевания, играют несомненную роль в формировании болезней сердечно-сосудистой системы. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска эпигенетически изменяют экспрессию генов в возрасте, ускоряя эпигенетические «часы», прежде избавлявшие человека от сердечно-сосудистых заболеваний. Ускоренное сосудистое старение и, как следствие, снижение возрастного порога заболевания, обусловленное эпигенетическим возрастом, не совпадающим с хронологическим, вызывает серьезную озабоченность. Вместе с тем адекватное питание и физическая активность оказывают синергическое воздействие на здоровье сердечно-сосудистой системы, представляя собой мощную потенциальную эпигенетическую точку вмешательства с целью коррекции управленческих стратегий в отношении сердечно-сосудистой системы, направленных на «хорошее старение» [23]. Детальное изучение дисрегулируемых эпигенетических механизмов, связанных с СД и его сосудистыми осложнениями (кардиомиопатия, нефропатия, ретинопатия, синдром диабетической стопы), может раскрыть столь необходимые новые лекарственные мишени для профилактики сосудистых заболеваний в целом [24, 25].

Одним из примеров профилактики возрастных изменений может служить длительный прием фолиевой кислоты пожилыми здоровыми людьми, вызвавший глобальное метилирование ДНК, причем, несмотря на препозицию связи нейродеструктивных процессов с aberrантным метилированием ДНК в лейкоцитах, когнитивные способности пожилых только улучшились [26]. Однако не только внешние воздействия, но и генетические факторы влияют на эпигеномные изменения. Так, в лонгитюдном исследовании психических расстройств у пожилых жителей Австралии ($n=1863$) показано, что метилирование и модификация связи между депрессией и метилированием ДНК находятся под влиянием генетических вариантов ангиотензинпревращающего фермента, играющего ключевую

роль в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [27].

Из 500 тыс. локусов, метилирование которых связано с риском смерти по причине рака, отобраны 10 участков CpG, строго коррелирующих с риском смерти [28]. Метилирование ДНК клеток крови по локусам ANRR, бр21.33 и F2RL3 является прогностическим для развития рака легких и может быть использовано для идентификации групп риска при скрининге [29]. Идентифицированные локусы mQTLs, оказывающие влияние на метилирование участков CpG, имеют особое значение при их использовании в качестве маркеров метилирования ДНК в связанных с курением сравнительных популяционных исследованиях. Н. Brenner [30] отмечает: «Неблагоприятный статус метилирования может измениться после прекращения курения, и риск смертности может значительно снизиться... Профилактика или вмешательство в состояния, связанные с курением (ДНК-метилирование), могут эффективно способствовать предупреждению преждевременной смерти, учитывая обратимость индуцированных курением метилонных aberrаций». В эпигенетических исследованиях пациентов с колоректальным раком ($n=1836$) выявлены специфические изменения miРНК, связанные с опухолевыми проявлениями и косвенно определяющие выживаемость пациентов [31].

Таким образом, возрастные изменения связаны с активацией генов гипометилированием и иными эпигенетическими и генетическими модуляциями, что обуславливает снижение активности иммунной системы, сердечно-сосудистые болезни, СД и его сосудистые осложнения, депрессию и рак. Интервенции посредством изменения образа жизни могут снизить риск смерти и продлить здоровую жизнь пожилых людей благодаря эпигенетическим механизмам, обеспечивая популярную концепцию «хорошего старения». «Связь между диетой и эпигенетическими изменениями, с одной стороны, и между эпигенетическими изменениями и раком — с другой, подтверждается как обсервационными исследованиями на людях, так и опытами на животных. Однако вывод о том, что диета напрямую связана с эпигенетическими изменениями и что эти эпигенетические изменения непосредственно увеличивают или уменьшают риск развития рака человека, гораздо менее определен» [32].

