

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.03.3-9>

## **Роль LncRNA H19 в развитии ожирения и потенциальный механизм регуляции дифференциальной экспрессии гена H19**

**Аммар М.Н., Милютин Н.П., Бутенко Е.В., Али Р.М., Шкурят Т.П.**

Южный федеральный университет

344006 г. Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42

В последние годы накапливается все больше данных о роли длинных некодирующих РНК (lncRNAs) в развитии ожирения. *H19* представляет собой импринтированный ген, который кодирует lncRNA. Роль гена *H19* и его дифференциальная экспрессия при ожирении остаются малоизученными. Результаты исследований экспрессии *H19* при ожирении в разных тканях (гепатоцитах, адипоцитах и мышцах) показали ее разнонаправленность в различных исследованиях. Кроме этого, потенциальный регуляторный механизм экспрессии *H19* до сих пор полностью неясен. Всестороннее понимание функции и регуляции *H19* может обеспечить перспективы применения lncRNA *H19* как диагностического биомаркера и терапевтической мишени при ожирении.

**Цель:** обзор и обобщение данных литературы о механизмах регуляции экспрессии гена *H19* и его роли в развитии ожирения.

**Методы.** Поиск литературы по исследованию регуляции и роли гена *H19* и lncRNA *H19* при ожирении проводили в базах данных Pubmed, GoogleAcademy и E-library, в период с 2000 по 2022 гг.

**Результаты.** В обзоре рассмотрены механизмы участия lncRNA *H19* в регуляции метаболизма углеводов и жиров у человека и мыши и их роль в развитии ожирения. Впервые, основываясь на анализе данных литературы, высказано предположение о потенциальной роли гипоксии в регуляции экспрессии *H19* у лиц с ожирением.

**Выводы.** Ген *H19* и lncRNA *H19* играют важную роль в развитии ожирения путем регуляции экспрессии генов, отвечающих за метаболизм глюкозы и липидов. Гипоксия, возникающая при ожирении, возможно, играет роль в дифференциальной aberrантной экспрессии *H19*. Понимание механизмов регуляции экспрессии гена *H19* при ожирении обеспечивает базу для разработки эффективных диагностических и терапевтических стратегий для лечения и контроля ожирения.

**Ключевые слова:** ген *H19*, *H19*, ожирение, глюконеогенез, липидный обмен, резистентность к инсулину, гипоксия, длинные некодирующие РНК.

**Для цитирования:** Аммар М.Н., Милютин Н.П., Бутенко Е.В., Али Р.М., Шкурят Т.П. Роль LncRNA H19 в развитии ожирения и потенциальный механизм регуляции дифференциальной экспрессии гена H19. *Медицинская генетика* 2023; 22(3): 3-9.

**Автор для корреспонденции:** Аммар М.Н.; **e-mail:** manarammarnour@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 10.03.2023

## **Role of LncRNA H19 in developing obesity, and potential regulatory mechanism of its differential expression**

**Ammar M.N., Milutina N.P., Butenko E.V., Ali R.M., Shkurat T.P.**

Southern Federal University

105/42, Bolshaya Sadovaya St., Rostov-on-Don, 344006, Russian Federation

**Background.** Accumulating evidences approve the role of long non-coding RNAs (lncRNAs) in the maintenance of metabolic homeostasis; dysregulation of certain lncRNAs induces the progression of metabolic syndromes such as obesity. *H19* is an imprinted maternally-expressed gene, codes for a lncRNA molecule. Role of *H19* and its differential expression in obesity remain poorly understood. Findings related to *H19* upregulation or downregulation in metabolic organs of obese patients showed discrepancy among different studies, and the potential regulatory mechanism behind this still unclear. A comprehensive characterization of the function and regulation of *H19* can provide prospective basis for the development of potential therapeutic and diagnostic method to manage obesity.

**Aim.** Summarize the roles of lncRNA *H19* in developing obesity, and the potential regulatory mechanisms of its expression.

**Methods.** Conducting a theoretical literature search for articles investigating the role and regulation of *H19* in obesity. Search was done in the databases: Pubmed, Google Academy and E-library, in the period from 2000 to 2022

**Results.** We illustrated the role of lncRNA *H19* in carbohydrates and lipid metabolism. Based on our analysis of the published literature, we proposed a potential role of hypoxia in regulating expression of *H19* in obese individuals.

