



DOI <https://doi.org/10.32782/spmed.2025.2.47>

Епігенетичні модифікації як механізм реалізації оздоровчого ефекту фізичних вправ

УДК 575.162 + 575.167

С.Б. Дроздовська, В.М. Ільїн

Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна

Резюме. Метою статті є систематизація сучасних уявлень про епігенетичні механізми, через які реалізується оздоровчий ефект фізичних вправ, а також визначення наукових перспектив дослідження в цьому напрямі. Стаття має оглядовий характер. **Методи.** Проведено аналіз наукових джерел, опублікованих українською та англійською мовами протягом останніх 10 років. **Результати.** Розглянуто результати експериментальних і клінічних досліджень, що стосуються епігенетичного регулювання, зокрема метилювання ДНК, модифікацій гістонів, впливу некодуючих РНК та механізмів хроматинового ремоделювання у відповідь на фізичну активність. Установлено, що фізичні вправи здатні викликати специфічні та тривалі епігенетичні зміни в генах, пов'язаних із метаболізмом, міогенезом, адаптацією до навантаження й антизапальним захистом. Такі модифікації можуть зберігатися впродовж тривалого часу навіть за умов перерви в тренуваннях, формуючи так звану епігенетичну пам'ять. Особливу увагу приділено можливості застосування мультиомного підходу й персоналізованих тренувальних стратегій, адаптованих до індивідуального епігенетичного профілю.

Ключові слова: епігенетика, молекулярно-генетичні механізми, гени, фізичні вправи, метаболічне здоров'я.

Epigenetic modifications as a mechanism for realizing the health benefits of physical exercise

S.B. Drozdovska, V.M. Ilin

National University of Ukraine on Physical Education and Sport Kyiv, Ukraine

Abstract. The aim of this review article is to summarize current knowledge on epigenetic mechanisms through which the health-promoting effects of physical activity are mediated and to outline future directions in this area of research. This article is a narrative review. Scientific sources in Ukrainian and English published within the past decade were analyzed. The review focuses on findings from experimental and clinical studies addressing epigenetic regulation mechanisms, including DNA methylation, histone modifications, non-coding RNA activity, and chromatin remodeling in response to physical exercise. It was found that physical activity induces specific and long-lasting epigenetic modifications in genes associated with metabolism, myogenesis, exercise adaptation, and anti-inflammatory defense. These modifications can persist even after training cessation, forming so-called epigenetic memory. The article emphasizes the prospects of applying multi-omics approaches and personalized training strategies based on individual epigenetic profiles.

Keywords: epigenetics, molecular-genetics mechanisms, genes, exercise, metabolic health.

Постановка проблеми. Оздоровчий ефект фізичних вправ, програм оздоровчого фітнесу є загальновідомим. Фізичні вправи й рухова активність викликають фізіологічні реакції в організмі та спричиняють адаптаційні процеси в скелетних м'язах, що є важливим для підтримання здоров'я, а також для профілактики й/або лікування більшості хронічних захворювань. Ці адаптаційні процеси переважно ініціюються транскрипційними відповідями, що виникають у відповідь на кожне окреме фізичне навантаження — як силове, так й аеробне. Унаслідок цього відбуваються зміни в ключових метаболічних, регуляторних і міогенних генах скелетних м'язів як на ранніх, так і на пізніх етапах відповіді на фізичне навантаження. Але поряд із добре вивченими механізмами впливу фізичних вправ протягом останнього десятиліття велике значення надають епігенетичним змінам, що викликає м'язова робота. Протягом останнього десятиліття дослідники знаходять усе більше й більше доказів того, що фізичні вправи володіють епігенетичними ефектами. Установлено, що зміни транскрипції генів опосередковуються епігенетичними модифікаціями, на які впливають як чинники зовнішнього середовища, так і генетичні особливості організму. Знання про епігенетичні механізми регуляції експресії генів сьогодні активно застосовуються в різних галузях біології та медицини, зокрема в молекулярній біології, фізіології, спортивній медицині, кардіології, ендокринології, онкології та прецизійній медицині. Епігенетичні дослідження дають змогу глибше зрозуміти роль фізичних навантажень у профілактиці й лікуванні таких захворювань, як цукровий діабет 2 типу, ожиріння, метаболічний синдром, серцево-судинні патології (інфаркт, серцева недостатність, гіпертензія), а також деякі форми раку й стрес-асоційовані психоемоційні розлади. Особливої ваги набуває вплив фізичних вправ на епігенетичний профіль м'язів, серця, мозку й імунної системи, що відкриває нові можливості для персоналізованої терапії, епігенетичної профілактики захворювань і довготривалого збереження здоров'я. Знання епігенетики дедалі ширше застосовуються в нутриціології (науці про харчування) для розроблення персоналізованих підходів до профілактики, лікування та підтримки здоров'я через вплив харчових факторів на експресію генів [1].

Але інформація про епігенетичну регуляцію експресії генів при м'язовій роботі є розрізною і часто суперечливою, тому метою дослідження було узагальнення сучасних знань щодо епігенетичних механізмів регуляції експресії генів у відповідь на фізичне навантаження, а також виявлення ключових наукових прогалин і перспектив подальших досліджень у цій галузі.

Робота виконується згідно з темою № 2.8 плану наукової роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2021–2025 роки «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (державний реєстраційний номер 012U108187) і проєкту EU4H «Профілактична освіта та дії щодо серцево-судинних захворювань і діабету (PREACT)».

Методи дослідження. Методологія огляду ґрунтувалася на систематичному аналізі наукових публікацій, присвячених впливу фізичної активності на епігенетичну регуляцію експресії генів. Пошук літературних джерел здійснювався в міжнародних наукових базах даних PubMed, Scopus і Web of Science за період 2010–2024 роки. Використано ключові слова та їх комбінації з логічними операторами AND/OR: «gene expression», «epigenetics», «exercise», «physical activity», «metabolic health».