Выявленные к 2011 г. эпигенетические механизмы, обеспечивающие влияние элементов образа жизни и среды на здоровье. К 2011 г. стало известно, что потребление фолатов, эпигаллокатехин-3-галлатов зеленого чая, селена, а также физическая активность, табакокурение, материнская диета и табакокурение матери во время беременности, вредное потребление алкоголя, воздействие поллютантов окружающей среды (мышьяк, хром, аэрозоли, бензол, полициклические ароматические углеводороды и стойкие органические соединения), а также старение, психологический стресс и сменная работа оказывают влияние на экспрессию генов путем изменения метилирования ДНК. Потребление полифенольных соединений и селена с пищей, а также физическая активность ведут к ковалентной модификации (ацетилированию) гистоновых белков. Физическая активность, курение сигарет и внутриутробные условия, в частности связанные с курением табака матерью во время гестации, регулируется экспрессией miРНК путем метилирования ДНК в miРНК локусах [33].

Эпигенетические механизмы воздействия питания и нутриентов на современном этапе. За прошедшие 7 лет многие

эпигенетические механизмы были уточнены и расширены, в том числе в отношении питания и приема нутриентов. Так, показано, что куркумин изменяет эпигенетические маркеры, подавляя активацию ядерного транскрипционного фактора каппа-би В-клеток (NF- κ B), тем самым уменьшая воспалительные реакции. Эпигаллокатехин гидрат также может снижать риск воспаления, сердечной травмы и окислительного повреждения, вызванного поллютантами окружающей среды, посредством эпигенетической регуляции генов провоспалительных мишеней NF- κ B [34]. Обладающие антиоксидантной активностью полифенолы, содержащие катехины, подавляют активность ферментов и эпигенетически активируют «молчашие» гены. Некоторые нутриенты, включая фолиевую кислоту, кобаламин, рибофлавин, пиридоксин и метионин, играют решающую роль в метаболизме 1-углерода, непосредственно воздействуя на S-аденозил-L-метионин. Соевые полифенолы блокируют ДНК-метилтрансферазы и гистондеацетилазы, обеспечивая обратное aberrантное метилирование локусов CpG. Сульфорофан, обнаруженный в брокколи, нормализует метилирование ДНК и активирует экспрессию miR-140, которая в свою очередь подавляет SOX9 и ALDH1 и уменьшает рост опухолей [35]. В четырех европейских когортах ($n=3096$) только среди потребителей чая, но не кофе, женского пола выявлено два дифференциально метилированных CpG-сайта в составе генов *DNMJ16* и *TTC17*, участвующих в опухолевых процессах и метаболизме эстрогенов [36]. Токоферолы — класс химических соединений, представляющих собой метилированные фенолы, многие из которых объединены названием «витамины Е», — изменяя профили miРНК у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, проявляют антивирусную активность [37].

Эпигенетические механизмы воздействия ЗОЖ как интегрального показателя на здоровье. ЗОЖ в совокупности его элементов также может играть определенную роль в регуляции метилирования ДНК. Так, выявлены высокие уровни индекса глобального метилирования ДНК и гена *TNF- α* противовоспалительного цитокина в белых клетках крови в группе здоровых молодых людей ($n=156$) со средней нормальной массой тела, соблюдающих ЗОЖ, против контрольной группы с метаболическими нарушениями. Среди элементов ЗОЖ 1-й группы выявлены потребление рационального количества энергии и микроэлементов с пищей, большее число занимающихся спортом лиц и меньшее число курящих [38]. С другой стороны, пациенты с СД 1-го типа (Чили) без осложнений относительно контрольной группы без СД показали достоверно более высокий уровень метилирования промотора гена *TNF- α* [39].

Функциональная значимость эпигенетических механизмов как интерфейса между модификациями образа жизни и фенотипическими изменениями подчеркивается обширным перепрограммированием эпигенома диетой и физическими упражнениями. У мышей физические нагрузки и двигательная активность благодаря их защитным эффектам на фоне питания фастфудом, для которого характерно высокое содержание жиров, сахара и соли, предотвращали вызванное фастфудом гиперметилирование ДНК в клетках печени, особенно у промоторов и энхансеров. Вместе с тем ослабление гипометилирования в определенных участках ДНК наблюдалось только частично. Без физической нагрузки наблюдалось тотальное гиперметилирование и значительное увеличение специфических для печени энхансеров, что предполагает частичную потерю идентичности гепатоцитов, а гиперметилирование множества генных про-