**Conclusion.** The lncRNA *H19* plays an important role in the development of obesity by regulating the expression of genes responsible for glucose and lipid metabolism. Hypoxia, resulting from a chronic low-grade inflammation related to obesity may

regulate the differential aberrant expression of *H19*, This proposal should become a relevant problem for future researches in order to understand the regulatory mechanism of *H19* expression in obesity, for further development of effective methods in obesity management and prevention.

**Key words:** H19, obesity, gluconeogenesis, lipid metabolism, insulin resistance, hypoxia.

**For citation:** Ammar M.N., Milutina N.P., Butenko E.V., Ali R.M., Shkurat T.P. Role of LncRNA H19 in developing obesity, and potential regulatory mechanism of its differential expression. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(3): 3-9. (In Russ.)

**Corresponding author:** M.N. Ammar; **e-mail:** manarammarnour@gmail.com

**Funding.** The research was not sponsored..

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Accepted:** 10.03.2023

## Введение

Ожирение определяется как хроническое мультифакториальное заболевание, характеризующееся чрезмерным накоплением жиров в организме (<https://www.who.int/health-topics/obesity>). Ожирение связано с повышенным риском развития других неинфекционных хронических заболеваний обмена веществ, таких как сахарный диабет, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания. Ожирение является глобальной проблемой здравоохранения с растущим распространением во всем мире [1]. Этиология ожирения обусловлена взаимодействием различных факторов: генетических, эпигенетических и факторов окружающей среды [2]. В настоящее время все больший интерес направлен на изучение роли эпигенетических факторов и некодирующих регуляторных элементов генома, таких как длинные некодирующие РНК (lncRNAs), в развитии метаболических заболеваний [3]. Изменения экспрессии молекул lncRNAs влечет за собой развитие многих заболеваний, в том числе, ожирения [4]. Среди длинного списка lncRNAs, которые связаны с аномальным метаболизмом липидов и глюкозы, резистентностью к инсулину и в целом с патогенезом ожирения, важный вклад осуществляет импринтированный матерински-экспрессируемый ген *H19* [5]. Ген *H19* расположен на хромосоме 11p15.5 у человека (рис. 1), состоит из пяти экзонов, разделенных небольшими интронами, и транскрибируется исключительно на материнском аллеле в 2,3 т.п.н., образуя сплайсированную, копированную и полиаденилированную многофункциональную lncRNA [6]. Молекула lncRNA H19 в основном находится в цитоплазме [7], но встречается также в ядре или циркулирует в плазме [8]. Ген *H19* в избытке экспрессируется в плаценте и большинстве тканей плода и играет важную роль в эмбриональном развитии [9, 10]. Экспрессия гена *H19* снижается после рождения, у взрослых *H19* экспрессируется в сердце, скелетных мышцах и на более низком уровне в печени и жировой ткани

(рис. 2) [11, 12]. LncRNA H19 участвует в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки клеток и метаболического гомеостаза в организме [13]. Измененная экспрессия гена *H19* ассоциирована с нарушением метаболизма углеводов и липидов. Следует отметить, что в литературе сообщалось о противоречивых результатах относительно дифференциальной экспрессии *H19* при ожирении. Некоторые исследования подтвердили повышение экспрессии гена *H19* при ожирении [14, 15]. Другие исследования связали понижение экспрессии гена *H19* в различных органах с патофизиологией ожирения [16, 17]. Экспрессия гена *H19* контролируется различными факторами, среди которых гипоксия, которая определяется низким нефизиологическим уровнем напряжения кислорода. Гипоксия может возникать в результате хронических системных воспалительных состояний, протекающих при ожирении в ответ на увеличение массы жировой ткани, что сопровождается повышением секреции адипокинов и провоспалительных цитокинов [18, 19, 20]. Воспалительная реакция усиливает снижение уровня кислорода, что приводит к развитию гипоксии [21]. Существуют доказательства того, что гипоксия влияет на профиль экспрессии генов при ожирении в жировой ткани, печени и мышцах, например, она играет роль в супрессии гена рецептора инсулина путем снижения стабильности его мРНК [22]. Следовательно, влиянием гипоксии, связанной с ожирением, на экспрессию гена *H19* можно объяснить его измененную экспрессию при ожирении в различных органах, но этот механизм регуляции до сих пор не ясен.

