

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 19, № 4, 2024

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС

95264

www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 19, № 4, 2024

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований в липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 19, № 4, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index,
Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO,
NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif.ua.com



Open Journal System

Зміст

Оригінальні дослідження

- Антипкін Ю.Г., Абатуров О.Є., Медведовська Н.В.,
Денисюк Л.І., Мірошников О.О., Бондаренко Н.Ю.
Запобігання порушенням функцій зору
в шкільному віці: погляд на проблему
вчителів середньої школи 6
- Бекетова Г.В., Климова Ю.В.
Харчування в підтримці здорового скелета 13
- Аряєв М.Л., Сеньківська Л.І., Сеньківська Ю.Д.
Програма оптимізації виявлення дефіциту
гормону росту у дітей та підвищення
комплаєнтності до замісної терапії 21
- Бодня К.І., Зосімов А.М., Асоян І.М., Кондратюк В.В.,
Навет Т.І., Ходош Е.М., Макаренко В.Д.
Фактори постембріонального онтогенезу:
зв'язок з ефективністю хіміопрофілактики
туберкульозу в дітей 26
- Белоусова О.Ю., Павленко Н.В., Волошин К.В.,
Солодовниченко І.Г., Бабаджанян О.М.,
Шутова О.В., Волошина Л.Г., Ганзій О.Б.
Дитину турбує печія: сучасні погляди
на проблему і можливості немедикаментозної
підтримки 30
- Грищенко Н.В., Ковальчук О.Л.
Моніторинг рівня задоволеності якістю
підготовки з педіатрії здобувачами освіти
за спеціальністю 222 «Медицина» факультету
підготовки іноземних громадян Національного
медичного університету
імені О.О. Богомольця 39

Випадок із практики

- Булат Л.М., Лисунець О.В., Дідик Н.В.
Особливості грудного періоду
в передчасно народжених дітей
(клінічний випадок) 45

Огляд літератури

- Слюсар Н.А., Волосовець О.П., Кривопустов С.П.,
Салтанова С.Д.
Вплив нейротрансмітерів на перебіг
функціональних гастроінтестинальних розладів,
асоційованих з порушеннями емоційно-вольової
сфери, що обумовлені стресом, у дітей 50

Contents

Original Researches

- Y.G. Antypkin, A.E. Abatur, N.V. Medvedovska,
L.I. Denysiuk, O.O. Miroshnikov, N.Y. Bondarenko
Prevention of vision disorders at school age:
view of secondary school teachers
on the problem 6
- H.V. Beketova, Yu.V. Klymova
Nutrition to support a healthy skeleton 13
- M.L. Aryayev, L.I. Senkivska, Y.D. Senkivska
Program to optimise detecting growth hormone
deficiency in children and increase adherence
to replacement therapy 21
- K.I. Bodnia, A.M. Zosimov, I.M. Asoyan, V.V. Kondratyuk,
T.I. Navet, E.M. Khodosh, V.D. Makarenko
Factors of postembryonic ontogeny: relationship
with the effectiveness of tuberculosis
chemoprophylaxis in children 26
- O.Yu. Belousova, N.V. Pavlenko, K.V. Voloshyn,
I.G. Solodovnichenko, O.M. Babadzhanyan,
O.V. Shutova, L.G. Voloshyna, O.B. Hanzii
A child is worried about heartburn:
modern views on the problem and possibilities
of non-pharmacological support 30
- N.V. Gryshchenko, O.L. Kovalchuk
Monitoring the level of satisfaction
with the quality of training in pediatrics
of undergraduates on the specialty 222
"Medicine" of the Faculty for Training
of Foreign Citizens of the Bogomolets
National Medical University 39

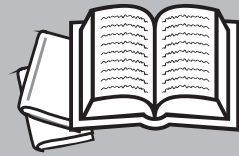
Case Report

- L.M. Bulat, O.V. Lysunets, N.V. Didyk
Particulars of breastfeeding
age in preterm child
(case report) 45

Review of Literature

- N.A. Sliusar, O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov,
S.D. Salfanova
The effect of neurotransmitters on the course
of functional gastrointestinal disorders
associated with emotional volitional
disturbances caused by stress in children 50

<i>Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Русакова О.О.</i> Аберантне метилювання ДНК, пов'язане з розвитком метаболічно- асоційованої жирової хвороби печінки 61	<i>O.E. Abaturov, A.O. Nikulina, O.O. Rusakova</i> Aberrant DNA methylation associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease 61
<i>Мокія-Сербіна С.О., Фесенко В.І.</i> Орофарингеальний кандидоз — міждисциплінарні аспекти медицини дитинства 74	<i>S.O. Mokia-Serbina, V.I. Fesenko</i> Oropharyngeal candidiasis — interdisciplinary aspects of childhood medicine 74



Аберантне метилювання ДНК, пов'язане з розвитком метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки

Резюме. Літературний огляд присвячений висвітленню ключового епігенетичного механізму, що контролює активність транскрипції генів, відіграє вирішальну роль у формуванні геномного імпринтингу, сайленсингу генів, інактивації X-хромосоми, сплайсингу РНК, репарації ДНК, клітинному диференціюванні й перепрограмуванні клітин, а також визначає виникнення, розвиток стеатотичного ураження печінки і метаболічних порушень, — метилювання ДНК. Метилювання цитозиндинуклеотиду (СрG) ДНК буває двох видів: метилювання *de novo* СрG, яке здійснюють райтери 5mC ДНК — ДНК-метилтрансферази (DNA-(cytosine-5)-methyltransferase — DNMT) 3a і 3b, і підтримуюче метилювання ДНК, що виконує DNMT1 під час реплікації ДНК. Встановлено, що підтримує метилювання ДНК дозволяє зберігати в клітинах нової генерації патерн метилювання, характерний для клітин-попередників, а метилювання ДНК тіла гена асоційоване з підвищеною його експресією. Активне деметилювання 5mC здійснюється діоксигеназами ТЕТ, ензиматичними представниками яких є ТЕТ1, ТЕТ2 і ТЕТ3. Продемонстровано, що аберантне метилювання нуклеотидів ДНК безпосередньо пов'язане з активністю синтезу ліпідів, ступенем оксидативного стресу, розвитком стеатозу печінки, низькорівневого запалення, інсулінорезистентності й прогресуванням фіброзу печінки. Автори детально подали функції та особливості ДНК-метилтрансфераз, ластиків і ридерів сайтів 5mC; можливі порушення балансу активності райтерів і ластиків 5mC ДНК; ландшафт і патерни метилювання ДНК; клінічне значення сигнатур метилювання ДНК при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки. У хворих на метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки спостерігається глобальне гіпометилювання геному — як мінімум 55 генів. Автори наголошують на тому, що використання сигнатур метилювання ДНК є перспективним напрямом ранньої діагностики та прогнозування перебігу метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки, тоді як вивчення молекулярних компонентів механізмів метилювання ДНК, що беруть участь у регуляції експресії генів, залежності їх активності від впливу експозом дозволило б персоналізувати й удосконалити рекомендації щодо модифікації способу життя та дієти у хворих з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки.

Ключові слова: діти; ожиріння; метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки; метилювання ДНК

Вступ

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП) у дітей являє собою нозологічну одиницю, виникнення і прогресування якої обумовлене взаємодією різних генетичних факторів. Ключовими генетичними механізмами, які визначають виникнення, розвиток стеатотичного ураження печінки і метаболічних порушень, є мутації генів і епігенетичні механізми: метилювання ДНК, посттрансляційні мо-

дифікації гістонів, а також вплив некодуючих РНК [1–5]. Епігенетичні механізми змінюють рівень експресії генів без зміни послідовності нуклеотидів ДНК [6]. Епігенетичні механізми модулюють рівень експресії генів за допомогою зміни доступності структури гена РНК-полімерази всередині хроматину. Вважають, що зміна епігенетичних патернів може призвести як до прогресування, так і до регресу МАЗХП. Одним з епігенетичних механізмів, порушення якого асоційоване

з виникненням різних патологічних станів, є метилювання ДНК. Продемонстровано, що аберантне метилювання нуклеотидів ДНК безпосередньо пов'язане з активністю синтезу ліпідів, ступенем оксидативного стресу, розвитком стеатозу печінки, низькорівневого запалення, інсулінорезистентності й прогресуванням фіброзу печінки [3, 7–10].

Метилювання ДНК

Метилювання цитозиндинуклеотиду (CpG) ДНК є найбільш вивченим серед епігенетичних механізмів і відіграє найважливішу роль у багатьох біологічних процесах.

Патерни метилювання ДНК у ссавців створюються в результаті високоорганізованого процесу, обумовленого функціонуванням механізмів метилювання і деметилювання геному. Метилювання ДНК являє собою ковалентне додавання метильної групи до 5-го атому вуглецю цитозину з утворенням 5-метилцитозину (5mC), зазвичай у ділянках, багатих на цитозин-гуанін-динуклеотиди, відомі як CpG-острівці (CpG

islands — CGI). Уперше 5mC були продемонстровані в бацили *Mycobacterium tuberculosis* у 1925 році [11]. Проте лише в 1975 році Robin Holliday з John Pugh [12] і Arthur Riggs [13] навели дані щодо впливу метилювання ДНК на транскрипцію генів і визначили його як базовий епігенетичний механізм.

У ссавців метилювання ДНК забезпечується перенесенням метильної групи (CH₃) із S-аденозилметіоніну (SAM/AdoMet) на цитозин, присутній на сайті CpG (цитозин-фосфат-гуанін-динуклеотид) ДНК (рис. 1) [14].

Метилювання 5-го атому вуглецю цитозину здійснюють райтери 5mC ДНК — ДНК-метилтрансферази (DNA-(cytosine-5)-methyltransferase — DNMT). Видалення метильних груп з цитозину ДНК виконують спеціальні ферментні ластики — метилцитозиндіоксигенази TET (ten-eleven translocation). Сайти 5mC ДНК розпізнають метил-CpG-зв'язуючі протеїни, або ридери (табл. 1) [15].

