

# Влияние эпигенетических факторов на развитие синдрома Йо-Йо. Проблема «памяти» ожирения

М.А. Макаров<sup>1</sup>, А.А. Корнеева<sup>1</sup>, Р.Р. Каримова<sup>1</sup>, А.Р. Садыкова<sup>1,2</sup>, Р.Т. Хабибуллина<sup>3</sup>, Е.В. Моисеенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерева, 49

<sup>2</sup>ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, 420132, Россия, Казань, ул. Чуйкова, 54

<sup>3</sup>ГАУЗ «Городская больница №11» г. Казани, Россия, 420127, Казань, ул. Максимова, 34/24

**Реферат. Введение.** Снижение массы тела при ожирении является основной тактикой ведения пациента, однако, согласно статистике, у 80% людей происходят колебания массы тела. Такое явление рикошета может быть обусловлено множеством различных факторов, однако в последние годы всё чаще стали проводить исследования на тему взаимосвязи эпигенетических изменений и колебаний веса. **Цель исследования.** Проанализировать научную литературу на тему влияния эпигенетических факторов на развитие синдрома Йо-Йо. **Материалы и методы.** Анализ исследований на тему взаимосвязи эпигенетических факторов и развития синдрома Йо-Йо. Источники: PubMed, ResearchGate, E-library, CyberLeninka. **Результаты и их обсуждение.** Один из ключевых генов – POMC, участвующий в регуляции аппетита через производство  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона. Уровень метилирования его промотора, особенно в вентромедиальном ядре гипоталамуса (VMH), коррелирует с индексом массы тела и способностью сохранять потерю веса. Низкое метилирование участков +136 bp и +138 bp ассоциировано с успешным похудением, тогда как гипометилирование промотора NPY повышает риск рецидива. Гормоны грелин (стимулирует голод) и лептин (подавляет аппетит) регулируют энергетический баланс через взаимодействие с нейронами POMC и NPY. При ожирении часто развивается лептинорезистентность, а эпигенетические изменения, в частности, модификации метилирования и ацетилирования промотора гена лептина – снижают его экспрессию, способствуя повторному набору веса. В процессе адипогенеза центральную роль играет транскрипционный фактор PPAR $\gamma$ , регулируемый эпигенетически: через модификации гистонов, динамику хроматина и действие некодирующих РНК. Белок PRDM16 подавляет миогенез (через гиперметилирование MyoD и миогенина), направляя клетки в сторону адипогенеза. У пациентов с ожирением также наблюдается гипометилирование промотора TNF $\alpha$ , что усиливает воспалительный ответ. После бариатрической хирургии метилирование генов (PPARGC1A, IL1B, IL6, TNF) временно нормализуется, но через 12 месяцев возвращается к исходному уровню, особенно в промоторах PDK4 и провоспалительных генов. Исследования выявили связь профиля метилирования с антропометрическими показателями: у лиц с избыточным весом снижено метилирование MRTFA, PLEKHO1 и TNFAIP8L2, что активирует эти гены. **Выводы.** Несмотря на соблюдение всех правил питания, такая циклизация веса может быть генетически обоснована, что тем самым создает проблему поддержания нормальной массы тела. Понимание этих механизмов открывает путь к разработке биомаркеров риска рецидива и персонализированных стратегий профилактики и лечения, включая пренатальный период. Понимание эпигенетических механизмов создаёт основу для разработки биомаркеров предрасположенности к повторному набору веса и внедрения индивидуализированных подходов к профилактике и терапии ожирения, начиная с пренатального периода.

**Ключевые слова:** ожирение, эпигенетика, метилирование, синдром Йо-Йо, эффект рикошета, циклические колебания веса.

**Для цитирования:** Макаров М.А., Корнеева А.А., Каримова Р.Р. [и др.]. Влияние эпигенетических факторов на развитие синдрома Йо-Йо. Проблема «памяти» ожирения // Вестник современной клинической медицины. – 2026. – Т. 19, вып. 2. – С. 127–134. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(2).127-134.

## Impact of epigenetic factors on the development of Yo-Yo syndrome. “Obesity memory” issue

Maxim A. Makarov<sup>1</sup>, Anastasia A. Korneeva<sup>1</sup>, Rumiya R. Karimova<sup>1</sup>, Aida R. Sadykova<sup>1,2</sup>, Ramziya T. Khabibullina<sup>3</sup>, Elena V. Moiseenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuykov str., 420132 Kazan, Russia

<sup>3</sup>City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov str., 420127 Kazan, Russia

**Abstract. Introduction.** Weight loss in obesity is the main tactic for patient management. However, according to statistics, weight fluctuations occur in 80% of people. This rebound phenomenon can be caused by various factors, but recently there has been an increasing number of studies on the relationship between epigenetic changes and weight fluctuations. **Aim.** To analyze scientific literature on the influence of epigenetic factors on the development of Yo-Yo syndrome. **Materials and Methods.** Analysis of research on the relationship between epigenetic factors and the development of Yo-Yo syndrome. Sources: PubMed, ResearchGate, eLibrary, and CyberLeninka. **Results and Discussion.** One of the key genes is POMC that regulates appetite through producing  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone. The methylation level of its promoter, especially in the ventromedial hypothalamus (VMH), correlates with body mass index and ability to maintain weight loss. Low methylation at positions +136 bp and +138 bp is associated with successful weight loss, while hypomethylation of the NPY promoter increases the risk of weight regain. The ghrelin (stimulates hunger) and leptin (suppresses appetite) hormones regulate energy balance through interaction with POMC and NPY neurons. Obesity