## Роль lncRNA H19 в развитии ожирения

При ожирении, экспрессия гена *H19* изменяется (повышается или понижается) в органах с высокой метаболической активностью (табл. 1) [23]. Посредством различных молекулярных механизмов lncRNA

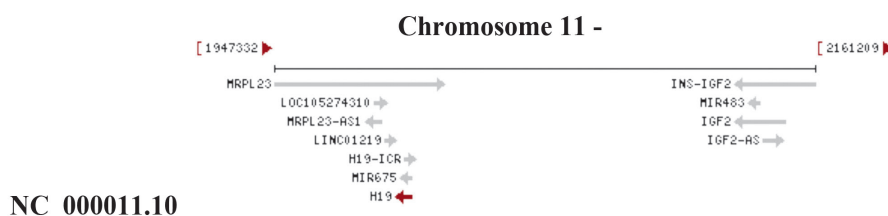
H19 стимулирует или ингибирует глюконеогенез, поглощение глюкозы клетками, синтез и накопление липидов, а также функцию инсулина. Следовательно, lncRNA H19 играет определенную роль в развитии ожирения и его осложнений. Далее мы приводим примеры, чтобы показать роль нарушенной экспрессии гена *H19* в патогенезе ожирения.

### Роль гена *H19* в патогенезе ожирения при повышении экспрессии

#### Обмен глюкозы

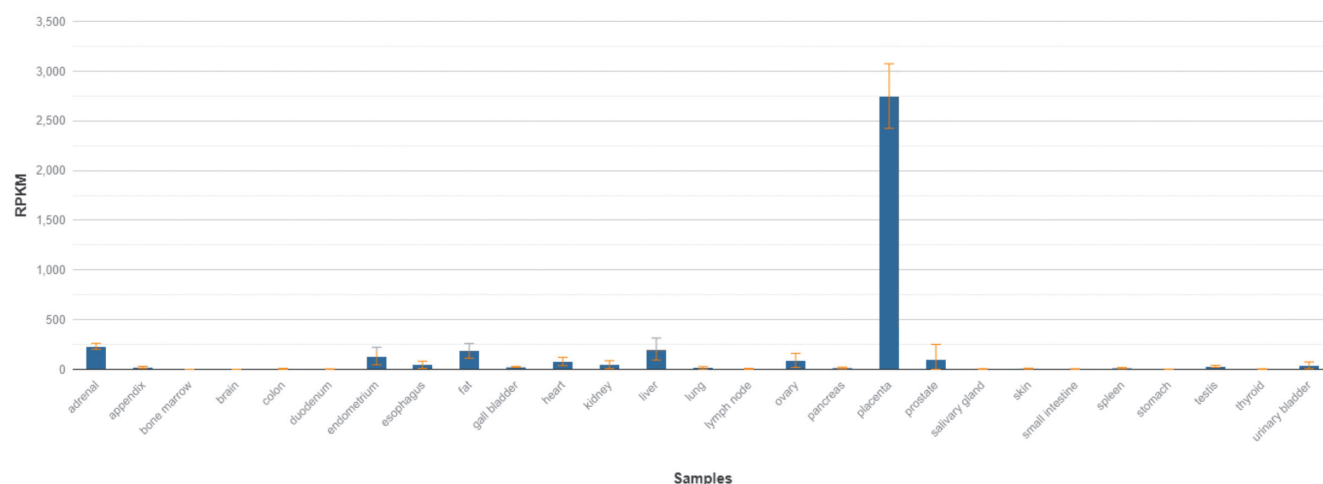
LncRNA H19 регулирует уровень глюкозы в крови, настраивая специфический процесс выработки глюкозы в печени (HGP: hepatic glucose production). Эксперимент с нокдауном гена *H19* в клетках печени мышей подтвердил, что LncRNA H19 индуцирует HGP [14]. Этот эксперимент также показал, что ингибирование гена *H19* улучшает инсулинозависимое подавление процесса

HGP. Высокий уровень LncRNA H19 индуцирует гипометилирование промотора ядерного фактора гепатоцитов 4 альфа (*Hnf4a*: Hepatocyte Nuclear Factor 4 alpha), что увеличивает его экспрессию. Hnf4a является главным регулятором генов, связанных с глюконеогенезом. Активация *Hnf4a* стимулирует экспрессию генов, участвующих в глюконеогенезе и гликогенолизе: *PEPCK1* (Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1) и *G6PC1* (glucose-6-phosphatase catalytic subunit 1). Более того, уровень экспрессии гена *H19* временно повышается при голодании в физиологических условиях. Zhang с соавт. продемонстрировали, что повышенная экспрессия гена *H19* может рассматриваться как физиологическая реакция на голодание, направленная на восстановление гомеостаза глюкозы путем повышения уровня HGP [14]. В исследовании Luan с соавт. было установлено, что повышенный уровень экспрессии гена *H19* имеет значение для стимуляции метаболизма глюкозы [24]. Проведенные эксперимен-



**Рис. 1.** Расположение гена *H19* на хромосоме 11 p15.5 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/283120>).