Розрізняють два види метилювання ДНК: метилювання *de novo* CpG, яке здійснюють DNMT3a і DNMT3b, і підтримуюче метилювання ДНК — копіювання метилювання шаблонного (материнського) ланцюжка ДНК на реплікований (дочірній) ланцюжок ДНК, що виконує DNMT1 під час реплікації ДНК. Метилювання *de novo* забезпечує перерозподіл маркерів метилювання ДНК у періоді диференціювання клітин. Підтримуюче метилювання ДНК дозволяє зберігати в клітинах нової генерації патерн метилювання, характерний для клітин-попередників. Активне деметилювання (гідроксиметилювання) 5mC здійс-

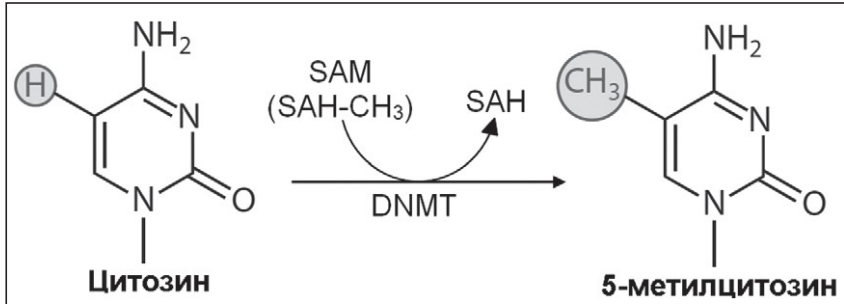


Рисунок 1. Передача метильної групи CH₃ від донора S-аденозилметіоніну на цитозин [14; модифікація]

Таблиця 1. Функції та особливості ДНК-метилтрансфераз, ластиків і ридерів сайтів 5mC [16]

Ген	Назва гена	Функції	Субстрат	Фенотип мишей з нокаутом гена (база даних MGI)
1	2	3	4	5
Райтери (ДНК-метилтрансферази)				
<i>DNMT1</i>	ДНК-метилтрансфераза-1	Метилювання новореplikованого ланцюжка ДНК	Гемиметилювана ДНК	Затримка внутрішньоутробного розвитку, смерть настає в ембріональному періоді
<i>DNMT2</i>	ДНК-метилтрансфераза-2	Низька ДНК-метилтрансферазна активність; РНК (тРНК)-метилтрансферазна активність	Цитозин 38 транспортної РНКAsp	Відсутність особливого фенотипу. Спостерігається зниження відносного вмісту природних клітин-кілерів у периферичній крові
<i>DNMT3A</i>	ДНК-метилтрансфераза-3A	Метилювання <i>de novo</i> ДНК	Переважно неметилювана і гемиметилювана ДНК	Нормальний внутрішньоутробний розвиток, проте до чотиритижневого віку відзначається летальний кінець
<i>DNMT3B</i>	ДНК-метилтрансфераза-3B	Метилювання <i>de novo</i> ДНК	Переважно неметилювана і гемиметилювана ДНК	Азооспермія в гомозиготних особин чоловічої статі, гетерозиготні плоди гомозиготних самок гинуть у середині терміну гестації
<i>DNMT3L</i>	ДНК-метилтрансфераза-3L	Кофактор, який потрібний для метилювання <i>de novo</i> ДНК		

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5
Ластики (цитозиндіоксигенази TET)				
<i>TET1-3</i>	Альфа-кетоглутарат- і Fe ²⁺ /α-кетоглукорат-залежні діоксигенази сімейства AlkB	Окислення метильної групи на 5-му атомі вуглецю цитозину сайту CpG	Метильований сайт CpG	
Ридери (метил-CpG-зв'язуючі протеїни)				
<i>MeCP2</i>	Метил-CpG-зв'язуючий протеїн-2	Репресія транскрипції	Симетричні 5meCpG; A/T-багаті послідовності поруч з 5meCpG	Прояви подібні до синдрому Ретта в гомозиготних самок мишей або гемізіготних самців мишей
<i>MBD1</i>	Протеїн 1, що містить метил-CpG-зв'язуючий домен	Репресія транскрипції	5meCpG у регіонах TCGCA і TCGCA послідовностей	Дефекти розвитку гіпокампа, зниження диференціювання нейронів, порушення просторового навчання і збільшення геномної нестабільності
<i>MBD2</i>	Протеїн 2, що містить метил-CpG-зв'язуючий домен	Репресія та активація транскрипції	5meCpG	Миші життєздатні й фертильні; пригнічення туморогенезу
<i>MBD3</i>	Протеїн 3, що містить метил-CpG-зв'язуючий домен	Компонент Mi-2/NuRD комплексу; репресія транскрипції		Смерть настає в ембріональному періоді через відсутність диференціювання плюрипотентних клітин
<i>MBD4</i>	Протеїн 4, що містить метил-CpG-зв'язуючий домен	BER ДНК-глікозилювання, апоптоз; репресія транскрипції	Симетричні 5meCpG	Миші життєздатні й фертильні
<i>KAISO/ZBTB33</i>	KAISO/протеїн 33, що містить домен цинкового пальця і домен ВТВ	Репресія транскрипції; супресія Wnt сигнального шляху	Спарені сайти 5meCpG, розташовані в безпосередній близькості, переважно в тандемі	Миші життєздатні й фертильні; пригнічення туморогенезу
<i>ZBTB4</i>	Протеїн 4, що містить домен цинкового пальця і домен ВТВ	Репресія транскрипції	Висока специфічність зв'язування з єдиним метильованим CpG і неметильованою послідовністю CC/TGCCATC	
<i>ZBTB38</i>	Протеїн 38, що містить домен цинкового пальця і домен ВТВ	Репресія транскрипції	Єдиний метильований CpG	
<i>UHRF1</i>	Протеїн 1, що містить убіквітин-подібний PHD домен і домен 1 пальця RING	Кофактор метилювання ДНК; регуляція транскрипції; E3 убіквітин-лігазна активність для гістону H3	Геміметильована ДНК	Смерть настає в ембріональному періоді, затримка росту, різні вади розвитку через суттєвий дефіцит глобального та локального метилювання ДНК
<i>UHRF2</i>	Протеїн 2, що містить убіквітин-подібний PHD домен і домен 1 пальця RING	E3 убіквітин-лігазна активність; SUMO E3 лігазна активність, рекогніція 5hmC	Геміметильована ДНК	

снюється діоксигеназами TET. Сімейство TET включає три ензиматичних представники: TET1, TET2 і TET3, які належить до суперсімейства Fe²⁺/α-кетоглюкорат-залежних діоксигеназ. Усі білки TET мають один основний каталітичний домен на C-термінальному регіоні. На N-термінальному регіоні протеїнів TET1 і TET3, але не TET2 розташований домен CXXC, який надає цим протеїнам здатність безпосередньо зв'язуватися з ДНК. У результаті функціонування діоксигеназ TET маркер 5mC окислюється до 5-гідроксиметилцитозину (5hmC). Формування 5hmC є першим кроком у деметилюванні маркера 5mC. У подальшому діоксигенази TET1 і TET3 зв'язуються з 5hmC за допомогою домену CXXC і окислюють 5hmC до 5-карбоксилцитозину (5caC) і 5-формілцитозину (5fC). Модифікації 5hmC, 5fC і 5caC є проміжними продуктами в процесі деметилювання ДНК (рис. 2) [17–21].

Неметильовані острівці CpG забезпечують взаємодію промоторів генів з різними факторами транскрипції, що контролюють активацію гена, а гіперметильовані регуляторних елементів перешкоджає експресії гена, у той час як метилювання ДНК тіла гена асоційоване з підвищеною його експресією. Отже, гіперметильовані CpG промоторів генів асоційоване з репресією генів, оскільки метильна група може: 1) блокувати зв'язування факторів транскрипції з ДНК; або 2) діяти як сайт зв'язування для репресорів транскрипції, таких як деацетилази гістонів; тоді як гіперметильовані CpG тіла генів і гіпометилювання промоторів генів дозволяє транскрипцію. Метилювання ДНК контролює активність транскрипції генів, відіграє вирішальну роль у формуванні геномного імпринтингу, сайленсингу генів, інактивації X-хромосоми, сплайсингу РНК, репарації ДНК, клітинному диференціюванню й перепрограмуванні клітин [22, 23].

Порушення балансу активності райтерів DNMT і ластиків TET маркерів 5mC ДНК

Порушення балансу активності райтерів DNMT і ластиків TET маркерів 5mC істотно впливає на глобальне або локус-специфічне метилювання ДНК генів,

що беруть участь у ліпідному й вуглеводному обміні, сприяючи розвитку МАЖХП. Зокрема, показано, що зниження активності DNMT1 в експериментальних тварин супроводжується суттєвим гіпометилюванням ДНК у повторюваних послідовностях, особливо в головних і другорядних сателітах, що супроводжується зниженням ступеня триметилювання лізину-9 (H3K9) і лізину-27 (H3K27) гістону H3 у гепатоцитах. З огляду на те, що епігенетичний маркер H3K27me3 хроматину функціонує як регуляторний елемент, подібний до сайленсора, його дефіцит може сприяти літогенезу. Зниження експресії DNMT3a призводить до ослаблення профібrogenного фенотипу в активованих зірчастих клітинах печінки (hepatic stellate cell — HSC). У фіброзній печінці спостерігається збільшення експресії DNMT1, DNMT3A і DNMT3B [24, 24]. Збільшення активності TET у печінці призводить до суттєвих змін транскрипції генів, що індукує трансдиференціювання HSC і, як наслідок, розвиток фіброзу печінки й значних патоморфологічних змін тканини печінки, специфічних для метаболічно-асоційованого стеатогепатиту. Продемонстровано, що підвищення концентрації TET3, одного з ключових ферментів деметилювання ДНК, у сироватці крові пов'язане з більш тяжким ступенем фіброзу печінки. Автори показали, що одночасне визначення концентрації TET3 у сироватці крові й індексу фіброзу 4 суттєво підвищить вірогідність діагностики й прогнозу розвитку фіброзу і цирозу печінки [26, 27].

