

Эпигенетика в неврологии нейродегенеративных заболеваний. Терапевтический потенциал факторов Яманаки

Э.Т. Гусейнов

Адрес для переписки: Эльдар Таризлович Гусейнов, eldarta@outlook.com

Для цитирования: Гусейнов Э.Т. Эпигенетика в неврологии нейродегенеративных заболеваний. Терапевтический потенциал факторов Яманаки. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 94–99.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-94-99

Нейродегенеративные заболевания связаны с глубокой эпигенетической дисрегуляцией, нарушающей экспрессию генов, критически важных для функционирования нейронов. На основании анализа современных данных литературы установлено, что ключевым патогенетическим звеном является эпигенетическая блокада, опосредованная гиперэкспрессией HDAC2. Перспективными направлениями терапии являются контролируемое репрограммирование факторами Яманаки и метаболическая модуляция бета-гидроксibuтиратом.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, эпигенетика, терапевтический потенциал факторов Яманаки

Введение

Нейродегенеративные заболевания представляют собой обширную гетерогенную группу патологических состояний нервной системы, которую отличает прогрессирующая и необратимая потеря специфических популяций нейронов, приводящая к клиническому дефициту соответствующих неврологических функций. Процесс дегенерации, нередко ассоциированный с накоплением аномальных белковых агрегатов в клетках головного и спинного мозга, лежит в основе инвалидизирующих расстройств, например болезней Альцгеймера и Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, хореи Гентингтона. Эпигенетика изучает наследуемые модификации в экспрессии генов, не затрагивающие последовательность ДНК, и регуляторные элементы генома. Развитие нейродегенеративных болезней зависит от эпигенетической регуляции. Знание данных механизмов позволяет разработать потенциальные методы лечения нейродегенеративных заболеваний.

Цель – обобщить данные научной литературы за последние пять лет, касающиеся эпигенетики нейродегенеративных заболеваний, и рассмотреть варианты потенциальной терапии.

Эпигенетические факторы развития нейродегенеративных заболеваний

Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется накоплением бета-амилоидных пептидов в виде внеклеточных бляшек и формированием внутриклеточных нейрофибриллярных клубков из гиперфосфорилированного тау-белка, что сопровождается синаптической дисфункцией, гибелью нейронов и кортикальной атрофией. Наряду с известными генетическими факторами риска (например, аллель APOE ε4 [1]), все больше данных указывает на важную роль эпигенетических механизмов, таких как метилирование ДНК, модификация гистонов, РНК-опосредованные механизмы регуляции.



Метилирование ДНК

Как показывают результаты исследований, БА свойственна значительная дисрегуляция метилирования ДНК. Преимущественно наблюдается гипометилирование (недостаточное метилирование) ДНК в гиппокампе и коре головного мозга [2–4]. Ряд авторов указывают на увеличение экспрессии других генов при сниженном метилировании ДНК. Так, ген APP кодирует белок-предшественник бета-амилоида. Ген APP кодирует белок-предшественник бета-амилоида. Ген APP заглушается метилированием своей промоторной области, однако в процессе старения этот ген деметилируется, способствуя собственной экспрессии и, как следствие, накоплению бета-амилоида в мозге [5–8].

Модификация гистонов

Посттрансляционные модификации, происходящие на гистоновых белках (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитинирование), регулируют структуру хроматина и паттерны экспрессии генов [9, 10].

Инвазия некодирующей РНК

Существует две группы некодирующих молекул РНК: микроРНК и длинные некодирующие РНК. Последние регулируют экспрессию генов в нервной системе и активно участвуют в нейродегенеративных процессах [11]. МикроРНК функционируют как короткие молекулы РНК, связываясь с комплементарными участками на целевых матричных РНК (мРНК), что приводит к деградации или подавлению трансляции этих молекул [12, 13].

Формирование эпигенетической блокады

Данные механизмы эпигенетической перестройки формируют устойчивые изменения в больших клетках, препятствуя активации генов, связанных с плюрипотентностью клетки. Таким образом, клетка становится сенесцентной. В аспекте центральной нервной системы подобные изменения приводят к снижению когнитивных способностей, поскольку долговременные формы памяти и доступ к ним требуют стабильных изменений экспрессии генов [14], которые частично регулируются эпигенетическими процессами. Среди эпигенетических модификаций,

выявленных в нервной системе, ацетилирование гистонов в большей степени связано с обучением и памятью [15].