**Fig. 1.** Location of *H19* gene on chromosome 11 p15.5 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/283120>).



**Рис. 2.** Экспрессия гена *H19* в различных тканях человека (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/283120>).

**Fig. 2.** Expression of the *H19* gene in various human tissues (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/283120>).

ты на клетках первичной меланомы человека показали, что гиперэкспрессия *H19* усиливает продукцию глюкозы, выработку АТФ и рост клеток. Авторы продемонстрировали, что lncRNA *H19* может функционировать в качестве губки микроРНК *miR-106a-5p*, что приводит к нарушению экспрессии фактора транскрипции *E2F3*, который влияет на клеточный метаболизм глюкозы [24,25]. Таким образом, результаты исследований подтвердили участие гена *H19* при его гиперэкспрессии в развитии гипергликемии.

#### Обмен липидов

При переедании свободные жирные кислоты (FFA: free fatty acid) индуцируют гиперэкспрессию гена *H19*, что, в свою очередь, еще больше усиливает накопление липидов и способствует прогрессированию ожирения. lncRNA *H19* служит липидным сенсором, взаимодействуя с геном *PTBP1* (Polypyrimidine tract-binding protein 1) [15]. Экспрессия генов *H19* и *PTBP1* индуцируется в ответ на жировую диету, и их взаимодействие облегчает ассоциацию *PTBP1* с *SREBP1c* (Sterolregulatory element-binding protein 1c) для активации его транскрипции и стабилизации мРНК и белка. *SREBP1c* является главным регулятором липогенеза [26]. Гиперэкспрессия *SREBP1c* приводит к накоплению липидов в гепатоцитах [5]. Нокдаун гена *H19* или *PTBP1* устраняет накопление липидов, вызванное диетой с высоким содержанием жиров [5]. Другим механиз-

мом участия lncRNA *H19* в липогенезе является прямая регуляция оси *miR-130a/PPAR $\gamma$*  [27]. Повышение экспрессии гена *H19* непосредственно подавляет *miR-130a*, что активирует экспрессию гена *PPAR $\gamma$* , который является важным регулятором метаболизма липидов [28]. Нокдаун гена *H19* ослабляет липогенез и секрецию триглицеридов посредством прямой регуляции оси *miR-130a/PPAR $\gamma$*  в печени [27]. Wang с соавт. подтвердили, что экзогенная lncRNA *H19* индуцирует накопление липидов, в то время как подавление экспрессии эндогенного *H19* приводит к снижению накопления липидов за счет усиления регуляции как mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1), так и MLXIPL (MLX-interacting protein-like) в гепатоцитах. Результаты были подтверждены в эксперименте, когда нокдаун гена *H19* ингибировал комплексы mTORC1 и MLXIPL, и накопление липидов снижалось [29].

#### Роль гена *H19* в патогенезе ожирения при понижении экспрессии

##### Обмен глюкозы

В экспериментах с использованием мышечных клеток мыши и человека было показано, что экспрессия гена *H19* снижается при ожирении. Гипоэкспрессия *H19* коррелирует с нарушением гомеостаза глюкозы и чувствительностью к инсулину, частично посредством регулирования микроРНК *let-7* [16]. Мышиная

Таблица 1. Механизмы развития ожирения при изменении экспрессии гена *H19*

Table 1. Mechanisms of development of obesity in response to changes in the expression of the *H19* gene

| Экспрессия гена <i>H19</i> | Ткань   | Вид                          | Ассоциированные гены                              | Патофизиологический механизм                                        | Источник            |
|----------------------------|---------|------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------|
| ↑                          | печень  | Mus musculus                 | <i>Hnf4a, PEPCK1, G6PC1</i>                       | усиление глюконеогенеза                                             | [14]                |
| ↑                          | нейроны | Mus musculus                 | <i>miR-106a-5p, E2F3, PPAR<math>\gamma</math></i> | усиление синтеза глюкозы и выработки АТФ                            | [24]<br>[25]        |
| ↑                          | печень  | Homo sapiens<br>Mus musculus | <i>PTBP1, SREBP1c</i>                             | усиление липогенеза и накопления триглицеридов                      | [15]<br>[26]<br>[5] |
| ↑                          | печень  | Mus musculus                 | <i>miR-130a, PPAR<math>\gamma</math></i>          | усиление липогенеза                                                 | [27]                |
| ↑                          | печень  | Mus musculus                 | mTORC1, MLXIPL                                    | стимуляция накопления триглицеридов и липидов                       | [29]                |
| ↓                          | мышцы   | Homo sapiens<br>Mus musculus | <i>let-7, INSR, LPL</i>                           | снижение чувствительности к инсулину и окисление липидов            | [16]                |
| ↓                          | печень  | Homo sapiens<br>Mus musculus | <i>FOXO1, G6PC, PCK1 и Pcx</i>                    | усиление синтеза глюкозы                                            | [32]<br>[33]        |
| ↓                          | мышцы   | Mus musculus                 | <i>hnRNPA1, PGC1a, CPT1b</i>                      | стимуляция накопления липидов, снижение чувствительности к инсулину | [17]                |