Ландшафт метилювання ДНК при МАЖХП

У людини метильовано близько 1 % геномної ДНК і близько 4 % залишків цитозину знаходяться в метильованому стані. Ключовою особливістю маркера 5mC є збагачення ним конкретних регіонів і специфічна симетричність розташування 5mCpG динуклеотидів на обох ланцюжках ДНК. У ссавців характерною рисою метилому є убиквітарність метилювання геному. Так, у геномі людини від 60 до 90 % динуклеотидів CpG знаходяться в метильованому стані, утворюючи

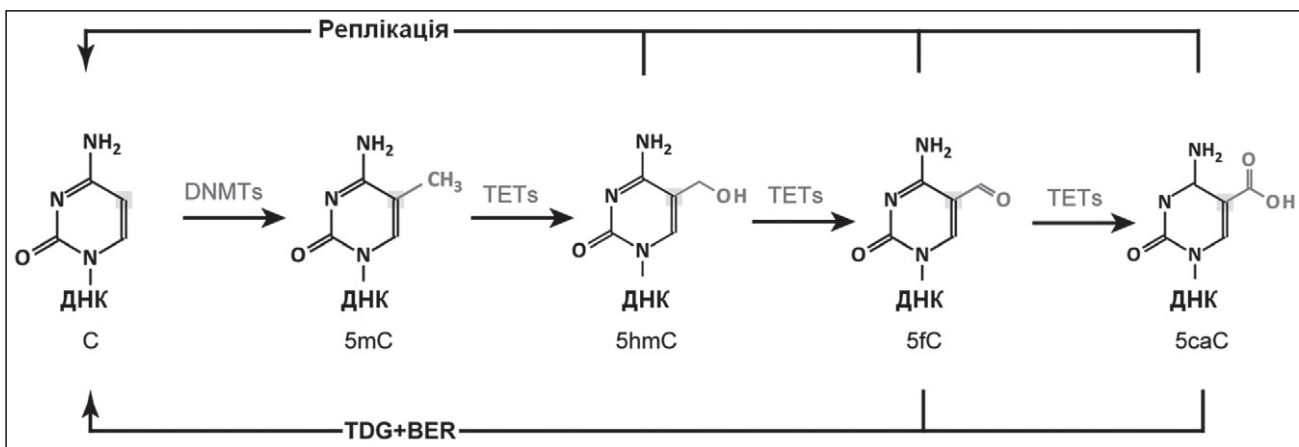


Рисунок 2. Динамічний цикл метилювання і деметилювання ДНК [18]

Примітка: ДНК-метилтрансферази утворюють маркер 5mC, який може бути видалений окисленням, опосередкованим TET, у поєднанні з ексцизією за участю тимін-ДНК-глікозилази (thymine-DNA glycosylase — TDG) і ексцизійною репарацією основ (base excision repair — BER).

глобальний метильований ландшафт з локальними консервативними неметильованими долинами, що спостерігаються в регіонах активних регуляторних елементів, таких як промотори й енхансери [28, 29]. Показано, що маркери 5mC зазвичай розташовуються в гетерохроматичних і повторюваних ділянках геному, а маркери 5hmC накопичуються в тілах генів, що експресуються, і регуляторних енхансерних елементах з диференціальним збагаченням за промоторами в клітинах більшості тканин. Маркери 5hmC у гепатоцитах дорослих індивідуумів надмірно присутні в промоторах генів, що беруть участь в активних катаболічних і метаболічних процесах [30].

Глобальне картування метилому клітини показало, що розподіл метильованих CpG має бімодальний характер: окремо розташовані CpG, як правило, метильовані, а CpG у CGI переважно перебувають у гіпометильованому стані. Унікально гіперметильовані локуси ДНК збагачені CpG-острівцями, мішенями для комплексу POLYCOMB і сайтами зв'язування фактора CTCF (CCCTC-binding factor), тоді як унікально неметильовані локуси в окремих типах клітин переважно розташовуються в енхансерах і містять сайти зв'язування ДНК для транскрипції [31, 32].

У хворих на МАЖХП спостерігається глобальне гіпометильовання геному [33, 34]. Баланс маркерів 5mC/5hmC є динамічним показником рівня активності транскрипції генів печінки і біомаркером стану гепатоцитів [35].

Розвиток МАЖХП супроводжується змінами метильовання як мінімум 55 різних генів [36]. Зокрема, Markus Ahrens та колеги [37] продемонстрували, що в людей з ожирінням і МАЖХП на відміну від здорових індивідуумів диференціально метильовані дев'ять генів ключових ферментів, які беруть участь у проміжному метаболізмі й інсулін-асоційованому сигнальному каскаді, такі як гени піруваткарбоксілази (pyruvate carboxylase — PC), АТФ-цитратліази (ATP citrate lyase — ACLY), фосфоліпази C-γ-1 (phospholipase C gamma 1 — PLCG1), інсуліноподібного фактора росту 1 (insulin like growth factor 1 — IGF1), білка 2, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (insulin like growth factor binding protein 2 — IGFBP2), і протеїнкінази B епсилон (protein kinase C epsilon — PRKCE), передбачуваного поліпептиду N-ацетилгалактозамінілтрансферази-18 (polypeptide N-acetyl galactosaminyltransferase 18 — GALNT18), субодиниці 1 глутаматного іонотропного рецептора дельта (glutamate ionotropic receptor delta type subunit 1 — GRID1) та інозитолгексафосфаткінази-3 (inositol hexakisphosphate kinase 3 — IP6K3). У хворих на МАЖХП більшість диференціально-метильованих ділянок (differentially methylated region — DMR) розташовані в генах, які належать до кластера ліпід-асоційованих генів. Також значна відмінність метильовання ДНК у хворих на МАЖХП відзначається в регіонах генів *APOC4*, *FABP1*, *NPC1L1*, *NR1H3/LXRα*; помірні — у генів *ACOX2*, *ANGPTL3*, *APOA2*, *APOB*, *APOC1*, *APOC3*, *FGF21*, *FOXA2*, *HMGCS2*, *MLXIPL*, *PDK4*, *PPARGC1A*, *SCD*, *SLC2A2*, *SLC27A2*, *SLC47A1*. Крім того, диференціально метильовано 14 генів, які беруть участь в енергетичному обміні [36].

Патерни метильовання ДНК, асоційовані з розвитком МАЖХП

Продемонстровано, що зміни ландшафту метильовання ДНК клітин печінки, лейкоцитів периферичної крові і фрагментів ДНК, які циркулюють у периферичній крові, несуть ризик виникнення і несприятливого розвитку МАЖХП (табл. 2).

Специфічна зміна патернів метильовання цих генів сприяє розвитку й прогресуванню МАЖХП у людей з ожирінням [38, 39].

Також показано, що гіпометильованість CpG26 гена парвіну β (parvin beta — PARVB) і гіперметильованість CpG99 гена протеїну 3, що містить пататин-подібний фосфоліпазний домен (patatin like phospholipase domain containing 3 — PNPLA3), асоційовані з розвитком МАЖХП. Крім того, гіпометильовання гена рецептора 2 фактора росту фібробластів (fibroblast growth factor receptor 2 — FGFR2), каспази-1 (caspase 1 — CASP1) і гіперметильовання гена метіонін-аденозилтрансферази 1A (methionine adenosyltransferase 1A — MAT1A) асоційовані з прогресуючим перебігом МАЖХП [3].

Вплив аберантного метильовання ДНК на розвиток стеатозу печінки

Згідно з результатами метааналізу EWAS, метилом дорослих індивідуумів зі стеатозом печінки відрізняється 22 значущими DMR, які розташовані в регіонах таких генів: *ABCG1*, *ABCG1*, *ASAM*, *COX6A1P2a*, *CPT1A*, *DHCR24*, *GARS*, *LINC00649a*, *LOC100132354a*, *PHGDH*, *RPS6KA2*, *SARS*, *SC4MOL*, *SKI*, *SLC1A5*, *SLC43A1*, *SLC7A11*, *SLC9A3R1*, *SREBF1*, *TBCD*, *TXNIP*, *ZFR2* [40]. Також ідентифіковані DMR у генах довголанцюгової ацил-КоА-синтетази-4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 — ACSL4), кардіоліпінсинтази-1 (cardiolipin synthase 1 — CRLS1), карнітинпальмітоїлтрансферази 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A — CPT1A), протеїну, що містить одиночний Ig і домен TIR (single Ig and TIR domain containing — SIGIRR), білка 1, якій зв'язує одноланцюгову ДНК (single-stranded DNA binding protein 1 — SSBP1) і білка цинкового пальця 622 (zinc finger protein 622 — ZNF622) лейкоцитів периферичної крові хворих на МАЖХП з гістологічно підтвердженим простим стеатозом печінки [41]. Phillip E. Melton та колеги [42] визначили, що метильовання трьох генів *ANK1*, *miR10a*, *PTPRN2* принаймні номінально пов'язане зі стеатозом печінки в підлітків. Становить інтерес, що статус метильовання ДНК гена анкірину-1 (ankyrin 1 — ANK1) у новонароджених корелює з індексом маси тіла (ІМТ) матері, який реєструвався в неї до вагітності [43]. МікроРНК miR10a регулює різні гени, що беруть участь у метаболізмі білків, ліпідів і вуглеводів у печінці. Надекспресія miR10a в гепатоцитах інгібує експресію генів, що беруть участь у синтезі білків, таких як гени-мішені рапаміцину ссавців (mammalian target of rapamycin — mTOR) і рибосомальної протеїнкінази (S6 ribosomal protein S6 kinase — S6K); генів, що беруть участь у синтезі ліпідів, таких як гени білка 1c, що зв'язує регуляторний елемент стеролу (sterol regulatory element binding protein 1c — SREBP1c), синтази жирних кис-

лот (fatty acid synthase — FASN); гена, що бере участь у глюконеогенезі, такого як ген коактиватора 1-альфа γ рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha — PPARGC1A) [44]. Пригнічення генерації miR10a сприяє розвитку стеатозу печінки. Тирозинова протеїнфосфатаза рецепторного типу N2 (protein tyrosine phosphatase, receptor type N2 — PTPRN2) кодує білок, який є автоантигеном, що бере участь у розвитку ЦД 1-го типу, який локалізується на мембрані везикул, що містять інсулін, із щільним ядром. Протеїн PTPRN2 відіграє важливу роль у секреції інсуліну у відповідь на стимули глюкози. Гіперметилування CpG (cg17429772 та cg158269415) у гені

PTPRN2 асоційовано з високим значенням ІМТ і відношенням талії до стегон (waist-hip ratio — WHR) [45].

