

РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ И ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

САДЫКОВА АИДА РИФГАТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8324-2424; канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: aidasad@mail.ru

САФИУЛЛИНА АИДА РАИЛЕВНА, ORCID ID: 0009-0002-2625-0035; студентка IV курса ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: leisan.1982@mail.ru

НУРИАХМЕТОВА КАМИЛА РУСТАМОВНА, ORCID ID: 0009-0005-3489-6102; студентка IV курса ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: nuriakhmetova_2002@bk.ru

МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4014-4098; канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru

САДЫКОВА АЛСУ МАРАТОВНА, ORCID ID: 0009-0001-1485-466X; врач отделения ультразвуковой диагностики ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», 420132, Россия, Казань, ул. Чуйкова, 54; e-mail: alsiwise@gmail.com

КРИВОНОСОВА СВЕТЛАНА ШАМИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0006-2482-1761; зав. терапевтическим отделением ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», 420127, Россия, ул. Максимова, 34/24; e-mail: krivonosova.s2017@yandex.ru

Реферат. Вступление. За последнее десятилетие прорывом в современной медицине стало понимание роли эпигенетической регуляции и изучение ее влияния на патогенез многих полигенных заболеваний. Сегодня стало очевидным, что эпигенетические механизмы, несмотря на их наследуемую природу, могут модифицироваться под влиянием образа жизни и окружающей среды. Эпигенетика - это наука о наследуемых свойствах организмов, которые не связаны с изменениями в фактической нуклеотидной последовательности ДНК и могут быть не прямо, а косвенно закодированы в геноме. Увеличение объема знаний об этих механизмах открыло новые перспективы для понимания происхождения ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы. Продвижение этого направления имеет большое влияние в развитии и прогрессировании заболеваний, а также создает возможные новые стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Благодаря этому в последние годы были выявлены основные фундаментальные механизмы эпигенетической регуляции в развитии ишемической болезни сердца, которая является одной из основных причин смертности в современном мире. **Цель исследования.** Изучить роль эпигенетических механизмов раннего сосудистого воспаления в развитии ишемической болезни сердца и прогностическую ценность эпигенетических биомаркеров в диагностике ишемической болезни сердца по результатам современных исследований. **Материал и методы.** Осуществлен анализ результатов исследований по проблеме эпигенетических механизмов и их роли в патогенезе ишемической болезни сердца и ее диагностике с использованием новых эпигенетических маркеров в период с 2001 по 2022 год. **Источники.** PubMed, ResearchGate, E-library, Cyberleninka. **Результаты и их обсуждение.** На сегодняшний день обсуждается клиническая полезность интеграции генетической информации в традиционное прогнозирование ишемической болезни сердца благодаря тому, что генетические варианты, связанные с заболеванием, дают представление о биологических механизмах, лежащих в основе болезни. В связи с этим была выявлена взаимосвязь между развитием ишемической болезни сердца и эпигенетическими механизмами, которые являются ключевыми регуляторами функции генов, изменяющимися в ответ на внутренние и внешние стимулы, включая факторы риска заболевания. В настоящее время наиболее изучены три основных эпигенетических механизма: метилирование ДНК, модификация гистонов и регуляция с использованием некодирующих РНК. **Заключение.** Этот обзор освещает современные состояние проблемы генетических аспектов ишемической болезни сердца, а также перспективные варианты верификации заболевания, применяемые в настоящее время в медицинской практике.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эпигенетика, метилирование ДНК, модификация гистонов, некодирующие РНК.

Для ссылки. Садыкова А.Р., Сафиуллина А.Р., Нуриахметова К.Р. и др. Роль эпигенетических факторов в развитии и диагностике ишемической болезни сердца // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, вып. 6. – С. 123-129. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).123-129

ROLE OF EPIGENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT AND DIAGNOSIS OF CORONARY HEART DISEASE

SADYKOVA AIDA R. ORCID ID: 0000-0001-8324-2424; C. Med. Sci., associate professor, Department of Internal Diseases Propaedeutics of Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, e-mail: aidasad@mail.ru

SAFIULLINA AIDA R. ORCID ID: 0009-0002-2625-0035; Student of Kazan State Medical University. Address: 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, e-mail: leisan.1982@mail.ru

NURIAKHMETOVA KAMILA R. ORCID ID: 0009-0005-3489-6102; Student of Kazan State Medical University. Address: 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, e-mail: nuriakhmetova_2002@bk.ru

MAKAROV MAXIM A. ORCID ID: 0000-0002-4014-4098; C. Med. Sci., associate professor, Department of Internal Diseases Propaedeutics of Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia, e-mail: maks.vfrhjd2011@yandex.ru

SADYKOVA ALSU M., ORCID ID: 0009-0001-1485-466X; Doctor of ultrasound diagnostics of the City Clinical Hospital №7, 54 Chuykova Str., 420132, Kazan, Russia,; e-mail: alsiwise@gmail.com

KRIVONOSOVA SVETLANA SH., ORCID ID: 0009-0006-2482-1761; Head of the Therapeutic Department of the City Clinical Hospital №11, 34/24 Maximov Str., 420127, Kazan, Russia, e-mail: krivonosova.s2017@yandex.ru