моторов было связано с ингибированием развития ткани и промотированием канцерогенных процессов [40]. Коррелирующие со снижением массы тела изменения в эпигенетических модификациях 12 геномных локусов, из которых два расположены вблизи ассоциированных с потерей массы тела генов *RUNX3* и *NAMPT*, выявлены у женщин 55—70 лет без инвалидности ($n=20$) на протяжении 6 мес, участвовавших в программе группового санитарного просвещения по вопросам значимости отказа от сидячего образа жизни для здоровья (9 занятий по 2 ч), против контрольной группы (6 занятий иной тематики по 1 ч). В виде проекта авторы предложили потенциальный эпигенетический предиктор снижения массы тела на основе базового метилирования ДНК в 5 CpG-сайтах [41].

Эпигенетические механизмы повреждающего воздействия экспозиции мелкодисперсным аэрозолям. Эпигенетические подтверждения вредного воздействия найдены в отношении вдыхания мелкодисперсных аэрозолей (взвешенные частицы), которые ВОЗ в 2005 г. отнесла к стохастическим факторам, не имеющим порога воздействия. Показано, что экспонирование аэрозолем с размером частиц не более 10 мкм (PM_{10}) повышает активность гистонацетилтрансферазы, катализирующей модификацию гистонов, и уровень ацетилированного гистона типа H4 и таким образом способствует высвобождению воспалительных цитокинов [42]. Школьники ($n=900$) с воспалением дыхательных путей даже при кратковременном вдыхании самой мелкодисперсной пыли с размером частиц до 2,5 мкм ($PM_{2,5}$) и наиболее опасной ввиду легкого проникновения сквозь биологические барьеры фракции аэрозолей проявили большую генетическую и эпигенетическую восприимчивость к этому типу аэрозолей [43]. $PM_{2,5}$ при 2-часовой экспозиции в концентрации 250 мг/м³ индуцирует метилирование в генах, участвующих в метаболизме митохондриальной энергии реакций окисления, снижаемое под действием витаминов группы В в составе аэрозоля, что позволяет использовать данный метод для индивидуальной профилактики вредного воздействия аэрозолей в промышленных районах с частыми пиками выбросов $PM_{2,5}$ [44].

Заключение

Изменения, происходящие в живом организме на всех этапах от зачатия и внутриутробного развития до старости и обусловленные воздействием элементов образа жизни и факторов окружающей среды, опосредованы регуляцией активности генов эпигенетическими механизмами, включающими метилирование ДНК, модификацию гистонов и «замалчивание» генов, промоторов или энхансеров малыми РНК. Многоуровневая система эпигенетических механизмов регулирует (изменяет) экспрессию определенных генов, задействованных в формировании положительных или отрицательных для здоровья ответов организма, в зависимости от специфических характеристик внешних фак-

торов и механизмов их воздействия. Сегодня некоторые аспекты эпигенетической регуляции раскрыты. Например, установлено, что при старении экспрессия генов возрастает за счет инверсии метилирования ДНК в сторону гипометилирования, в том числе с вовлечением модификации гистонов, что и обуславливает формирование бремени неинфекционных хронических болезней в старости, многие из которых могут быть эпигенетически детерминированы в раннем возрасте образом жизни матери и состоянием ее здоровья при зачатии и беременности или даже получены по наследству. Дисрегуляция малых РНК обуславливает изменения в структурах генов, контролирующих воспаление и метаболические нарушения, что также обуславливает формирование неинфекционных болезней. Однако эпигенетические механизмы воздействия многих факторов не до конца выяснены и адекватно встроены в систему эпигенетического регулирования человеческого организма или еще не исследованы.