often leads to leptin resistance, while epigenetic changes, particularly the leptin gene promoter modifications, such as methylation and acetylation, reduce its expression, promoting weight regain. In adipogenesis, transcription factor PPAR $\gamma$  plays a central role regulated epigenetically via histone modifications, chromatin dynamics, and non-coding RNA action. Protein PRDM16 suppresses myogenesis (through hypermethylation of MyoD and myogenin), directing cells towards adipogenesis. Patients with obesity also exhibit the TNF $\alpha$  promoter hypomethylation, enhancing their inflammatory response. After bariatric surgery, gene methylation (PPARGC1A, IL1B, IL6, TNF) temporarily normalizes but returns to baseline levels after 12 months, particularly in PDK4 promoters and pro-inflammatory genes. Studies have found a link between DNA methylation profile and anthropometric measures: Overweight individuals show the reduced methylation of MRTFA, PLEKHO1, and TNFAIP8L2, which activate these genes. **Conclusion.** Despite adherence to all dietary rules, such cyclical weight behavior may be genetically justified, thus creating a problem maintaining normal body mass. Understanding these mechanisms opens opportunities for developing biomarkers of recurrence risk and personalized prevention and treatment strategies, including prenatal period.

**Keywords:** obesity, epigenetics, DNA methylation, Yo-Yo syndrome, rebound effect, weight cycling

**For citation:** Makarov, M.A.; Korneeva, A.A.; Karimova, R.R.; et al. Impact of epigenetic factors on the development of Yo-Yo syndrome. "Obesity memory" issue // The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2026, 19 (2), 127-134. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(2).127-134.

**Введение.** Ожирение – хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме [1]. Сейчас проблема избыточного веса актуальна уже в детском возрасте: избыточная масса тела (МТ) и ожирение в Российской Федерации встречаются почти у каждого пятого обследованного ребенка в возрасте от 5 до 15 лет независимо от региона проживания [2]. Согласно докладу Роспотребнадзора за период 2011-2018 гг. распространенность ожирения среди детей возросла на 27,4%, а у подростков на 66,5% [3]. Также следует заострить внимание на данные исследования ЭСЦЕ-РФЗ, проведенного в период пандемии COVID-19, согласно которым треть российской популяции имеет ожирение, а половина – ожирение и/или абдоминальное ожирение [4].

Согласно клиническим рекомендациям по ожирению от 2024 года всем пациентам, страдающим ожирением, рекомендовано снижение массы тела (МТ). Однако примерно 80% людей, которые намеренно снижают вес на 10% и более от МТ, набирают его обратно в течение года [5], т.е. непреднамеренное увеличение МТ провоцирует преднамеренные попытки снижения веса, после которых следует, опять же, непреднамеренное его увеличение. Эпизоды изменения МТ в течение определенного периода времени называются «колебаниями веса» [6]. Учёный Келли Д. Браунелл ввёл термин для определения этого феномена – «синдром Йо-Йо» [7].

Синдром (диета) Йо-Йо, или по-другому, эффект рикошета – это состояние, характеризующееся циклической моделью потери и набора веса. Колебания заключаются в том, что потеря веса часто не является устойчивой, что приводит к повторному набору веса и последующим усилиям по снижению веса [8]. Рассматривая механизмы развития синдрома Йо-Йо нужно отметить взаимосвязь гомеостатических, экологических, психических и поведенческих факторов. В гомеостатической регуляции центральную роль играет гипоталамус. Он участвует в интеграции сигналов о потреблении пищи, энергетическом балансе и МТ [9]. Со стороны психологического аспекта внимания следует уделить эмоциогенному типу пищевого поведения, который встречается у 60% лиц с ожирением и избыточной МТ [10]. В основе патогенеза синдрома Йо-Йо лежат физиологические контррегуляторные механизмы,

направленные на сохранение энергии, т.е. снижение энергозатрат, увеличение потребления энергии и нарушение связи между мозгом и периферией [11].

О роли вышеперечисленных механизмов в развитии ожирения говорят уже не первый год. С другой стороны, в настоящее время учёные всё чаще стали отмечать вклад генетики и эпигенетики в наличие у человека эффекта памяти, связанного с циклизацией веса. Так эпигенетические механизмы, включая модификации гистонов и метилирование ДНК, выступают в качестве вероятных факторов, лежащих в основе длительных вредных адаптаций или импринтированной памяти об ожирении, препятствующей нормализации веса [11].

#### **Цель исследования.**

Проанализировать научную литературу на тему влияния эпигенетических факторов на развитие синдрома Йо-Йо.

#### **Материалы и методы.**

Анализ исследований на тему взаимосвязи эпигенетических факторов и развития синдрома Йо-Йо. Источники: PubMed, ResearchGate, E-library, CiberLeninka.

#### **Результаты и обсуждение.**

До сих пор ведутся обсуждения о термине «удержание веса». Некоторые авторы считают, что человек, успешно поддерживающий свой вес – это тот, кто добровольно снизил МТ на  $\geq 10\%$  от исходного веса и сохраняет этот вес в течение  $\geq 1$  года [12]. Процесс набора МТ зачастую начинается уже в первый год после снижения, причем первоначальный вес либо восстанавливается полностью, либо даже превышает начальные показатели в последующие 2-5 лет [13,14].

Устойчивое поддержание веса в течение длительного периода, по-видимому, требует ограничения или полного исключения повторных изменений МТ в первые годы после похудения. Исследования показывают, что людям, сумевшим избежать значительных колебаний веса в течение двух лет после успешного сброса килограммов, удастся снизить риск повторного набора почти наполовину [15]. Большинство современных методов, направленных на предотвращение синдрома Йо-Йо в первый год после снижения веса, основаны на корректировке рациона питания путём ограничения калорий и/или жиров, а также на высоком уровне

физической активности. Согласно исследованию, соблюдая данные терапевтические практики, 89 % людей успешно поддерживали свой вес в норме [15, 16]. Однако следует учитывать, что существуют факторы, которые независимо от поддержания диеты, могут спровоцировать эффект рикошета, то есть циклическую модель потери и набора веса. Современные исследования заостряют внимание на эпигенетике как одном из факторов, влияющих на процесс набора МТ.