Abstract. Introduction. Understanding the role of epigenetic regulation and studying how it affects the pathogenesis of many polygenic diseases have become a breakthrough in modern medicine over the past decade. Today, it is obvious that epigenetic mechanisms, despite their inheritable nature, can become modified under the influence of lifestyle and environment. Epigenetics is the science of inherited body properties that are not related to any changes in the actual nucleotide DNA sequence and can be encoded in the genome rather indirectly than directly. Gaining the knowledge on these mechanisms opened up new opportunities for understanding the origin of some cardiovascular diseases. Promoting this trend has serious consequences for the development and progression of diseases, as well as creates possible new strategies for preventing cardiovascular diseases. Due to this, some fundamental epigenetic regulation mechanisms in the development of coronary heart disease were identified in recent years, which disease is one of the leading causes of mortality in today's context. **Aim.** To study the role of the epigenetic mechanisms of early vascular inflammation in the development of coronary heart disease and the prognostic value of epigenetic biomarkers in diagnosing this disease. **Material and Methods.** We analyzed the findings of studies conducted in 2001-2022 regarding epigenetic mechanisms and their role in the pathogenesis and diagnosis of coronary heart disease, using new epigenetic markers. **Sources.** PubMed, ResearchGate, eLibrary, Cyberleninka. **Results and Discussion.** Among all epigenetic mechanisms, DNA methylation, histone modification, and transcription of non-coding RNA sequences, particularly micro-RNA, are currently considered to be most extensively studied and most significant. **Conclusion** Understanding the basic regulation mechanisms of epigenetic modifications in the development of coronary heart disease will increase knowledge about the etiopathogenesis of this disease and facilitate the transition to personalized medicine.

Keywords: coronary heart disease, epigenetics, DNA methylation, histone modification, non-coding RNAs.

For reference: Sadykova AR, Safiullina AR, Nuriakhmetova KR et al. Role of epigenetic factors in the development and diagnosis of coronary heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(6): 123-129. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).123-129.

Введение. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является широко распространенной и актуальной проблемой здравоохранения, которая служит ведущей причиной смертности и инвалидности во всем мире. Известно, что ИБС – это одно из опасных мультифакториальных заболеваний, в основе которого лежит генетическая предрасположенность, а также взаимодействие поддающихся и неподдающихся коррекции факторов риска [1]. Благодаря прогрессу современной медицины открылись новые перспективы понимания происхождения многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые были достигнуты за счет изучения эпигенетической регуляции этой патологии. Вектор развития данного направления исследований создает предпосылки к созданию качественно новых подходов к диагностике и лечению заболеваний [2]. Этот обзор фокусируется на современном состоянии проблемы генетических аспектов ИБС, а также перспективных вариантах верификации ИБС, применяемых в настоящее время в медицинской практике.

Цель исследования. Изучить современное представление о роли эпигенетических механизмов раннего сосудистого воспаления в развитии ИБС и прогностическую ценность эпигенетических биомаркеров в диагностике ИБС.

Материалы и методы. Осуществлен анализ результатов исследований по проблеме роли эпигенетических механизмов в патогенезе ИБС и диагностике ИБС с использованием новых эпигенетических маркеров. Источники: PubMed, ResearchGate, E-library, CyberLeninka.

Результаты и их обсуждение. За последнее десятилетие прорывом в современной медицине

стало понимание роли эпигенетической регуляции и изучение его влияния на патогенез многих полигенных заболеваний. Сегодня стало очевидно, что эпигенетические механизмы, несмотря на их наследуемую природу, могут быть модифицированы под воздействием образа жизни и окружающей среды.

Эпигенетика — это наука о наследуемых свойствах организма, которые не связаны с изменением собственно нуклеотидной последовательности ДНК и могут быть не прямо, а опосредованно закодированы в геноме [3]. Увеличение пула знаний об этих механизмах открыло новые перспективы понимания происхождения целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы [4]. В последние годы определены основные фундаментальные механизмы эпигенетической регуляции в развитии ИБС, выступающей одной из главных причин смертности в современном мире. Среди всех эпигенетических механизмов в настоящее время наиболее изученными и значимыми считаются: метилирование ДНК, модификация гистонов и транскрипция некодирующих последовательностей РНК, в частности микро-РНК. Понимание основных механизмов регуляции эпигенетических модификаций в развитии ИБС позволит расширить знания об этиопатогенезе данного заболевания, и будет способствовать переходу к персонализированной медицине.

ДНК метилирование.

Метилирование – это ковалентная модификация молекулы ДНК без изменения нуклеотидной последовательности, при которой происходит метилирование 5'-положение цитозина в реакции, катализируемой ДНК-метилтрансферазами (DNMTs), с S-аденозилметионином в качестве донора метила. Данный процесс происходит в богатых цитозин-

фосфо-гуанин динуклеотидах (CpG-динуклеотидах), известных как CpG-островки, и может катализироваться тремя ферментами: DNMT1, DNMT3a и DNMT3b. Активность метилтрансфераз регулируется переносом метильных групп на азотистое основание цитозина в составе ДНК, что ведет к последующим изменениям активности и функции генов, регулируемые соответствующей ДНК [5]. В частности, происходят изменения в процессе транскрипции за счет нарушения связывания промоторов генов с транскрипционным фактором. Усиление или подавление экспрессии генов зависит от локальной плотности метильных групп на промоторе, что имеет важное значение в механизме развития ИБС [6]. Было отмечено, что гиперметилирование ДНК, как правило, сопровождается снижением экспрессии гена, а гипометилирование — повышением экспрессии. На сегодняшний день механизм ДНК деметилирования менее изучен, однако имеется ряд исследований, в которых происхождение многих ССЗ связывают с таргетным или тотальным деметилированием [7].