До аналізу включалися лише рецензовані публікації англійською мовою, що висвітлювали епігенетичні механізми регуляції у відповідь на фізичне навантаження в людини. Дослідження на тваринах або роботи без чітко описаних методів виявлення епігенетичних змін виключено. Загалом опрацьовано понад 60 джерел, серед яких значна частина — статті останніх 5 років. Основними критеріями відбору були такі: наявність експериментальних або клінічних даних щодо змін у метилюванні ДНК, модифікації гістонів, експресії некодуючих РНК; вивчення впливу фізичних вправ різної інтенсивності та тривалості на епігеном; аналіз зв'язку між епігенетичними змінами й показниками метаболічного здоров'я. Оцінка включених джерел здійснювалася шляхом тематичної класифікації (за типом епігенетичної модифікації, характером навантаження, віковою групою досліджуваних) і критичного порівняння отриманих результатів. Особлива увага приділялася інтервенційним дослідженням з тривалим спостереженням, а також роботам, що використовували сучасні

методи епігеномного аналізу, зокрема бісульфитне секвенування, ChIP-seq, мультиоміку, аналіз метилювання у cfDNA.

Результати дослідження та їх обговорення. Поняття про епігенетику. Термін епігенетика походить від грецької мови: ері — «над», «понад» і genetikos — «той, що стосується народження або спадковості», тобто дослівно це означає «над генетикою». У сучасному науковому розумінні епігенетика — це вивчення змін у функції генів, які можуть передаватися при поділі клітин або навіть спадково, але не зумовлені змінами в самій ДНК-послідовності. Епігенетика — це розділ біології, який вивчає спадкові зміни в активності генів, що не супроводжуються змінами в послідовності ДНК. Зараз це один із найбільш перспективних напрямів медико-біологічних досліджень, що вказує на нові напрями профілактики й боротьби із захворюваннями. Вона вивчає спадкові зміни генної експресії, що мають вияв у фенотипічних ознаках, але не пов'язаних зі змінами нуклеотидних послідовностей. Епігенетичні зміни викликаються такими факторами, як вік, дієта, фактори навколишнього середовища. Епігенетичні механізми контролюють активність генів у різних клітинах тіла людини [1].

Протягом історії розуміння терміна «епігенетика» суттєво трансформувалося. Перші концепції виникли в 1940-і роки XX століття. Термін «епігенетика» запроваджений К. Г. Ваддингтоном у 1942 році для опису процесів розвитку, що не пояснюються змінами в послідовності ДНК, зокрема того, як клітини диференціюються з однієї зиготи в складний організм. У 1970–80-х роках були встановлені ензими, що метилюють ДНК, і білки, що модифікують гістонові хвости, що дало початок установам молекулярних механізмів регуляції експресії генів. Епігенетика розвинулася від описових моделей ембріогенезу до складної галузі, що пояснює, як середовище формує стабільні, іноді спадкові зміни генетичної регуляції — у розвитку, поведінці, хворобах і навіть між поколіннями. Зараз загальноприйнятим вважається, що епігенетичні зміни відіграють ключову роль як у патогенезі багатьох хронічних як механізми, що контролюють процеси в ембріонезі захворювань, модифікуючи вплив спадкових чинників на їхній клінічний прояв, так і в позитивних адаптаційних процесах, що відбуваються у відповідь на фізичні вправи, лікувальне харчування

й інші терапевтичні втручання під час лікування й реабілітації, а також у формуванні спадкової пам'яті [9; 10].

Механізми епігенетичного контролю експресії генів. До епігенетичних механізмів належать ДНК метилювання, посттрансляційна модифікація гістонових протеїнів, регуляція активності генів некодуючими РНК (рис. 1).

Основний і добре вивчений процес — це метилювання ДНК, під час якого до цитозинових залишків, що знаходяться в складі CpG-динуклеотидів, приєднується метильна група (CH₃), що призводить до придушення експресії генів. Ключовими ферментами цього процесу є DNMT1 (ДНК-метилтрансфераза 1) і DNMT3A/В ДНК-метилтрансфераза 3. DNMT1 є ключовим ферментом для підтримання метилювання ДНК, тобто збереження вже наявного патерну метилювання після реплікації ДНК. DNMT3A й DNMT3B — ферменти de novo метилювання, тобто встановлення нових патернів метилювання на неметилюваній ДНК. Вони діють головним чином під час ембріонального розвитку, диференціації клітин і при епігенетичному «перепрограмуванні». DNMT3A має важливе значення для формування епігенетичних профілів у соматичних клітинах, тоді як DNMT3B активніше працює в ембріональних клітинах і на ранніх етапах розвитку.

Модифікації гістонів є ключовим механізмом епігенетичної регуляції, що впливає на структуру хроматину й доступність ДНК для транскрипційного апарату. Ці модифікації відбуваються на амінокислотних залишках N-кінцевих «хвостів» гістонів і включають, зокрема, ацетилювання, метилювання, фосфорилування, убіквітінізацію та сумоїлування. Залежно від типу та локалізації, такі ковалентні зміни можуть як активувати, так і репресувати транскрипцію, змінюючи компактність хроматину — від еухроматину до гетерохроматину. Ацетилювання (*histone acetylation*) активує транскрипцію, послаблює зв'язок ДНК-гістон за рахунок ферментів HATs (ацетилтрансферази), HDACs (деацетилази). Метилювання може активувати або пригнічувати експресію за рахунок дії ферментів HMTs та HDMs. Фосфорилування часто пов'язане з репарацією ДНК і конденсацією хроматину. Убіквітінізація — маркування білків, у т.ч. гістонів, для деградації або зміни функцій. Сумоїлування — це посттрансляційна модифікація білків, при якій до мішеневого

білка ковалентно приєднується SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier) — невеликий білок, подібний за структурою до убіквітину [32].