Эпигенетика изучает изменения активности генов, происходящие без изменений самой ДНК. Эти модификации влияют на экспрессию генов, хотя последовательность нуклеотидов остается прежней. Известно немало механизмов эпигенетического репрограммирования: метилирование ДНК, процессы, приводящие к изменению состояния хроматина (связанные с модификацией гистонов и другими молекулярными событиями), некодирующие РНК, пространственная организация ядра, X-хромосомная инактивация, генный импринтинг, мозаичный эффект положения, парамутации, моноаллельная экспрессия и многие другие [17]. Согласно эпигенетике, определенные факторы окружающей среды могут оказывать воздействие на эпигеном, т.е. вызывать стойкие изменения в генетическом компоненте, которые будут проявляться в фенотипе.

Учитывая многочисленные исследования, можно с уверенностью сказать, что эпигенетическая информация может наследоваться [18, 19, 20]. Следовательно, изменения эпигенома родителей может также фенотипически проявиться и у детей. Особенно будет важно влияние факторов в периоде внутриутробного развития ребенка, так как это критический период для установления и поддержания эпигенетических меток [21].

Так, на основе данных реестра здравоохранения в период Голландской голодной зимы (продовольственного эмбарго, введенного Германией в западной части Нидерландов в конце Второй мировой войны зимой 1944–45 годов), было проведено множество исследований, подтверждающих наличие влияния эпигенома родителей на эпигенетический компонент изменения МТ потомства. Было выявлено, что недоедание у матерей во время определенных гестационных временных окон может повлиять на последующий жизненный ход потомства [22]. Сам по себе голод лежит в основе гипометилирования дифференциально метилированной области гена инсулиноподобного фактора роста 2, который может быть ассоциирован с дефицитом доноров метила, например, аминокислоты метионин [23]. Внутриутробное воздействие голода, особенно на поздних сроках беременности, связано со снижением толерантности к глюкозе у взрослых. Плохое питание в утробе матери может привести к необратимым изменениям инсулиноглюкозного обмена, что влечет за собой более высокий риск ожирения [24], а, следовательно, повышает предрасположенность к циклическому изменению МТ.

Также, говоря об эпигенетике эффекта рикошета, следует обратить внимание на ген POMC, который кодирует белок-предшественник – проопиомелано-

кортин (ПОМК). В результате ряда биохимических превращений, в зависимости от ткани, вырабатывается множество биологически активных пептидов, в том числе гормоны, стимулирующие меланоциты (МСГ), кортикотрофин (АКТГ) и β-эндорфин. В ЦНС клеточные тела, вырабатывающие POMC, в основном расположены в дугообразном ядре гипоталамуса и в ядре солитарного тракта ствола головного мозга. Обе эти области выполняют четко определённые функции, связанные с аппетитом и приёмом пищи [25]. Метилирование в вариабельно метилированной области (VMR) в гене POMC, особенно в постнатальных нейронах, положительных на МСГ человека, тесно связано с индивидуальным индексом массы тела (ИМТ). Важно, что индивидуальная эпигенетическая изменчивость в POMC VMR является причиной, а не следствием ожирения [26]. Более низкие уровни метилирования сайтов POMC CpG +136bp и +138bp были связаны с успехом в поддержании потери массы тела, в то время как более низкие уровни общего метилирования в промоторе NPY были связаны с более высоким риском повторного набора массы тела. Таким образом, изучение уровней метилирования лейкоцитов отражает предполагаемую эпигенетическую регуляцию NPY и POMC, которые могут быть вовлечены в процесс восстановления веса и использоваться в качестве биомаркеров для прогнозирования повторного набора веса после диеты [27].

Нельзя забывать, что энергетическое равновесие регулируется постоянным двусторонним взаимодействием периферийных органов и мозга, обусловленным генетическими факторами. Грелин, секретируемый желудком, активирует нейропептидные нейроны Y (NPY) через рецепторы секреции гормона роста (GHSR) и стимулирует аппетит, в то время как лептин, секретируемый жировой тканью, подавляет аппетит путем активации нейронов, содержащих POMC, через рецептор лептина [28]. Также следует отметить, что уровень лептина напрямую связан с приёмом пищи: концентрация лептина увеличивается после приёма пищи и уменьшается незадолго до следующего её употребления. Таким образом, как и дефект самого лептина, так и нарушение в сигнальной цепи (дефект рецепторов), может приводить к повторному набору веса, а также сопровождаться другими проблемами эндокринного характера [29, 30], ибо такие мутации, как следствие, приводят к нарушению чувства насыщения и проявляются в виде гиперфагии.

Согласно исследованию [31] была выявлена эпигенетическая изменчивость промотора лептина. В жировой ткани мышей с ожирением, вызванным диетой (DIO), повышается метилирование CpG-островка и связывание белка 2 с метил-CpG-связывающим доменом (MBD2) и ДНК-метилтрансферазы с промотором лептина, а активность РНК-полимеразы II снижается. Кроме того, у мышей DIO наблюдается гипометилирование гистонов H3 и H4, гипометилирование лизина 4 гистона H3 (H3K4) и усиление связывания гистондеацетилазы (HDACs) 1, 2 и 6 с промотором лептина. Регуляция экспрессии транскрипции лептина p-3 ПНЖК (по-

линенасыщенных жирных кислот) опосредована, по крайней мере, частично, эпигенетическими мишенями, такими как MBD2 и модификации гистонов. Таким образом, то, что у мышей с дизовариальным ожирением повышено содержание трёх HDACs (1, 2 и 6), связанных с промотором лептина, а также наблюдается гипoaцетилирование H3 и H4 и потеря связывания с Pol II (РНК-полимеразой II), позволяет предположить, что эти изменения могут приводить к инактивации гена лептина. Кроме того, гипометилирование H3K4 в промоторе лептина может приводить к снижению уровня мРНК лептина из-за подавления транскрипции гена. Также, в вышеуказанном исследовании публикуются результаты, в которых можно заметить, что метилирование ДНК в промоторе лептина меняется в зависимости от степени ожирения. Так, согласно [32], пациенты с функционально неактивным лептином чаще имеют повышенный ИМТ (более 95-го перцентиля). Исходя из всего вышесказанного, можно рассмотреть взаимосвязь эпигенетической изменчивости лептина, ассоциированной с фенотипом ожирения различной степени выраженности, и вероятность повторного набора веса.