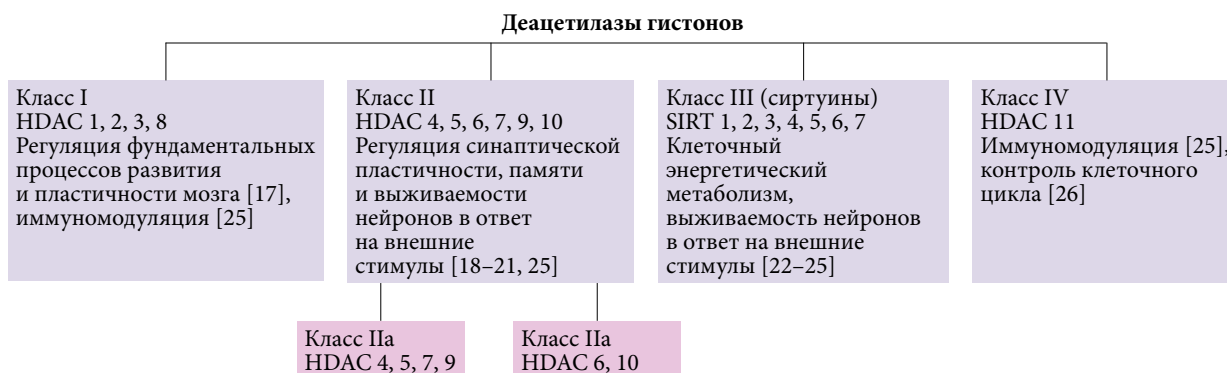
Семейство гистоновых деацетилаз и их влияние на нервную систему

Семейство гистоновых деацетилаз (histone deacetylases, HDAC) представляет собой группу ферментов, критически важных для эпигенетической регуляции работы генома (рисунок) [16–26]. Их основная функция заключается в удалении ацетильных групп с остатков лизина в гистоновых белках, что приводит к конденсации хроматина и репрессии транскрипции [27, 28]. Нарушение баланса ацетилирования гистоновых и негистоновых белков лежит в основе патогенеза нейродегенеративных заболеваний [29–32].

HDAC-мишени при нейродегенеративных заболеваниях

Факторы Яманаки – набор транскрипционных факторов (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc, далее – OSKM), способных перепрограммировать зрелые соматические клетки в состоянии плюрипотентности [33], то есть возвращать их в эмбриональное, недифференцированное состояние. Изначально технология, за разработку которой в 2012 г. Синья Яманака и Джон Гердон получили Нобелевскую премию, использовалась для получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Однако последние исследования показали, что кратковременное и контролируемое воздействие этих факторов может привести не к полной передифференцировке клетки, а к ее эпигенетическому омоложению, при котором все накопленные факторы экспрессии генов, формирующие предыдущие эпигенетические блокады, стираются [34].

Связь между OSKM и HDAC до конца не установлена. Тем не менее на данный момент достоверно известно, что SIRT1 (silent information regulator 1), деацетилаза гистонов III класса, регулирует и модулирует активность Oct4 и Sox2 [35]. Дальнейший поиск общих молекулярных механизмов регуляции может быть обусловлен общими мишенями нейрогенеза [35, 36], а также влиянием на эпигенетические



Ориентировочная схема семейства деацетилаз гистонов и их физиологические роли

Эффекты интермиттирующей индукции OSKM

Нейродегенеративное заболевание	Нейропротективные деацетилазы	Нейротоксичные деацетилазы
Болезнь Альцгеймера	SIRT1 повышает уровень BDNF [22, 32]. SIRT6: ингибирование приводит к гиперфосфорилированию тау-белка [32]	HDAC2 – негативный регулятор памяти [39]. HDAC3 – негативный регулятор памяти [40, 41]
Болезнь Паркинсона	SIRT3 защищает дофаминергические нейроны [32]. SIRT5 в моделях болезни Паркинсона, индуцированных МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин), проявляет защитную роль [42]	SIRT2: ингибирование снижает токсичность альфа-синуклеина [43]. HDAC11: активация иммунного ответа посредством интерлейкина 10 способствует нейродегенерации [44]
Хорея Гентингтона	HDAC6 участвует в элиминации гентингина [45]	HDAC3 способствует увеличению CAG-триплетных повторов [46]. SIRT2 способствует накоплению гентингина [47]
Боковой амиотрофический склероз	HDAC4 защищает от денервации и мышечной атрофии [48]. HDAC6: длительное ингибирование нарушает очистку клеток от агрегированных белков [49]	HDAC6: ингибирование улучшает аксональный транспорт [33]

часы, напрямую контролируемые деацетилазами, в частности сиртуинами [37].