Некодуючі РНК (ncRNA) є важливими регуляторами генної експресії, які здійснюють свою дію на рівні транскрипції, стабільності мРНК та трансляції. До основних класів належать мікроРНК (miRNA), що пригнічують експресію мРНК, і довгі некодуючі РНК (lncRNA), які залучають епігенетичні комплекси до певних ділянок геному. Також до процесів регуляції залучені кільцеві РНК (circRNA) та малі ядерні РНК (snRNA). Ці молекули виконують функції як активаторів, так і репресорів експресії генів, формуючи складну багаторівневу систему контролю клітинного функціонування [8; 23].

Ще одним ключовим епігенетичним механізмом є ремоделювання хроматину — процес структурної перебудови нуклеосом, який визначає доступність ДНК для транскрипційного апарату. Комплекси SWI/SNF, ISWI, CHD та INO80 переміщують або видаляють нуклеосоми, що дає змогу активувати або репресувати транскрипцію. Усі ці епігенетичні механізми тісно взаємодіють між собою: наприклад, метилювання ДНК може змінювати локалізацію модифікаторів гістонів, а lncRNA можуть рекрутувати ферменти DNMT або HDAC до специфічних генів, створюючи скоординовану мережу регуляції генної активності [29].

Один із механізмів епігенетичної регуляції — здатність до конденсації нуклеосом — переважно має електростатичну природу. Еукаріотичний геном упакований у нуклеосоми, які містять 147 пар основ, обгорнутих навколо ядра з гістонів, організований в еухроматин і гетерохроматин, що відповідає, відповідно, А- та В-компартаментам. Нативні мононуклеосоми мають біофізичні властивості, необхідні для тривимірної організації геному, зокрема поділу на А- та В-компарменти. Ці властивості визначаються здатністю до конденсації (condensability), яка пов'язана з експресією генів: менш конденсовані нуклеосоми відповідають активним генам, а більш конденсовані — репресованим. Ця здатність залежить від епігенетичних міток, складу ДНК (АТ-вмісту), модифікацій гістонів та електростатичних взаємодій і відіграє ключову роль в епігенетичному регулюванні [19]. Ще одним фактором регуляції експресії генів є активність піонерних транскрипційних факторів (pioneer factors), які мають унікальну

здатність зв'язуватись із нуклеосомальною ДНК та ініціювати ремоделювання хроматину. Здатність відкривати доступ генів для інших транскрипційних факторів робить піонерні фактори ключовими регуляторами клітинної диференціації клітин, перепрограмування й навіть пухлинного росту. Піонерна активність залежить від структури білка, рівня експресії, наявності кофакторів і хімічної модифікації гістонів. До піонерних факторів належать FOXA (HNF3) (бере участь у розвитку печінки, легенів, шлунково-кишкового тракту); SOX2 (участь у підтримці плюрипотентності стовбурових клітин); OCT4 (POU5F1) (критичний для створення індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (iPSC)); PAX7 (визначає долю меланотропних клітин гіпофіза) [7].

Епігенетичні механізми та хвороби. Природу багатьох захворювань можна простежити до складної взаємодії генетичної схильності й впливу факторів зовнішнього середовища після народження. Епігенетичні модифікації останнім часом набули значного значення як важливий посередник між генетичною інформацією та зовнішніми чинниками, впливаючи на виникнення й перебіг захворювань. Накопичується все більше доказів того, що фізичні вправи, діючи як зовнішній фактор середовища, чинять відчутний вплив на ключові епігенетичні модифікації, зокрема модифікації гістонів, метилювання ДНК, метилювання РНК та некодуючі РНК. Цей вплив відіграє визначальну роль у патогенезі багатьох людських хвороб. Дослідження епігенетичних молекулярних механізмів, через які фізична активність покращує стан здоров'я людини, відкриває перспективи для глибшого розуміння її впливу на фізіологічні функції, зниження ризику захворювань і створення теоретичного підґрунтя для використання фізичних вправ як немедикаментозного засобу профілактики й лікування хвороб. Наприклад, установлено, що сильний біль пов'язаний з прискореним епігенетичним старінням серед людей середнього та старшого віку [20; 27].

Генетично-середовищні взаємодії (gene-environment interactions, GEI) відіграють центральну роль у патогенезі численних хронічних захворювань і мають фундаментальне значення для їхньої профілактики та прогнозування. Більшість поширених патологій виникає внаслідок одночасного впливу генетичних варіацій і чинників зовнішнього середовища.

GEI виникають тоді, коли вплив певного екологічного чинника на здоров'я залежить від індивідуального генетичного профілю. Тобто один і той самий середовищний вплив може мати різні наслідки для людей залежно від їхніх генів. Ці взаємодії не є статичними: їхній ефект суттєво змінюється впродовж життя, з особливою чутливістю в пренатальному періоді та на ранніх етапах постнатального розвитку. GEI можуть пояснювати феномен так званої «відсутньої спадковості» в багатьох хворобах, коли виявлені генетичні варіанти не здатні повністю обґрунтувати спостережувану варіабельність фенотипу чи ризик розвитку захворювання.

Оцінювання факторів середовища є надзвичайно складним завданням, що вимагає інтеграції концепції *exposome* — сукупності всіх екзогенних та ендогенних впливів на індивіда протягом життя.

Прикладами GEI є поєднаний вплив мутацій у гені *BRCA1* та азбесту, що підвищує ризик розвитку мезотеліоми; взаємодія поліморфізмів у гені *NAT2* із курінням, що асоціюється з розвитком раку сечового міхура; модифікацію ефекту гена *FTO* фізичною активністю в контексті ожиріння; поєднання мутацій у *CHD8* із впливом пестицидів як фактор ризику аутизму.

Залучення знань про GEI у клінічну практику відкриває шлях до персоналізованої медицини. Це включає індивідуалізоване дозування препаратів (наприклад, варфарину), скринінг і моніторинг генетично уразливих груп, а також розроблення запобіжних стратегій, таких як захист осіб із генетично зумовленою чутливістю до ультрафіолету або важких металів [16; 17; 25].