Цікаво, що метилування ДНК, можливо, регулює експресію гена *PNPLA3*. Наприклад, у хворих з розвиненою МАЖХП регуляторна ділянка гена *PNPLA3* у гепатоцитах зразків біопсії перебуває в гіперметильованому стані й супроводжується низьким рівнем мРНК *PNPLA3* на відміну від хворих з легкою формою МАЖХП [46].

Продемонстровано, що МАЖХП асоційована з ожирінням і пов'язана зі зміною метилування локусів, гени яких беруть участь в адипогенезі й диференціюванні адипоцитів. Зокрема, з використанням нокаутних підходів було доведено, що численні гени, включно

Таблиця 2. Клінічні асоціації метилування ДНК [38]

Ген (CpG сайт)	Клінічні паралелі
Клітини тканини печінки	
<i>Гіперметилування</i>	
<i>PC</i> (cg04174538), <i>IGF1</i> (cg08806558), <i>GRID1</i> (cg27317356)	МАЖХП
<i>SLC02B1</i>	МАЖХП, фіброз печінки
<i>APO</i> , <i>NPC1L1</i> , <i>STARD</i>	
<i>MT-ND6</i>	
<i>CYP27A1</i> , <i>SLC51A</i> , <i>SLC27A5</i> , <i>SLC02B1</i> , <i>SLC47A1</i>	
<i>MAT1A</i> (cg19423196)	
<i>PPARA</i> , <i>PPARG</i> ,	
<i>WHSC1</i> (cg03150409), <i>MAML3</i> (cg14497545)	Специфічно для метаболічно-асоційованого стеатогепатиту, гепатоцелюлярної карциноми
<i>WDR6</i> (cg13003239), <i>FLCN</i> (cg07138452)	
<i>Гіпометилування</i>	
Глобальне гіпометилування ДНК	Запалення, фіброз печінки, прогресування захворювання
<i>ACLY</i> (cg25687894), <i>PLCG1</i> (cg18347630), <i>PRKCE</i> (cg04035064), <i>GALNTL4</i> (cg16337763), <i>IP6K3</i> (cg10714061)	МАЖХП
<i>TRIM4</i> (cg02756107, cg25591451), <i>PRC1</i> (cg01407062), <i>TUBA1B</i> (cg13709639)	Стеатоз печінки
<i>DPP4</i>	
<i>BCAT1</i> (cg09800500, cg07479001, cg16490209)	Несприятливий перебіг МАЖХП
<i>GRHL</i>	МАЖХП, фіброз печінки
<i>FGFR2</i> (cg01385327), <i>CASP1</i> (cg13802966), <i>TGFβ1</i> , <i>PDGFα</i>	Фіброз печінки
ДНК у периферичній крові	
<i>Гіперметилування</i>	
120 острівців CpG	Фіброз печінки
5 CpG сайтів, у тому числі LINC00649 (cg08309687)	Ризик розвитку МАЖХП і цукрового діабету 2-го типу
<i>PPARG</i>	МАЖХП, фіброз печінки
<i>Гіпометилування</i>	
32 острівці CpG	Фіброз печінки
17 CpG сайтів, у тому числі LINC00649 (cg08309687)	Ризик розвитку МАЖХП і цукрового діабету 2-го типу
<i>SLC7A11</i> (cg06690548)	Стеатоз печінки
<i>ACSL4</i> (cg15536552), <i>CPT1C</i> (cg21604803)	Ризик розвитку МАЖХП

з *DNMT3a*, *TET1*, *TET2*, *C/EBPα*, γ -рецептором, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator-activated receptors γ — *PPARG*), мають вирішальне значення для правильного адипогенезу. Під час адипогенезу в локусах, що несуть мотив зв'язування *C/EBP*, вибірково знижується рівень метилювання ДНК, якій корелює з активністю адипогенних промоторів та енансерів. Показано, що фактор транскрипції *C/EBPα* рекрутує ластик TET3, який виконує гідроксиметилювання 5mC ДНК у мотиви зв'язування з *C/EBP* і стимулює експресію ключових адипогенних генів. Ектопічна експресія TET3 посилює диференціювання адипоцитів *in vitro* та *in vivo* і відновлює знижений адипогенний потенціал [47].

Протеїни *PPAR γ* та *C/EBPα* безпосередньо активують експресію генів адипоцитів. Інгібування активності експресії генів цих протеїнів супроводжується зниженням вивільнення жирних кислот, що зумовлює підвищення загального вмісту ліпідів у гепатоцитах. Слід зазначити, що рівень метилювання промоторів причинно-значимих генів має тканинспецифічний характер. Так, у мишей з ожирінням спостерігається відносно низький рівень метилювання CpG промотора гена *Ppar γ* в адипоцитах підшкірної жирової тканини і відносно високий рівень його метилювання в адипоцитах вісцеральної жирової тканини [48, 49]. З іншого боку, активність експресії гена *Ppar γ* залежить від рівня метилювання кожного з трьох (P1, P2 і P3) промоторів цього гена. Зокрема, метилювання ДНК промотора P3 негативно пов'язане з експресією мРНК *Ppar γ* в адипоцитах черевної жирової тканини, тоді як метилювання CpG49 P1 сприяє експресії гена *Ppar γ* , принаймні частково, запобігаючи зв'язуванню фактора транскрипції NRF1 з промотором P1 [50].

Відомо, що дієта з високим вмістом жирів призводить до надмірного збільшення маси тіла, гіперглікемії натще, порушення толерантності до вуглеводів, інсулінорезистентності й перипортального макровезикулярного стеатозу печінки. Стеатоз печінки, викликаний дієтою з високим вмістом жирів, асоційований з оборотним збільшенням маркерів 5hmC у регуляторних елементах генів, що беруть участь у розвитку стеатозу печінки [30]. Так, зниження метилювання гена, асоційованого з жировою масою та ожирінням (*fat mass and obesity gene* — *FTO*), і гена протеїну 3, подібного до метилтрансферази (*methyltransferase like 3* — *METTL3*), з групи метилаз m6A (N-6 аденін-специфічних РНК-метилаз), які вибірково метилюють аміногрупу в C-6 положенні, сприяє розвитку стеатозу печінки. Зниження метилювання гена *METTL3* веде до посилення його експресії в тканині печінки, що в першу чергу сприяє індукції експресії мРНК синтази FASN та інгібуванню чутливості гепатоцитів до дії інсуліну [33]. Трансактивація гена *FTO* сприяє акумуляції ліпідів у гепатоцитах; дозріванню білка SREBP1c, транскрипції DFFA-подібного ефектора *c*, що індуктує загибель клітин (*cell death inducing DFFA like effector c* — *CIDEC*) [10].

Дієта з високим вмістом вуглеводів, що веде до розвитку МАЖХП, збільшує вміст 25-гідроксихолестерину в ядрі клітини, що призводить до посилення біосин-

тезу тригліцеридів, активації X-рецептора печінки (*liver X receptor* — *LXR*) і DNMT1. ДНК-метилтрансфераза 1 селективно метилює CpG на промоторних ділянках генів різних сигнальних шляхів, асоційованих з кіназою PI3K, цАМФ, інсуліном, чим пригнічує їх експресію [51]. Також підвищений рівень метилювання гена *IGFBP2* супроводжується розвитком стеатозу печінки. Показано, що метилювання промотора гена *IGFBP2* у гепатоцитах є епігенотипом ризику розвитку стеатозу і стеатогепатиту [52]. Гіпометилюваний стан, пов'язаний з надекспресією гена *Igfbp2*, деескалує стеатоз у мишей з ожирінням [53]. Показано, що пролонговане лікування рекомбінантним фактором росту фібробластів (*recombinant fibroblast growth factor 1* — *rFGF1*) знижує рекрутування ДНК-метилтрансферази 3 α в локус гена *Igfbp2*, що призводить до зниження метилювання цього гена, збільшення експресії його мРНК і продукції білка і зниження ступеня стеатозу печінки [52].

Вплив аберантного метилювання ДНК на розвиток низькорівневого запалення печінки

Більшість авторів свідчить про те, що аберантне метилювання ДНК сприяє розвитку запалення за допомогою гіпометилювання промоторів прозапальних генів, що зумовлює підвищення активності їх експресії. Зокрема, продемонстровано, що дієта з високим вмістом жирів в експериментальних мишей призводить до гіпометилювання ДНК генів, таких як гени образ-розпізнаючих рецепторів (*Tlr1*, *Tlr2*, *Tlr1*, *Tlr2*, *Nlr4*), цитокінів (*Tnf α*) та інтерлейкінів (*Il6* й *Il1 β*) в адипоцитах, що сприяє розвитку запального процесу [14, 54].

Вплив аберантного метилювання ДНК на розвиток фіброзу печінки

Рівень метилювання CpG ДНК зумовлює виникнення й прогресування фіброзу печінки. За допомогою масиву BeadChips 850k ідентифіковано 130 068 DMR ДНК (58 474 гіперметилювані і 71 594 гіпометилювані) тканин фіброзної та нефіброзної печінки мишей [55]. Основним клітинним механізмом розвитку фіброзу печінки є трансдиференціювання HSC до активних міофібробластів. Активність трансдиференціювання HSC залежить від рівня метилювання таргетних генів [56, 57].

Метилювання ДНК, а також зміни активності ферментів, що безпосередньо беруть участь у процесі метилювання ДНК, визначають рівень транскрипції численних генів, що беруть участь у розвитку фіброзу. Зокрема, генів, пов'язаних з метаболізмом нуклеотидів, TGF- β -, WNT-, PDGF-асоційованими сигнальними шляхами, проліферацією клітин (PTEN), синтезом і/або деградацією компонентів екстрацелюлярного матриксу (*ACTG2*, *COL4A1/2*, *LOXL1/2*, *ADAMTS9*, *MMP15*). Також фіброз печінки супроводжується зміною експресії ДНК-метилтрансфераз DNMT і транслокаційних діоксигеназ TET [57]. Показано, що у хворих на МАЖХП із фіброзом печінки ДНК гепатоцитів DMR переважно розташовані в ді-

лянках генів *APO1A1, APOC2, APOE, CPT1A, HMGCS1, LDLR, PCSK9, PPARD, PPARG, SREBF1* [36].