Стойкое различие паттернов метилирования геномной ДНК при патологии сердечно-сосудистой системы и без неё имеет важное значение для понимания патогенеза заболевания, так и для его диагностики. Данные различия паттернов были продемонстрированы в ряде исследований [8]. Также определялась значимая сигнатура метилирования — повторяющаяся геномная модификация, ассоциированная с более высоким риском ИБС.

На сегодняшний день было найдено большое количество генов, метилирование которых связано с ИБС, и, в том числе, наиболее тяжелыми ее формами — острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда (ИМ). Так, в исследовании G. Garg et al. [9] было идентифицировано 72 дифференциально метилированных участка, которые были гиперметилированы у пациентов с ИБС, а также 6 CpG сайтов, включающих интронный регион гена C1QL4, регуляторные регионы генов CCDC47 и TGFBR3.

В работе Rui-Xing Yin et al. [10], установлены 11 дифференциально метилированных позиций, локализованных в генах BDNF, VTRC, CDH5, CXCL12, EGFR, IL6, ITGB1, PDGFRB, PIK3R1, PLCB1, PTPRC, связанных с ИБС. По результатам исследования был сделан вывод, что наиболее важным механизмом в развитии ИБС является экспрессия гена CXCL12, который играет решающую роль в накоплении гладкомышечных клеток-предшественников, участвует в воспалительной реакции и индуцирует дифференцировку эндотелиальных клеток в пенистые клетки, что в конечном итоге приводит к атеросклерозу [11].

Одно из ведущих направлений изучения влияния метилирования при ИБС является исследование атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Как известно, многочисленные факторы в плазме (например, липопротеины, факторы роста и моноциты) или в артериальной стенке (например, гладкомышечные клетки, матрикс и эндотелий) способствуют атерогенезу. В исследовании Jee Yeon Kim et al. [12] были выявлены специфические гены, которые дифференциально экспрессируются через метилирование промотора у пациентов с атероскле-

ротическим поражением сосудов. В данном исследовании при профилировании было обнаружено, что гены AIRE1, ALOX12, FANK1, NETO1 и SERHL2 имеют изменения в метилировании промотора. Из них AIRE1 и ALOX12 показали более высокие уровни метилирования у пациентов, страдающих атеросклерозом по сравнению с группой контроля.

В России также были проведены исследования по изучению и оценке уровня метилирования ДНК при атеросклерозе. Так, А. В. Марков с соавт. [13] выявили снижение уровня метилирования ретротранспозона LINE-1 в лейкоцитах периферической крови у пациентов с клинически выраженным атеросклерозом (66,2%; $p < 0,05$) по сравнению со здоровыми индивидами (68,2%; $p < 0,05$). Помимо этого в клетках сонных артерий, пораженных атеросклерозом, наблюдалось более выраженное снижение уровня метилирования LINE-1 относительно значений этого показателя в лейкоцитах крови (64,8% против 66,2% соответственно, $p < 0,05$).

В другой работе этих же авторов [14] было показано, что в клетках атеросклеротически измененных правых коронарных артерий уровень метилирования отдельных CpG- сайтов в промоторном регионе гена липазы PNPLA2O по сравнению с непораженной стенкой внутренних грудных артерий статистически значительно выше.

Заслуживает внимания результаты исследования Королевой Ю.А. с соавт. [15], в которой сравнивается уровень метилирования генов MIR10B и MIR21 в лейкоцитах периферической крови больных с атеросклерозом и у здоровых лиц. По результатам исследования было выявлено достоверное повышение уровня метилирования генов в лейкоцитах пациентов с атеросклерозом, по сравнению с контрольной группой.

Кроме того, в некоторых исследованиях была выявлена прогностическая ценность маркеров воспаления в сердечно-сосудистых событиях. Так, T. Aman et al. [16] оценили связь между маркерами воспаления и морфологией коронарной бляшки, количеством сегментов артерий, на которых обнаружена бляшка при мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием. Были измерены уровни плазменного высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP), интерлейкина-6 (IL-6), ингибитора активатора плазминогена-1 и фактора роста эндотелия сосудов. По результатам исследования было установлено, что уровни циркулирующих hs-CRP и IL-6 были значительно выше у пациентов с ИБС. При этом концентрация IL-6 была достоверно выше у пациентов с бляшками протяженностью 4-9 сегментов по сравнению с пациентами без атеросклеротического поражения. Исследование подтверждает полезность маркеров воспаления для оценки коронарной бляшки у пациентов со стабильной ИБС.

При изучении патогенеза ИБС необходимо обратить внимание и на сопутствующий сахарный диабет (СД), который способствует повреждению как микроциркуляторного, так и макроциркуляторного русла [17]. В исследованиях [18, 19, 20] было обнаружено, что островки поджелудочной железы от доноров с

СД 2 типа имеют повышенное метилирование ДНК и сниженную экспрессию таких ключевых генов, как INS, PDX1, PPARGC1A, GLP1R, что было обусловлено нарушением секреции инсулина, а также высоким содержанием глюкозы и гликированного гемоглобина.

