

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2023

Нечаев Д.Н., Миролюбов А.А., Милогорова Д.С., Попруга К.Э., Титова А.Г., Ломов А.Н.

ПРОМЫШЛЕННЫЕ ПОЛЛЮТАНТЫ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КАРДИОМИОПАТИЯМИ

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства, 119121, Москва, Россия

В статье представлен обзор современных научных публикаций, посвященных отдельным аспектам молекулярно-генетического и эпигенетического патогенеза некоторых видов кардиомиопатий и представляющих интерес в том числе с точки зрения возможных ассоциаций с патофизиологическими механизмами воздействия поллютантов и промышленных ядов. Актуальность обозначенного подхода связана с тем, что указанные токсические агенты в настоящее время признаются рядом авторов как один из основных факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний, и потребность в разносторонней теоретической базе для потенциальной разработки соответствующих средств профилактики и фармакологической коррекции становится все более и более осознанной. В фокусе повествования находятся функциональные цепи mTOR, фактора трансляции eIF4E и сплайсинг-регулятора RBM20, замыкающиеся на подверженные действию поллютантов регуляторные каскады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гормональной системы трийодтиронина (Т3). Отдельное внимание уделено вопросам связи изменений профиля метилирования генома кардиомиоцитов с токсикодинамикой поллютантов и патогенезом кардиомиопатий.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия; гипертрофическая кардиомиопатия; гипертрофия миокарда; поллютанты; мишень рапамицина; mTOR; eIF4E; титин; метилирование ДНК; RBM20.

Для цитирования: Нечаев Д.Н., Миролюбов А.А., Милогорова Д.С., Попруга К.Э., Титова А.Г., Ломов А.Н. Промышленные поллютанты и эпигенетические факторы, ассоциированные с кардиомиопатиями. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):18–25.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-18-25>

Для корреспонденции: Милогорова Дарья Сергеевна — e-mail: dmilogolova@cspfmba.ru

Nechaev D.N., Mirolyubov A.A., Milogolova D.S., Poprug K.E., Titova A.G., Lomov A.N.

INDUSTRIAL POLLUTANTS AND EPIGENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH CARDIOMYOPATHIES

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, 119121, Moscow, Russia

The article presents a review of current scientific articles related to a few particular questions of molecular-genetic and epigenetic pathogenesis of some cardiomyopathy types that can be the object of interest assuming potential associations with pathophysiological mechanisms of pollutants and industrial toxins impact. The possible benefits may arise from that kind of approach due to the fact that toxic agents in question are generally recognized at the moment as one of the cardiovascular disease onset and progression factors. The need for multidirectional theoretical developments targeting potential pharmacology methods aimed to at least partially eliminate such a challenge becomes more and more apparent. We focused on mTOR function chains, translation factor eIF4E and splicing regulator RBM20 interconnected with RAAS and T3 regulatory cascades. A part of our attention was also concentrated on cardiomyocytes methylome profiling in connection with pollutant toxicodynamics and cardiomyopathies pathogenesis.

Key words: dilated cardiomyopathy; hypertrophic cardiomyopathy; cardiac hypertrophy; pollutants; target of rapamycin; mTOR; eIF4E; titin; DNA methylation; RBM20.

For citation: Nechaev D.N., Mirolyubov A.A., Milogolova D.S., Poprug K.E., Titova A.G., Lomov A.N. Industrial pollutants and epigenetic factors associated with cardiomyopathies. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):18–25.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-18-25>

For correspondence: Daria S. Milogolova — e-mail: dmilogolova@cspfmba.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 07.11.2022

В настоящее время поллютанты и промышленные яды признаются рядом ученых как одни из основных факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В двадцатом столетии изучение воздействия данной категории вредоносных веществ на организм в основном базировалось на методическом инструментарии клинической медицины, биохимии, токсикологической химии, патологической гистологии и цитологии. В фокусе внимания преимущественно находились вопросы воздействия на метаболические пути,

гомеостаз, синаптическую передачу сигнала, рецепторный аппарат, а также патофизиологические процессы, разворачивающиеся на органном и системно-органном уровне. В ряде работ было отмечено влияние поллютантов на окислительный стресс, системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию, атеротромбоз и аритмогенез.

В последнее время в связи с дальнейшей детализацией представлений о молекулярной физиологии генома появляется все больше аргументов в пользу ключевой

роли эпигенетической регуляции как в поддержании физиологических процессов организма, так и в патогенезе многих заболеваний [1].