Встановлено, що розвиток фіброзу печінки супроводжується підвищенням експресії генів як підтримуючої ДНК-метилтрансферази DNMT1, так і метилтрансфераз метилювання *de novo* DNMT3a і DNMT3b у поєднанні зі зниженням експресії генів деметилаз TET у тканині печінки [58, 59]. Переважання експресії райтерів над ластиками маркерів 5mC викликає зміну ландшафту метилому за рахунок збільшення кількості маркерів 5mC, що сприяє рекрутуванню ридерів 5mC. У свою чергу, ридери маркерів 5mC, зокрема ДНК метил-СрG-зв'язуючий білок 2 (methyl-CpG binding protein 2 — MeCP2), рекрутують комплекси репресорів транскрипції в місця метилювання ДНК, які пригнічують активність експресії генів. Зокрема, рекрутований протеїн МЕСР2 викликає сайленсинг гена *PPARG*, який є ключовим регулятором транскрипції нефіброгенних HSC. З огляду на те, що протеїн PPARγ пригнічує трансдиференціювання HSC у міофібробласти, його дефіцит індукує розвиток фіброзу [58–61]. У даний час встановлені певні сайти СрG, розташовані на промоторі гена *PPARG* людини, гіперметилювання яких асоційоване з прогресуванням фіброзу печінки у хворих чоловічої статі з МАЖХП, підтвердженою гістологічним дослідженням біоптату печінки [62]. Для хворих з МАЖХП і фіброзом печінки характерна наявність гіперметилювання СрG (cg04645914, cg06215569, cg23663760, cg13781744 і cg07610777) гена *PPARG* позаклітинної ДНК у сироватці крові. Вважають, що визначення рівня метилювання СрG гена *PPARG* позаклітинної ДНК може використовуватися для ранньої діагностики фіброзу печінки у хворих із МАЖХП [63].

Також DNMT1-опосередковане гіперметилювання промотора гена гомолога фосфатази і тензину (phosphatase and tensin homolog — PTEN) призводить до пригнічення його експресії, що індукує аберантну активацію РІЗК/АКТ-асоційованих сигнальних шляхів, які збуджують трансдиференціювання HSC з подальшим розвитком фіброзу печінки [64].

Крім метилювання СрG описаних генів, розвиток фіброзу печінки залежить від статусу метилювання генів, продукти яких беруть участь у TGF-β-, WNT-, PDGF-сигнальних шляхах [55].

Загалом у хворих з МАЖХП і тяжким фіброзом печінки промотори фіброгенних генів, зокрема генів трансформуючого фактора росту β1 (transforming growth factor beta 1 — TGFB1), субодиниці А фактора росту тромбоцитів (platelet derived growth factor subunit A — PDGFA), гіпометилювані. У той час як промотори антифіброгенних генів, зокрема генів α-рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator activated receptor alpha — PPARA), і Δ-рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator activated receptor delta — PPARΔ), перебувають у гіперметилюваному стані [65, 66]. Також гіпометилювання гена трансамінази амінокислот з розгалуженим ланцюгом 1 (branched chain amino acid transaminase 1 — BCAT1) обернено пропорційно пов'язане зі ступенем фіброзу [67].

Вплив аберантного метилювання ДНК на розвиток гіперглікемії та інсулінорезистентності

Зміни метилювання ДНК деяких генів гепатоцитів можуть сприяти розвитку інсулінорезистентності, яка є загальною метаболічною характеристикою ожиріння та МАЖХП і ключовим фактором ризику розвитку фіброзу печінки у хворих на МАЖХП (табл. 3) [66].

Найбільш вивчено вплив гіперметилювання промоторів на рівень печінкової інсулінорезистентності у хворих з МАЖХП таких генів, як *CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19, PPARGC1A, PPARA, PPARG*.

Встановлено, що гіперметилювання промоторів деяких генів, які беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, зокрема ферментів I фази метаболізму — цитохромів сімейства P450 (*CYP1A1, CYP1A2* та *CYP2C19*), що виникає на тлі МАЖХП, призводить до пригнічення їхньої експресії [67]. Недостатня активність цитохромів сімейства P450, зокрема *CYP1A1*,

Таблиця 3. МАЖХП-асоційоване аберантне метилювання регуляторних елементів генів, які беруть участь у розвитку гіперглікемії та інсулінорезистентності [66]

Гени	Гіпометилювання	Гіперметилювання
<i>CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19</i>		+
<i>DPP4</i>	+	
<i>FADS2</i>	+	
<i>PARVB</i>	+	
<i>PNPLA3</i>		+
<i>PPARGC1A</i>		+
<i>TFAM</i>		+
<i>TGFB1</i>	+	
<i>PDGFA</i>	+	
<i>PPARA</i>		+
<i>PPARG</i>		+

спричиняє пригнічення секреції інсуліну і збільшує загибель β -клітин, що зумовлює зниження вмісту інсуліну і підвищення концентрації глюкози в сироватці крові [69].

Показано, що гіперметилування промотора гена *PPARGC1A*, основного ініціатора біогенезу мітохондрій, супроводжується прогресуванням інсулінорезистентності у хворих на МАЖХП [70, 71]. Встановлено, що ступінь метилування промотора гена *PPARGC1A* у клітинах печінки, яке супроводжується пригніченням активності його експресії, прямо корелює з рівнем інсулінорезистентності у хворих на МАЖХП [72]. Вважають, що дефіцит синтезу протеїну *PPARGC1A* призводить до зміни співвідношення інсулінових субстратів *IRS1* : *IRS2*, що усуває пригнічення неконтрольованої продукції глюкози [73]. Також гіперметилування гена *PPARGC1A* в клітинах печінки, характерне для хворих на МАЖХП, корелює з високим рівнем інсуліну в сироватці крові натще [74].

Гіперметилування антифіброгенних генів *PPARA* і *PPARD*, характерне для хворих на МАЖХП з прогресуючим перебігом, сприяє розвитку інсулінорезистентності, оскільки функціонування рецепторів *PPAR α* і *PPAR Δ* підвищує чутливість тканин до дії інсуліну [65, 75].

Також розвиток інсулінорезистентності у хворих на МАЖХП пов'язаний з гіпометилуванням промоторів генів *DPP4*, *FADS2*, *PARVB*, *TGFBI* і *PDGFA*.

Відомо, що гіперглікемія передуює ектопічному накопиченню жиру в печінці, яке створює основу для подальшого прогресування МАЖХП. Підвищений рівень дипептидилпептидази-4 (dipeptidyl peptidase 4 — *DPP4*) є відомим біомаркером захворювань печінки. У той же час повна відсутність пептиду *DPP4* у старих нокаутних мишей (*Dpp4*^{-/-}) з метаболічним синдромом прискорює розвиток фіброзу, проте без прогресування стеатозу печінки [76]. Гепакін *DPP4* являє собою серинову екзопептидазу, яка розщеплює та інактивує численні пептиди, включно з інкретиновими гормонами, глюкагоноподібним пептидом 1 (glucagon like peptide 1 — *GLP-1*) і шлунковим інгібуючим пептидом (gastric inhibitory polypeptide — *GIP*). Активність експресії гена *DPP4* пов'язана зі ступенем інсулінорезистентності [77–80]. Активність експресії гена *Dpp4* у мишей і людини обернено пропорційна статусу метилування його промотора, а метилування промотора гена *DPP4* передуює прояву фенотипу інсулінорезистентності. Зниження метилування чотирьох CpG промотора гена *Dpp4* гепатоцитів при розвитку стеатозу печінки супроводжується посиленням глюкозоіндукованої його транскрипції [81].

Гіпометилування двох сайтів CpG гена десатурази 2 жирної кислоти (fatty acid desaturase 2 — *FADS2*), яке спостерігається у хворих з МАЖХП, пов'язане з посиленням експресії гена і розвитком інсулінорезистентності. Один з цих гіперметильованих сайтів (cg06781209) розташований у межах прилеглого енхансера й ділянки, багатой на CpG, вище за течією від сайту початку транскрипції гена *FADS2*, а інший гіперметильований сайт (cg07999042) розташований у тілі гена *FADS2* [66, 82]. Продемонстровано, що рівень експресії

мРНК гена *FADS2* і ферментативна активність протеїну $\Delta 6$ десатурази жирних кислот *FADS2* у печінці й сироватці крові значно вищі у хворих зі стеатогепатитом порівняно зі здоровими людьми [83]. Десатураза *FADS2* є першим ферментом, який бере участь у біосинтезі довгих поліненасичених кислот. Вона перетворює отриману з їжею α -ліноленову кислоту (18:3 ω 3) на стеаридонову (18:4 ω 3). Надалі стеаридонова кислота (18:4 ω 3) під дією елонгази *ELOVL5* конверсується в ейкозатетраєнову кислоту (20:4 ω 3), яка під впливом *FADS1* перетворюється на ейкозапентаєнову кислоту (20:5 ω 3) [84]. Гіперекспресія *FADS2* призводить до змін балансу поліненасичених кислот, що зумовлює розвиток інсулінорезистентності. Також підтверджено факт зв'язування *PPAR α* з промоторною ділянкою активного гена *FADS2*, що супроводжується інгібуванням *PPAR α* і, як наслідок, гальмуванням окислення жирних кислот, посиленням оксидативного стресу і підвищенням ступеня інсулінорезистентності [85–87].

Таблиця 4. Діагностично значущі сигнатури метилування ДНК промоторів генів у хворих на МАЖХП

Гіперметилування	Гіпометилування
<i>ACOX2</i>	<i>ACLY</i>
<i>APC</i>	<i>ACSL4</i>
<i>APO</i>	<i>BCAT1</i>
<i>CDKN2A</i>	<i>CASP1</i>
<i>CYP27A1</i>	<i>CPT1C</i>
<i>FARP1</i>	<i>DPP4</i>
<i>GRID1</i>	<i>FGFR2</i>
<i>GSTP1</i>	<i>GALNTL4</i>
<i>IGF1</i>	<i>GRHL3</i>
<i>IGFBP2</i>	<i>IP6K3</i>
<i>MAT1A</i>	<i>PDGFA</i>
<i>MTND6</i>	<i>PLCG1</i>
<i>NPCC1L1</i>	<i>PRKCE</i>
<i>PC</i>	<i>SEC14L3</i>
<i>PPARGC1A</i>	<i>SLC7A11</i>
<i>PPARA</i>	<i>SREBF</i>
<i>PPARG</i>	<i>TGFβ1</i>
<i>RASSF1</i>	
<i>SREBF1</i>	
<i>SLC27A5</i>	
<i>SLC47A1</i>	
<i>SLC51A</i>	
<i>SLCO2B1</i>	
<i>SOCS1</i>	
<i>STARD10</i>	
<i>STARD4</i>	

Клінічне значення сигнатур метилювання ДНК

Сигнатури метилювання ДНК можуть використовуватися як діагностичні біомаркери, що дозволяють визначити як ризик виникнення МАЖХП, імовірність несприятливого перебігу, так і встановити стадію захворювання. Вважають, що процес метилювання ДНК є і терапевтичною мішенню, отже, медикаментозна регуляція цього процесу може стати новим напрямком лікування хворих з МАЖХП [6, 88].