Помимо влияния лептина, следует обратить внимание и на его предшественников. Адипоциты, клетки жировой ткани, проходят несколько этапов развития. Первый этап заключается в том, что происходит преобразование мезенхимальной стромальной клетки в преадипоцит. На втором же этапе совершается превращение преадипоцита в зрелую жировую клетку [33]. Экспрессия гена Pef1 (Dlk1), кодирующего секреторный белок Dlk1 – члена семейства EGF-подобных гомеотических белков – является характерной чертой преадипоцитов. Более поздние исследования продемонстрировали, что предшественниками адипоцитов белой жировой ткани являются клетки, активно экспрессирующие PDGFR $\alpha$  (CD140a). Этот рецептор выступает универсальным маркером всех адипоцитов белого жира. Формирование бурых адипоцитов отличается иным механизмом происхождения. Эти клетки развиваются из предшественников миогенного ряда, включая Myf5-положительные клетки мышечной ткани различных типов. Некоторые авторы выделяют основные регуляторы дифференцировки адипоцитов: действие транскрипционного кофактора PRDM16 [34, 35] и рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) [36].

Продолжая разговор об адипогенезе, следует упомянуть исследование зарубежных коллег о влиянии вышеупомянутого PRDM16 и его PR-домена на эпигенетическую регуляцию миогенных и адипогенных генов во время трансдифференцировки клеток C2C12. В этой работе упоминается, что эктопическое перепрограммирование миогенных и адипогенных генов под воздействием PRDM16 было связано с гиперметилированием некоторых CpG-сайтов в энхансере или промоторе MyoD и миогенина, но на статус метилирования промотора PPAR $\gamma$  это не повлияло. Авторы исследования трансфицировали (ввели **нуклеиновую кислоту в клетки эукариот невирусным методом**) миобласты C2C12 для

стабильной экспрессии PRDM16 и наблюдали за подавлением миогенных генов и активацией адипогенных генов как на стадии пролиферации, так и на стадии дифференцировки. Клетки C2C12, экспрессирующие укороченный PRDM16 без PR-домена, демонстрировали ослабление как адипогенного, так и миогенного потенциала, что подтверждается снижением активности PPAR $\gamma$  и уменьшением отложения триглицеридов, а также подавлением экспрессии генов MyoD, MyHC и MCK по сравнению с клетками C2C12, экспрессирующими интактный PRDM16 [37].

Если точно рассматривать эпигенетический контроль экспрессии PPAR $\gamma$  во время процесса дифференцировки жировых клеток, то можно выделить несколько основных аспектов. Так, например, хроматиновая структура играет важную роль в регуляции активности генов. Во время адипогенеза происходят динамические изменения структуры хроматина, приводящие к открытию регионов, необходимых для инициации транскрипции PPAR $\gamma$  [38].

Эпигенетическая изменчивость на определенных этапах адипогенеза может кардинально поменять направление процесса дифференцировки. Сообщается, что посттрансляционные модификации гистонов, такие как ацетилтрансферазы гистонов (HATs), HDACs, метилтрансферазы гистонов (HMTs) и деметилазы гистонов, играют ключевую роль в формировании процесса адипогенеза [39,40]. Метилирование регуляторных участков генов дифференцировки адипоцитов блокирует их работу, снижая способность организма формировать новые жировые клетки. Напротив, ацетилирование тех же регионов активизирует процесс образования новых адипоцитов. Гистоны – белки, вокруг которых наматывается ДНК – могут подвергаться химическим изменениям благодаря ферментам HATs и HMTs, регулируемым фактором СЕВР- $\beta$ . Эти модификации приводят либо к усилению, либо к ослаблению активности генов, определяющих развитие жировой ткани. Хроматин-моделирующие комплексы типа SWI/SNF меняют пространственную организацию хроматина, облегчая или затрудняя доступ белков – транскрипционных факторов к ДНК, необходимых для синтеза адипогенных генов. Наконец, некодирующие молекулы РНК (такие как miR-143, RP11-142A22.4) стимулируют синтез нужных белков, а другие (например, miR-27, ADNCR) тормозят этот процесс. Подводя итоги, можно сказать, что эпигенетические комплексы, включающие SWI/SNF, HATs и HMTs, отвечают за изменение доступности хроматина и установление соответствующих эпигенетических меток. Эти процессы взаимосвязаны и совместно регулируют временную последовательность активации и поддержания экспрессии PPAR $\gamma$ . Нарушение регуляции указанных процессов способно вызвать серьезные нарушения обмена веществ и приводить к затруднению коррекции МТ [40,41,42,43]. Так, например, известно, что в мышцах людей, страдающих ожирением, наблюдается повышенное метилирование коактиватора 1 альфа PPAR $\gamma$  (PGC1 $\alpha$ ) по сравнению с людьми, имеющими МТ в пределах нормы [44].

Также, помимо этого, есть и множество других метилированных генов в крови и периферических тканях людей с ожирением по сравнению с людьми с нормальным весом.