Знання епігенетичних механізмів відкриває нову еру в кардіопротекції, даючи змогу не лише розуміти біологію адаптації серця до фізичного навантаження, а й розробляти персоналізовані, ефективніші стратегії реабілітації та профілактики серцево-судинних подій. Зокрема, *miRNA* та *lncRNA* можна використовувати як біомаркер ефективності реабілітаційного процесу, а зміни в *lncRNA* можуть дати змогу передбачити ризик повторного інфаркту або серцевої недостатності. Установлено, що тренування знижують рівень метилювання промоторів кардіозахисних генів (наприклад, *PGC-1α*, який регулює мітохондріальну функцію), що дає змогу застосовувати фармакоепігенетику — комбінування фізичних навантажень з препаратами, що впливають на епігенетичні мітки. Урахування

впливу фізичних вправ на ацетилювання гістонів з наступною активацією транскрипції генів, відповідальних за стрес-резистентність і метаболічну адаптацію, дає змогу рекомендувати застосування інгібіторів деацетилаз у поєднанні з КР для посилення ефекту [28].

Низка дослідників вважає, що саме епігенетичні процеси лежать у розвитку ожиріння. Добре відомо, що зовнішні фактори можуть викликати епігенетичні зміни, що залежать від типу клітини, регуляція цих факторів ще не відома [2]. Останні досягнення в епігенетиці мали величезний вплив на розуміння біологічних явищ і впливу факторів зовнішнього середовища на складні захворювання, зокрема рак. Уважається, що фактори навколишнього середовища та способу життя причетні до розвитку широкого спектру ракових захворювань людини, викликаючи епігенетичні зміни, однак механізми, що лежать в основі, залишаються недостатньо вивченими. Згідно з останніми дослідженнями, за допомогою епігенетичних механізмів екологічні стресори й ендогенні фактори можуть сприяти розвитку та прогресуванню пухлини [26].

Епігенетика й м'язова робота. Хоча з 50–60-х років минулого століття в наукових роботах, присвячених спортивній генетиці, загальноприйнятим вважається, що фізичні якості є результатом взаємодії між успадкованим генотипом і стимулами зовнішнього середовища, прикладом чого є спортсмени — нащадки талановитих, спортивно обдарованих батьків, зараз усе ширше розглядається концепція, що спосіб життя батьків, їхнє активне залучення у фізичну активність зумовлює формування в нащадків фенотипів, що сприяють успішній спортивній діяльності [11]. Такі епігенетичні явища, як генетичний імпринтинг та епігенетичне успадкування, мінливість епігенетичних модифікацій протягом життя, впливають на фенотип, особливо на риси, пов'язані з фізичною працездатністю. Епігенетичний ефект може також відігравати значну роль у визначенні потенціалу спортсмена.

У майбутньому генетичний статус і його потенціальний вплив на спортивну працездатність буде розглядатися, досліджувалися за допомогою добре проконтрольованих модельних систем, перед тим як робити екстраполяцію нових даних. Комбінація геноміки, епігенетики та транскриптоміки поряд з удосконаленими методами біоінформатики, точне визначення

фенотипу, точна класифікація контрольних популяцій є головними вимогами майбутніх досліджень для кращого розуміння взаємодії між фізіологією, особливостями фізичної працездатності, сприйнятливості до захворювань. Тільки комбінація цих складників може забезпечити перспективи, необхідні для розшифрування молекулярних основ фізичної працездатності.

Фізичні вправи викликають глибокі зміни в епігенетичному профілі різних тканин, що опосередковує сприятливий ефект фізичних вправ. Вони змінюють не лише епігенетичний профіль серцево-судинної системи для сприяння здоров'ю, а й епігенетику в інших тканинах, що знижує ризики серцевих захворювань або забезпечує кардіопротекторію за допомогою екзеркінів. Модульовані фізичним навантаженням циркулюючі некодуючі РНК виділяються з багатьох тканин і переміщуються екзосомами, діючи як новий вид екзеркіну, який відіграє важливу роль у кардіопротекції [30].

Останні досягнення в епігенетиці мали величезний вплив на розуміння біологічних явищ і впливу факторів зовнішнього середовища на складні захворювання, зокрема рак. Уважається, що фактори навколишнього середовища та способу життя причетні до розвитку широкого спектру ракових захворювань людини, викликаючи епігенетичні зміни, однак механізми, що лежать в основі, залишаються недостатньо вивченими.

Найбільш значущими епігенетичними змінами, що пов'язані з транскрипційною відповіддю скелетних м'язів на фізичне навантаження, є метилювання ДНК та модифікації гістонів, які відіграють провідну роль у формуванні цих адаптацій [22].

Фізичні вправи викликають значні епігенетичні зміни, які можуть мати лікувальне та профілактичне значення при метаболічних захворюваннях. Доведено, що фізичні вправи викликають гіпо- й гіперметилювання генів, що регулюють енергетичний обмін, метаболізм глюкози та чутливість до інсуліну (наприклад, PPARGC1A, PDK4, AMPK α 2, змінюють експресію мікроРНК (miR-1, miR-133a, miR-378), які беруть участь у регенерації м'язів і біогенезі мітохондрій [5].

Фізичні вправи справляють значний вплив на епігенетичні механізми регуляції функцій скелетних м'язів і жирової тканини. Одним із ключових механізмів є зміна метилювання ДНК, що може впливати на експресію генів, пов'язаних із енергетичним обміном, запаленням і регенерацією. Зокрема, у м'язовій тканині вправи стимулюють експресію генів, відповідальних за міогенез, поліпшення метаболічного профілю клітин і підвищення інсулінової чутливості, таких як PGC1 α .

У жировій тканині фізична активність сприяє епігенетичній переорієнтації білих адипоцитів у бурі, що супроводжується підвищенням термогенезом і зниженням системного запалення.