Сигнатури метилювання ДНК, характерні для МАЖХП, подані в табл. 4, а для прогресуючого фіброзу — в табл. 5.

Таблиця 5. Діагностично значущі сигнатури метилювання ДНК промоторів генів у хворих із прогресуючим фіброзом печінки

Гіперметилювання	Гіпометилювання
PPARG	TGFB1
PPARA	PDGFA
PTEN	BCAT1

Висновок

Епігенетичні механізми регуляції активності експресії генів, у тому числі метилювання ДНК, визначають ймовірність виникнення й прогресування стеатозу, стеатогепатиту і фіброзу печінки. Використання сигнатур метилювання ДНК є перспективним напрямом ранньої діагностики та прогнозування перебігу МАЖХП. Вивчення молекулярних компонентів механізмів метилювання ДНК, які беруть участь у регуляції експресії генів, залежності їх активності від впливу зовнішніх факторів навколишнього середовища, продуктів харчування дозволить персоналізувати й вдосконалити рекомендації щодо модифікації способу життя та дієти у хворих з МАЖХП. Імовірно, розробка лікарських засобів, здатних коригувати порушення метилювання ДНК, є майбутнім медикаментозного управління МАЖХП.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

- Lee J, Kim Y, Friso S, Choi SW. Epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Aspects Med.* 2017 Apr;54:78-88. doi: 10.1016/j.mam.2016.11.008. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27889327.
- Sookoian S, Pirola CJ, Valenti L, Davidson NO. Genetic Pathways in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights From Systems Biology. *Hepatology.* 2020 Jul;72(1):330-346. doi: 10.1002/hep.31229. PMID: 32170962; PMCID: PMC7363530.
- Rodríguez-Sanabria JS, Escutia-Gutiérrez R, Rosas-Campos R, Armendáriz-Borunda JS, Sandoval-Rodríguez A. An Update in Epigenetics in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 11;8:770504. doi: 10.3389/fmed.2021.770504. PMID: 35087844; PMCID: PMC8787199.
- Geiger M, Gorica E, Mohammed SA, Mongelli A, Mengozzi A, Delfino V et al. Epigenetic Network in Immunometabolic Disease. *Adv Biol*

(Weinh). 2024 Jan;8(1):e2300211. doi: 10.1002/adbi.202300211. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37794610.

5. Abaturov A, Nikulina A. Role of genetic modification of the PNPLA3 gene in predicting metabolically unhealthy obesity and associated fatty liver disease in children. *Eur J Clin Exp Med.* 2023;21(1):5-13. doi: 10.15584/ejcem.2023.1.1.

6. Botello-Manilla AE, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Nuño-Lámbarrri N. Genetics and epigenetics purpose in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Aug;14(8):733-748. doi: 10.1080/17474124.2020.1780915. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32552211.

7. Aggeletopoulou I, Kalafateli M, Tsounis EP, Triantos C. Epigenetic Regulation in Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 16;24(16):12864. doi: 10.3390/ijms241612864. PMID: 37629043; PMCID: PMC10454848.

8. Fu S, Debes JD, Boonstra A. DNA methylation markers in the detection of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer.* 2023 Sep;191:112960. doi: 10.1016/j.ejca.2023.112960. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37473464.

9. Njei B, Al-Ajlouni YA, Ugwendum D, Abdu M, Forjindam A, Mohamed MF. Genetic and epigenetic determinants of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in lean individuals: a systematic review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2023 Dec 6;9:11. doi: 10.21037/igh-23-31. PMID: 38317742; PMCID: PMC10838615.

10. Zhang N, Tian X, Yan T, Wang H, Zhang D, Lin C, Liu Q, Jiang S. Insights into the role of nucleotide methylation in metabolic-associated fatty liver disease. *Front Immunol.* 2023 Mar 20;14:1148722. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148722. PMID: 37020540; PMCID: PMC10067741.

11. Johnson TB, Coghill RD. The discovery of 5-methyl-cytosine in tuberculinic acid, the nucleic acid of the Tubercle bacillus. *J Amer Chem Society.* 1925;547:2838-2844.

12. Holliday R, Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science.* 1975 Jan 24;187(4173):226-32. PMID: 1111098.

13. Riggs AD. X inactivation, differentiation, and DNA methylation. *Cytogenet Cell Genet.* 1975;14(1):9-25. doi: 10.1159/000130315. PMID: 1093816.

14. Horsburgh S, Robson-Ansley P, Adams R, Smith C. Exercise and inflammation-related epigenetic modifications: focus on DNA methylation. *Exerc Immunol Rev.* 2015;21:26-41. PMID: 25826329.

15. Rausch C, Hastert FD, Cardoso MC. DNA Modification Readers and Writers and Their Interplay. *J Mol Biol.* 2020 Mar 13;432(6):1731-1746. doi: 10.1016/j.jmb.2019.12.018. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31866298.

16. Meng H, Cao Y, Qin J, Song X, Zhang Q, Shi Y, Cao L. DNA methylation, its mediators and genome integrity. *Int J Biol Sci.* 2015 Apr 8;11(5):604-17. doi: 10.7150/ijbs.11218. PMID: 25892967; PMCID: PMC4400391.

17. Абатуров О.С., Крючко Т.О., Агафонова О.О. та співавт. Геномний імпринтинг та імпринтинг-асоційовані захворювання. Том 1. Загальні уявлення про геномний імпринтинг та епігенетичні механізми. Харків: Планета-Прінт, 2016. 448 с.

18. Wu X, Zhang Y. TET-mediated active DNA demethylation: mechanism, function and beyond. *Nat Rev Genet.* 2017 Sep;18(9):517-534. doi: 10.1038/nrg.2017.33. Epub 2017 May 30. PMID: 28555658.

19. Zhang X, Zhang Y, Wang C, Wang X. TET (Ten-eleven translocation) family proteins: structure, biological functions and applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Aug 11;8(1):297. doi: 10.1038/s41392-023-01537-x. PMID: 37563110; PMCID: PMC10415333.

20. López-Moyado IF, Ko M, Hogan PG, Rao A. TET Enzymes in the Immune System: From DNA Demethylation to Immunotherapy, Inflammation, and Cancer. *Annu Rev Immunol.* 2024 Feb 15. doi: 10.1146/annurev-immunol-080223-044610. Epub ahead of print. PMID: 38360546.

21. Kriukienė E, Tomkuvienė M, Klimašauskas S. 5-Hydroxymethylcytosine: the many faces of the sixth base of mammalian DNA. *Chem Soc*

