

Роль эпигенетических факторов в развитии кардиомиопатий

М.А. Макаров¹, А.Р. Садыкова¹, А.А. Сулейманова¹, А.И. Шакирова¹, А.М. Козлова², Т.С. Зимина³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, 29

³ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», Россия, 420127, Казань, ул. Максимова, 34/24

Реферат. Введение. В настоящее время особое место в медицине уделяют эпигенетике. Это достаточно новое и интенсивно развивающееся направление. Прогрессивное развитие эпигенетики дает нам возможность изучать различные тяжелые заболевания, в том числе и кардиомиопатию. Благодаря этому в последние годы выявлены основные механизмы эпигенетической регуляции в развитии кардиомиопатии. **Цель исследования** – изучить роль эпигенетических факторов в развитии кардиомиопатий, с целью выявления потенциальных биомаркеров, прогнозирования риска развития заболевания и разработки новых терапевтических стратегий. **Материал и методы.** Осуществлен анализ данных современных исследований по проблеме роли эпигенетических факторов, влияющих на развитие кардиомиопатий. **Результаты и их обсуждение.** Эпигенетика, особенно в контексте сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой важную область исследования. В последние годы значительно расширились знания о роли эпигенетических модификаций, таких как метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты и модификации гистонов, а также некодирующих рибонуклеиновых кислот, в патогенезе различных форм кардиомиопатий. Эпигенетические изменения могут приводить к аномальным электрофизиологическим свойствам клеток, влияя на усвоение кальция и повышать риск аритмий. Модификации гистонов, такие как ацетилирование и метилирование, регулируют активность промоторов и влияют на экспрессию генов, связанных с гипертрофией миокарда и сердечной функцией. Некодирующие РНК, включая микроРНК, контролируют активность генов на посттранскрипционном уровне, что имеет значимые последствия для кардиомиоцитов. **Выводы.** Эпигенетические процессы играют значимую роль в реализации генетической программы кардиомиопатии. Они определяют особенности формирования разнообразных признаков и механизмов развития, как в норме, так и при патологиях. Однако эпигенетические исследования дают нам преимущество не только в лучшем понимании характеристик болезни, но и в разработке новых подходов к диагностике и лечению заболеваний.

Ключевые слова: кардиомиопатия, эпигенетика, метилирование ДНК, модификация гистонов, некодирующие РНК.

Для цитирования: Макаров М.А., Садыкова А.Р., Сулейманова А.А., [и др.]. Роль эпигенетических факторов в развитии кардиомиопатий // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С. 107–114.

DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).107-114.

Role of epigenetic factors in the development of cardiomyopathies

Maxim A. Makarov¹, Aida R. Sadykova¹, Aisylu A. Suleymanova¹, Aigul I. Shakirova¹, Aigoul M. Kozlova², Tamara S. Zimina³

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia

²Republican Clinical Oncology Dispensary, 29 Sibirskiy Tract Str., 420029 Kazan, Russia

³City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov Str., 420127 Kazan, Russia

Abstract. Introduction. Currently, epigenetics is given a special place in medicine. This is a fairly new and intensively developing area. Progressive development of epigenetics gives us an opportunity to study various serious diseases, including cardiomyopathy. Due to this, in recent years, the main mechanisms have been identified for epigenetic regulation in the development of cardiomyopathy. **Aim.** To study the role of epigenetic factors in the development of cardiomyopathies for identifying potential biomarkers, predicting the risk of the disease evolution, and developing new therapeutic strategies. **Material and Methods.** Modern research data are analyzed regarding the role of epigenetic factors affecting the development of cardiomyopathies. **Results and Discussion.** Epigenetics, especially in the context of cardiovascular diseases, is an important research area. In recent years, knowing the role of epigenetic modifications, such as deoxyribonucleic acid methylation, histone modifications, and non-coding ribonucleic acids, in the pathogenesis of various cardiomyopathies, has significantly expanded. Epigenetic changes can lead to abnormal electrophysiological properties of cells, affect calcium handling, and increase the risk of arrhythmias. Histone modifications, such as acetylation and methylation, regulate the activity of promoters and influence the expression of genes associated with hypertrophy and cardiac function. Non-coding RNAs, including microRNAs, control gene activity at the post-transcriptional level,

which has significant consequences for cardiomyocytes. **Conclusions.** Epigenetic processes play a significant role in implementing the genetic program of cardiomyopathy disease. They determine the formation peculiarities of various signs and mechanisms of development, both in normal and pathological conditions. However, epigenetic studies give us an advantage in both better understanding of the disease characteristics and developing new approaches to the diagnosis, as well as the treatment of pathologies based on the data obtained.

Keywords: cardiomyopathy, epigenetics, DNA methylation, histone modification, non-coding RNAs.

For citation: Makarov, M.A.; Sadykova, A.R.; Suleymanova, A.A.; et al. Role of the epigenetic factors in the development of cardiomyopathies. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 107-114.

DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).107-114.

Введение. На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности в мире, которые оказывают значительное влияние на качество жизни людей. Несмотря на огромное количество работ, которые ведутся в этой области по сей день, кардиомиопатии считаются одними из наименее изученных заболеваний сердца. Они входят в группу клинически и этиологически гетерогенных патологий, в основе которого лежат структурные и функциональные изменения миокарда в отсутствие других известных причин, таких как артериальная гипертензия, пороки клапанов и врожденных пороков сердца достаточных для того, чтобы вызвать наблюдаемую патологию миокарда.