В частности, рассмотрим фактор некроза опухоли альфа (ген TNF/TNF $\alpha$ ) в крови пациентов с ожирением и без него. Было обнаружено, что в крови людей с ожирением выявляется пониженное метилирование TNF $\alpha$  [45]. В дополнение ко всему вышесказанному, в исследовании участвовали люди с ожирением и сахарным диабетом второго типа (СД2) до и после операции желудочного шунтирования по Ру (RYGB). Результаты показали, что через 2 дня после операции наблюдались значительно сниженные уровни метилирования в промоторах PPARGC1A, IL1B, IL6 и TNF, то есть они становятся похожими на профили метилирования здоровых людей с нормальной МТ. Однако через 12 месяцев после операции уровни метилирования в промоторах PDK4, IL1B, IL6 и TNF, наоборот, были значительно повышены [46].

Упомянуть можно и белок циркадного ритма CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput): BMAL1. Было выявлено, что у лиц с ожирением в мононуклеарных клетках периферической крови метилирование этого белка было выше, чем у людей с нормальной МТ [47].

Продолжая тему анализа метилированных участков у мышей в определённых искусственно созданных средах, можно затронуть [48]: статья посвящена исследованию эпигенетики СД2, которое проводилось путем анализа изменений ДНК-метилирования у мышей и людей. Исследование проводилось на генетически однородных мышах, которым была назначена диета с высоким содержанием жиров. У мышей с таким рационом питания было выявлено значительное количество дифференциально метилированных регионов, многие из которых повторялись в человеческой жировой ткани. Обнаружено, что как у грызунов, находящихся на высококалорийной диете, так и у пациентов с избыточным весом наблюдалось снижение уровня метилирования генов-кандидатов MRTFA (фактор транскрипции, ассоциированный с миокардином), PLEKHO1 (гомология домена плекстрина O1) и TNFAIP8L2 (индуцированный фактор некроза опухолей альфа белок 8-подобный 2). Это сопровождалось повышением активности указанных генов.

Согласно другому исследованию, где также рассматривались изменения в метилировании ДНК у животных, находящихся на диете с ограничением калорий, были выявлены различия в уровнях метилирования генов RYR1, TUBA3C и BDNF в лейкоцитах SWLM. Диета была основана на аналогичном рационе питания у людей, проходящих программы по снижению веса. Стоит отметить, что значимых различий среди участников с нормальной МТ среди данных генов выявлено не было. В рамках предварительного анализа установлено, что профили метилирования ДНК в трех участках указанных генов оказались ближе друг другу именно у субъектов с обычным ИМТ, нежели у страдающих ожирением. Таким образом, полученные данные свидетель-

ствуют о возможной связи степени метилирования в мононуклеарах периферической крови с антропометрическими параметрами организма [49].

Следует также заострить внимание на том, что не только диеты, но и физические упражнения, а также иные меры по снижению веса могут влиять на профили метилирования ДНК [50, 51]. Было проведено исследование, посвященное изучению влияния шестимесячной программы физических упражнений на глобальные изменения паттерна метилирования ДНК в жировой ткани человека. Авторы данной работы рассмотрели влияние физической активности на метилирование ДНК в образцах подкожной жировой ткани, полученных от здоровых мужчин с низким уровнем физической активности перед началом программы и спустя шесть месяцев регулярных тренировок. Было обнаружено, что физические упражнения приводят к изменениям метилирования в конкретных сайтах ДНК, причем многие из этих изменений были связаны с генами, участвующими в метаболизме липидов и развитии СД2. Функциональные эксперименты показали, что подавление экспрессии двух ключевых генов (HDAC4 и NCOR2) увеличивает процесс липогенеза в клетках жировой ткани, подчеркивая важность этих белков в регуляции энергетического баланса организма [51].

Однако большинство вышеуказанных исследований – поперечные, соответственно, эпигенетические изменения регистрировались в тот же момент, что и фенотип ожирения. Отсюда важно указать, что определить, являются ли эпигенетические модификации, такие как метки метилирования ДНК, причиной или следствием ожирения, по-прежнему непросто [52]. Однако, зная перечисленные варианты, в дальнейшем можно регулировать и заранее корректировать риск возникновения повторного увеличения МТ у человека с желанием удержать свой вес.

#### **Заключение.**

Проведённый анализ научной литературы позволил выявить ключевые аспекты влияния эпигенетических факторов на развитие синдрома Йо-Йо («эффекта рикошета»). Например, уровень метилирования гена POMC, особенно в областях VMR, влияет на ИМТ и способность поддерживать потерю веса. Низкое метилирование участков +136bp и +138bp способствует успешному снижению веса, тогда как общее низкое метилирование промотора NPY повышает риск повторного набора веса. Также эпигенетические исследования показывают, что у мышей с ожирением наблюдаются изменения в метилировании и ацетилировании промотора лептина, приводящие к снижению активности гена лептина. Следует отметить, повышенное метилирование кофактора PGC1 $\alpha$  в мышцах у пациентов с ожирением служит примером нарушений, приводящих к метаболическим сбоям и трудностям в снижении массы тела, в дополнение, у людей с ожирением также отмечается снижение уровня метилирования гена TNF $\alpha$ . Другие исследования показали, что у мышей, питающихся жирной пищей, и у людей с лишним весом снижаются уровни метилирования генов MRTFA, PLEKHO1 и TNFAIP8L2, что сопровожда-

ется повышенной активностью этих генов. Другое исследование выявило отличия в метилировании генов RYR1, TUBA3C и BDNF у животных на низкокалорийной диете, причем у людей с нормальным весом подобные изменения отсутствовали.