- Rev. 2024 Mar 4;53(5):2264–2283. doi: 10.1039/d3cs00858d. PMID: 38205583.
22. Farsetti A, Illi B, Gaetano C. How epigenetics impacts on human diseases. *Eur J Intern Med.* 2023 Aug;114:15–22. doi: 10.1016/j.ejim.2023.05.036. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37277249.
 23. Sergeeva A, Davydova K, Perenkov A, Vedunova M. Mechanisms of human DNA methylation, alteration of methylation patterns in physiological processes and oncology. *Gene.* 2023 Jul 30;875:147487. doi: 10.1016/j.gene.2023.147487. Epub 2023 May 19. PMID: 37211289.
 24. Pogribny IP, Tryndyak VP, Bagnyukova TV, Melnyk S, Montgomery B, Ross SA et al. Hepatic epigenetic phenotype predetermines individual susceptibility to hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methyl-deficient diet. *J Hepatol.* 2009 Jul;51(1):176–86. doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.021. Epub 2009 May 3. PMID: 19450891; PMCID: PMC2773516.
 25. Cui Y, Ru M, Wang Y, Weng L, Haji RA, Liang H et al. Epigenetic regulation of H3K27me3 in laying hens with fatty liver hemorrhagic syndrome induced by high-energy and low-protein diets. *BMC Genomics.* 2024 Apr 16;25(1):374. doi: 10.1186/s12864-024-10270-w. PMID: 38627644; PMCID: PMC11022457.
 26. Page A, Paoli P, Moran Salvador E, White S, French J, Mann J. Hepatic stellate cell transdifferentiation involves genome-wide remodeling of the DNA methylation landscape. *J Hepatol.* 2016 Mar;64(3):661–73. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.024. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26632634; PMCID: PMC4904781.
 27. Feng LL, Liu RY, An K, Tang S, Wu J, Yang Q. TET3 as a non-invasive screening tool for the detection of fibrosis in patients with chronic liver disease. *Sci Rep.* 2023 Apr 19;13(1):6382. doi: 10.1038/s41598-023-33564-7. PMID: 37076545; PMCID: PMC10115894.
 28. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet.* 2012 May 29;13(7):484–92. doi: 10.1038/nrg3230. PMID: 22641018.
 29. de Mendoza A. A mammalian DNA methylation landscape. *Science.* 2023 Aug 11;381(6658):602–603. doi: 10.1126/science.adj4904. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37561871.
 30. Lyall MJ, Thomson JP, Cartier J, Ottaviano R, Kendall TJ, Meehan RR, Drake AJ. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with dynamic changes in DNA hydroxymethylation. *Epigenetics.* 2020 Jan–Feb;15(1–2):61–71. doi: 10.1080/15592294.2019.1649527. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31389294; PMCID: PMC6961686.
 31. Loyfer N, Magenheimer J, Peretz A et al. A DNA methylation atlas of normal human cell types. *Nature.* 2023 Jan;613(7943):355–364. doi: 10.1038/s41586-022-05580-6. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36599988; PMCID: PMC9811898.
 32. Minton K. Mapping the minutiae of the human methylome. *Nat Rev Genet.* 2023 Mar;24(3):139. doi: 10.1038/s41576-023-00576-y. PMID: 36646844; PMCID: PMC9841940.
 33. Xie W, Ma LL, Xu YQ, Wang BH, Li SM. METTL3 inhibits hepatic insulin sensitivity via N6-methyladenosine modification of Fasn mRNA and promoting fatty acid metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Oct 8;518(1):120–126. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.08.018. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31405565.
 34. Lai Z, Chen J, Ding C, Wong K, Chen X, Pu L, Huang Q et al. Association of Hepatic Global DNA Methylation and Serum One-Carbon Metabolites with Histological Severity in Patients with NAFLD. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Jan;28(1):197–205. doi: 10.1002/oby.22667. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31785086.
 35. Meehan RR, Thomson JP, Lentini A, Nestor CE, Pennings S. DNA methylation as a genomic marker of exposure to chemical and environmental agents. *Curr Opin Chem Biol.* 2018 Aug;45:48–56. doi: 10.1016/j.cbpa.2018.02.006. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29505975.
 36. Mwinji J, Boström AE, Pisanu C et al. NAFLD is associated with methylation shifts with relevance for the expression of genes involved in lipoprotein particle composition. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017 Mar;1862(3):314–323. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.12.005. Epub 2016 Dec 18. PMID: 27993651.
 37. Ahrens M, Ammerpohl O, von Schönfels W et al. DNA methylation analysis in nonalcoholic fatty liver disease suggests distinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery. *Cell Metab.* 2013 Aug 6;18(2):296–302. doi: 10.1016/j.cmet.2013.07.004. PMID: 23931760.
 38. Hyun J, Jung Y. DNA Methylation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 30;21(21):8138. doi: 10.3390/ijms21218138. PMID: 33143364; PMCID: PMC7662478.
 39. Vachher M, Bansal S, Kumar B, Yadav S, Burman A. Deciphering the role of aberrant DNA methylation in NAFLD and NASH. *Heliyon.* 2022 Oct 18;8(10):e11119. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11119. PMID: 36299516; PMCID: PMC9589178.
 40. Ma J, Nano J, Ding J et al. A Peripheral Blood DNA Methylation Signature of Hepatic Fat Reveals a Potential Causal Pathway for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes.* 2019 May;68(5):1073–1083. doi: 10.2337/DB18-1193. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30936141; PMCID: PMC6477898.
 41. Wu J, Zhang R, Shen F et al. Altered DNA Methylation Sites in Peripheral Blood Leukocytes from Patients with Simple Steatosis and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Med Sci Monit.* 2018 Oct 1;24:6946–6967. doi: 10.12659/MSM.909747. PMID: 30270343; PMCID: PMC6180948.
 42. Melton PE, Burton MA, Lillycrop KA et al. Differential DNA methylation of steatosis and non-alcoholic fatty liver disease in adolescence. *Hepatol Int.* 2023 Jun;17(3):584–594. doi: 10.1007/s12072-022-10469-7. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36737504; PMCID: PMC9897882.
 43. Sharp GC, Salas LA, Monnereau C et al. Maternal BMI at the start of pregnancy and offspring epigenome-wide DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics (PACE) consortium. *Hum Mol Genet.* 2017 Oct 15;26(20):4067–4085. doi: 10.1093/hmg/ddx290. PMID: 29016858; PMCID: PMC5656174.
 44. Horii R, Honda M, Shirasaki T et al. MicroRNA-10a Impairs Liver Metabolism in Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis Through Downregulation of the Circadian Clock Gene Brain and Muscle Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like 1. *Hepatol Commun.* 2019 Sep 26;3(12):1687–1703. doi: 10.1002/hep4.1431. PMID: 31832575; PMCID: PMC6887665.
 45. Castellano-Castillo D, Moreno-Indias I, Sanchez-Alcoholado L et al. Altered Adipose Tissue DNA Methylation Status in Metabolic Syndrome: Relationships Between Global DNA Methylation and Specific Methylation at Adipogenic, Lipid Metabolism and Inflammatory Candidate Genes and Metabolic Variables. *J Clin Med.* 2019 Jan 13;8(1):87. doi: 10.3390/jcm8010087. PMID: 30642114; PMCID: PMC6352101.
 46. Kitamoto T, Kitamoto A, Ogawa Y et al. Targeted-bisulfite sequence analysis of the methylation of CpG islands in genes encoding PNPLA3, SAMM50, and PARVB of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015 Aug;63(2):494–502. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.049. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25776890.
 47. Park J, Lee DH, Ham S, Oh J, Noh JR, Lee YK, Park YJ et al. Targeted erasure of DNA methylation by TET3 drives adipogenic reprogramming and differentiation. *Nat Metab.* 2022 Jul;4(7):918–931. doi: 10.1038/s42255-022-00597-7. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35788760.
 48. Lee JE, Schmidt H, Lai B, Ge K. Transcriptional and Epigenomic Regulation of Adipogenesis. *Mol Cell Biol.* 2019 May 14;39(11):e00601-18. doi: 10.1128/MCB.00601-18. PMID: 30936246; PMCID: PMC6517598.
 49. Malodobra-Mazur M, Cierznia A, Dobosz T. Oleic acid influences the adipogenesis of 3T3-L1 cells via DNA Methylation and may predispose to obesity and obesity-related disorders. *Lipids Health Dis.* 2019 Dec 28;18(1):230. doi: 10.1186/s12944-019-1173-6. PMID: 31883537; PMCID: PMC6935146.

50. Cui TT, Huang JX, Ning BL, Mu F, Chen HY, Xing TY, Li H et al. DNA methylation promotes the expression of PPAR γ transcript 1 at least in part by preventing NRF1 binding to the promoter P1 of chicken PPAR γ gene. *Poult Sci.* 2024 Feb 16;103(5):103559. doi: 10.1016/j.psj.2024.103559. Epub ahead of print. PMID: 38430780; PMCID: PMC10912915.
51. Wang Y, Chen L, Pandak WM, Heuman D, Hylemon PB, Ren S. High Glucose Induces Lipid Accumulation via 25-Hydroxycholesterol DNA-CpG Methylation. *iScience.* 2020 May 22;23(5):101102. doi: 10.1016/j.isci.2020.101102. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32408171; PMCID: PMC7225732.
52. Wang J, Zhang F, Yang W, Gao D, Yang L, Yu C, Chen C, Li X, Zhang JS. FGF1 ameliorates obesity-associated hepatic steatosis by reversing IGFBP2 hypermethylation. *FASEB J.* 2023 Apr;37(4):e22881. doi: 10.1096/fj.202201950R. PMID: 36934380.
53. Hedbacker K, Birsoy K, Wysocki RW, Asilmaz E, Ahima RS, Farooqi IS, Friedman JM. Antidiabetic effects of IGFBP2, a leptin-regulated gene. *Cell Metab.* 2010 Jan;11(1):11-22. doi: 10.1016/j.cmet.2009.11.007. Erratum in: *Cell Metab.* 2010 Mar 3;11(3):239. PMID: 20074524.
54. Ding Y, Li J, Liu S, Zhang L, Xiao H, Li J, Chen H et al. DNA hypomethylation of inflammation-associated genes in adipose tissue of female mice after multigenerational high fat diet feeding. *Int J Obes (Lond).* 2014 Feb;38(2):198-204. doi: 10.1038/ijo.2013.98. Epub 2013 May 27. PMID: 23736364.
55. Li D, Guo X, Zhao W, Jingyu J, Xia C, Yu G. Genome-wide DNA methylation dynamics in carbon tetrachloride-induced mice liver fibrosis. *Iran J Basic Med Sci.* 2023 Jan;26(1):85-92. doi: 10.22038/IJBMS.2022.66256.14555. PMID: 36594057; PMCID: PMC9790058.
56. Götze S, Schumacher EC, Kordes C, Häussinger D. Epigenetic Changes during Hepatic Stellate Cell Activation. *PLoS One.* 2015 Jun 12;10(6):e0128745. doi: 10.1371/journal.pone.0128745. PMID: 26065684; PMCID: PMC4466775.
57. Caligiuri A, Gentilini A, Pastore M, Gitto S, Marra F. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Liver Fibrosis Regression. *Cells.* 2021 Oct 15;10(10):2759. doi: 10.3390/cells10102759. PMID: 34685739; PMCID: PMC8534788.
58. Moran-Salvador E, Mann J. Epigenetics and Liver Fibrosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr 26;4(1):125-134. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.04.007. PMID: 28593184; PMCID: PMC5453904.
59. Yang L, Liu Y, Sun Y, Huang C, Li J, Wang Y. New advances of DNA/RNA methylation modification in liver fibrosis. *Cell Signal.* 2022 Apr;92:110224. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110224. Epub 2021 Dec 24. PMID: 34954394.
60. Panebianco C, Oben JA, Vinciguerra M, Pazienza V. Senescence in hepatic stellate cells as a mechanism of liver fibrosis reversal: a putative synergy between retinoic acid and PPAR-gamma signalings. *Clin Exp Med.* 2017 Aug;17(3):269-280. doi: 10.1007/s10238-016-0438-x. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27655446.
61. Liu R, Li Y, Zheng Q, Ding M, Zhou H, Li X. Epigenetic modification in liver fibrosis: Promising therapeutic direction with significant challenges ahead. *Acta Pharm Sin B.* 2024 Mar;14(3):1009-1029. doi: 10.1016/j.actpsb.2023.10.023. Epub 2023 Nov 4. PMID: 38486982; PMCID: PMC10935124.
62. Zeybel M, Hardy T, Wong YK, Mathers JC, Fox CR, Gackowska A, Oakley F et al. Multigenerational epigenetic adaptation of the hepatic wound-healing response. *Nat Med.* 2012 Sep;18(9):1369-77. doi: 10.1038/nm.2893. Erratum in: *Nat Med.* 2012 Oct;18(10):1592. PMID: 22941276; PMCID: PMC3489975.
63. Hlady RA, Zhao X, Pan X, Yang JD, Ahmed F, Antwi SO, Giama NH et al. Genome-wide discovery and validation of diagnostic DNA methylation-based biomarkers for hepatocellular cancer detection in circulating cell free DNA. *Theranostics.* 2019 Sep 25;9(24):7239-7250. doi: 10.7150/thno.35573. PMID: 31695765; PMCID: PMC6831291.
64. Zhu H, He C, Zhao H, Jiang W, Xu S, Li J, Ma T, Huang C. Sennoside A prevents liver fibrosis by binding DNMT1 and suppressing DNMT1-mediated PTEN hypermethylation in HSC activation and proliferation. *FASEB J.* 2020 Nov;34(11):14558-14571. doi: 10.1096/fj.202000494RR. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32946656.
65. Zeybel M, Hardy T, Robinson SM et al. Differential DNA methylation of genes involved in fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Clin Epigenetics.* 2015 Mar 14;7(1):25. doi: 10.1186/s13148-015-0056-6. PMID: 25859289; PMCID: PMC4391139.
66. Maude H, Sanchez-Cabanillas C, Cebola I. Epigenetics of Hepatic Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 11;12:681356. doi: 10.3389/fendo.2021.681356. PMID: 34046015; PMCID: PMC8147868.
67. PLOS ONE Staff. Correction: Branched chain amino acid transaminase 1 (BCAT1) is overexpressed and hypomethylated in patients with non-alcoholic fatty liver disease who experience adverse clinical events: A pilot study. *PLoS One.* 2019 Feb 5;14(2):e0212144. doi: 10.1371/journal.pone.0212144. Erratum for: *PLoS One.* 2018 Sep 28;13(9):e0204308. PMID: 30721255; PMCID: PMC6363212.
68. Schiöth HB, Boström A, Murphy SK, Erhart W, Hampe J, Moylan C, Mwinyi J. A targeted analysis reveals relevant shifts in the methylation and transcription of genes responsible for bile acid homeostasis and drug metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Genomics.* 2016 Jun 14;17:462. doi: 10.1186/s12864-016-2814-z. PMID: 27301979; PMCID: PMC4908840.
69. Sayed TS, Maayah ZH, Zeidan HA, Agouni A, Korashy HM. Insight into the physiological and pathological roles of the aryl hydrocarbon receptor pathway in glucose homeostasis, insulin resistance, and diabetes development. *Cell Mol Biol Lett.* 2022 Nov 22;27(1):103. doi: 10.1186/s11658-022-00397-7. PMID: 36418969; PMCID: PMC9682773.
70. Wan X, Zhu X, Wang H, Feng Y, Zhou W, Liu P, Shen W et al. PGC1 α protects against hepatic steatosis and insulin resistance via enhancing IL10-mediated anti-inflammatory response. *FASEB J.* 2020 Aug;34(8):10751-10761. doi: 10.1096/fj.201902476R. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32633848.
71. Qian L, Zhu Y, Deng C, Liang Z, Chen J, Chen Y, Wang X et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) family in physiological and pathophysiological process and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Mar 1;9(1):50. doi: 10.1038/s41392-024-01756-w. PMID: 38424050; PMCID: PMC10904817.
72. Sookoian S, Rosselli MS, Gemma C, Burgueño AL, Fernández Gianotti T, Castaño GO, Pirola CJ. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α promoter. *Hepatology.* 2010 Dec;52(6):1992-2000. doi: 10.1002/hep.23927. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20890895.
73. Besse-Patin A, Jeromson S, Levesque-Damphousse P, Secco B, Laplante M, Estall JL. PGC1 α regulates the IRS1:IRS2 ratio during fasting to influence hepatic metabolism downstream of insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Mar 5;116(10):4285-4290. doi: 10.1073/pnas.1815150116. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770439; PMCID: PMC6410797.
74. Santos JL, Krause BJ, Cataldo LR et al. PPARGC1A Gene Promoter Methylation as a Biomarker of Insulin Secretion and Sensitivity in Response to Glucose Challenges. *Nutrients.* 2020 Sep 11;12(9):2790. doi: 10.3390/nu12092790. PMID: 32933059; PMCID: PMC7551463.
75. Sun N, Shen C, Zhang L, Wu X, Yu Y, Yang X, Yang C et al. Hepatic Krüppel-like factor 16 (KLF16) targets PPAR α to improve steatohepatitis and insulin resistance. *Gut.* 2021 Nov;70(11):2183-2195. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321774. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33257471; PMCID: PMC8515101.
76. Trzaskalski NA, Vulesevic B, Nguyen MA et al. Hepatocyte-derived DPP4 regulates portal GLP-1 bioactivity, modulates glucose production, and when absent influences NAFLD progression. *JCI Insight.* 2023