Возникновение этого заболевания связывают с различными факторами, среди которых значимую роль занимают генетические изменения/(перепрограммирования экспрессии генов). Было проведено большое количество исследований, посвященных изучению эпигенетических процессов, которые не только послужили источником для лучшего понимания механизмов развития кардиомиопатий, формированием клинической картины течения болезни, но и значительно продвинули и ускорили достижение новых подходов в области качественной диагностики и лечения заболевания.

Цель исследования. Изучить роль эпигенетических факторов в развитии кардиомиопатий, с целью выявления потенциальных биомаркеров, прогнозирования риска развития заболевания и разработки новых терапевтических стратегий.

Материалы и методы. Анализ данных современных исследований по проблеме роли эпигенетических факторов, влияющих на развитие кардиомиопатий. Источники: PubMed, E-library, CiberLeninka, ScienceDirect, NCBI (National Library of Medicine).

Результаты и их обсуждение. Эпигенетика заняла свое место в современной биологической науке. Ее особенно бурное развитие происходит начиная с 2000-х годов, в первую очередь, благодаря появлению огромных технических возможностей исследования биологии клеток на молекулярном уровне [1]. Эпигенетические процессы играют важную роль в реализации генетической программы, определяя особенности формирования разнообразных признаков (фенотипов) как в норме, так и при патологии, в том числе и сердечно-сосудистой системы [2]. Они направлены на предотвращение геномной нестабильности, то есть высокой частоты мутаций в геноме, участвуют в инактивации X-хромосомы, гетерохроматинизации, геном импринтинге и др. [3]. Наиболее изученными и значимыми механиз-

мами эпигенетики являются: метилирование ДНК, модификация гистонов и регуляция экспрессии генов с помощью различных типов некодирующих последовательностей РНК (miRNA, lncRNA, circRNA, piRNA и т.д.).

Метилирование ДНК

Метилирование представляет собой химическую модификацию (стабильную и наследуемую) молекулы ДНК без изменения нуклеотидной последовательности и без нарушения кодирующей способности ДНК [4]. Активация данного процесса обеспечивается ДНК-метилтрансферазами (DNMT), которые сгруппированы в классы DNMT1, DNMT2 и DNMT3. Они осуществляют перенос метиловой группы из S-аденозилметионина (SAM) в 5'-положение цитозинового основания в «острова CpG». Как правило, метилированные позиции, локализованные в генах, приводят в последующем к изменениям в механизме транскрипции в результате нарушения связывания промоторов с транскрипционным фактором. В зависимости от локальной плотности метильных групп на промоторе, экспрессия генов может как подавляться, так и стимулироваться [5]. Это играет важную роль в механизме развития кардиомиопатий.

Метилирование ДНК – это эпигенетическая модификация хроматина, заключающейся в ковалентном присоединении метильной группы к положению С5 цитозина в димерах, соединенных с цитозином и гуанином (CpG), которая чаще всего происходит в промоторах [6]. Главные отрицательные эффекты заключаются в образовании эпигенетического молчания генов и ингибирование связывания факторов транскрипции в зависимости от гиперметилирования и гипометилирования. ДНК-метилтрансферазы (DNMT) являются ферментами, катализирующих эту реакцию. У млекопитающих известны три различных DNMT: DNMT1, DNMT3A и DNMT3B [7].

Изоформа DNMT1 отвечает за поддержание метилированных остатков, DNMT3A играет важную роль в поддержании функции кардиомиоцитов [8]. Кроме того, метилирование ДНК регулирует экспрессию тяжелой цепи миозина 7 (Myh7), белка саркомера, важного для сократимости сердца [9]. Повышенная экспрессия Myh7 является общей чертой HCM и сердечной недостаточности [10,11].

В работе Gilsbach et al. [12] показывают, что эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК, участвуют в спецификации типа клеток во время эмбрионального развития, так как при сравнении взрослых здоровых кардиомиоцитов и недифференцированных ES-клеток было выявлено 79 655 дифференциально метилированных областей (DMR): из них 90% были гипометилированы,

а 10% были гиперметилированы в кардиомиоцитах по сравнению с ES-клетками.

Кроме того, в некоторых исследованиях было выдвинуто предположение, что не только патогенные мутации, но и эпигенетические модификации важны для формирования патологического фенотипа.

Так, некоторые особенности в изменении уровня метилирования ДНК зарегистрированы при наличии патогенных вариантов в гене LMNA (мутации в сайте сплайсинга с.357-2A>G и миссенс-мутации р.Arg335Trp) Наибольшие различия по уровню метилирования зарегистрированы для CpG-сайтов с промежуточным уровнем метилирования (30–60%) в контроле. Профиль метилирования ДНК зависел как от наличия/отсутствия, так и от типа мутации в гене LMNA [13].

LVNC присутствует по крайней мере у 5% детей с кардиомиопатией. Конкретный фенотип кардиомиопатии, связанный с LVNC, предсказывает риск смерти или трансплантации, и должен информировать клиническое руководство [14].