Очевидность такого рода взаимосвязи направила научный поиск в том числе в сторону исследования способности воздействия промышленных ядов на эпигеном, и к настоящему моменту времени наличие у них такого свойства в целом можно считать достаточно хорошо обоснованным [2, 3].

В связи с этим все более актуальным становится углубление представлений о возможной роли тех или иных конкретных эпигенетических каскадов, патологически измененных влиянием промышленных ядов, в возникновении частных нозологических форм, патогенез которых, согласно ранее полученным представлениям, тесно связан не только с нарушением структуры генома, но и с расстройством его молекулярного функционирования. К числу таких заболеваний, безусловно, относятся различные варианты кардиомиопатии (КМ). КМ — это гетерогенная группа заболеваний сердца, характеризующихся патологическими морфофункциональными изменениями миокарда. КМ можно разделить на первичные (генетические, смешанные — генетико-приобретенные) и вторичные. Большинство механизмов патогенеза генетических КМ основано на мутациях в генах структурных белков саркомера и белков, влияющих на его свойства. При этом механизмы развития приобретенных первичных КМ в большей степени остаются неизвестными.

Важно отметить, что при КМ имеют место как количественные, так и качественные изменения протеома кардиомиоцитов. Под количественными изменениями подразумевается общее увеличение уровня синтеза белков на фоне некоторой хаотизации их состава, выражающейся, к примеру, в появлении фетальных форм (экспрессия фетальных генов: *skeletal α-actin*, *Nppa*, *Nppb*, *GATA4*, *MEF2*, *SP1*) [4] и в более общем виде — фетальных паттернов экспрессии [5], а также в изменении их структурно-функциональных свойств. Повышенное образование белков в кардиомиоцитах, по-видимому, ведет к увеличению их размеров, искажению формы и возникновению собственно гипертрофических явлений. Что касается качественных изменений в протеоме кардиомиоцитов, то речь идет о конкретных четко установленных ассоциированных с заболеваниями модификациях тех или иных белков.

Рассматривая патологические количественные изменения протеома кардиомиоцитов, следует сказать о том, что общее увеличение уровня экспрессии генов на первых этапах развития гипертрофии миокарда (ГМ) дает компенсаторно-приспособительный, отчасти физиологический эффект, который в дальнейшем при срыве регуляции приобретает сугубо патологический характер [6, 7], ускоряющий дрейф параметров (регулярность саркомера, характеристики потоков ионов кальция, сила сокращения, растяжимость) больного сердца в сторону полного выпадения его функций. Это может свидетельствовать о том, что грань между нормой и патологией достаточно тонка и не всегда столь очевидна, а значит

попытки ее идентификации и более четкого очерчивания с высокой долей вероятности зависят от изучения молекулярных механизмов, в частности механизмов регуляции уровня синтеза белка, поскольку данный параметр претерпевает существенные изменения при дилатационной кардиомиопатии (ДКМ) и ГМ [8, 9].

Наиболее оперативным путем повышения уровня экспрессии аминокислотных последовательностей является активизация трансляции — конечной фазы реализации генетической информации в структуре белка. Кроме того, хотя биомолекулярный пейзаж той или иной клетки зависит от множества факторов, включая стабильность транскриптов и скорость деградации белковых соединений, комбинация методов РНК-секвенирования высокой пропускной способности и протеомного анализа позволила установить, что контроль трансляции является приоритетной детерминантой и наиболее эффективным его предиктором [6, 10].