Факторы риска, как известно, предрасполагают к развитию ССЗ. Одним из таких факторов выступает повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у людей. Механизм, с помощью которого повышенный уровень гомоцистеина повышает риск развития ИБС, заключается в увеличении внутриклеточных уровней S-аденозилгомоцистеина, ингибитора трансметилирования, что приводит к глобальному гипометилированию ДНК [21].

В ряде эпидемиологических исследований в качестве фактора риска атеротромботического сосудистого заболевания выступает гипергомоцистеинемия в плазме крови человека. В исследовании Singapore Chinese Health Study определили уровень фолиевой кислоты в плазме, витамина B₁₂ и витамина B₆, а также генотип метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) как независимых предикторов уровня гомоцистеина в плазме у китайцев из Сингапура. У мужчин концентрация общего гомоцистеина в плазме крови была выше, чем у женщин ($p = 0,0001$). Концентрации фолиевой кислоты, витамина B₁₂ и витамина B₆ в плазме были обратно пропорционально связаны с концентрациями гомоцистеина. Среди лиц с низким содержанием фолиевой кислоты в плазме крови у лиц, обладающих 2 копиями мутантных аллелей MTHFR, концентрация гомоцистеина была значительно выше, чем у лиц с копией аллеля дикого типа [22].

На сегодняшний день возрастает количество потенциально значимых в диагностике ИБС эпигенетических биомаркеров. Так, одним из таких генов-кандидатов может выступать ген PTX3. В исследовании [23] была изучена взаимосвязь метилирования промотора PTX3 с уровнями PTX3 в плазме при ИБС. Была выявлена следующая закономерность: у пациентов, страдающих ИБС, уровень метилирования промотора PTX3 был ниже, чем у пациентов без ИБС. Более низкие уровни метилирования промотора PTX3 у пациентов с ИБС были связаны с более высокими концентрациями PTX3 в плазме.

Chaoran Dong et al. [24] выявили корреляцию между модификацией гена 5hmC с патогенезом ИБС. Была обнаружена значительная разница в содержании 5-гидроксиметилцитозина (5hmC) в телах генов у пациентов с ИБС по сравнению с лицами с нормальной коронарной артерией. Эффективность прогнозирования с помощью дифференциально регулируемых модифицированных генов 5hmC, превосходила общепринятые клинические показатели для диагностики ИБС (площадь под кривой - AUC = 0,93) (Area under curve). Было выявлено, что маркеры 5hmC во внеклеточной ДНК (cfDNA - cell-free DNA) демонстрируют потенциал прогнозирования для ИМ (AUC = 0,95), который превосходил показатели сердечного тропонина I, креатинкиназы мышц/мозга и миоглобина. Результаты показывают, что маркеры 5hmC, полученные из cfDNA, могут служить

эффективными эпигенетическими биомаркерами для минимально инвазивной диагностики и прогнозирования исходов ИБС.

Геном-кандидатом при ИБС также может выступать ген F2RL3, метилирование которого, по данным проекта ESTHER [25], ассоциируется со смертностью у лиц с ИБС. Ген F2RL3 кодирует рецептор, связанный с воспалением и различными аспектами свертывания крови. Отношение шансов для сердечно-сосудистой смерти составило 2,45; 95% доверительный интервал (1,28–4,68) был статистически значимым. Ассоциации со смертельными исходами были намного сильнее среди мужчин, чем среди женщин. Кроме того, в другом исследовании была показана положительная корреляция между курением и метилированием гена F2RL3 [26].

При коррекции множественного анализа Бонферрони по всему геному Westerman et al. [27] обнаружили, что метилирование ДНК в трех областях (ассоциированных с генами SLC9A1, SLC1A5 и TNRC6C) было связано с риском ССЗ. Менделевский рандомизированный анализ показал, что один CpG (CG22304262) в гене SLC1A5 имел причинно-следственную связь с развитием ИБС. Уровень метилирования ДНК CG22304262 может влиять на экспрессию гена SLC1A5.65. Нарушение накопления глутамината в миокарде и экспрессия гена SLC1A5 были снижены у пациентов с сердечной недостаточностью. Ингибирование экспрессии гена SLC1A5 в миокарде снижает поглощение глутамината и нарушает гомеостаз глутамината в поврежденном миокарде.

Гистоны.

Одной из эпигенетических модификаций, способных изменять строение хроматина и его функции, а также контролировать репликацию ДНК, ее репарацию и транскрипцию является модификация гистонов [28, 29]. К таким модификациям относятся ацетилирование, метилирование или убиквитинирование лизина, метилирование аргинина, а также фосфорилирование серина [30, 31]. Метилирование гистонов может происходить по лизинам и по аргининам. К каждому остатку лизина может присоединяться до трех метильных групп [32], в результате чего лизин может быть монометилированным (me1), диметилированным (me2) или триметилированным (me3). Вариации статуса метилирования различных остатков лизина связаны с транскрипционной активностью.