В работе N.Glezeva с соавт. [15] приведены результаты таргетного (полногеномного) бисульфитного «секвенирования, в котором были выявлены изменения метилирования ДНК в кодирующей и некодирующей РНК (нРНК) при различных этиологических подтипах СН (при обструктивной ГКМП, ДКМП, ишемической КМП) по сравнению с контрольной группой без СН. Были проанализированы 62678 дифференциально метилированных участка длиной 500 п.н. в ткани межжелудочковой перегородки, что позволило выявить 195 уникальных метилированных областей в когортах с СН по сравнению с контролем: 5 у пациентов с ГКМП, 151 у пациентов с ДКМП и 55 у пациентов с ишемической КМП. Было обнаружено, что новые участки ассоциируются с промоторными областями ряда генов, кодирующих белок, и нРНК, некоторые из которых регулируют ключевые процессы при СН.

В случае с ГКМП выявили значительное гиперметилирование 2 новых генов (HEY2 и MSR1) в дополнение со сниженной экспрессией этих генов в ткани. HEY2 является важным эффектором, играющим важную роль в развитии сердца, и исследования продемонстрировали мутации и делеции гена у пациентов с дефектами атриовентрикулярной перегородки [16]. Ген MSR1 ответственен за оптимизацию воспалительной реакции и липидного гомеостаза, и его делеция может вызвать разрыв сердца после инфаркта миокарда.

Из анализа метилирования в ткани ДКМП сообщают о гипометилировании с повышенной экспрессией двух генов, которые играют важную роль для обновления и стабильности внеклеточного матрикса – MMP2 и CTGF. Они вовлечены в процессы фиброза, поэтому выражены в слабееющих сердцах, в сердечной ткани пациентов с риском развития СН.

При дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) 42745 дифференциально метилированный CpG-сайт (ДМС) преобладало гиперметилирование (отношение $\uparrow/\downarrow = 0.92$); Изменение уровня метилирования выявлено для генов LY75, ERBB3, HOXB13 и ADORA2. Из 90 выявленных диффе-

ренциально метилированных генов (ДМГ) – 1/3 \uparrow , 2/3 \downarrow , следовательно преобладало гипометилирование. Изменение уровня метилирования выявлено для генов LY75, ERBB3, HOXB13 и ADORA2 Анализ ткани при ишемической КМП выявил гиперметилирование и сниженную экспрессию генов MYOM3 и COX17, а также гипометилирование CTGF с повышенной экспрессией генов. MYOM3 участвует в сокращении мышц и сборке миофибрилл. COX17 является шапероном для цитохром с-оксидазы и высококонсервативным белком в дыхательной цепи митохондрий, поэтому он играет значительную роль в развитии сердца. Что же касается гена CTGF, то в ходе исследования было выявлено его гипометилирование у пациентов с ишемической КМП в уникальной области, который отличается от выявленного в группе пациентов с ДКМП. Уровни экспрессии были в 3 раза выше, чем в контрольной группе. Также были предоставлены доказательства локализации CTGF в областях фиброза. Все эти имеющиеся данные свидетельствуют о том, что регуляция CTGF путем метилирования ДНК способствует неблагоприятному ремоделированию сердца у пациентов с ИКМП.

В исследовании Тонг-Тонг Ву с соавт. [17] показали, что экспрессия ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1) в сердце здоровой крысы снижается с возрастом. У животных же с сердечной недостаточностью, вызванных перегрузкой давлением (ГКМП), и сердечными травмами, вызванных адриамицином (ДКМП), экспрессия DNMT1 внезапно повышается, что соответствует повышенной экспрессии этого же фермента у пациентов с семейной гипертрофической кардиомиопатией. Проведенные ими эхокардиографические и гистопатологические исследования показали, что дефицит ДНК-метилтрансферазы 1 в миокарде связан с устойчивостью к патологиям сердца, так как малые количества DNMT1 влияют на экспрессиальное перепрограммирование генов и активацию путей, участвующих в защите миокарда и антиапоптозе в ответ на патологический стресс.

При ишемической кардиомиопатии отмечено гиперметилирование гена ASB1; статус метилирования гена ассоциирован с фракцией выброса левого желудочка, ударным объемом, конечно-систолическим и конечно-диастолическим размером левого желудочка [18]. Еще три гена (SLC2A1, MPV17L, PLEC) с разным статусом метилирования были выявлены при ишемической кардиомиопатии в исследовании В. Li [19].

Гистоны

Многие эпигенетические модификации нарушают основную единицу хроматина, нуклеосому, состоящую из 147 пар оснований ДНК, обернутых вокруг гистонного октамера, который состоит из двух копий каждого из четырех основных гистонов: H2A, H2B, H3 и H4. В отличие от тех, которые наблюдаются с модификациями ДНК [20], вариации гистонов более точны, поскольку они зависят от модифицированных аминокислотных остатков и количества добавленных остатков. Модификации гистона включают ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинацию или сумолизацию [21]. Они придают нуклеосоме регуляторное свойство гена. Гистонме-

тилтрансферазы, деметилазы, ацетилтрансферазы, деацетилазы и факторы ремоделирования АТФ вместе составляют комплексы ремоделирования хроматина [22].

Гистонметилазы, деметилазы, ацетилазы и деацетилазы являются многодоменными белками, что, вероятно, объясняет их многофункциональные требования. Мутации во многих из этих ферментов ответственны за врожденные сердечные заболевания [23]. Гистоны могут быть моно-, ди- или три-метилированы в остатках лизина, моно- или диметилированы в остатках аргинина симметричным или асимметричным образом [24].