В настоящее время становится очевидным, что, несмотря на необходимость уточнения многих эпигенетических механизмов воздействия внешних и поведенческих факторов, эпигенетика обеспечивает профилактическую медицину и гигиену не только информацией о возможных эпигенетических точках вмешательства ЗОЖ в широком понимании этого термина, но и молекулярной доказательной базой профилактических мероприятий. Возможность эффективного управления здоровьем через эпигенетические механизмы в любой период жизни человека отражено в концепции развития здоровья на протяжении всего жизненного цикла (Life Course Health Development — LCHD), разработанной под руководством Neal Halfon, в соответствии с которой здоровье представляет собой динамический процесс, начинающийся до зачатия и продолжающийся на протяжении всей жизни, и должно развиваться (укрепляться) во всех периодах жизненного цикла человека, поскольку негативные изменения в состоянии здоровья обратимы, их можно скорректировать даже в старости. Хотя основные процессы развития человека генетически запрограммированы, экспрессия генов модифицируется предыдущей и текущей средой и поведением [45]. В 2014 г. N. Halfon и соавт. [46] ставят вопрос о необходимости реформы общественного здоровья на основе теории LCHD и вносят предложения по внедрению инноваций, которые могли бы ускорить перевод принципов развития здоровья в практику менеджмента здоровья на протяжении всей жизни, которые соответствуют прецизионной (персонализированной) медицине. В руководстве «Handbook of Life Course Health Development» [47] обобщается и анализируется растущая база знаний о возможностях и перспективах развития здоровья на протяжении всей жизни.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013;17(4/2):805-832. Ссылка 04.04.18. [Vanyushin BF. Epigenetics today and tomorrow. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii*. 2013;17(4/2):805-832. Accessed 04.04.18. (In Russ.)]. URL: <http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/17-4/2/06Vanyushin.pdf>
2. Barker DJP. Mothers, Babies, and Health in Later Life. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. ISBN:0443061653 (pbk.). <https://trove.nla.gov.au/work/7976056>
3. Barker DJP. Developmental origins of adult health and disease. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2004;58:114-115. <https://doi.org/10.1136/jech.58.2.114>
4. Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S. Birth weight is inversely associated with coronary heart disease in post-menopausal women: findings from the British women's heart and health study. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2004;58:120-125. <https://doi.org/10.1136/jech.58.2.120>