Способность OSKM обращать вспять некоторые особенности старения тканей млекопитающих продемонстрирована методом эпигенетического программирования на 5XFAD-трансгенных мышях, склонных к накоплению бета-амилоида (модель болезни Альцгеймера у людей). В исследовании интермиттирующая индукция OSKM у мышей 5XFAD снижала эпигенетический возраст клеток зубчатой извилины гиппокампа [38]. Транзитная экспрессия OSKM в эмбриональном мозге привела к резкому увеличению пролиферации нейрональных предшественников (Pax6+, Sox2+), что в итоге вызвало увеличение неокортекса за счет роста числа нейронов и глиальных клеток. У трансгенных мышей эпигенетическое репрограммирование привело к уменьшению бета-амилоидных бляшек в гиппокампе. При этом экспрессия гена PSEN1 (ген, кодирующий пресенилин 1) не изменилась (таблица) [22, 32, 33, 39–49]. Таким образом, факторы Яманаки катализировали существующие механизмы элиминации бета-амилоида. Протеомный анализ показал, что индукция OSKM у мышей 5XFAD нормализовала патологические изменения в белках, связанных с клеточным метаболизмом.

Проблема онкогенности классических факторов Яманаки

Метод интермиттирующей индукции OSKM основан на результатах предыдущих экспериментов,

показавших, что постоянная экспрессия факторов Яманаки приводит к формированию тератом [50–53]. Онкогенность прежде всего обусловлена их фундаментальной ролью в нарушении контроля клеточного роста и дифференцировки. Два фактора, c-Myc и Klf4, являются установленными онкогенами, а все четыре фактора активны в различных типах рака [52, 53]. Общий биологический принцип возникновения новообразований базируется на экспрессии и неконтролируемом делении плюрипотентных клеток. Сигнальные пути, например Wnt/бета-катенин, регулируемые OSKM, участвуют как в поддержании плюрипотентности, так и в формировании раковых клеток [53, 54].

Помимо интермиттирующей индукции разработан модифицированный вариант «коктейля Яманаки», в котором отсутствует главный онкоген – c-Myc. Данная модификация совмещает три классических фактора Яманаки и TERT-ген, кодирующий теломеразную обратную транскриптазу [55].

Потенциал к нейрогенерации и новый молекулярный каскад экспрессии продемонстрированы на примере регенерации зрительного нерва декоративной рыбки Данио-рерио [56]. Ключевым моментом работы является демонстрация быстрой и последовательной активации каскада, включающего HSF1 (heat shock factor protein 1) и OSKM, в сетчатке Данио-рерио после повреждения зрительного нерва. Показано, что экспрессия мРНК HSF1 является наиболее ранним откликом и значительно возрастает через 30 минут после травмы, достигая пика



к шести часам и оставаясь повышенной в течение 24 часов. Иммуногистохимический анализ подтвердил, что белок HSF1 присутствует во всех ядерных слоях сетчатки. За активацией HSF1 следует быстрая индукция генов трех факторов Яманаки – Klf4, Oct4 и Sox2. Экспрессия их мРНК достоверно увеличивается в течение 1–3 часов после повреждения зрительного нерва. При этом отмечаются различия в кинетике и локализации: Klf4 активируется быстрее и транзиторно. В то же время Sox2 демонстрирует более длительную экспрессию, распространяясь из ганглионарного слоя на все ядерные слои сетчатки.

Влияние кетоновых тел на нейродегенерацию

Во время голодания или ограничения углеводов печень катаболизирует мобилизованный жир из жировой ткани в кетоновые тела, которые попадают в кровоток, достигают мозга и поддерживают его биоэнергетику. Однако механическое влияние кетоновых тел выходит за рамки генерации аденозинтрифосфата. Бета-гидроксибутират, основное кетоновое тело по концентрации в крови, повышает митохондриальное дыхание и снижает фосфорилирование Akt в сигнальном пути PI3K – Akt – mTOR в нейронах (первичные нейроны крысы и клеточная линия SH-SY5Y), но не в астроцитах. В астроцитах бета-гидроксибутират, напротив, ремоделирует биоэнергетику, увеличивая максимальную дыхательную способность [57]. Бета-гидроксибутират специфически повышает экспрессию ключевых факторов репрограммирования Яманаки в нейрональных клетках (линия SH-SY5Y), но не в астроцитах. В клетках SH-SY5Y хроническое воздействие бета-гидроксибутирата достоверно увеличивает уровень мРНК Oct4. Индукция OSKM в данном контексте не направлена на приобретение плюрипотентности, это их классическая функция. Повышенная экспрессия OSKM ассоциируется с вхождением клетки в состояние обратимого покоя. Это состояние характеризуется замедлением клеточного цикла (показано на клетках SH-SY5Y через накопление

в фазе G0–G1), снижением общей метаболической активности и подавлением пролиферативного сигнального пути PI3K – Akt – mTOR.