Гистоны характеризуются прямым связыванием с ДНК, а посттрансляционные модификации (ПТМ) гистонов изменяют структуру хроматина и динамически регулируют транскрипционное состояние генов [25]. Посттранскрипционные (ПТМ) модификации гистонов достигаются действиями «читателей», которые специфически распознают сайты модификации для последующей активации или репрессии транскрипции, «писателей», которые добавляют группы модификаторов, и «ластиков», которые удаляют группы модификаторов [26]. Все эти ПТМ регулируются ферментами, и их ферментативная активность может контролироваться реакционноспособными кофакторами, такими как субстраты и промежуточные продукты метаболизма [27]. Лучшее понимание регуляции ПТМ на гистонах является ацетилирование, метилирование и фосфорилирование [28].

Ацетилирование гистонов играет важную роль в модификации гистонов и предполагается, что многие участки ацетилирования связаны с заболеваниями сердца [29]. Гистонацетилтрансферазы (ГАТ) обеспечивают важную эпигенетическую регуляцию, которая приводит к образованию транскрипционно-активного некомпактного хроматина. CREB-связывающий белок и р300 являются наиболее характерными ГАТ, которые необходимы для развития сердца [30]. Было обнаружено, что р300 участвует в экспрессии GATA-связывающего белка 4 (GATA4), регулируя ацетилирование гистонов в эмбриональных сердцах мышей. РНК-опосредованная понижающая регуляция р300 модулировала глобальное ацетилирование H3 и накопление H3K4, H3K9 и H3K27 в промоторах GATA4 и TBX5, причем наблюдалось явное ингибирование транскрипции GATA4, в то время как на TBX5 это не влияло [31]. Активация р300 может вызвать гипертрофию, благодаря активации транскрипционных факторов, например, того же самого белка GATA4, что вызывает изменение уровней экспрессии генов плода, таких как ANP, BNP, эндотелин-1 и β -MHC и в конечном итоге приводит к гипертрофии кардиомиоцитов [32,33]. Во многих работах высказывается предположение о возникновении гипертрофии при ацетилировании H3K9 с помощью р300. В исследовании Shuo Li с соавт. [34] было выявлено, что анакардиновая кислота, ингибируя экспрессию р300, ослабляет гиперацетилирование H3K9 у мышей с поперечным сужением аорты. Высокая экспрессия генов,

связанных с гипертрофией сердца (ANP, β -MHC), была снижена при лечении анакардиновой кислотой в сердцах мышей с данной патологией. Кроме того, стоит отметить, что также наблюдалось улучшение сердечной функции и выживаемость животных. Экспериментальные исследования в работе Sunagawa с соавт. [35] продемонстрировали влияние куркуминоидов, выделенных из куркумы длинной, включая деметоксикуркумин и бисдеметоксикуркумин, на активность р300 и гипертрофические реакции в кардиомиоцитах.

Метилирование гистонов также играет решающую роль в развитии сердечной недостаточности. В ходе исследования R Kaneda с соавт. [36] установлено, что триметилирование гистона H3 по лизину-4 (K4TM) или лизину-9 (K9TM) заметно нарушается в кардиомиоцитах в связи с развитием сердечной недостаточности на модели болезни крыс. Высокопроизводительное пиросеквенирование, выполненное с использованием чипов для K4TM или K9TM, полученных из ткани левого желудочка человека, также показало, что гены, кодирующие белки, расположенные вблизи меток K4TM, различаются в функциональных и поврежденных миоцитах, однако оба набора генов кодируют белки, которые функционируют в одних и тех же путях передачи сигнала для сердечной функции, что указывает на дифференциальную маркировку K4TM при развитии сердечной недостаточности. Остается открытым вопрос, связаны ли изменения в этих метках просто с болезненными состояниями или они способствуют возникновению и прогрессированию болезненных состояний. Представленные данные в работе AB Stein с соавт. [37] убедительно доказывают, что эпигенетических изменений может быть достаточно, чтобы вызвать заболевание, изменяя профиль транскрипции полностью дифференцированных кардиомиоцитов. Такие изменения могут вызывать аномальные электрофизиологические свойства, которые влияют на усвоение кальция и фактически улучшают сократительную способность, но в конечном итоге повышают чувствительность сердца к аритмиям. Однако, эти исследования [36, 37] не представили доказательств роли гистоновой метки в регуляции экспрессии генов. Исследование Parait с соавт. [38] показывает, что специфическая эпигенетическая сигнатура, определяемая ацетилированием и метилированием гистонов, регулирует экспрессию генов гипертрофии, регулируя активность промоторов. В ходе распределения семи модификаций гистонов в кардиомиоцитах взрослых мышей, подвергнутых стимуляции прогипертрофии *in vivo*, был обнаружен набор промоторов с эпигенетическим паттерном, который различает конкретные функциональные классы генов, регулируемых при гипертрофии.

В ряде исследований также было установлено, что изменение уровня метилирования или ацетилирования гистонов согласуется с изменением уровня экспрессии ферментов, которые обеспечивают данный процесс, а также наблюдается их взаимодействие с генами КМП и кодируемыми ими белками.

М.Е. Pepin с соавт. [39] показали, что гистонлизин-N-метилтрансфераза EZH2, катализирующая метилирование гистона 3 по лизину 27, в ишемизированной ткани левого желудочка человека, полученной от пациентов с терминальной стадией СН, является эпигенетическим регулятором дифференциальной экспрессии генов, значимых для метаболического перепрограммирования при данной КМП.