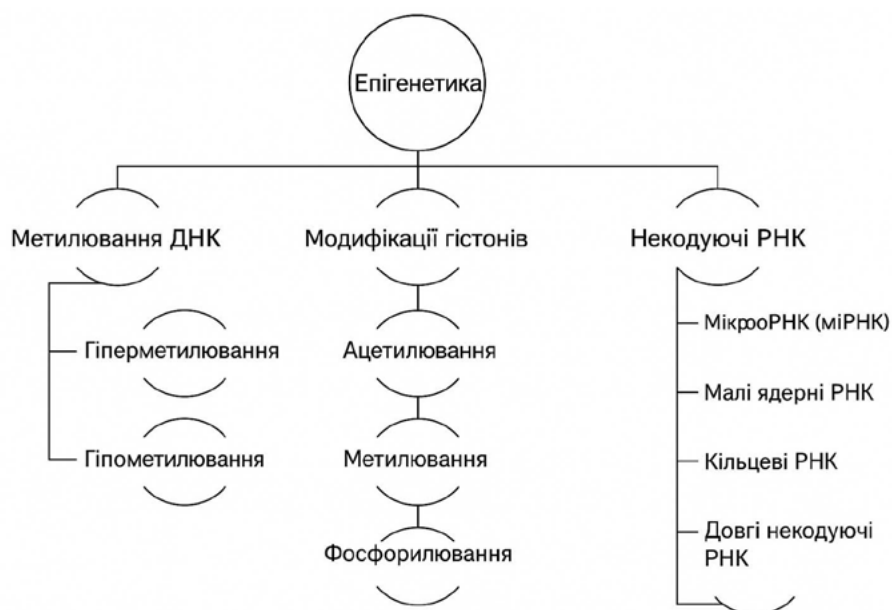


Рис. 1. Механізми епігенетичної регуляції генів

Такі зміни мають потенціал зменшити ризик розвитку метаболічних розладів, зокрема ожиріння та цукрового діабету 2 типу. Також фізичне навантаження змінює рівень експресії різних некодуючих РНК, зокрема мікроРНК, і довгих некодуючих РНК, які беруть участь у тонкому регулюванні генної активності на посттранскрипційному рівні [3].

Загалом регулярна фізична активність розглядається як потужний модифікатор епігеному, що здатен забезпечити не лише короткострокові, а й довготривалі позитивні ефекти на здоров'я. Ці зміни можуть зберігатися тривалий час і, ймовірно, мають потенціал до трансгенераційної передачі, підкреслюючи роль фізичної активності як чинника профілактики вікових і метаболічних захворювань через епігенетичні шляхи [22].

Регулярне тренування шляхом епігенетичних змін знижує рівень запальних маркерів (IL-6, IL-8). Результати вказують на залежність епігенетичних ефектів від інтенсивності навантажень, які впливають на профілактику серцево-судинних захворювань. Тип, інтенсивність і тривалість фізичних навантажень мають критичне значення для характеру епігенетичних змін. Інтенсивні або тривалі навантаження (наприклад, марафони) можуть збільшувати рівень запальних мікроРНК (наприклад, miR-146a) і викликати тканинний стрес. Низькоінтенсивні вправи (наприклад, тай-чи) асоційовані з гіпометилуванням генів, що пов'язані з імунною відповіддю та старінням. Тренування, спрямовані на розвиток витривалості, призводять до зміни експресії мікроРНК, що беруть участь в ангіогенезі й адаптації серцево-судинної системи (наприклад, miR-146a, miR-222) [6].

У дослідженні впливу багаторічних тренувань (спрямованих як на розвиток витривалості, так і силових якостей) на ДНК-метилування генів у скелетних м'язах, які беруть участь у фізіологічній адаптації до фізичних навантажень, і змін транскрипційної відповіді на фізичні вправи встановлено, що найбільше змін у ДНК-метилуванні виявлено в групі витривалих спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з розвитком витривалості. У них був вищий рівень метилування у транскрипційних факторах (FOXO1, FOXO3, MYF5) і нижчий рівень метилування в генах повільноскоротливих м'язових волокон (MYH7, MYL3). Рівень метилування корелював із фізіологічними показниками, такими як VO_2 peak і тип м'язових

волокон; гостре навантаження викликало мінімальні зміни в ДНК-метилуванні: лише декілька CpG-сайтів змінилися після тренування. Базовий рівень метилування перед тренуванням асоціювався з тим, як змінювалась експресія генів після фізичних вправ, що свідчить про «епігенетичну пам'ять» м'язів. М'язи витривалих і силових спортсменів мають унікальні епігенетичні профілі, які, ймовірно, формуються роками тренувань і впливають на транскрипційну відповідь на фізичні навантаження. ДНК-метилування може відігравати ключову роль у довготривалій адаптації м'язів до тренувань і створювати «пам'ять» про фізичну активність [11].

Особливо важливе значення мають виявлені механізми для обґрунтування впливу фізичних вправ як оздоровчого засобу в менопаузі для жінок з діабетом або предіабетом. Так, під впливом 14 тижнів комбінованої програм оздоровчих тренувань (3 рази на тиждень, по 60 хв, 30 хвилин аеробні та 30 хвилин силові вправи) у жінок у постменопаузі з діабетом зареєстровано зміни не тільки в показниках артеріального тиску, метаболізму, а й зміни в регуляції активності генів. Зокрема, 3 гени були гіперметильовані: CALD1 (пов'язаний із діабетичною нефропатією), RNF121 (асоційований із діабетичною ретинопатією) і MSI2 (асоційований із гіпергліцемією), а 115 генів, пов'язаних з енергетичним метаболізмом (наприклад, ATP5A1, IDI1, SLC25A19), метаболізмом вуглеводів і жирів (NR1H2, PLD3, IDI1, AGL, SIDT1), імунною відповіддю (наприклад, SLFN11, COPS4), пригніченням пухлин (наприклад, BRCA1, CMTM6), механізмами транскрипції та клітинної диференціації, були гіпометильовані [18].

Фізичні вправи викликають епігенетичні зміни в багатьох тканинах, але передусім у м'язах, мозку та серці [32].