Одним из важных элементов регуляции трансляции является протеинкиназа mTOR (mechanistic target of rapamycin), которую в настоящее время рассматривают в качестве одного из ключевых регуляторов клеточного роста. Данный белок входит в состав мультимолекулярного комплекса mTORC1, который может влиять на рибосомальный цикл путем инактивирующего фосфорилирования фактора eIF4E-BP1 (рис. 1, метка 5), способного ингибировать участвующую в запуске трансляции молекулярную структуру eIF4E (рис. 1, метки 6, 7). Роль данного триггера особенно важна для трансляции транскриптов со сложноорганизованными 5'UTC концами, которые как раз соответствуют активно экспрессирующимся при ГМ генам, таким как *c-myc*, *c-jun*, *MEF2D*, факторы роста *VEGF*, *FGF-2*, *E3*, убиквитинлигаза *MDM2* [11]. Действительно, в настоящее время представляется очевидным, что модуляция уровня или активности фактора eIF4E может существенно повысить эффективность трансляции целого ряда иРНК транскриптов [12, 13] (рис. 1, метка 8). Чувствительность eIF4E к тому или иному транскрипту очень часто коррелирует с уровнем сложности организации вторичной структуры 5'UTR. Иными словами, иРНК со сложно организованными 5'UTR участками слабо транслируются в режиме «по умолчанию», а потому их трансляция больше зависит от функционирования eIF4E. Такого рода транскрипты обычно кодируют белки, играющие существенную роль в клеточной пролиферации и поддержании жизнеспособности клетки [6, 14]. Таким образом, регуляторная цепь eIF4E важна с точки зрения обеспечения адекватных параметров клеточного роста, а ее дисфункция, как было установлено, является одним из патогенетических звеньев при ГМ и онкологических заболеваниях, то есть при состояниях, подразумевающих повышенный синтез белка [15, 16]. Регуляция активности eIF4E осуществляется за счет его фосфорилирования. В этом процессе участвуют киназы *Mnk1/2*, взаимодействующие с митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК). Было обнаружено, что *Mnk1/2*-опосредованное фосфорилирование eIF4E облегчает трансляцию РНК со

экспериментальные результаты свидетельствуют о том, что вызванная фосфорилированием диссоциация S6K ведет к активации этой киназы и последующему фосфорилированию различных факторов трансляции, включая eIF4B [20, 21]. Также установлено, что около 75% факторов рибосомального биогенеза контролируются при помощи S6K. Речь, в частности, идет о нуклеарном белке 56, необходимом для сборки 60S-субъединицы рибосом, и факторах RRP9, Gar-1, Nop-14, обеспечивающих посттранскрипционную модификацию 18S РНК, входящей в состав 40S-субъединицы рибосом [21].

Вкратце описав некоторые важные пути реализации «широкополосного» активирующего воздействия комплекса mTOR на процессы трансляции, стоит отметить, что нарастающее количество научных данных может свидетельствовать о расположении звена этого фактора вблизи определенной условной «точки» регуляторной цепи, которая служит своего рода водоразделом между регулируемыми каскадами грубой настройки и более специфичными путями точной корректировки скорости синтеза белка [6]. Это с некоторой долей вероятности относится к сказанному выше о тонкой грани между нормальным компенсаторным повышением синтеза белка при воздействии на кардиомиоциты и патофизиологическими процессами, связанными с его тотальной недостаточностью либо чрезмерной и хаотичной активацией.

Аргументом в пользу такого тезиса могут служить экспериментальные данные о том, что mTOR может проявлять свой регуляторный потенциал в достаточно широком диапазоне степеней. Так, например, полная инактивация гена mTOR мышей на этапе их эмбрионального развития приводила к смерти животных, а аналогичное воздействие на взрослых особей вызывало ДКМ [22–24]. Выключение гена фактора Raptor, входящего в ближайшее структурно-функциональное окружение mTOR, даже в условиях физиологической нормы в 38-дневный срок приводило к падению фракции выброса, а в сочетании с прессорным воздействием к скорейшему (1 нед.) развитию ДКМ [25]. В то же время ингибирование mTOR с помощью рапамицина, видимо, не носит столь фатального характера и даже может оказывать терапевтический эффект, выражающийся, в частности, в восстановлении нормальных размеров и функции сердца у мышей с уже имеющейся ГМ [26]. Еще большей физиологичности настройки активности mTOR, по-видимому, можно добиться путем воздействия на регуляторные звенья, находящиеся на один или несколько сегментов выше самого mTOR. К примеру, более «мягкое» ингибирование mTORC1 — широкого структурно-функционального конгломерата, включающего в себя mTOR в качестве одного из элементов, — осуществляется за счет фактора PRAS40 (рис. 1, метка 9), повышение экспрессии которого способно предотвратить гипертрофический рост миокарда у мышей с искусственно суженным аортальным просветом [27]. Модулированная редукция активности mTOR, не затрагивающая базисный уровень его функционирования, может достигаться за счет фосфорилирования PKG1 комплекса TSC1/2 и последующей ин-

гибиции фактора Rheb1. Задействование данного регуляторного пути может предотвратить ГМ, развивающуюся в ответ на прессорный стресс [28].