Большинство исследований фиксируют эпигенетические изменения одновременно с наличием ожирения, что затрудняет определение причинно-следственных связей. Следует и дальше проводить исследования связи эпигенетики, ожирения и эффекта рикошета, так как знание этих вариантов позволяет разрабатывать стратегии профилактики повторного набора веса.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Вклад авторов:** М.А. Макаров: идея, разработка концепции исследования и дизайна статьи, анализ и обобщение данных литературы, редактирование текста рукописи; А.А. Корнеева: написание и редактирование текста рукописи; Р.Р. Каримова: написание и редактирование текста рукописи; А.Р. Садыкова: редактирование текста рукописи, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; Р.Т. Хабибуллина: идея, разработка концепции исследования и дизайна статьи, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; Е.В. Моисеенко: идея, разработка концепции исследования и дизайна статьи, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., [и др.]. Клинические рекомендации «Ожирение» Минздрава России. Версия 2024 года // Вестник репродуктивного здоровья. — 2025. — Т. 4. — №2. — С. 14-30.  
Dedov II, Mokry'sheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Klinicheskiye rekomendatsii «Ozhireniye» Minzdrava Rossii: Versiya 2024 goda [Clinical Guidelines "Obesity" of the Russian Ministry of Health: 2024 Version]. Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya [Bulletin of Reproductive Health]. 2025;4(2): 14-30. (in Russ.) DOI: 10.14341/brh12763
2. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., [и др.]. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // Российский кардиологический журнал. — 2018. — №6. — С.123-130.  
Balanova YuA, Shal'nova SA, Deev AD, et al. Ozhirenie v rossijskoy populyatsii — rasprostranennost' i associatsii s faktorami riska khronicheskix neinfektsionny'x zabolevaniy. [Obesity in the Russian population: prevalence and associations with risk factors for chronic noncommunicable diseases]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2018; 6: 123-130. (in Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. — 299 с.

- O sostoyanii sanitarno-e'pidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2019 godu: Gosudarstvenny'j doklad [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report]. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka [Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing]. 2020; 299 p. (in Russ.)
4. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., [и др.]. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2023. — Т.22. № 8S. — С.80-91.  
Balanova YuA, Drapkina OM, Kucenko VA, et al. Ozhirenie v rossijskoy populyatsii v period pandemii COVID-19 i faktory, s nim associirovanny'e; Danny'e issledovaniya E'SSE-RF3. [Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors; Data from the ESSE-RF3 study]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention] 2023; 22(8S): 80-91. (in Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3793. EDN: SBUNIG
  5. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. Annu Rev Nutr. 2001; 21: 323-41.  
DOI: 10.1146/annurev.nutr.21.1.323
  6. Mehta T, Smith DL Jr, Muhammad J, Casazza K. Impact of weight cycling on risk of morbidity and mortality. Obes Rev. 2014 Nov;15(11):870-81.  
DOI: 10.1111/obr.12222
  7. Brownell KD. The LEARN program for weight control: lifestyle, exercise, attitudes, relationships, nutrition. LEARN Education Center — 7th ed. Dallas, Tex: American Health Pub. Co., Address orders to the LEARN Education Center. 1997; 250 p.
  8. Phuong-Nguyen K, McGee SL, Aston-Mourney K, et al. Post-Obesity Weight Loss, and Their Relationship with Gut Health. Nutrients. 2024; 16 (18): 3170.  
DOI: 10.3390/nu16183170
  9. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. Int J Obes (Lond). 2015;39(8):1188-1196.  
DOI: 10.1038/ijo.2015.59
  10. Самсонова Г.О., Языкова Т.А., Агасаров Л.Г. Психологические аспекты алиментарного ожирения (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2018. — №3. — С. 133-139.  
Samsonova GO, Yazykova TA, Agasarov LG. Psixologicheskie aspekty' alimentarnogo ozhireniya (obzor literatury) [Psychological aspects of alimentary obesity (literature review)]. Vestnik novy'x medicinskix texnologij: E'lektronnoe izdanie [Bulletin of new medical technologies: Electronic publication]. 2018; 3: 133-139. (in Russ.) DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16027
  11. Contreras RE, Schriever SC, Pfluger PT. Physiological and Epigenetic Features of Yoyo Dieting and Weight Control. Front Genet. 2019; 10: 1015.  
DOI: 10.3389/fgene.2019.01015
  12. Елиашевич С.О., Дадаева В.А., Драпкина О.М. Снижение и «удержание» массы тела — известное неравенство в рамках профилактики хронических неинфекционных заболеваний // Профилактическая медицина. — 2022. — №25(3). — С. 85-91.  
Eliashovich SO, Dadaeva VA, Drapkina OM. Snizhenie i «uderzhanie» massy' tela — izvestnoe neravenstvo v ramkax profilaktiki khronicheskix neinfektsionny'x zabolevaniy [Weight loss and weight maintenance are well-known inequalities in the prevention of chronic non-communicable diseases]. Profilakticheskaya medicina [Preventive Medicine]. 2022;25(3): 85-91. (in Russ.) DOI: 10.17116/profmed20222503185
  13. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, et al. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. Am J Clin Nutr. 2001 Nov; 74(5):579-84.  
DOI: 10.1093/ajcn/74.5.579
  14. Weiss EC, Galuska DA, Kettel Khan, et al. Weight regain in U.S. adults who experienced substantial weight loss, 1999-2002. Am J Prev Med. 2007 Jul; 33(1):34-40.  
DOI: 10.1016/j.amepre.2007.02.040
  15. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. Am J Clin Nutr. 2005 Jul; 82(1 Suppl): 222-25.  
DOI: 10.1093/ajcn/82.1.222S
  16. Bond DS, Phelan S, Leahey TM, et al. Weight-loss maintenance in successful weight losers: surgical vs non-surgical methods. Int J Obes (Lond). 2009 Jan; 33(1):173-80.