lncRNA H19 имеет три сайта связывания с let-7. H19 снижает биодоступность let-7 без изменения уровня ее экспрессии, что предотвращает ингибирование посредством let-7 экспрессии генов-мишеней рецептора инсулина (*INSR*) и липопротеинлипазы (*LPL*) [30]. Следовательно, снижение уровня экспрессии гена *H19* приводит к повышению биодоступности let-7, что ингибирует экспрессию таргетных генов, и, в конечном итоге, будет способствовать снижению чувствительности к инсулину мышечных клеток [16]. С другой стороны, ген *H19* регулирует чувствительность мышц к инсулину, повышая активность клеточного сенсора энергии АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК: AMP-activated protein kinase), которая играет роль в поглощении глюкозы, окислении липидов, биогенезе митохондрий и чувствительности к инсулину. Генетическая супрессия *H19*, модулируя активность АМРК, приводит к резистентности мышц к инсулину и нарушению метаболизма глюкозы [31].

В печени lncRNA H19 регулирует метаболизм глюкозы. В ответ на высококалорийную диету уровень экспрессии *H19* снижается, что повышает транскрипцию *FOXO1*, основного фактора-регулятора транскрипции генов глюконеогенеза (*G6PC1*, *PCK1* и *PCX*). Было показано, что *FOXO1* напрямую связывается с промоторами генов, ассоциированных с глюконеогенезом, и активирует процесс выработки глюкозы печенью [32]. Нокдаун *H19* в гепатоцитах увеличивал уровень экспрессии *FOXO1*, активировал гены глюконеогенеза и вызывал гипергликемию, гиперинсулинемию и нарушение толерантности к глюкозе и инсулину [33].

#### Обмен липидов

Было обнаружено, что экспрессия гена *H19* подавляется в скелетных мышцах мышей с ожирением и резистентностью к инсулину. Гипоэкспрессия *H19* снижает его взаимодействие с гетерогенным ядерным рибонуклеопротеином A1 (*hnRNP A1*), что снижает трансляцию ассоциированных генов окисления жирных кислот *PGC1a* (коактиватор-1α рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, γ) и *CPT1b* (карнитин пальмитоилтрансфераза 1B). Это активирует индукцию свободными жирными кислотами накопления липидов и ухудшает клеточное дыхание в мышечных клетках. Между тем, гиперэкспрессия *H19* в тех же моделях ингибировала эктопическое отложение липидов и улучшала переносимость глюкозы и резистентность к инсулину [17]. У лиц с ожирением также было отмечено снижение экспрессии гена *H19* в жировой ткани. Кроме того, сообщалось об обратной

корреляции уровня lncRNA H19 с индексом массы тела (ИМТ). *In vivo* супрессия *H19* активирует адипогенез и увеличение веса при жировой диете [34]. Другое исследование показало, что lncRNA H19 может ингибировать дифференцировку адипоцитов мезенхимальных стволовых клеток костного мозга посредством эпигенетической модификации [35].

#### Потенциальный механизм регуляции экспрессии гена *H19* при ожирении

Ген *H19* широко транскрибируется в плаценте матери и многих тканях плода на стадиях его развития и супрессируется после рождения в большинстве тканей, кроме сердечных, скелетных мышц, печени и жировой ткани (рис. 2) [10, 14]. Экспрессия *H19* нарушается при патологических состояниях, таких как заболевания печени и метаболический синдром, в том числе, ожирение [36]. При ожирении, как показано выше, ген *H19* имеет нарушенную дифференциальную экспрессию в органах с активным метаболизмом, но регуляторный механизм все еще неизвестен. Предыдущие исследования подтвердили, что экспрессия *H19* регулируется гипоксией и фактором, индуцируемым гипоксией-1α (HIF1α). HIF1α активирует транскрипцию *H19* путем прямого связывания с промотором *H19* или косвенно посредством индукции специфического белка 1 (SP1), который, в свою очередь, взаимодействует с промотором *H19* и способствует его экспрессии [37]. Этот механизм был подтвержден в опухолевых тканях [38], но пока не установлено, какой механизм действует при ожирении.