Модификация гистонов может изменить рыхлое или агглютинирующее состояние хроматина, влияя на сродство между гистонами и двойными нитями ДНК. Регуляция генов также может осуществляться путем влияния на сродство между другими факторами транскрипции и промоторами структурных генов [33]. Например, исследования общегеномной ассоциации GWASs триметилирования гистона 3 лизина-36 (H3K36me3) и метилирования ДНК в нормальных сердцах и кардиомиопатических сердцах людей выявили широкий спектр эпигенетических закономерностей [34]. Когда пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией исследовали с помощью сердечного метилома, различия в метилировании были обнаружены не только в путях,

связанных с заболеваниями сердца, но и в генах сердечной недостаточности с еще неизвестными функциями, такими как рецептор аденозина A2A (ADORA2A) и лимфоцитарный антиген 75 (LY75) [35]. В исследовании Zhonghua Yi Xue Za Zhi [36] было показано, что уровни ацетилированного гистона H3 в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с острым ишемическим инсультом были ниже, чем в контроле в норме. Необходимо отметить роль модификаций гистонов в контроле экспрессии синтазы оксида азота (eNOS) в эндотелиальных клетках, которые считаются необходимыми для функционирования сосудов. Было обнаружено, что в промоторе ядра гена eNOS в эндотелиальных клетках содержится большое количество ацетилированных H4K12 и H3K9. Кроме того, в случае сердечной дегенерации наблюдается значительное снижение экспрессии eNOS [37]. Дальнейшие исследования показали, что экспрессию гена eNOS также можно контролировать путем метилирования в промоторной области этого гена, т.е. H3K4me3 и H3K27me3. Снижению ангиогенеза, которое запускается гипоксией, способствует повышенная экспрессия гистон-деметилазы JMJD3, обусловленная увеличением соотношения активных H3K27me3 к H3K4me3 [38].

Важную роль в развитии ИБС играет артериальная гипертензия (АГ), которая может контролироваться эпигенетическими модификациями [28]. В исследовании [29] было показано, что уровень ацетилированного гистона H3 (активирующий гистон) был значительно повышен вместе со значительно сниженным триметилированным гистон H3 (деактивирующий гистон), что свидетельствует о том, что как модификация гистона, так и деметилирование ДНК играют роль в эпигенетическом подъеме-регуляции гена Nkx1 во время развития АГ. Приводятся данные [28], что опосредованное DOT1 гиперметилирование H3 остатка гистона H3K79 нарушает молчание генов, связанных с поддержанием длины теломера во время репарации ДНК. Это нарушение коррелирует со снижением транскрипции фактора роста соединительной ткани, повышением внутриклеточного цАМФ и изменениями в адаптации кровеносных сосудов к стрессорам, связанным с АГ.

Некодирующие РНК.

На сегодняшний день возможность неинвазивной ранней диагностики ИБС может осуществляться с помощью анализа циркулирующих биомаркеров в крови, отражающих стадии патогенеза заболевания. Данные перспективные биомаркеры представляют класс наиболее изученных молекул среди некодирующих РНК (ncRNA) — микро-РНК (miRNAs) и длинные некодирующие РНК (lncRNAs) малых некодирующих РНК. Микро-РНК представляют собой короткие (21-25 нуклеотидов) одноцепочечные РНК, которые играют роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов своих мишеней, вызывая либо подавление, либо полную деградацию трансляции с микро-РНК-мишени [41]. К настоящему времени известно более 1800 микро-РНК человека, которые являются важными регуляторами различных биологических процессов, лежащих в основе

ССЗ, включая ИБС, АГ, сердечную недостаточность и гипертрофию левого желудочка.

Исследование miRNA-133a стало одним из первых исследований, в котором анализировали уровни микро-РНК у больных со стабильной ИБС [42]. По результатам исследования было обнаружено, что уровни miRNA-133a в плазме были выше у пациентов с ИБС, чем в контрольной группе. Кроме того, была показана положительная корреляция miRNA-133a с тяжестью стеноза коронарной артерии. Позднее Li-Juan Wu et al. [43] провели мета-анализ для 239 микроРНК, ассоциированных с ИБС. По итогам исследования была подтверждена дифференциальная экспрессия 48 статистически значимых микроРНК, из которых микроРНК-122-5p и микроРНК-133a-3p были ценными биомаркерами ИБС.

В работе Stephan Fichtlschere et al. [44] было идентифицировано снижение уровня miRNA-126, miRNA-17, miRNA-92a и miRNA-155, экспрессирующихся в эндотелиальных клетках, в то время как экспрессия в сердечной мышце miRNA-133a, miRNA-208a была выше у пациентов с ИБС.

Решающую роль в развитии и прогрессировании ИБС играет гиперлипидемия. Недавние исследования выявили взаимосвязь уровня циркулирующих микроРНК, связанных с метаболизмом липидов, с наличием у пациентов с ИБС гиперлипидемии. Так, в исследовании J. Soh et al. [45] было обнаружено благоприятное влияние на липидный гомеостаз микро-РНК семейства miRNA-122. Проявлялось оно в индуцировании деградации микросомального белка, переносящего триглицериды, который в свою очередь уменьшал секрецию аполипопротеина В, входящего в состав липопротеинов низкой плотности. Таким образом, авторы исследования предлагают использовать микроРНК-30c как качественно новую терапевтическую мишень с целью улучшения липидного обмена.

В поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза важную роль играет мощный вазодилататор — оксид азота, вырабатываемый эндотелиальной eNOS. При различных патологических состояниях аномальная экспрессия eNOS способствует эндотелиальной дисфункции и развитию ССЗ. В некоторых исследованиях было подтверждено, что микроРНК могут быть важными посттранскрипционными модуляторами экспрессии eNOS. Hai-Xiang Sun et al. [46] представили доказательства того, что eNOS является прямой мишенью miRNA-155, которая способна ингибировать экспрессию синтазы и, тем самым, является существенным регулятором эндотелий-зависимой вазорелаксации. В другом исследовании [47] была подтверждена связь ингибирования экспрессии эндотелиальной синтазы miRNA-199a-3p и miRNA-199a-5p.

Как было сказано выше, микро-РНК могут выступать в качестве ранних предикторов ССЗ, в частности, и различных форм ИБС. Достигается это путем сравнения уровней экспрессии отдельных микроРНК в норме и при патологии [48].

Заключение. В качестве важнейших триггеров развития ИБС могут выступать эпигенетические модификации в геноме человека, ключевыми из

которых являются метилирование ДНК, транскрипция некодирующих последовательностей РНК, модификация гистонов. Результаты, полученные в многочисленных исследованиях, показывают, что сигнатуры метилирования ДНК могут идентифицировать новые механизмы, участвующие в прогрессировании ИБС, а также позволяют своевременно выявить пациентов с высоким кардиоваскулярным риском для дальнейшего таргетированного лечения и первичной профилактики ИБС.

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Филиппов Е.В. Мониторинг поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в 2014 году // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2015. – Т.23, вып.1. – С. 72-83. [Filippov EV. Monitoring povedencheskis factorov riska chronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy v 2014 godu [Monitoring of non-infectious chronic diseases behavioral risk factors in 2014]. Rossiyskiy medicobiologicheskii vestnik im. academika I P Pavlova [Pavlov IP Russian medical biological herald]. 2015;23(1):72-83. (in Russ.). DOI: 10.17816/PAVLOVJ2015172-83]
2. Udali S, Guarini P, Moruzzi S, Choi SW, Friso S. Cardiovascular epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. Mol Aspects Med. 2013 Jul-Aug;34(4):883-901. DOI: 10.1016/j.mam.2012.08.001
3. Maksimenko LV. Epigenetics as an evidence base of the impact of lifestyle on health and disease. Profilakticheskaya Meditsina. 2019; 22(2): 115-120. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed201922021115
4. Birney E. Chromatin and heritability: how epigenetic studies can complement genetic approaches. Trends Genet. 2011 May;27(5):172-6. DOI: 10.1016/j.tig.2011.02.005
5. Miranda TB, Jones PA. DNA methylation: The nuts and bolts of repression. J. Cell. Physiol. 2007;213:384–390. DOI: 10.1002/jcp.21224
6. Hosseini S, Meunier C, Nguyen D. et al. Comparative analysis of genome-wide DNA methylation in Neurospora. Epigenetics. 2020 Sep;15(9):972-987. DOI: 10.1080/15592294.2020.1741758
7. Lamadema N, Burr S, Brewer A C. Dynamic regulation of epigenetic demethylation by oxygen availability and cellular redox. Free Radic Biol Med. 2019 Feb 1;13(1):282-298. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.009
8. Kim M, Long TI, Arakawa K, Wang R, Yu MC, Laird PW. DNA methylation as a biomarker for cardiovascular disease risk. PLoS One. 2010 Mar; 15:5(3):e9692. DOI: 10.1371/journal.pone.0009692
9. Sharma P, Garg G, Kumar A et al. Genome wide DNA methylation profiling for epigenetic alteration in coronary artery disease patients. Gene. 2014; 5: 41(1): 31–40. DOI: 10.1016/j.gene.2014.02.034