5. Zheng J, Xiao X, Zhang Q, Yu M. DNA methylation: The pivotal interaction between early-life nutrition and glucose metabolism in later life. *British Journal of Nutrition*. 2014;112(11):1850-1857. <https://doi.org/10.1017/S0007114514002827>
6. Wahlqvist ML, Krawetz SA, Rizzo NS, et al. Early-life influences on obesity: from preconception to adolescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1347:1-28. <https://doi.org/10.1111/nyas.12778>
7. Zilbauer M, Zellos A, Heuschkel R, et al. Epigenetics in Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition: Present Trends and Future Perspectives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;62(4):521-529. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001053>
8. Remely M, de la Garza AL, Magnet U, et al. Obesity: epigenetic regulation – recent observations. *Biomolecular Concepts*. 2015;6(3):163-175. <https://doi.org/10.1515/bmc-2015-0009>
9. Zaiou ME, Amri H, Bakillah A. The clinical potential of adipogenesis and obesity-related microRNAs. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018 Feb;28(2):91-111. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.015>
10. Baskaran C, Kandemir N. Update on endocrine aspects of childhood obesity. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2018;Feb;25(1):55-60. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000381>
11. Rueter K, Prescott SL, Palmer DJ. Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update. *Journal of Pediatrics and Child Health*. 2015;51(10):962-969;quiz 968-969. <https://doi.org/10.1111/jpc.12951>
12. Wang J, Cao M, Yang M, et al. Intra-uterine undernutrition amplifies age-associated glucose intolerance in pigs via altered DNA methylation at muscle GLUT4 promoter. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(3):390-401. <https://doi.org/10.1017/S0007114516002166>
13. Cai D, Jia Y, Lu J, et al. Maternal dietary betaine supplementation modifies hepatic expression of cholesterol metabolic genes via epigenetic mechanisms in newborn piglets. *British Journal of Nutrition*. 2014;112(9):1459-1468. <https://doi.org/10.1017/S0007114514002402>
14. Li D, Tian Y, Guo J, et al. Nicotinamide supplementation induces detrimental metabolic and epigenetic changes in developing rats. *British Journal of Nutrition*. 2013;110(2):2156-2164. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001815>
15. Tian Y, Luo N, Chen N, et al. Maternal nicotinamide supplementation causes global DNA hypomethylation, uracil hypo-incorporation and gene expression changes in fetal rats. *British Journal of Nutrition*. 2014;111(9):1594-1601. <https://doi.org/10.1017/S0007114513004054>
16. Burdge G, Lillycrop K. Folic acid supplementation in pregnancy: Are there devils in the detail? *British Journal of Nutrition*. 2012;108(11):1924-1930. <https://doi.org/10.1017/S0007114512003765>
17. Li S, Zhi L, Liu Y, et al. Effect of in ovo feeding of folic acid on the folate metabolism, immune function and epigenetic modification of immune effector molecules of broiler. *British Journal of Nutrition*. 2016;115(3):411-421. <https://doi.org/10.1017/S0007114515004511>
18. Hoile S, Lillycrop K, Grenfell L, et al. Increasing the folic acid content of maternal or post-weaning diets induces differential changes in phosphoenolpyruvatecarboxykinase mRNA expression and promoter methylation in rats. *British Journal of Nutrition*. 2012;108(5):852-857. <https://doi.org/10.1017/S0007114511006155>
19. DeVilbiss E, Gardner R, Newschaffer C, Lee B. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: A review of existing evidence. *British Journal of Nutrition*. 2015;114(5):663-672. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002470>
20. Zhang Y, Hapala J, Brenner H, Wagner W. Individual CpG sites that are associated with age and life expectancy become hypomethylated upon aging. *Clinical Epigenetics*. 2017;9:9. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0315-9>
21. Miriam G. Jasilionis. Abnormal Epigenetic Regulation of Immune System during Aging. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00197>
22. Thunders M. Epigenetics: its understanding is crucial to a sustainable healthcare system. *Healthcare*. 2015;3:194-204. <https://doi.org/10.3390/healthcare3020194>
23. Wallace RG, Twomey LC, Custaud MA, et al. The role of epigenetics in cardiovascular health and ageing: A focus on physical activity and nutrition. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2017;16.pii:S0047-6374(17)30233-6. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.11.013>
24. Khullar M, Cheema BS, Raut SK. Emerging Evidence of Epigenetic Modifications in Vascular Complication of Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8:237. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00237>
25. Oktay AA, Akturk HK, Esenboğa K, et al. Pathophysiology and Prevention of Heart Disease in Diabetes Mellitus. *Current Problems in Cardiology*. 2018;43(3):68-110. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.05.001>
26. Schiepers O, Van Boxtel M, De Groot R, et al. DNA methylation and cognitive functioning in healthy older adults. *British Journal of Nutrition*. 2012;107(5):744-748. <https://doi.org/10.1017/S0007114511003576>
27. Lam D, Ancelin ML, Ritchie K, et al. DNA methylation and genetic variation of the angiotensin converting enzyme (ACE) in depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;88:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.11.003>