DOI: 10.1038/ijo.2008.256

17. Садыкова А.Р., Сафиуллина К.Р., Нуриахметова К.Р., [и др.]. Роль эпигенетических факторов в развитии и диагностике ишемической болезни сердца // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – № 16. – С. 123-129.  
Sadykova AR, Safiullina KR, Nuriyaxmetova KR, et al. Role of epigenetic factors in the development and diagnosis of coronary heart disease. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [Bulletin of Modern Clinical Medicine]. 2023; 16:123-129. (in Russ.)  
DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).123-129
18. Seki Y, Williams L, Vuguin PM, et al. Minireview: epigenetic programming of diabetes and obesity: animal models. Endocrinology. 2012 Mar; 153(3):1031-8.  
DOI: 10.1210/en.2011-1805
19. Egger G, Liang G, Aparicio A, et al. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. Nature. 2004 May 27; 429(6990):457-63.  
DOI: 10.1038/nature02625
20. Dalgaard K, Landgraf K, Heyne S, et al. Trim28 Haploinsufficiency Triggers Bi-stable Epigenetic Obesity Cell. 2016 Jan; 164(3):353-64.  
DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.025
21. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Nov; 105(44):17046-9.  
DOI: 10.1073/pnas.0806560105
22. Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, et al. Cohort Profile: The Dutch Hunger Winter families study. Int J Epidemiol. 2007 Dec; 36(6):1196-204.  
DOI: 10.1093/ije/dym126
23. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105(44):17046-49.  
DOI: 10.1073/pnas.0806560105
24. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. Lancet. 1998 Jan 17; 351(9097):173-7.  
DOI: 10.1016/S0140-6736(97)07244-9
25. Millington GW. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. Nutr Metab (Lond). 2007 Sep 1; 4:18.  
DOI: 10.1186/1743-7075-4-18
26. Kühnen P, Handke D, Waterland RA, et al. Interindividual Variation in DNA Methylation at a Putative POMC Metastable Epiallele Is Associated with Obesity. Cell Metab. 2016 Sep; 24(3):502-509.  
DOI: 10.1016/j.cmet.2016.08.001
27. Crujeiras AB, Campion J, Díaz-Lagares A, et al. Association of weight regain with specific methylation levels in the NPY and POMC promoters in leukocytes of obese men: a translational study. Regul Pept. 2013 Sep; 186: 1-6.  
DOI: 10.1016/j.regpep.2013.06.012
28. Frago LM, Baquedano E, Argente J, et al. Neuroprotective actions of ghrelin and growth hormone secretagogues. Front Mol Neurosci. 2011 Sep 28; 4: 23.  
DOI: 10.3389/fnmol.2011.00023
29. Farooqi IS, O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 Oct; 4(10):569-77.  
DOI: 10.1038/ncpendmet0966
30. Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrère B. Regulation of leptin production in humans. J Nutr. 2000 Dec; 130(12):3127-31.  
DOI: 10.1093/jn/130.12.3127S
31. Shen W, Wang C, Xia L, et al. Epigenetic modification of the leptin promoter in diet-induced obese mice and the effects of N-3 polyunsaturated fatty acids. Sci Rep. 2014 Jun; 4: 5282.  
DOI: 10.1038/srep05282
32. Löffler G, Hauner H. Adipose tissue development: the role of precursor cells and adipogenic factors. Part II: The regulation of the adipogenic conversion by hormones and serum factors. Klin Wochenschr. 1987 Sep 1; 65(17): 812-7.  
DOI: 10.1007/BF01727475
33. Berry R, Rodeheffer MS. Characterization of the adipocyte cellular lineage in vivo. Nat Cell Biol. 2013 Mar; 15(3): 302-8.  
DOI: 10.1038/ncb2696
34. Seale P, Bjork B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. Nature. 2008 Aug; 454 (7207): 961-7.  
DOI: 10.1038/nature07182
35. Seale P, Conroe HM, Estall J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. J Clin Invest. 2011; 121(1):96-105.  
DOI: 10.1172/JCI44271
36. Rosen ED, Hsu C-H, Wang X, et al. C/EBPalpha induces adipogenesis through PPARgamma: a unified pathway. Genes Dev. 2002 Jan; 16(1):22-6.  
DOI: 10.1101/gad.948702
37. Li X, Wang J, Jiang Z, et al. Role of PRDM16 and its PR domain in the epigenetic regulation of myogenic and adipogenic genes during transdifferentiation of C2C12 cells. Gene. 2015; 570(2):191-8.  
DOI: 10.1016/j.gene.2015.06.017
38. Lee JE, Ge K. Transcriptional and epigenetic regulation of PPARγ expression during adipogenesis. Cell Biosci. 2014 May; 4:29.  
DOI: 10.1186/2045-3701-4-29
39. Lee JE, Wang C, Xu S, et al. H3K4 mono- and di-methyltransferase MLL4 is required for enhancer activation during cell differentiation. Elife. 2013 Dec; 2:e01503.  
DOI: 10.7554/eLife.01503
40. Lizcano F, Romero C, Vargas D. Regulation of adipogenesis by nuclear receptor PPARγ is modulated by the histone demethylase JMJD2C. Genet Mol Biol. 2011; 34(1):19-24.  
DOI: 10.1590/S1415-47572010005000105
41. Okuno Y, Ohtake F, Igarashi K, et al. Epigenetic regulation of adipogenesis by PHF2 histone demethylase. Diabetes. 2013; 62(5):1426-34.  
DOI: 10.2337/db12-0628
42. Salma N, Xiao H, Mueller E, et al. Temporal recruitment of transcription factors and SWI/SNF chromatin-remodeling enzymes during adipogenic induction of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma nuclear hormone receptor. Mol Cell Biol. 2004; 24(11):4651-63.  
DOI: 10.1128/mcb.24.11.4651-4663.2004
43. Sakamoto H, Kogo Y, Ohgane J, et al. Sequential changes in genome-wide DNA methylation status during adipocyte differentiation. Biochem Biophys Res Commun. 2008 Feb 8; 366(2):360-6.  
DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.11.137
44. Barres R, Kirchner H, Rasmussen M, et al. Weight loss after gastric bypass surgery in human obesity remodels promoter methylation. Cell Rep. 2013 Apr; 3(4):1020-7.  
DOI: 10.1016/j.celrep.2013.03.018
45. Hermsdorff HH, Mansego ML, Campión J, et al. TNF-alpha promoter methylation in peripheral white blood cells: relationship with circulating TNFα, truncal fat and n-6 PUFA intake in young women. Cytokine. 2013 Oct; 64(1):265-71.  
DOI: 10.1016/j.cyto.2013.05.028
46. Sala P, de Miranda Torrinhas RSM, Fonseca DC, et al. Tissue-specific methylation profile in obese patients with type 2 diabetes before and after Roux-en-Y gastric bypass. Diabetol Metab Syndr. 2017 Feb; 9: 15.  
DOI: 10.1186/s13098-017-0214-4
47. Milagro FI, Gómez-Abellán P, Campión J, et al. CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake. Chronobiol Int. 2012 Nov; 29(9): 1180-94.  
DOI: 10.3109/07420528.2012.719967
48. Multhaup ML, Seldin MM, Jaffe AE, et al. Mouse-human experimental epigenetic analysis unmasks dietary targets and genetic liability for diabetic phenotypes. Cell Metab. 2015 Jan; 21(1):138-49.  
DOI: 10.1016/j.cmet.2014.12.014
49. Huang YT, Maccani JZJ, Hawley NL, et al. Epigenetic patterns in successful weight loss maintainers: a pilot study. Int J Obes (Lond). 2015; 39 (5): 865-868.  
DOI: 10.1038/ijo.2014.213
50. Milagro FI, Campión J, Cordero P, et al. A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss. FASEB J. 2011 Apr; 25(4):1378-89.  
DOI: 10.1096/fj.10-170365
51. Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. PLoS Genet. 2013 Jun; 9(6):e1003572.  
DOI: 10.1371/journal.pgen.1003572
52. van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, et al. Epigenetics and human obesity. Int J Obes (Lond). 2015 Jan; 39(1):85-97.  
DOI: 10.1038/ijo.2014.34