10. Miao L, Yin R X, Zhang Q H. et al. Integrated DNA methylation and gene expression analysis in the pathogenesis of coronary artery disease. Aging (Albany NY). 2019; 11(5): 1486–1500. DOI: 10.18632/aging.101847
11. Akhtar S, Gremse F, Kiessling F et al. CXCL12 promotes the stabilization of atherosclerotic lesions mediated by smooth muscle progenitor cells in Apoe-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33:679–86. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.301162.
12. Kim JY, Choi BG, Jelinek J et al. Promoter methylation changes in ALOX12 and AIRE1: novel epigenetic markers for atherosclerosis. Clin Epigenetics. 2020; 12(1): 12–66. DOI: 10.1186/s13148-020-00846-0
13. Марков А.В., Серебрякова В.В., Назаренко М.С. и др. Оценка общего уровня метилирования ДНК по метилированию ретротранспозона LINE-1 при атеросклерозе у человека // Медицинская генетика. – 2018. – Т.17, вып.3. – С. 13-17. [Markov AV, Serebryakova VV, Nazarenko MS et al. Ocenka obshchego urovnya metilirovaniya DNK po metilirovaniyu retrotranspozona LINE-1 pri ateroskleroze u cheloveka [Evaluation of the general level of DNA methylation by retrotranspozona LINE-1 methylation in human atherosclerosis]. Medicinskaya genetika [Medical genetics]. 2018;17(3):13-17. (in Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2018.03.13-17]
14. Марков А.В., Назаренко М.С., Чуркин Е.О. и др. Метилирование гена липазы PNPLA2 при атеросклерозе // Медицинская генетика. – 2016. – Т.15, вып.5. – С. 15-17. [Markov AV, Nazarenko MS, Churkin EO et al. Metilirovanie gena lipazy PNPLA2 pri ateroskleroze [Methylation of the lipase gene PNPLA2 in atherosclerosis]. Medicinskaya genetika [Medical genetics]. 2016;15(5):15-17. (in Russ.). DOI: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-5-15-17]
15. Королева Ю.А., Зарубин А.А., Марков А.В. и др. Анализ связи уровня метилирования генов MIR10B и MIR21 в лейкоцитах крови с клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2018. – Т.33, вып.2. – С. 77-82. [Koroleva UA, Zarubin AA, Markov AV et al. Analiz svyazi urovnya metilirovaniya genov MIR10B i MIR21 v leycocytach krovi s klinicheski virazhennym atherosclerosisom sonnykh arteryi [Analysis of connection of MIR10B and MIR21 genes methylation in blood leucocytes with clinically expressed carotid arteries atherosclerosis]. Sybirskiy jurnal klinicheskoy i eksperimentalnoy mediciny [Siberian journal of clinical and experimental medicine]. 2018; 33(2): 77–82]. (in Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-77-82
16. Harada K, Amano T, Uetani T, Yoshida T, Kato B, Kato M, Marui N, Kumagai S, Ando H, Ishii H, Matsubara T, Murohara T. Association of inflammatory markers with the morphology and extent of coronary plaque as evaluated by 64-slice multidetector computed tomography in patients with stable coronary artery disease. Int J Cardiovasc Imaging. 2013 Jun;29(5):1149-58. DOI: 10.1007/s10554-013-0181-2
17. Rodriguez-Iturbe B. Arteriolar remodeling in essential hypertension: Are connective tissue growth factor and transforming growth factor involved? Kidney Int. 2006;69:1104–1105. DOI: 10.1038/sj.ki.5000222
18. Renu A, Kowluru, Ghulam M. Epigenetic modifications in diabetes. Metabolism. 2022 Jan; 12(6):154920. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154920
19. Hall E, Dayeh T, Kirkpatrick CL, Wollheim CB, Dekker Nitert M, Ling C. DNA methylation of the glucagon-like peptide 1 receptor (GLP1R) in human pancreatic islets. BMC Med Genet. 2013 Jul; 23:14:76. DOI: 10.1186/1471-2350-14-76
20. Ling C, Del Guerra S, Lupi R, Rönn T, Granhall C, Luthman H, Masiello P, Marchetti P, Groop L, Del Prato S. Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. Diabetologia. 2008 Apr;51(4):615-22. DOI: 10.1007/s00125-007-0916-5
21. Castro R, Rivera I, Martins C, Struys EA, Jansen EE, Clode N, Graça LM, Blom HJ, Jakobs C, de Almeida IT.