Установлено, що регулярна фізична активність протягом усього життя впливає на епігенетичні зміни, зокрема на метилування ДНК у м'язовій тканині, що покращує показники метаболізму, м'язову функцію та стійкість до оксидативного стресу. У скелетних м'язах осіб старшого віку, які займалися фізичними вправами протягом усього життя, встановлено гіпометилування 714 промоторів генів, тоді як у неактивних осіб — лише 31 промотор мав знижену метиляцію. Рівень метилування інтронів, екзонів був подібним в обох групах. У фізично активних чоловіків спостерігалось гіпометилування

в генах, які кодують ферменти глікогенолізу, гліколізу, циклу Кребса (TCA) (GYS1, PDHA1, PKM, IDH3A), і генах, що відповідають за міогенез, регенерацію м'язів, підтримання м'язової маси (MYOD1, MLC, DMD), генів CDC42-шляху, генів антиоксидантної системи (SOD2, CAT, MGST1, OXR1) і генів, що беруть участь у формуванні епігенетичної пам'яті TCF7L2, GATA3, MYC, і генів, пов'язаних з полікомб-комплексом [24].

Крім того, встановлено, що траєкторії помірної та інтенсивної, але не легкої фізичної активності асоціюються з повільнішим епігенетичним старінням [15; 31].

Вивчення взаємозв'язку між епігенетичною регуляцією та руховою активністю людей проводилося шляхом вимірювання кількості годин відпочинку й помірної рухової активності (з використанням браслета SenseWear™ Pro 3 та об'єктивно вимірюваною руховою активністю) і метилюванням ДНК лейкоцитів, експресією генів, генетичними варіаціями й кардіометаболічними показниками.

Аналіз показав, що в осіб з неактивною сидячою поведінкою були зміни в метилюванні двох CpG-ділянок у межах гена VSX1 (пов'язаний із глікованим гемоглобіном), що мали позитивний зв'язок з індексом маси тіла (ІМТ) і були пов'язані з кількома генетичними варіантами в цис-положенні. У фізично активних осіб зареєстровані статистично значущі зміни в метилюванні 122 CpG-ділянок, які мають протилежні зв'язки із сидячою поведінкою та ІМТ. Серед цих ділянок були сайти, cg05094046 (DYM) і cg11949866 (CASZ1), що беруть участь у гомеостазі серцево-судинної системи. CASZ1 є одним із найбільш важливих генів розвитку серця, мутації якого призводять до розвитку дилатаційної кардіоміопатії, а алельні варіанти асоційовані з рівнем холестеролу, ішемічного інсульту й артеріальним тиском. Генетичні варіанти гена DYM асоційовані із відсотком жирової маси та ризиком розвитку коронарної хвороби серця.

Сайт cg07919197 локалізований у гені TXLNA, попередньо асоційованому з фізичними вправами. TXLNA кодує інтерлейкін 14, що бере участь у проліферації В-лімфоцитів та утворенні антитіл. Експресія гена TXLNA зростає одразу безпосередньо після інтенсивних вправ і знижується через 15 хв після відновлення, а метилювання цього гену асоційоване з його експресією [12].

Таким чином, аналіз літературних джерел свідчить, що фізичні навантаження впливають

на експресію генів шляхом їх генетичних модифікацій, які можуть зберігатися тривалий час та зумовлювати оздоровчий ефект фізичних вправ. Але не всі ще гени — мішені, механізми цих модифікацій та умови їх виникнення до сих пір встановлені. Крім того, порівняльний вплив різних програм оздоровчого фітнесу на характер, рівень і тривалість зберігання епігенетичних модифікацій генів, асоційованих із здоров'ям, пов'язаними фенотипами, потребує уточнення.

Значна увага приділяється епігенетичним механізмам формування м'язової пам'яті [21]. У статті Pilotto et al. (2025) продемонстровано, що скелетні м'язи людини зберігають епігенетичну пам'ять після фізичного навантаження, зокрема після інтенсивних інтервальних тренувань (далі — HIIT). У дослідженні брали участь молоді дорослі, які пройшли два цикли HIIT, розділені тримісячною перервою. Виявлено, що після першого курсу тренувань відбувалися суттєві зміни в метилюванні ДНК, здебільшого гіпометилювання, у тисячах CpG-ділянок. Найважливіше те, що ці епігенетичні модифікації частково зберігалися навіть після тривалого періоду без фізичного навантаження. Під час повторного тренувального циклу спостерігалось швидше й ефективніше фізіологічне пристосування, що супроводжувалося підвищеною експресією генів, які вже зазнали стабільних епігенетичних змін. Зокрема, активність таких генів, як ADAM19, CAPN2 та SLC16A3, корелювала з покращенням фізіологічних показників (VO_{2max}). Таким чином, дослідження підтверджує концепцію, що м'язова пам'ять має епігенетичну основу, а стабільні зміни в метилюванні ДНК можуть формувати «тренувальну спадковість», що дає організму змогу ефективніше адаптуватися до повторного фізичного навантаження.

Висновки. Фізичні вправи викликають значні епігенетичні модифікації ДНК та гістонів, що впливають на перебіг метаболічних захворювань. Зсуви в епігенетичній регуляції активності генів залежать від типу, інтенсивності і тривалості навантажень. Фізична активність викликає епігенетичні зміни в скелетних м'язах, що сприяють покращенню метаболізму, інсуліновій чутливості, м'язовій регенерації та захисту від оксидативного стресу, сприяє епігенетичним модифікаціям ДНК та гістонів, що сприяє формуванню епігенетичної пам'яті — довготривалим змінам активності генів.

Попри значний прогрес у вивченні епігенетичних механізмів, пов'язаних із фізичною активністю, залишається низка важливих напрямів, що потребують подальшого дослідження. Насамперед необхідно проводити довготривалі дослідження, які дали б змогу відстежити стійкість епігенетичних змін після припинення тренувань, а також їхній вплив на здоров'я в пізньому віці. Окрему увагу варто приділити механізмам епігенетичної пам'яті м'язів, зокрема в контексті реабілітації, спорту високих досягнень і профілактики вікової саркопенії. Крім того, перспективним є поглиблення знань щодо тканинної

специфічності епігенетичних змін у відповідь на різні види фізичного навантаження (аеробні, силові, комбіновані тренування). Необхідно також інтегрувати епігеноміку з іншими «-омними» технологіями (транскриптомікою, метаболомікою, протеомікою) для побудови мультиомних моделей адаптації. Іншим важливим напрямом є дослідження індивідуальних варіацій в епігенетичній відповіді, зокрема в контексті статі, віку, наявності хронічних захворювань і генетичної схильності. Це відкриває шлях до персоналізованих фізичних програм з чітко прогнозованим оздоровчим ефектом.