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ**, ORCID: 0000-0002-4014-4098; канд. мед. наук, доцент,  
e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru ;

доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней  
имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский  
государственный медицинский университет» Минздрава  
России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49,  
тел.: +7 (843) 236-93-03.

**КОРНЕЕВА АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА**, ORCID: 0009-0005-0369-8031, e-mail: anastasiachozadespotia@yandex.ru ;

Студентка VI курса ФГБОУ ВО «Казанский государственный  
медицинский университет» Минздрава России, Россия,  
420012, Казань, ул. Бултерова, 49.

**КАРИМОВА РУМИЯ РУСТАМОВНА**, ORCID: 0009-0006-7727-2778; e-mail: karimova.rumiya.013@mail.ru ;

студентка VI курса ФГБОУ ВО «Казанский государственный  
медицинский университет» Минздрава России, Россия,  
420012, Казань, ул. Бултерова, 49.

**САДЫКОВА АИДА РИФГАТОВНА**, ORCID: 0000-0001-8324-2424, канд. мед. наук, доцент, e-mail: aidasad@mail.ru ;

доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней  
имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский  
государственный медицинский университет» Минздрава  
России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49,  
тел.: +7 (843) 236-93-03; врач отделения ультразвуковой  
диагностики ГАУЗ «Городская клиническая больница №7»  
г. Казани, 420132, Россия, Казань, ул. Чуйкова, 54.

**ХАБИБУЛЛИНА РАМЗИЯ ТАЛГАТОВНА**, ORCID: 0009-0002-4037-603X, e-mail: ramt69@mail.ru ;

заместитель главного врача по медицинской части  
ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», Россия,  
420127, Казань, ул. Максимова, 34/24.

**МОИСЕЕНКО ЕЛЕНА ВАСИЛЬЕВНА**, ORCID: 0009-0006-8917-6775, e-mail: Lenander1@mail.ru ;

врач-терапевт терапевтического отделения ГАУЗ  
«Городская клиническая больница №11», Россия, 420127,  
Казань, ул. Максимова, 34/24.

## ABOUT THE AUTHORS:

**MAXIM A. MAKAROV**, ORCID: 0000-0002-4014-4098,  
Cand. sc. med., Associate Professor,  
e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru ;

Associate Professor, Department of Internal Diseases  
Propaedeutics, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str.,  
420012 Kazan, Russia. (Corresponding Author).

**ANASTASIA A. KORNEEVA**, ORCID: 0009-0005-0369-8031,  
e-mail: anastasiachozadespotia@yandex.ru ;

Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str.,  
420012 Kazan, Russia.

**RUMIYA R. KARIMOVA**, ORCID: 0009-0006-7727-2778;  
e-mail: karimova.rumiya.013@mail.ru ;

Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str.,  
420012 Kazan, Russia.

**AIDA R. SADYKOVA**, ORCID: 0000-0001-8324-2424,  
PhD, Associate Professor, e-mail: aidasad@mail.ru ;

Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal  
Diseases named after Prof. S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical  
University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Sonographer,  
City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuykov str., 420132 Kazan, Russia.

**RAMZIYA T. KHABIBULLINA**, ORCID: 0009-0002-4037-603X,  
e-mail: ramt69@mail.ru ;

Deputy Chief Physician for Treatment, City Clinical Hospital No. 11,  
34/24 Maximov str., 420127 Kazan, Russia.

**ELENA V. MOISEENKO**, ORCID: 0009-0006-8917-6775,  
e-mail: Lenander1@mail.ru ;

General Practitioner at the Therapeutic Department, City Clinical  
Hospital No. 11, 34/24 Maximov str., 420127 Kazan, Russia.