- Intracellular S-adenosylhomocysteine increased levels are associated with DNA hypomethylation in HUVEC. *J Mol Med (Berl)*. 2005 Oct;83(10):831-6. DOI: 10.1007/s00109-005-0679-8
22. Saw SM, Yuan JM, Ong CN, Arakawa K, Lee HP, Coetzee GA, Yu MC. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. *Am J Clin Nutr*. 2001 Feb;73(2):232-9. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.232. PMID: 11157318
 23. Guo TM, Huang LL, Liu K, Ke L, Luo ZJ, Li YQ, Chen XL, Cheng B. Pentraxin 3 (PTX3) promoter methylation associated with PTX3 plasma levels and neutrophil to lymphocyte ratio in coronary artery disease. *J Geriatr Cardiol*. 2016 Aug;13(8):712-717. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.08.010
 24. Dong C, Chen J, Zheng J, Liang Y, Yu T, Liu Y, Gao F, Long J, Chen H, Zhu Q, He Z, Hu S, He C, Lin J, Tang Y, Zhu H. 5-Hydroxymethylcytosine signatures in circulating cell-free DNA as diagnostic and predictive biomarkers for coronary artery disease. *Clin Epigenetics*. 2020 Jan 21;12(1):17. DOI: 10.1186/s13148-020-0810-2
 25. Zhang Y, Yang R, Burwinkel B, Breitling LP, Holleczer B, Schöttker B, Brenner H. F2RL3 methylation in blood DNA is a strong predictor of mortality. *Int J Epidemiol*. 2014 Aug;43(4):1215-25. DOI: 10.1093/ije/dyu006
 26. Indumathi B, Oruganti SS, Naushad SM, Kutala VK. Probing the epigenetic signatures in subjects with coronary artery disease. *Mol Biol Rep*. 2020; 47(9): 6693–6703. DOI: 10.1007/s11033-020-05723-w
 27. Westerman K, Sebastiani P, Jacques P et al. DNA methylation modules associate with incident cardiovascular disease and cumulative risk factor exposure. *Clin Epigenet*. 2019;11:142. DOI: 10.1186/s13148-019-0705-2
 28. Kurdستاني SK. Histone modifications in cancer biology and prognosis. *Prog Drug Res*. 2011;67:91-106. DOI: 10.1007/978-3-7643-8989-5_5
 29. Sims RJ 3rd, Nishioka K, Reinberg D. Histone lysine methylation: a signature for chromatin function. *Trends Genet*. 2003 Nov;19(11):629-39. DOI: 10.1016/j.tig.2003.09.007
 30. Bártová E, Krejčí J, Harnicarová A, Galiová G, Kozubek S. Histone modifications and nuclear architecture: a review. *J. Histochem Cytochem*. 2008 Aug;56(8):711-21. DOI: 10.1369/jhc.2008.951251
 31. Ruthenburg AJ, Li H, Patel DJ, Allis CD. Multivalent engagement of chromatin modifications by linked binding modules. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Dec;8(12):983-94. DOI: 10.1038/nrm2298
 32. Bannister AJ, Schneider R, Myers FA, Thorne AW, Crane-Robinson C, Kouzarides T. Spatial distribution of di- and tri-methyl lysine 36 of histone H3 at active genes. *J Biol Chem*. 2005 May; 6:280(18):17732-6. DOI: 10.1074/jbc.M500796200
 33. Millán-Zambrano G, Burton A, Bannister A, Schneider R. Histone post-translational modifications—cause and consequence of genome function. *Nat. Rev. Genet. Nat Rev Genet*. 2022 Sep;23(9):563-580. DOI: 10.1038/s41576-022-00468-7
 34. Movassagh M, Choy MK, Knowles DA, Cordeddu L, Haider S, Down T, Siggins L, Vujic A, Simeoni I, Penkett C, Goddard M, Lio P, Bennett MR, Foo RS. Distinct epigenomic features in end-stage failing human hearts. *Circulation*. 2011 Nov 29;124(22):2411-22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040071
 35. Haas J, Frese KS, Park YJ, Keller A, Vogel B, Lindroth AM, Weichenhan D, Franke J, Fischer S, Bauer A, Marquart S, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Köhler D, Wolf NM, Hassel S, Nietsch R, Wieland T, Ehlermann P, Schultz JH, Dösch A, Mereles D, Hardt S, Backs J, Hoheisel JD, Plass C, Katus HA, Meder B. Alterations in cardiac DNA methylation in human dilated cardiomyopathy. *EMBO Mol Med*. 2013 Mar;5(3):413-29. DOI: 10.1002/emmm.201201553
 36. M J Li, Chang C, Wang X H, Wang J, Liang Y, Zhu Q. Levels of histone H3 acetylation in peripheral blood mononuclear cells of acute cerebral infarction patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018 Jul 17;98(27):2184-2188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.27.012
 37. Fish JE, Matouk CC, Rachlis A, Lin S, Tai SC, D'Abreo C, Marsden PA. The expression of endothelial nitric-oxide synthase is controlled by a cell-specific histone code. *J Biol Chem*. 2005 Jul 1;280(26):24824-38. DOI: 10.1074/jbc.M502115200
 38. Ohtani K, Vlachojannis GJ, Koyanagi M, Boeckel JN, Urbich C, Farcas R, Bonig H, Marquez VE, Zeiher AM, Dimmeler S. Epigenetic regulation of endothelial lineage committed genes in pro-angiogenic hematopoietic and endothelial progenitor cells. *Circ Res*. 2011 Nov 11;109(11):1219-29. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247304
 39. Wise IA, Charchar FJ. Epigenetic Modifications in Essential Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 25;17(4):451. DOI: 10.3390/ijms17040451
 40. Cho H-M, Lee D-Y, Kim HY et al. Upregulation of the Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1 via histone modification in the aortas of angiotensin II-induced hypertensive rats. *Hypertens. Res*. 2012;35:819–824. DOI: 10.1038/hr.2012.37
 41. Shi Y, Zhang H, Huang S et al. Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7:200. DOI: 10.1038/s41392-022-01055-2
 42. Wang F, Long G, Zhao C, Li H, Chaugai S, Wang Y, Chen C, Wang DW. Plasma microRNA-133a is a new marker for both acute myocardial infarction and underlying coronary artery stenosis. *J Transl Med*. 2013 Sep 23;11:222. DOI: 10.1186/1479-5876-11-222
 43. Wang S-S, Wu L-J, Li J-J-H et al. A meta-analysis of dysregulated miRNAs in coronary heart disease. *Life Sciences*. 2018;215:170–81. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.11.016
 44. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H et al. Circulating MicroRNAs in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation Research*. 2010;107(5):677–84. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215566
 45. Soh J, Iqbal J, Queiroz J, Fernandez-Hernando C, Hussain MM. MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion. *Nature Medicine*. 2013;19(7):892–900. DOI: 10.1038/nm.3200
 46. Sun HX, Zeng DY, Li RT, Pang RP, Yang H, Hu YL, Zhang Q, Jiang Y, Huang LY, Tang YB, Yan GJ, Zhou JG. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1407-14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197301
 47. Joris V, Gomez EL, Menchi L, Lobysheva I, Di Mauro V, Esfahani H, Condorelli G, Balligand JL, Catalucci D, Dessy C. MicroRNA-199a-3p and MicroRNA-199a-5p Take Part to a Redundant Network of Regulation of the NOS (NO Synthase)/NO Pathway in the Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018 Oct;38(10):2345-2357. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311145
 48. Mitchell P S, Parkin R K, Kroh E M et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(30):10513–8. DOI: 10.1073/pnas.0804549105