Література

1. Дроздовська СБ, Пастухова ВА, Імас ЄВ. Нутрігенетичні підходи у спортивній дієтології [Nutrigenetic approaches in sports nutrition]. Спортивна медицина і фізична реабілітація. 2018;(2):29-39.
2. Мазур ЮЮ, Ільїн ВМ, Пастухова ВА, Дроздовська СБ. Ефективність застосування фізичних вправ при генетично обумовлених ожирінні та цукровому діабеті [The effectiveness of physical exercise in genetically determined obesity and diabetes mellitus]. Вісник проблем біології і медицини. 2024;(3(174)):36-49. DOI: 10.29254/2077-4214-2024-3-174-36-49.
3. Поліщук АО, Дроздовська СБ, Гончаров СВ, Досенко ВС. Рівень експресії довгих некодуючих РНК при тривалій та довготривалій адаптації у відповідь на фізичне навантаження [The level of expression of long non-coding RNAs during prolonged and long-term adaptation in response to physical exercise]. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(1):354-9. DOI: 10.26693/jms05.01.354.
4. Alegria-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and lifestyle. Epigenomics. 2011 Jun;3(3):267-77. DOI: 10.2217/epi.11.22. PMID: 22122337; PMCID: PMC3752894.
5. Barrès R, Yan J, Egan B, Treebak JT, Rasmussen M, Fritz T, et al. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. Cell Metab. 2012 Mar; 15(3): 405-11.
6. Barrón-Cabrera E, Ramos-Lopez O, González-Becerra K, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez-López E, Martínez JA. Epigenetic Modifications as Outcomes of Exercise Interventions Related to Specific Metabolic Alterations: A Systematic Review. Lifestyle Genom. 2019;12(1-6):25-44. DOI: 10.1159/000503289. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31546245; PMCID: PMC6921698.
7. Bulky ML, Drouin J, Harrison MM, Taipale J, Zaret KS. Pioneer factors – key regulators of chromatin and gene expression. Nat Rev Genet. 2023 Dec;24(12):809-815. doi: 10.1038/s41576-023-00648-z. Epub 2023 Sep 22. PMID: 37740118.
8. Chen LL, Kim VN. Small and long non-coding RNAs: Past, present, and future. Cell. 2024 Nov 14;187(23):6451-6485. DOI: 10.1016/j.cell.2024.10.024. PMID: 39547208.
9. Deichmann U. Epigenetics: The origins and evolution of a fashionable topic. Dev Biol. 2016;416(1):249-54. DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.06.003.
10. Deichmann U (2024) Two pioneers of epigenetics: their different paths to chromatin research and DNA methylation, and general reflections on epigenetics. Front. Epigenet. Epigenom. 1:1334556. DOI: 10.3389/freae.2023.1334556.
11. Ehler T, Simon P, Moser DA. Epigenetics in. Moser Sports medicine. 2013;43:93-110.
12. Fragoso-Bargas N, McBride NS, Lee-Ødegård S, Lawlor DA, Yousefi PD, Moen GH, Opsahl JO, Jenum AK, Franks PW, Prasad RB, Qvigstad E, Birkeland KI, Richardsen KR, Sommer C. Epigenome-wide association study of objectively measured physical activity in peripheral blood leukocytes. BMC Genomics. 2025 Jan 22;26(1):62. DOI: 10.1186/s12864-025-11262-0. Erratum in: BMC Genomics. 2025 Feb 13;26(1):142. DOI: 10.1186/s12864-025-11311-8. PMID: 39844050; PMCID: PMC11755845.
13. Geiger C, Needham M, Emanuelsson EB et al. DNA methylation of exercise-responsive genes differs between trained and untrained men. BMC Biol. 2024;22:147. https://doi.org/10.1186/s12915-024-01938-6.
14. Kanzleiter T, Jähnert M, Schulze G, Selbig J, Hallahan N, Schwenk RW, Schürmann A. Exercise training alters DNA methylation patterns in genes related to muscle growth and differentiation in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015 Mar 24;308(10):E912-20. DOI: 10.1152/ajpendo.00289.2014.
15. Liu T, Conley YP, Erickson KI, et al. 12-Year Physical Activity Trajectories and Epigenetic Age Acceleration Among Middle-Aged and Older Adults. Biological Research For Nursing. 2025;27(3):442-452. DOI: 10.1177/10998004251334415.
16. Ma Y, Zhao Y, Zhang JF, Bi W. Efficient and accurate framework for genome-wide gene-environment interaction analysis in large-scale biobanks. Nat Commun. 2025 Mar 29;16(1):3064. doi: 10.1038/s41467-025-57887-3. PMID: 40157913; PMCID: PMC11955004.
17. Motsinger-Reif AA, Reif DM, Akhtari FS, House JS, Campbell CR, Messier KP, Fargo DC, Bowen TA, Nadadur SS, Schmitt CP, Pettibone KG, Balshaw DM, Lawler CP, Newton SA, Collman GW, Miller AK, Merrick BA, Cui Y, Anchang B, Harmon QE, McAllister KA, Woychik R. Gene-environment interactions within a precision environmental health framework. Cell Genom. 2024 Jul 10;4(7):100591. doi: 10.1016/j.xgen.2024.100591. Epub 2024 Jun 25. PMID: 38925123; PMCID: PMC11293590.
18. Noronha YN, da Silva Rodrigues G, Yonehara Noma IH, Brandao FCC, Rodrigues KP, Bruno AC, Sae-Lee C, Watanabe LM, Pinhel MAS, Schineider IM, de Almeida ML, Barbosa Júnior F, Morais DA, de Sousa Júnior WT, Plösch T, Bueno Junior CR, Nonino CB. 14-weeks combined exercise epigenetically modulated 118 genes of menopausal women with prediabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Aug 15;13:895489. DOI: 10.3389/fendo.2022.895489. PMID: 36046788; PMCID: PMC9423096.
19. Park S, Merino-Ortega R, Karwacki-Neisius V, Carrizo GE, Athreya A, Marin-Gonzalez A, Benning NA, Park J, Mitchener MM, Bhanu NV, Garcia BA, Zhang B, Muir TW, Pearce EL, Ha T. Native nucleosomes intrinsically encode genome organization principles. Nature. 2025 May 7. DOI: 10.1038/s41586-025-08971-7. Epub ahead of print. PMID: 40335690.
20. Peterson JA, Crow JA, Johnson AJ, Meng L, Rani A, Huo Z, Foster TC, Fillingim RB, Cruz-Almeida Y. Pain interference mediates the association between epigenetic aging and grip strength in middle to older aged males and females with chronic pain. Front Aging Neurosci. 2023 Mar 23;15:1122364. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1122364.
21. Pilotto AM, Jähnert M, Schulze G, Selbig J, Hallahan N, Schwenk RW, Schürmann A. Human skeletal muscle possesses an epigenetic memory of high-intensity interval training. Am J Physiol Cell Physiol. 2025 Jan 1;328(1):C258-72. DOI: 10.1152/ajpcell.00423.2024. Epub 2024 Nov 21.
22. Plaza-Diaz J, Izquierdo D, Torres-Martos A, Baig AT, Aguilera CM, Ruiz-Ojeda FJ. Impact of Physical Activity and Exercise on the Epigenome in Skeletal Muscle and Effects on Systemic Metabolism. Biomedicine. 2022 Jan 7;10(1):126. DOI: 10.3390/biomedicine10010126. PMID: 35052805; PMCID: PMC8773693.
23. Prabhakaran R, Thamarai R, Sivasamy S, Dhandayuthapani S, Batra J, Kamaraj C, Karthik K, Shah MA, Mallik S, et al. Epigenetic frontiers: miRNAs, long non coding RNAs and nanomaterials are pioneer-