Заключение

Эпигенетические механизмы возникновения нейродегенеративных заболеваний сложны и до конца не изучены. На данный момент на эпигенетической карте биологических реакций много белых пятен. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оценку роли факторов Яманаки в различных каскадах экспрессии, связи с другими эпигенетическими механизмами регуляции. Терапия OSKM обладает огромным потенциалом, поскольку использует механизмы саморегуляции макроорганизма. Необходима экспериментальная оценка потенциальной комбинированной эпигенетической терапии OSKM и ингибиторами деацетилаз гистонов. Перспективным направлением считается также метаболическая эпигенетика. Такие соединения, как бета-гидроксибутират, выступают в роли эндогенных ингибиторов HDAC, что объясняет нейропротекторный потенциал кетоновой диеты.

Несмотря на значительный прогресс, остаются ключевые проблемы – обеспечение селективности и специфичности эпигенетических препаратов и достижение долговременного и контролируемого эффекта без побочных последствий. Будущие исследования должны быть направлены на создание методов комбинированной терапии, интегрирующих эпигенетическую модуляцию с традиционными подходами, а также на разработку персонализированных схем лечения на основе эпигенетических биомаркеров.

Таким образом, эпигенетика не только углубляет наше понимание фундаментальных основ нейродегенерации, но и открывает путь к разработке принципиально новых, патогенетически обоснованных и потенциально обратимых методов лечения, которые позволят решить одну из самых серьезных проблем современной медицины. *

Литература

1. Paradelo R.S., Justo A.F.O., Paes V.R., et al. Association between APOE-ε4 allele and cognitive function is mediated by Alzheimer's disease pathology: a population-based autopsy study in an admixed sample. *Acta Neuropathol. Commun.* 2023; 11 (1): 205.
2. Chouliaras L., Mastroeni D., Delvaux E., et al. Consistent decrease in global DNA methylation and hydroxymethylation in the hippocampus of Alzheimer's disease patients. *Neurobiol. Aging.* 2013; 34 (9): 2091–2099.
3. Condliffe D., Wong A., Troakes C., et al. Cross-region reduction in 5-hydroxymethylcytosine in Alzheimer's disease brain. *Neurobiol. Aging.* 2014; 35 (8): 1850–1854.
4. Mastroeni D., Grover A., Delvaux E., et al. Epigenetic changes in Alzheimer's disease: decrements in DNA methylation. *Neurobiol. Aging.* 2010; 31 (12): 2025–2037.
5. Tohgi H., Utsugisawa K., Nagane Y., et al. Reduction with age in methylcytosine in the promoter region -224 approximately -101 of the amyloid precursor protein gene in autopsy human cortex. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1999; 70 (2): 288–292.
6. Hou Y., Chen H., He Q., et al. Changes in methylation patterns of multiple genes from peripheral blood leucocytes of Alzheimer's disease patients. *Acta Neuropsychiatr.* 2013; 25 (2): 66–76.