Гипоксия возникает при хронических воспалительных заболеваниях, часто наблюдаемых у людей с ожирением [39]. Воспаление жировой ткани инициируется и поддерживается с течением времени дисфункциональными адипоцитами, которые секретируют воспалительные адипокины [40]. При ожирении гипергликемия также приводит к усилению регуляции провоспалительных факторов [41]. Существует доказательство того, что хроническое низкоинтенсивное воспаление жировой ткани связано с избыточным весом и ожирением [40]. Гипоксия, возникающая при ожирении в результате хронического вялотекущего воспаления, потенциально может играть роль в регуляции экспрессии гена *H19* посредством HIF1α. Однако в настоящее время это предположение остается без подтверждения, и нужны ещё дополнительные клинические исследования, чтобы выяснить взаимосвязь между экспрессией гена *H19* и гипоксией в метаболически активных органах у лиц с ожирением.

## Закключение

В последние годы возросло количество исследований, связанных с выяснением роли lncRNAs в патогенезе ожирения. Импринтированный ген *H19* экспрессируется с материнского гомолога и кодирует молекулы lncRNA H19. В данном обзоре мы провели анализ литературы по исследованию роли и регуляции гена *H19* при ожирении, используя базы данных публикаций Pubmed, Google Academy и E-library, в период с 2000 по 2022 год. Показано, что lncRNA H19 регулирует выработку глюкозы, липидный обмен и функцию инсулина. Кроме того, lncRNA H19 вовлечена в развитие осложнений, связанных с ожирением. В частности, Wang с соавт. показали, что пониженная экспрессия *H19* у пациентов с ожирением была связана с уменьшением митохондриального дыхания и сердечной дисфункцией [42]. lncRNA H19 также оказывает влияние на такие процессы, как клеточная пролиферация, метастазирование опухолей, клеточная дифференцировка, апоптоз и старение [23,43]. Более того, некоторые исследователи предполагают, что ген *H19* может осуществлять связь между ожирением и риском развития рака, иными словами, ген *H19* является фактором риска развития рака, вызванного ожирением [44]. Ряд авторов сообщил о противоречивых выводах относительно изменения экспрессии гена *H19* при ожирении, которая может как увеличиваться, так и уменьшаться и играть определенную роль в глюконеогенезе, накоплении липидов и чувствительности к инсулину. В исследовании [45] сообщалось о снижении уровня экспрессии *H19* в подкожной жировой ткани у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальным весом. Дальнейший корреляционный анализ показал, что уровень транскрипта H19 имеет обратную корреляцию с показателями ожирения, такими как ИМТ, окружность бедер и уровень инсулина в крови. Однако другие авторы ассоциировали гиперэкспрессию *H19* с патогенезом ожирения [14,25]. Большинство исследований было проведено на животных моделях с использованием различных типов тканей, что можно рассматривать как возможную причину этих несоответствий, поскольку экспрессия РНК сильно зависит от исследуемой ткани и вида животного. Основываясь на анализе литературы, мы предполагаем, что потенциальный регуляторный механизм экспрессии гена *H19* может быть опосредован гипоксией, возникающей у людей с ожирением в результате развития хронического низкоинтенсивного воспали-

тельного состояния. Кроме того, было показано, что в раковых клетках HIF1 $\alpha$  регулирует транскрипцию гена *H19*. Очевидно, что для выяснения механизмов участия в патогенезе и дифференциальной экспрессии гена *H19* при ожирении требуются дополнительные клинические и молекулярно-генетические исследования. В дальнейшем, важно более детально определить влияние гипоксии на нарушение экспрессии гена *H19* при ожирении. Понимание регуляции гена *H19* и роли его транскрипта при ожирении открывает перспективы разработки диагностического биомаркера и поиска потенциальных терапевтических мишеней путем таргетинга циркулирующей lncRNA H19 с целью повышения эффективности лечения и контроля за ожирением.