28. Saxonov S, Berg P, Brutlag DL. A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(5):1412-1417. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510310103>
29. Zhang Y, Elgizouli M, Schöttker B, et al. Smoking-associated DNA methylation markers predict lung cancer incidence. *Clinical Epigenetics*. 2016;8:127. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0292-4>
30. Gao X, Thomsen H, Zhang Y, et al. The impact of methylation quantitative trait loci (mQTLs) on active smoking-related DNA methylation changes. *Clinical Epigenetics*. 2017;9:87. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0387-6>
31. Stevens JR, Herrick JS, Wolff RK, Slattery ML. Identifying factors associated with the direction and significance of microRNA tumor-normal expression differences in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):707. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3690-x>
32. Sapienza C, Issa JP. Diet, Nutrition, and Cancer Epigenetics. *Annual Review of Nutrition*. 2016;36:665-681. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-121415-112634>
33. Alegria-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics*. 2011;3(3):267-277. <https://doi.org/10.2217/epi.11.22>
34. Hoffman JB, Petriello MC, Hennig B. Impact of nutrition on pollutant toxicity: an update with new insights into epigenetic regulation. *Reviews on environmental health*. 2017;32(1-2):65-72. <https://doi.org/10.1515/reveh-2016-0041>
35. Abdul QA, Yu BP, Chung HY, et al. Epigenetic modifications of gene expression by lifestyle and environment. *Archives of Pharmacological Research*. 2017;40(11):1219-1237. <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0973-3>
36. Ek WE, Tobi EW, Ahsan M, et al. Epigenome-Wide Association Study Consortium. Tea and coffee consumption in relation to DNA methylation in four European cohorts. *Human Molecular Genetics*. 2017;26(16):3221-3231. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx194>
37. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, Sabbatani S, et al. Possible role of tocopherols in the modulation of host microRNA with potential antiviral activity in patients with hepatitis B virus-related persistent infection: a systematic review. *British Journal of Nutrition*. 2014;112(11):1751-1768. <https://doi.org/10.1017/S0007114514002839>
38. Marques-Rocha JL, Milagro FI, Mansago ML, et al. LINE-1 methylation is positively associated with healthier lifestyle but inversely related to body fat mass in healthy young individuals. *Epigenetics*. 2016;11(1):49-60. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1135286>
39. Arroyo-Jousse V, Garcia-Diaz D, Codner E, Pérez-Bravo F. Epigenetics in type 1 diabetes: TNF- α gene promoter methylation status in Chilean patients with type 1 diabetes mellitus. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(11):1861-1868. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003846>
40. Zhou D, Hlady RA, Schafer MJ, et al. High fat diet and exercise lead to a disrupted and pathogenic DNA methylome in mouse liver. *Epigenetics*. 2017;12(1):55-69. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1261239>
41. McEwen LM, Gatev EG, Jones MJ, et al. DNA methylation signatures in peripheral blood mononuclear cells from a lifestyle intervention for women at midlife: a pilot randomized controlled trial. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2018;43(3):233-239. <https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0436>
42. Wang T, Garcia JG, Zhang W. Epigenetic Regulation in Particulate Matter-Mediated Cardiopulmonary Toxicities: A Systems Biology Perspective. *Current pharmacogenomics and personalized medicine*. 2012;10(4):314-321. <https://doi.org/10.2174/187569212803901792>
43. Zhang Y, Salam MT, Berhane K, et al. Genetic and epigenetic susceptibility of airway inflammation to PM2.5 in school children: new insights from quantile regression. *Environmental Health*. 2017;16:88. Published online 2017 Aug 18. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0285-6>
44. Zhong J, Karlsson O, Wang G, et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(13):3503-3508. <https://doi.org/10.1073/pnas.1618545114>
45. Halfon N, Hochstein M. Life Course Health Development: An Integrated Framework for Developing Health, Policy, and Research. *Milbank Q*. 2002;80(3):433-479. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.00019>
46. Halfon N, Larson K, Lu M, et al. Lifecourse health development: past, present and future. *Maternal and Child Health Journal*. 2014;18(2):344-365. <https://doi.org/10.1007/s10995-013-1346-2>
47. Handbook of Life Course Health Development. Eds: Halfon N, Forrest CB, Lerner RM, Faustman EM. Springer. 2018;645. Accessed 05.04.18. URL: <http://www.springer.com/us/book/9783319471419>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Максименко Людмила Витальевна, к.биол.н., доц. [Ludmila V. Maksimenko, PhD, Associate Professor]; адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6 [address: 6, Miklucho-Maklaya St., 117198, Moscow, Russia]; <https://orcid.org/0000-0003-4048-855X>; eLibrary SPIN: 1344-7617; e-mail: maximenko_lv@pfur.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 29.06.2018. Принята к публикации: 23.11.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

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

TO CITE THIS ARTICLE:

Maksimenko LV. Epigenetics as an evidence base of the impact of lifestyle on health and disease. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(2):115-120. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed201922021115>