Некодирующие РНК

На сегодняшний день было выяснено, что некодирующий геном играет ключевую роль в генетическом программировании и регуляции генов во время развития, а также в здоровье и сердечно-сосудистых заболеваниях. Около 99% генома человека не кодируют белки, но транскрипционно активны, представляя широкий спектр некодирующих РНК (ncRNA) с важными регуляторными и структурными функциями. Некодирующие РНК, такие как ncRNA, такие как микроРНК (miR), малые интерференционные РНК (siRNA) и длинные некодирующие РНК (lncRNA), были определены как критические новые регуляторы сердечно-сосудистых факторов риска и функций клеток, которые непосредственно влияют на развитие заболевания [40].

МикроРНК (miR) – это семейство небольших (19-25 нуклеотидов) одноцепочных некодирующих молекул РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Ингибирование экспрессии генов происходит посредством комплементарного спаривания оснований со последовательностями, в основном расположенными в 3' нетранслируемой области (3' UTR) целевой мРНК, что приводит к ретрансляционной репрессии или деградации мРНК [41]. В сердце miR регулируют экспрессию генов после транскрипции и, как было показано, контролируют развитие сердечно-сосудистой системы, воспаление, гипертрофию, фиброз и регенерацию (см. недавний обзор 11-13). Дисрегулированные микроРНК могут быть использованы в качестве нового диагностического биомаркера, специфичного для заболевания, и цели лечения [42]. Следует также отметить miRs, которые регулируют сократимость сердца (miRs 25 и 22), регенерацию (семейство miR-302-367 и miR99/100), воспаление (miRs 155 и 221/222) и фиброз (miRs 21, 208b и 125b), а также сосудистые функции [40]. Существует значительная корреляция между концентрациями микроРНК-208b и сердечного тропонина Т в плазме крови. Это позволяет предположить, что микроРНК-208b может нести прогностическую ценность [43]. Связь между экспрессией микроРНК и развитием кардиомиоцитов в пренатальном периоде была обнаружена в ряде исследований при удалении фермента Dicer из кардиомиоцитов и эпикарда мышей. Данная мутация вызывала выраженные дефекты сердечно-сосудистой системы и приводила к эмбриональной либо неонатальной смерти организма [44].

H19 – это lncRNA, которая экспрессируется в различных тканях и значительно увеличивается во время дифференциации миобластов и регенерации мышц. H19 может действовать как губка для нескольких микроРНК, тем самым регулируя экспрессию многочисленных генов и сигнальных путей.

При патологической сердечной недостаточности и сердечной гипертрофии H19 и его хозяин miR-675 регулируются повышено. Некоторые исследователи выявили варианты H19 в группе пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и сравнили их частоту аллелей и генотипов с частотой здорового контроля.

У пациентов без вариаций саркомеров генотип H19 rs2107425 CC был значительно увеличен ($p = 0,017$; нечетное соотношение: 1,51). Последовательность транскрипта H19 выявила гетерозиготных носителей редкого аллеля, rs945977096 AG, который отсутствовал в контрольном элементе. В патологических тканях HCM и сердечной недостаточности H19 и его хозяин miR-675 были регулируются выше. Затухание H19 привело к гипертрофии кардиомиоцитов, в то время как гиперэкспрессия привела к уменьшению размера клеток как на исходном, так и в ответ на фенилэфрин, эффект, который может быть опосредован miR-675. Таким образом, гомозиготы для rs2107425 CC будут иметь более высокий риск развития HCM [45]. В одном из исследований было выявлено что miR-483-5p является важной мишенью в профилактике кардиометаболических заболеваний. MiR-483-5p участвует в эндокринноподобной передаче сигналов между органами, где повышенная выработка miR-483-5p, например, в печени, может быть первичным событием, воздействуя на другие органы, такие как жировая ткань, стимулируя дисметаболические процессы, приводящие к увеличению кардиометаболического риска [46].

Сообщается, что несколько микроРНК регулируют прогипертрофные гены, включая гипертрофию ассоциированный кальмодулин, NFAT, Mef2a, Gata4 и Hand2, и считаются ключевыми регуляторами развития HF [47]. Терапевтическая сердечная доставка одной такой микроРНК, miR-1, гипертрофия сердца, вызванная перегрузкой обратного давления, и ослабленное патологическое ремоделирование [48]. miR-133, кластеризованный с miR-1, также подавляется во время HF, и его репрессии достаточно, чтобы вызвать гипертрофию сердца и увеличить экспрессию целевой мРНК, таких как RhoA (GDP-GTP-обменный белок, регулирующий сердечную гипертрофию), Cdc42 (киназа, вовлеченная в гипертрофию) и Nelf-A/WHSC2 (ядерный фактор, участвующий в кардиогенезе) [49]. В соответствии с иверэкспрессией miR-133, которая ингибирует экспериментально индуцированную гипертрофию. Аналогичным образом, miR-199b, прямая мишень пути кальцинеурина/NFAT, увеличивается в СН мыши и человека, а ингибирование miR-199b *in vivo* с помощью специфического антагониста снизило ядерную активность NFAT и вызвало заметное ингибирование гипертрофии и фиброза [50].