## Литература/References

1. Ajlouni K., Khader Y., Batieha A., et al. An alarmingly high and increasing prevalence of obesity in Jordan. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020040. doi: 10.4178/epih.e2020040.
2. Safaei M., Sundararajan E.A., Driss M. et al. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med*. 2021; 136: 104754. doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104754.
3. Shi Y., Qu J., Gai L., et al. Long Non-coding RNAs in Metabolic and Inflammatory Pathways in Obesity. *Curr Pharm Des*. 2020; (26):3317–3325.
4. Chen S., Liu D. Zhou Z., Qin S. Role of long non-coding RNA H19 in the development of osteoporosis. *Mol Med*. 2021;27(1):122. doi: 10.1186/s10020-021-00386-0.
5. Liu C., Yang Z., Wu J., et al. lncRNA H19 interacts with polypyrimidine tract-binding protein 1 to reprogram hepatic lipid homeostasis. *Hepatology*. 2018; (67):1768.
6. Wu H.Y., Cheng Y., Jin L.Y., et al. Paternal obesity impairs hepatic gluconeogenesis of offspring by altering Igf2/H19 DNA methylation. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;529:111264. doi: 10.1016/j.mce.2021.111264.
7. Wang Y., Hylemon P.B., Zhou H. Long Noncoding RNA H19: A Key Player in Liver Diseases. *Hepatology*. 2021; (74):1652–1659.
8. Özgür E., Ferhatoğlu F., Sen F., et al. Circulating lncRNA H19 may be a useful marker of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Biomark*. 2020; (27):11–17.
9. Goshen R., Rachmilewitz J., Schneider T., et al. The expression of the H-19 and IGF-2 genes during human embryogenesis and placental development. *Mol Reprod Dev*. 1993; (34):374–379.
10. Lustig O., Ariel I., Ilan J., et al. Expression of the imprinted gene H19 in the human fetus. *Mol Reprod Dev*. 1994; (38):239–246.
11. Gabory A., Ripoche M.A., Yoshimizu T., Dandolo L. The H19 gene: regulation and function of a non-coding RNA. *Cytogenet Genome Res*. 2006; (113):188–193.
12. Gabory A., Jammes H., Dandolo L. The H19 locus: role of an imprinted non-coding RNA in growth and development. *Bioessays*. 2010; (32):473–480.
13. Goyal N., Sivasdas A., Shamsuddeen K. V., et al. RNA sequencing of db/db mice liver identifies lncRNA H19 as a key regulator of gluconeogenesis and hepatic glucose output. *Sci Rep*. 2017;7(1):8312. doi: 10.1038/s41598-017-08281-7.