7. Iwata A., Nagata K., Hatsuta H., et al. Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation. *Hum. Mol. Genet.* 2014; 23 (3): 648–656.
8. West R.L., Lee J.M., Maroun L.E. Hypomethylation of the amyloid precursor protein gene in the brain of an Alzheimer's disease patient. *J. Mol. Neurosci.* 1995; 6 (2): 141–146.
9. Lennartsson A., Ekwall K. Histone modification patterns and epigenetic codes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1790 (9): 863–868.
10. Delcuve G.P., Rastegar M., Davie J.R. Epigenetic control. *J. Cell. Physiol.* 2009; 219 (2): 243–250.
11. Quan Z., Zheng D., Qing H. Regulatory roles of long non-coding RNAs in the central nervous system and associated neurodegenerative diseases. *Front. Cell. Neurosci.* 2017; 11: 175.
12. Eichhorn S.W., Guo H., McGeary S.E., et al. mRNA destabilization is the dominant effect of mammalian microRNAs by the time substantial repression ensues. *Mol. Cell.* 2014; 56 (1): 104–115.
13. Huntzinger E., Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. *Nat. Rev. Genet.* 2011; 12 (2): 99–110.
14. Kandel E.R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science.* 2001; 294 (5544): 1030–1038.
15. Swank M.W., Sweatt J.D. Increased histone acetyltransferase and lysine acetyltransferase activity and biphasic activation of the ERK/RSK cascade in insular cortex during novel taste learning. *J. Neurosci.* 2001; 21 (10): 3383–3391.
16. Seto E., Yoshida M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 6 (4): a018713.
17. De Ruijter A.J., van Gennip A.H., Caron H.N., et al. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem. J.* 2003; 370 (Pt. 3): 737–749.
18. Chawla S., Vanhoutte P., Arnold F.J., et al. Neuronal activity-dependent nucleocytoplasmic shuttling of HDAC4 and HDAC5. *J. Neurochem.* 2003; 85 (1): 151–159.
19. Takase K., Oda S., Kuroda M., Funato H. Monoaminergic and neuropeptidergic neurons have distinct expression profiles of histone deacetylases. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e58473.
20. Korzus E., Rosenfeld M.G., Mayford M. CBP histone acetyltransferase activity is a critical component of memory consolidation. *Neuron.* 2004; 42 (6): 961–972.
21. Kim M.S., Akhtar M.W., Adachi M., et al. An essential role for histone deacetylase 4 in synaptic plasticity and memory formation. *J. Neurosci.* 2012; 32 (32): 10879–10886.
22. Jeong H., Cohen D.E., Cui L., et al. Sirt1 mediates neuroprotection from mutant huntingtin by activation of the TORC1 and CREB transcriptional pathway. *Nat. Med.* 2011; 18 (1): 159–165.
23. Zhang J., Xiang H., Liu J., et al. Mitochondrial Sirtuin 3: new emerging biological function and therapeutic target. *Theranostics.* 2020; 10 (18): 8315–8342.
24. Vernucci E., Tomino C., Molinari F., et al. Mitophagy and oxidative stress in cancer and aging: focus on sirtuins and nanomaterials. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 6387357.
25. Licciardi P.V., Karagiannis T.C. Regulation of immune responses by histone deacetylase inhibitors. *ISRN Hematol.* 2012; 2012: 690901.
26. Gao L., Cueto M.A., Asselbergs F., Atadja P. Cloning and functional characterization of HDAC11, a novel member of the human histone deacetylase family. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (28): 25748–25755.
27. Bannister A.J., Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell. Res.* 2011; 21 (3): 381–395.
28. Parbin S., Kar S., Shilpi A., et al. Histone deacetylases: a saga of perturbed acetylation homeostasis in cancer. *J. Histochem. Cytochem.* 2014; 62 (1): 11–33.
29. Gräff J., Rei D., Guan J.S., et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain. *Nature.* 2012; 483 (7388): 222–226.
30. Xu K., Dai X.L., Huang H.C., Jiang Z.F. Targeting HDACs: a promising therapy for Alzheimer's disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2011; 2011: 143269.
31. Thomas E.A., D'Mello S.R. Complex neuroprotective and neurotoxic effects of histone deacetylases. *J. Neurochem.* 2018; 145 (2): 96–110.
32. Outeiro T.F., Marques O., Kazantsev A. Therapeutic role of sirtuins in neurodegenerative disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1782 (6): 363–369.
33. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126 (4): 663–676.
34. Simpson D.J., Olova N.N., Chandra T. Cellular reprogramming and epigenetic rejuvenation. *Clin. Epigenetics.* 2021; 13 (1): 170.
35. Mishra P., Mittal A.K., Kalonia H., et al. SIRT1 promotes neuronal fortification in neurodegenerative diseases through attenuation of pathological hallmarks and enhancement of cellular lifespan. *Curr. Neuropharmacol.* 2021; 19 (7): 1019–1037.
36. Cho Y., Cavalli V. HDAC signaling in neuronal development and axon regeneration. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014; 27: 118–126.