Выводы. Эпигенетика играет ключевую роль в понимании механизмов, лежащих в основе различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая кардиомиопатии. С начала 2000-х годов значительно расширились знания о том, как эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК, модификация гистонов и регуляция некодирующими РНК, влияют на экспрессию генов

и, соответственно, на фенотипические проявления заболеваний. Метилирование ДНК и модификации гистонов являются важными механизмами, которые регулируют транскрипцию генов, связанных с сердечной функцией, и их изменения могут приводить к развитию патологий. Некодирующие РНК, такие как микроРНК и длинные некодирующие РНК, выступают в качестве критических регуляторов, влияя на экспрессию мРНК и, следовательно, на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Они играют важную роль в процессах воспаления, гипертрофии и фиброза, что подчеркивает их потенциальное значение в диагностике и лечении. Дальнейшие исследования в области эпигенетики могут открыть новые горизонты для разработки терапевтических стратегий, направленных на коррекцию нарушений, связанных с эпигенетическими изменениями, и улучшение диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

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. Романовская Т.В. Эпигенетика: электронный учебно-методический комплекс для специальности: 1–318001 «Биология» / Т. В. Романовская; БГУ, Биологический фак., Каф. генетики. – Минск: БГУ, 2022. – 88 с. [Romanovskaya TV. Epigenetika: elektronnyy uchebno-metodicheskiy kompleks dlya spetsialnosti: 1–318001 «Biologiya» [Epigenetics: electronic educational methodical system for speciality: 1–318001 “Biology”]. Minsk: BSU [Minsk: BGU]. 2022; 88 p. (in Russ.).]
2. Кучер А.Н., Назаренко М.С. Эпигенетика кардиомиопатий: модификации гистонов и метилирование ДНК // Генетика. – 2023. – Т. 59. – №3. – С.266–282. [Kucher AN, Nazarenko MS. Epigenetika kardiomiopatii: modifikatsii gistonov i metilirovanie DNK – Epigenetics of cardiomyopathies: histone modifications and DNA methylation. Genetika-Genetics. 2023; 59 (3): 266–282. (in Russ.).] DOI: 10.31857/S0016675823030086
3. Садыкова А.Р., Пилипчук С.А., Шайдудлина Д.М., [и др.]. Влияние генетических и эпигенетических факторов на развитие артериальной гипертензии // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 3. – С.90–196. [Sadykova AR, Pilipchuk SA, Shaidullina DM, et al. Vliyaniye geneticheskikh i epigeneticheskikh faktorov na razvitiye arterialnoy gipertenzii [The impact of genetic and epigenetic factors on the development of arterial hypertension]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy medicini [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2023; 16 (3): 90–196. (in Russ.).] DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).90–96
4. Фомченко Н.Е., Воропаев Е.В. Биологические аспекты метилирования ДНК (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 3. – С.55–59. [Fomchenko NE, Voripayev EV. Biologicheskiye aspekt metilirovaniya DNK (obzor literatury) [Biological aspects of DNA methylation (review)]. Problemy zdoroviya i ekologii [Problems of health and ecology]. 2012; 3: 55–59. (in Russ)]. DOI: 10.51523/2708–6011.2012–9–3–11
5. Hosseini S, Meunier C, Nguyen D, et al. Comparative analysis of genome-wide DNA methylation in Neurospora. Epigenetics. 2020; 15 (9): 972–987. DOI: 10.1080/15592294.2020.1741758
6. Пендина А.А., Гринкевич В.В., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Метилирование ДНК – универсальный механизм регуляции активности генов // Экологическая генетика. – 2004. № 2 (1). – С.27–37. [Pendina AA, Grinkevich VV, Kuznetsova TV, Baranov BC. Metilirovanie DNK – universalnyy mekhanizm regulyatsii aktivnosti genov [DNA methylation – universal mechanism of genes activity regulation]. Ekologicheskaya genetika [Ecological genetics]. 2004; 2 (1): 27–37. (in Russ)].
7. F De Majo, M Calore. Chromatin remodelling and epigenetic state regulation by non-coding RNAs in the diseased heart. Non-coding RNA Research. 2018; 3 (1): 20–28. DOI: 10.1016/j.ncrna.2018.02.003
8. Madsen A, Hoppner G, Krause J, et al. An important role for DNMT3A-mediated DNA methylation in cardiomyocyte metabolism and contractility. Circulation. 2020; 142 (16): 1562–1578. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044444
9. Clifford CP, Nunez DJ. Human beta-myosin heavy chain mRNA prevalence is inversely related to the degree of methylation of regulatory elements. Cardiovasc Res. 1998; 38 (3): 736–743. DOI: 10.1016/s0008–6363(98)00058–3
10. Chien KR. Myocyte survival pathways and cardiomyopathy: implications for trastuzumab cardiotoxicity. Semin Oncol. 2000; 27 (6 Suppl 11): 9–14; discussion 92–100.
11. Frey N, Katus HA, Olson EN, et al. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target. Circulation. 2004; 109 (13): 1580–1589. DOI: 10.1161/01
12. Gilsbach R, Preissl S, Grüning BA, et al. Dynamic DNA methylation orchestrates cardiomyocyte development, maturation and disease. Nat Commun. 2014; 5: 5288. DOI: 10.1038/ncomms6288
13. Morival JLP, Widyastuti HP, Nguyen CHH, et al. DNA methylation analysis reveals epimutation hotspots in patients with dilated cardiomyopathy-associated laminopathies. Clinical Epigenetics. 2021; 13 (1): 139. DOI: 10.1186/s13148–021–01127–0
14. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, et al. Cardiomyopathy Phenotypes and Outcomes for Children With Left Ventricular Myocardial Noncompaction: Results From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. J Card Fail. 2015; 21 (11): 877–884. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.06.381
15. Glezeva N, Moran B, Collier P, et al. Targeted DNA methylation profiling of human cardiac tissue reveals novel epigenetic traits and gene deregulation across different heart failure patient subtypes. Circulation: Heart Failure. 2019; 12 (3): e005765. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005765
16. Jordan VK, Rosenfeld JA, Lalani SR, et al. Duplication of HEY2 in cardiac and neurologic development. Am J Med Genet A. 2015; 167A (9): 2145–2149. DOI: 10.1002/ajmg.a.37086
17. Wu TT, Ma YW, Zhang X, et al. Myocardial tissue-specific Dnm1 knockout in rats protects against pathological injury induced by Adriamycin. Laboratory Investigation. 2020; 100 (7): 974–985. DOI: 10.1038/s41374–020–0402–y
18. Ortega A, Tarazón E, Gil-Cayuela C, et al. ASB1 differential methylation in ischaemic cardiomyopathy: relationship with left ventricular performance in end-stage heart failure patients. ESC Heart Fail. 2018; 5 (4): 732–737. DOI: 10.1002/ehf2.12289/2018
19. Li B, Feng ZH, Sun H, et al. The blood genome-wide DNA methylation analysis reveals novel epigenetic changes in