14. Zhang N, Geng T, Wang Z, et al. Elevated hepatic expression of H19 long noncoding RNA contributes to diabetic hyperglycemia. *JCI Insight*. 2018;3(10):e120304. doi: 10.1172/jci.insight.120304.
15. Knoch K.P., Nath-Sain S., Petzold A., et al. PTBP1 is required for glucose-stimulated cap-independent translation of insulin granule proteins and Cocksackieviruses in beta cells. *MolMetab*. 2014; (3):518–530.
16. Gao Y., Wu F, Zhou J, et al. The H19/let-7 double-negative feedback loop contributes to glucose metabolism in muscle cells. *Nucleic Acids Res*. 2014; (42):13799–13811.
17. Gui W., Zhu W.F., Zhu Y., et al. LncRNAH19 improves insulin resistance in skeletal muscle by regulating heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1. *Cell Commun Signal*. 2020;18(1):173. doi: 10.1186/s12964-020-00654-2.
18. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013; (93):1–21.
19. Lefere S., Van Steenkiste C., Verhelst X., et al. Hypoxia-regulated mechanisms in the pathogenesis of obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2016; (73):3419–3431.
20. Xia Q.S., Lu F.E., Wu F., et al. New role for ceramide in hypoxia and insulin resistance. *World J Gastroenterol*. 2020; (26):2177.
21. Kayser B., Verges S. Hypoxia, energy balance and obesity: from pathophysiological mechanisms to new treatment strategies. *Obes Rev*. 2013; (14):579–592.
22. Arcidiacono B., Chieffari E., Foryst-Ludwig A., et al. Obesity-related hypoxia via miR-128 decreases insulin-receptor expression in human and mouse adipose tissue promoting systemic insulin resistance. *EBioMedicine*. 2020;59:102912. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102912.
23. Ji E., Kim C., Kim W., Lee E.K. Role of long non-coding RNAs in metabolic control. *BiochimBiophysActa - Gene Regul Mech*. 2020; (1863):194348.
24. Tech K., Deshmukh M., Gershon T.R. Adaptations of energy metabolism during cerebellar neurogenesis are co-opted in medulloblastoma. *Cancer Lett*. 2015; (356):268–272.
25. Luan W., Zhou Z., Ni X., et al. Long non-coding RNA H19 promotes glucose metabolism and cell growth in malignant melanoma via miR-106a-5p/E2F3 axis. *J Cancer Res ClinOncol*. 2018; (144):531–542.
26. Rotman Y., Sanyal A.J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017; (66):180–190.
27. Liu J., Tang T., Wang G.D., Liu B. LncRNA-H19 promotes hepatic lipogenesis by directly regulating miR-130a/PPAR $\gamma$  axis in non-alcoholic fatty liver disease. *Biosci Rep*. 2019; (39):20181722.
28. Guo J., Fang W., Sun L., et al. Ultraconserved element uc.372 drives hepatic lipid accumulation by suppressing miR-195/miR4668 maturation. *Nat Commun*. 2018; (9): 612. Doi: 10.1038/s41467-018-03072-8
29. Wang H., Cao Y., Shu L., et al. Long non-coding RNA (lncRNA) H19 induces hepatic steatosis through activating MLXIPL and mTORC1 networks in hepatocytes. *J Cell Mol Med*. 2020; (24):1399.
30. Kallen A.N., Zhou X.B., Xu J., et al. The imprinted H19 lncRNA antagonizes let-7 microRNAs. *Mol Cell*. 2013; (52):101–112.
31. Geng T., Liu Y., Xu Y., et al. H19 lncRNA Promotes Skeletal Muscle Insulin Sensitivity in Part by Targeting AMPK. *Diabetes*. 2018; (67):2183–2198.
32. Jitrapakdee S. Transcription factors and coactivators controlling nutrient and hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012; (44):33–45.
33. Goyal N., Tiwary S., Kesharwani D., Datta M. Long non-coding RNA H19 inhibition promotes hyperglycemia in mice by upregulating hepatic FoxO1 levels and promoting gluconeogenesis. *J Mol Med (Berl)*. 2019; (97):115–126.
34. Schmidt E., Dhaouadi I., Gaziano I., et al. LincRNA H19 protects from dietary obesity by constraining expression of monoallelic genes in brown fat. *Nat Commun*. 2018; 9(1):3622. doi: 10.1038/s41467-018-05933-8.
35. Huang Y., Zheng Y., Jin C., et al. Long Non-coding RNA H19 Inhibits Adipocyte Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells through Epigenetic Modulation of Histone Deacetylases. *Sci Rep*. 2016; (6):28897. Doi: 10.1038/srep28897
36. Corrado C., Costa V., Giavaresi G., et al. Long Non Coding RNA H19: A New Player in Hypoxia-Induced Multiple Myeloma Cell Dissemination. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(4):801. doi: 10.3390/ijms20040801.
37. Wu W., Hu Q., Nie E., et al. Hypoxia induces H19 expression through direct and indirect Hif-1 $\alpha$  activity, promoting oncogenic effects in glioblastoma. *Sci Rep*. 2017; 7:45029. doi: 10.1038/srep45029.
38. Muz B., de la Puente P., Azab F., Azab A.K. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckland, NZ)*. 2015; (3):83.
39. Xia Q.S., Lu F.E., Wu F., et al. New role for ceramide in hypoxia and insulin resistance. *World J Gastroenterol*. 2020; (26):2177.
40. Kawai T., Autieri M. V., Scalia R. Inflammation: From Cellular Mechanisms to Immune Cell Education: Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2021; (320):C375.
41. Yariibeygi H., Farrokhi F.R., Butler A.E., Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2019; (234):8152–8161.
42. Wang S.H., Zhu X.L., Wang F., et al. LncRNA H19 governs mitophagy and restores mitochondrial respiration in the heart through Pink1/Parkin signaling during obesity. *Cell Death Dis*. 2021; 12(6):557. doi: 10.1038/s41419-021-03821-6.
43. Ghafouri-Fard S., Esmaili M., Taheri M. H19 lncRNA: Roles in tumorigenesis. *Biomed Pharmacother*. 2020; 123:109774. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109774.
44. Yau M.Y.C., Xu L., Huang C.L., Wong C.M. Long Non-Coding RNAs in Obesity-Induced Cancer. *Non-Coding RNA*. 2018; 4(3):19. doi: 10.3390/ncrna4030019.
45. Daneshmoghdam J., Omidifar A., Akbari Dilmaghani N., et al. The gene expression of long non-coding RNAs (lncRNAs): MEG3 and H19 in adipose tissues from obese women and its association with insulin resistance and obesity indices. *J Clin Lab Anal*. 2021; 35(5):e23741. doi: 10.1002/jcla.23741.