ing to cancer therapy. *Epigenetics & Chromatin*. 2024 Oct 16;17:31. DOI: 10.1186/s13072-024-00554-6.

24. Sailani MR, Halling JF, Møller HD, Lee H, Plomgaard P, Pilegaard H, Snyder MP, Regenberg B. Lifelong physical activity is associated with promoter hypomethylation of genes involved in metabolism, myogenesis, contractile properties and oxidative stress resistance in aged human skeletal muscle. *Sci Rep*. 2019 Mar 1;9(1):3272. DOI: 10.1038/s41598-018-37895-8. PMID: 30824849; PMCID: PMC6397284.

25. Sarigiannis D, Karakitsios S, Anesti O, Stem A, Valvi D, Sumner SCJ, Chatzi L, Snyder MP, Thompson DC, Vasiliou V. Advancing translational exposomics: bridging genome, exposome and personalized medicine. *Hum Genomics*. 2025 Apr 30;19(1):48. doi: 10.1186/s40246-025-00761-6. PMID: 40307849; PMCID: PMC12044731.

26. Sherif ZA, Ogunwobi OO, Ransom HW. Mechanisms and technologies in cancer epigenetics. *Front Oncol*. 2025 Jan 7;14:1513654. DOI: 10.3389/fonc.2024.1513654. PMID: 39839798; PMCID: PMC11746123.

27. Tamargo JA, Strath LJ, Cruz-Almeida Y. High-Impact Pain Is Associated With Epigenetic Aging Among Middle-Aged and Older Adults: Findings From the Health and Retirement Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2024 Aug 1;79(8):glae149. DOI: 10.1093/gerona/glae149. PMID: 38855906; PMCID: PMC11226994.

28. Visco V, Forte M, Giallauria F, D'Ambrosio L, Piccoli M, Schiattarella GG, Mancusi C, Salerno N, Cesaro A, Perrone MA, Izzo C, Loffredo

FS, Bellino M, Bertero E, De Luca N, Pilichou K, Calabrò P, Manno G, De Falco E, Carrizzo A, Valenti V, Castelletti S, Spadafora L, Tourkmani N, D'Andrea A, Pacileo M, Bernardi M, Maloberti A, Simeone B, Sarto G, Frati G, Perrino C, Pedrinelli R, Filardi PP, Vecchione C, Sciarretta S, Ciccarelli M. Epigenetic mechanisms underlying the beneficial effects of cardiac rehabilitation. An overview from the working groups of «cellular and molecular biology of the heart» and «cardiac rehabilitation and cardiovascular prevention» of the Italian Society of Cardiology (SIC). *Int J Cardiol*. 2025 Jun 15;429:133166. DOI: 10.1016/j.ijcard.2025.133166. Epub 2025 Mar 13. PMID: 40088953.

29. Wu YL., Lin ZJ., Li CC. et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Sig Transduct Target Ther* 8, 98 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01333-7>.

30. Wu G, Zhang X, Gao F. The epigenetic landscape of exercise in cardiac health and disease. *J Sport Health Sci*. 2021 Dec;10(6):648-659. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.12.003. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333247; PMCID: PMC8724625.

31. You, Y., Chen, Y., Ding, H. et al. Relationship between physical activity and DNA methylation-predicted epigenetic clocks. *npj Aging* 11, 27 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41514-025-00217-0>.

32. Zheng, X., Liu, X., Guo, Y. et al. Physical exercise and epigenetic modifications in skeletal muscle, brain, and heart. *Epigenetics & Chromatin* 18, 12 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13072-025-00576-8>.

Надійшла 30.05.2025

Прийнята 12.06.2025

Опублікована 10.09.2025

ORCID 0000-0002-6211-5204, sdrozдовska@uni

ORCID 0000-0001-7140-0659, vilin@uni-sport.edu.ua