- human heart failure. *Cell; Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21 (8): 1828–1836.
20. Kornberg RD, Lorch Y. Primary Role of the Nucleosome. *Mol Cell.* 2020; 79 (3): 371–375. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.07.020
 21. Boeger H, Griesenbeck J, Kornberg RD. Nucleosome retention and the stochastic nature of promoter chromatin remodeling for transcription. *Cell.* 2008; 133 (4): 716–726. DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.051
 22. Moore–Morris T, van Vliet PP, Andelfinger G, et al. Role of Epigenetics in Cardiac Development and Congenital Diseases. *Physiol Rev.* 2018; 98 (4): 2453–2475. DOI: 10.1152/physrev.00048.2017
 23. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, et al. De novo mutations in histone–modifying genes in congenital heart disease. *Nature.* 2013; 498 (7453): 220–223. DOI: 10.1038/nature12141
 24. Bannister AJ, Schneider R, Myers FA, et al. Spatial distribution of di– and tri–methyl lysine 36 of histone H3 at active genes. *J Biol Chem.* 2005; 280 (18): 17732–6. DOI: 10.1074/jbc.M500796200
 25. Cavalieri V. The expanding constellation of histone post–translational modifications in the epigenetic landscape. *Genes.* 2021; 12: 1596. DOI: 10.3390/GENES12101596
 26. Funamoto M, Imanishi M, Tsuchiya K, et al. Roles of histone acetylation sites in cardiac hypertrophy and heart failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2023; 10: 1133611. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1133611
 27. Huang Z, Song S, Zhang X, et al. Metabolic substrates, histone modifications, and heart failure. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2023; 1866: 194898. DOI: 10.1016/J.BBAGRM.2022.194898
 28. Lizcano F, Garcia J. Epigenetic control and cancer: the potential of histone demethylases as therapeutic targets. *Pharmaceuticals.* 2012; 5(9): 963–990. DOI: 10.3390/ph5090963
 29. Qin J, Guo N, Tong J, et al. Function of histone methylation and acetylation modifiers in cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2021; 159: 120–129. DOI: 10.1016/J.YJMCC.2021.06.011
 30. Shikama N, Lutz W, Kretzschmar R, et al. Essential function of p300 acetyltransferase activity in heart, lung and small intestine formation. *The EMBO Journal.* 2003; 22 (19): 5175–5185. DOI: 10.1093/emboj/cdg502
 31. Zhou W, Jiang D, Tian J, et al. Acetylation of H3K4, H3K9, and H3K27 mediated by p300 regulates the expression of GATA4 in cardiocytes. *Genes Dis.* 2018; 6: 318–325. DOI: 10.1016/J.GENDIS.2018.10.002
 32. Yanazume T, Hasegawa K, Morimoto T, et al. Cardiac p300 is involved in myocyte growth with decompensated heart failure. *Molecular and Cellular Biology.* 2003; 23 (10): 3593–606. DOI: 10.1128/MCB.23.10.3593–3606.2003
 33. Sunagawa Y, Morimoto T, Takaya T, et al. Cyclin–dependent kinase–9 is a component of the p300/GATA4 complex required for phenylephrine–induced hypertrophy in cardiomyocytes. *J Biol Chem.* 2010; 285 (13): 9556–9568. DOI:10.1074/jbc.M109.070458
 34. Li S, Peng B, Luo X, et al. Anacardic acid attenuates pressure–overload cardiac hypertrophy through inhibiting histone acetylases. *J Cell Mol Med.* 2019; 23: 2744–2752. DOI: 10.1111/JCMM.14181
 35. Sunagawa Y, Funamoto M, Sono S, et al. Curcumin and its demethoxy derivatives possess p300 HAT inhibitory activity and suppress hypertrophic responses in cardiomyocytes. *J Pharmacol Sci.* 2018; 136 (4): 212–217. DOI: 10.1016/j.jphs.2017.12.013
 36. Kaneda R, Takada S, Yamashita Y, et al. Genome–wide histone methylation profile for heart failure. *Genes Cells.* 2009; 14 (1): 69–77. DOI: 10.1111/j.1365–2443.2008.01252.x
 37. Stein AB, Jones TA, Herron TJ, et al. Loss of H3K4 methylation destabilizes gene expression patterns and physiological functions in adult murine cardiomyocytes. *J Clin Invest.* 2011; 121 (7): 2641–50. DOI: 10.1172/JCI44641
 38. Papait R, Cattaneo P, Kunderfranco P, et al. Genome–wide analysis of histone marks identifying an epigenetic signature of promoters and enhancers underlying cardiac hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2013; 110 (50): 20164–9. DOI: 10.1073/pnas.1315155110
 39. Pepin ME, Ha CM, Crossman DK, et al. Genome–wide DNA methylation encodes cardiac transcriptional reprogramming in human ischemic heart failure. *Laboratory Investigation.* 2019; 99 (3): 371–386. DOI: 10.1038/s41374–018–0104–x
 40. Poller W, Dimmeler S, Heymans S, et al. Non–coding RNAs in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives. *Eur Heart J.* 2018; 39 (29): 2704–2716. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx165
 41. Philippen LE, Dirx E, Wit JB, et al. Antisense MicroRNA Therapeutics in Cardiovascular Disease: Quo Vadis? *Mol Ther.* 2015; 23 (12): 1810–8. DOI: 10.1038/mt.2015.133
 42. Rizal A, Waranugraha Y, Wikananda AP, et al. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers for atrial fibrillation: a systematic review and meta–analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1128708. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1128708
 43. Skvortsov VV, Khalilova UA. Micro–RNA as a predictor of cardiovascular diseases. *Lechaschy Vrach.* 2021; 7 (24): 34–38. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.007
 44. Zhao Y, Ransom JF, Li A, et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA–1–2. *Cell.* 2007; 129 (2): 303–317. DOI: 10.1016/j.cell.2007.03.030
 45. Gómez J, Lorca R, Reguero JR, et al. Genetic variation at the long noncoding RNA H19 gene is associated with the risk of hypertrophic cardiomyopathy. *Epigenomics.* 2018; 10 (7): 865–873. DOI: 10.2217/epi–2017–0175
 46. Gallo W, Ottosson F, Kennbäck C, et al. Replication study reveals miR–483–5p as an important target in prevention of cardiometabolic disease. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2021; 21: 162. DOI: 10.1186/s12872–021–01964–0
 47. Ikeda S, Kong SW, Lu J, et al. Altered microRNA expression in human heart disease. *Physiol Genomics.* 2007; 31 (3): 367–373. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00144.2007
 48. Karakikes I, Chaanine AH, Kang S, et al. Therapeutic cardiac–targeted delivery of miR–1 reverses pressure overload–induced cardiac hypertrophy and attenuates pathological remodeling. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2 (2): e000078. DOI: 10.1161/JAHA.113.000078
 49. Carè A, Catalucci D, Felicetti F, et al. MicroRNA–133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med.* 2007; 13 (5): 613–618. DOI: 10.1038/nm1582
 50. da Costa Martins P, Salic K, Gladka M, et al. MicroRNA–199b targets the nuclear kinase Dyrk1a in an auto–amplification loop promoting calcineurin/NFAT signalling. *Nature Cell Biology.* 2010; 12 (12): 1220–1227. DOI: 10.1038/ncb2126