37. Yang S.G., Wang X.W., Qian C., Zhou F.Q. Reprogramming neurons for regeneration: the fountain of youth. *Prog. Neurobiol.* 2022; 214: 102284.
38. Shen Y.R., Zaballa S., Bech X., et al. Expansion of the neocortex and protection from neurodegeneration by in vivo transient reprogramming. *Cell Stem Cell.* 2024; 31 (12): 1741–1759.e8.
39. Guan J.S., Haggarty S.J., Giacometti E., et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature.* 2009; 459 (7243): 55–60.
40. McQuown S.C., Barrett R.M., Matheos D.P., et al. HDAC3 is a critical negative regulator of long-term memory formation. *J. Neurosci.* 2011; 31 (2): 764–774.
41. Bardai F.H., D'Mello S.R. Selective toxicity by HDAC3 in neurons: regulation by Akt and GSK3beta. *J. Neurosci.* 2011; 31 (5): 1746–1751.
42. Liu L., Peritore C., Ginsberg J., et al. Protective role of SIRT5 against motor deficit and dopaminergic degeneration in MPTP-induced mice model of Parkinson's disease. *Behav. Brain Res.* 2015; 281: 215–221.
43. Singh A.P., Nigam L., Yadav Y., et al. Design and in vitro analysis of SIRT2 inhibitor targeting Parkinson's disease. *Mol. Divers.* 2021; 25 (4): 2261–2270.
44. He L., Chen Y., Lin S., et al. Regulation of Hsa-miR-4639-5p expression and its potential role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Aging Cell.* 2023; 22 (6): e13840.
45. Iwata A., Riley B.E., Johnston J.A., Kopito R.R. HDAC6 and microtubules are required for autophagic degradation of aggregated huntingtin. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (48): 40282–40292.
46. Suelves N., Kirkham-McCarthy L., Lahue R.S., Ginés S. A selective inhibitor of histone deacetylase 3 prevents cognitive deficits and suppresses striatal CAG repeat expansions in Huntington's disease mice. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 6082.
47. Manjula R., Anuja K., Alcain F.J. SIRT1 and SIRT2 activity control in neurodegenerative diseases. *Front. Pharmacol.* 2021; 11: 585821.
48. Pigna E., Simonazzi E., Sanna K., et al. Histone deacetylase 4 protects from denervation and skeletal muscle atrophy in a murine model of amyotrophic lateral sclerosis. *EBioMedicine.* 2019; 40: 717–732.
49. Guo W., Naujock M., Fumagalli L., et al. HDAC6 inhibition reverses axonal transport defects in motor neurons derived from FUS-ALS patients. *Nat. Commun.* 2017; 8 (1): 861.
50. Abad M., Mosteiro L., Pantoja C., et al. Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features. *Nature.* 2013; 502 (7471): 340–345.
51. Ocampo A., Reddy P., Martinez-Redondo P., et al. In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming. *Cell.* 2016; 167 (7): 1719–1733.e12.
52. Aguirre M., Escobar M., Forero Amézquita S., et al. Application of the Yamanaka transcription factors Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc from the laboratory to the clinic. *Genes (Basel).* 2023; 14 (9): 1697.
53. Klimczak M. Oncogenesis and induced pluripotency – commonalities of signalling pathways. *Contemp. Oncol. (Pozn.).* 2015; 19 (1A): A16–A21.
54. Liu X., Huang J., Chen T., et al. Yamanaka factors critically regulate the developmental signaling network in mouse embryonic stem cells. *Cell Res.* 2008; 18 (12): 1177–1189.
55. Jiang M., Xu Q., Wu Z. Optimized Yamanaka factors combined with TERT gene therapy for enhanced anti-aging effects. *Genes Dis.* 2025; 13 (2): 101669.
56. Sugitani K., Mokuya T., Homma S., et al. Specific activation of Yamanaka factors via HSF1 signaling in the early stage of zebrafish optic nerve regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (4): 3253.
57. Koppel S.J., Wilkins H.M., Weidling I.W., et al. β -hydroxybutyrate preferentially enhances neuron over astrocyte respiration while signaling cellular quiescence. *Mitochondrion.* 2023; 68: 125–137.

Epigenetics in Neurology of Neurodegenerative Diseases. Therapeutic Potential of Yamanaka Factors

E.T. Guseynov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Eldar T. Guseynov, eldartar@outlook.com

Neurodegenerative diseases are associated with profound epigenetic dysregulation that disrupts the expression of genes critical to the functioning of neurons. Based on the analysis of modern literature data, it has been established that epigenetic blockade mediated by HDAC2 overexpression is a key pathogenetic link. Controlled reprogramming by Yamanaka factors and metabolic modulation with beta-hydroxybutyrate are promising areas of therapy.

Keywords: neurodegenerative diseases, epigenetics, therapeutic potential of Yamanaka factors