Jan 24;8(2):e154314. doi: 10.1172/jci.insight.154314. PMID: 36472923; PMCID: PMC9977314.

77. Baumeier C, Schlüter L, Saussenthaler S et al. Elevated hepatic DPP4 activity promotes insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab.* 2017 Oct;6(10):1254-1263. doi: 10.1016/j.molmet.2017.07.016. Epub 2017 Aug 4. PMID: 29031724; PMCID: PMC5641684.

78. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2019 Aug;70(2):711-724. doi: 10.1002/hep.30429. Epub 2019 Jul 19. PMID: 30556145.

79. Barchetta I, Cimini FA, Dule S, Cavallo MG. Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) as A Novel Adipokine: Role in Metabolism and Fat Homeostasis. *Biomedicines.* 2022 Sep 16;10(9):2306. doi: 10.3390/biomedicines10092306. PMID: 36140405; PMCID: PMC9496088.

80. Wachsmuth HR, Weninger SN, Duca FA. Role of the gut-brain axis in energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med.* 2022 Apr;54(4):377-392. doi: 10.1038/s12276-021-00677-w. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35474341; PMCID: PMC9076644.

81. Baumeier C, Saussenthaler S, Kammel A et al. Hepatic DPP4 DNA Methylation Associates With Fatty Liver. *Diabetes.* 2017 Jan;66(1):25-35. doi: 10.2337/db15-1716. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27999105.

82. Walle P, Männistö V, de Mello VD, Vaitinen M, Perfilyev A, Hanhineva K, Ling C et al. Liver DNA methylation of FADS2 associates with FADS2 genotype. *Clin Epigenetics.* 2019 Jan 17;11(1):10. doi: 10.1186/s13148-019-0609-1. Erratum in: *Clin Epigenetics.* 2019 Mar 12;11(1):47. PMID: 30654845; PMCID: PMC6337806.

83. Walle P, Takkunen M, Männistö V, Vaitinen M, Lankinen M, Kärjä V, Käkälä P et al. Fatty acid metabolism is altered in non-alcoholic

steatohepatitis independent of obesity. *Metabolism.* 2016 May;65(5):655-666. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.011. Epub 2016 Jan 23. PMID: 27085774.

84. Bláhová Z, Harvey TN, Pšenička M, Mráz J. Assessment of Fatty Acid Desaturase (Fads2) Structure-Function Properties in Fish in the Context of Environmental Adaptations and as a Target for Genetic Engineering. *Biomolecules.* 2020 Jan 31;10(2):206. doi: 10.3390/biom10020206. PMID: 32023831; PMCID: PMC7072455.

85. Shetty SS, Suchetha KN, Harshini D, Sharmila KP, Rai S. Association of FADS2 rs174575 gene polymorphism and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Afr Health Sci.* 2020 Dec;20(4):1770-1776. doi: 10.4314/ahs.v20i4.30. PMID: 34394238; PMCID: PMC8351823.

86. Shetty SS, Kumari NS. Fatty acid desaturase 2 (FADS 2) rs174575 (C/G) polymorphism, circulating lipid levels and susceptibility to type-2 diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2021 Jun 23;11(1):13151. doi: 10.1038/s41598-021-92572-7. PMID: 34162950; PMCID: PMC8222307.

87. Qiu YY, Zhang J, Zeng FY, Zhu YZ. Roles of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Pharmacol Res.* 2023 Jun;192:106786. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106786. Epub 2023 May 3. PMID: 37146924.

88. Jonas W, Schürmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. *Mol Metab.* 2021 Aug; 50:101111. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101111. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33160101; PMCID: PMC8324682.

Отримано/Received 04.04.2024

Рецензовано/Revised 13.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.04.2024 ■

Information about authors

Oleksandr Abatur, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabatur56@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6291-5386

Anna Nikulina, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59; https://orcid.org/0000-0002-8617-9341

Olena Rusakova, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: rusakova.elena78@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5097-1185

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.E. Abatur, A.O. Nikulina, O.O. Rusakova
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Aberrant DNA methylation associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

Abstract. The literature review deals with DNA methylation, a key epigenetic mechanism that controls the activity of gene transcription, plays a decisive role in the formation of genomic imprinting, gene silencing, X-chromosome inactivation, RNA splicing, DNA repair, cell differentiation and cell reprogramming, and also determines the occurrence and development of liver steatotic lesions and metabolic disorders. Methylation of DNA cytosine dinucleotide (CpG) can be represented in two types: *de novo* CpG methylation, which is carried out by 5mC DNA writers — DNA-(cytosine-5)-methyltransferase (DNMT) 3a and 3b, and supporting DNA methylation, which is performed by DNMT1 during DNA replication. It has been found that the maintenance DNA methylation allows the preservation of the methylation pattern characteristic of progenitor cells in the cells of the new generation, and the DNA methylation of the gene body is associated with its increased expression. Active demethylation of 5mC is carried out by TET dioxygenases, including three enzymatic representatives: TET1, TET2 and TET3. It has been demonstrated that aberrant methylation of DNA nucleotides is directly related to the activity of lipid synthesis, the degree of oxidative stress, the development

of liver steatosis, low-grade inflammation, insulin resistance, and the progression of liver fibrosis. The authors presented in detail the functions and features of DNA methyltransferases, erasers, and readers of 5mC sites; possible violations of the balance of activity of writers and erasers of 5mC DNA; DNA methylation landscape and patterns; clinical significance of DNA methylation signatures in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Global hypomethylation of genome, at least 55 genes, is observed in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. The authors emphasize that the use of DNA methylation signatures is a promising direction for early diagnosis and prognosis of the course of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, while the study of molecular components of DNA methylation mechanisms involved in the regulation of gene expression, the dependence of their activity on exposure to the exposome will allow to personalize and improve recommendations for lifestyle and diet modification in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease.

Keywords: children; obesity; metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; DNA methylation