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4014-4098, канд. мед. наук, e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03.

САДЬКОВА АИДА РИФГАТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8324-242, канд. мед. наук, e-mail: aidasad@mail.ru; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03.

СУЛЕЙМАНОВА АЙСЫЛУ АСГАТОВНА, ORCID ID: 0009-0001-1522-0298, e-mail: suleimanova-aisuly2017@yandex.ru; студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

ШАКИРОВА АЙГУЛЬ ИЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0009-0003-9201-3975, e-mail: shakirovaaigul2002@mail.ru; студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

КОЗЛОВА АЙГУЛЬ МАРАТОВНА, ORCID ID: 0009-0003-4059-7171, e-mail: aigoul@mail.ru; зав. отделом предлучевой топометрической подготовки ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, 29.

ЗИМИНА ТАМАРА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0009-0008-9378-1833, e-mail: Air2010@yandex.ru; заведующая группой анестезиологии и реанимации, врач анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», Россия, 420127, Казань, ул. Максимова, 34/24.

ABOUT THE AUTHORS:

MAXIM A. MAKAROV, ORCID ID: 0000-0002-4014-4098, Cand. sc. med., e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru; Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

AIDA R. SADYKOVA, ORCID ID: 0000-0001-8324-2424, Cand. sc. med., e-mail: aidasad@mail.ru; Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

AISYLU A. SULEYMANOVA, ORCID ID: 0009-0001-1522-0298, e-mail: suleimanova-aisuly2017@yandex.ru; Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

AIGUL I. SHAKIROVA, ORCID ID: 0009-0003-9201-3975, e-mail: shakirovaaigul2002@mail.ru; Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

AIGOUL M. KOZLOVA, ORCID ID: 0009-0003-4059-7171, e-mail: aigoul@mail.ru; Head of the Department of Pre-Radiation Topometry, Republican Clinical Oncology Dispensary, 29 Sibirskiy Tract Str., 420029 Kazan, Russia.

TAMARA S. ZIMINA, ORCID ID: 0009-0008-9378-1833, e-mail: Air2010@yandex.ru; Head of the Anesthesiology and Intensive Care Group, Anesthesiologist / Intensive Care Specialist, City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov Str., 420127 Kazan, Russia.