Суммируя все вышеизложенное, можно с уверенностью говорить о том, что сложноорганизованный букет сигнальных каскадов, завязанных на mTOR, характеризуется широким спектром параметров физиологической настройки, которые во многом предопределяют, будет ли трансляционный ответ кардиомиоцитов на стресс компенсаторно-приспособительным либо же патологическим, лишь усугубляющим нарушение их функций, что как раз и наблюдается при КМ.

Способны ли промышленные яды негативным образом вмешиваться в работу указанных каскадов? Результаты современных научных исследований с высокой долей вероятности позволяют ответить на этот вопрос утвердительно. Важнейшим путем вовлечения mTOR в индуцированные токсикантами патологические процессы служит RAAS. Действительно, с одной стороны, регуляторный каскад AGTR1, замыкаясь на активирующие mTOR киназы p38-гамма и p38-бета (рис. 1, метки 1 и 2), может участвовать в стимулировании декомпенсированного роста кардиомиоцитов [6], а с другой — активация данного сигнального пути в ряде тканей достаточно типична при патогенном воздействии поллютантов и нефротоксинов. К примеру, у мышей дикого типа влияние ангиотензина II, активирующего киназу p38-гамма и p38-бета, коррелирует с активацией mTOR, опосредуемой в этом случае деградацией фактора DEPTOR [29] (рис. 1, метки 2 и 3). При этом наблюдается также корреляция с такими признаками, как увеличение массы левого желудочка и размер кардиомиоцитов [6].

Кроме того, что также касается второй стороны рассматриваемой нами потенциальной патологической цепи, а именно взаимодействия токсикантов с RAAS, некоторые поллютанты (например, представители SRM1648a — эталонного набора веществ, загрязняющих воздух мегаполисов) способны потенцировать передаточные механизмы рецепторов AGTR1 и цепи сигналов эпидермального роста [30]. Прессорные свойства данной группы загрязняющих веществ достаточно хорошо описаны в литературе [31].

Ренин-ангиотензиновый путь патологической активации mTOR в ответ на воздействие токсинов может быть задействован и при уремии. Было показано, что p-крезола сульфат, индоксил сульфат, а также мочевиная кислота способны активировать почечную и васкулярную RAAS, в том числе посредством уменьшения экспрессии AGTR2, увеличения экспрессии AGTR1 и повышенной секреции их агониста — ангиотензина II. Указанные данные [32–34] могут свидетельствовать о вероятности того, что активация ангиотензинового каскада индуцируется при уремии также и в миокарде. Данный факт следует отметить в связи с известной способностью поллютантов угнетать функции почек [35]. Таким образом, мы можем получить свидетельства потенциальной уязвимости mTOR к болезнетворному воздействию промышленных ядов либо иных вредных веществ современной среды

человеческого обитания и способности вследствие этого воздействия приводить к серьезным сдвигам экспрессии генов в кардиомиоцитах, дерегуляции клеточного роста и патологическому изменению их протеома. Регуляторные пути, которые, вероятно, подвергаются патологическим изменениям при воздействии промышленных ядов, проиллюстрированы на рис. 1.

Как уже было упомянуто, изменения протеома при КМ могут носить и качественный характер. Значимый прогресс в установлении природы данных нарушений наметился в последние годы благодаря использованию биоинформационных технологий. Речь, в частности, может идти о применении программно-математических алгоритмов GSEA, способствующих установлению диагностических биомаркеров гипертрофической кардиомиопатии (ГКМ) [36].

Один из примеров четко очерченных качественных сдвигов белковой композиции кардиомиоцитов при рассматриваемых нами заболеваниях — нарушение нормальных соотношений различных молекулярных форм титина (TTN), влекущее за собой смещение физиологического баланса между показателями жесткости и эластичности миокарда, что на органном уровне быстро выливается в устойчивое подавление насосной функции.

Значимость гена *TTN* была показана в 2012 г., исследователи установили связь между мутациями этого гена и развитием ДКМ [37]. Целесообразность дальнейшего изучения механизмов воплощения информации гена *TTN*, а значит и более подробного рассмотрения процессов его эпигенетической регуляции, стала очевидной. В том же году была установлена роль фактора RBM20 в переключении режимов альтернативного сплайсинга PEVK-фрагмента гена *TTN* (рис. 2). У мышей полная депрессия RBM20 приводила к дефициту сплайсинга и возникновению фенотипа с выраженными чертами ДКМ [38], который на молекулярном уровне характеризовался значимым укрупнением микрочастиц TTN. Позднее данные результаты были подтверждены и в опытах на крысах [39]. Оказалось, что в условиях отсутствия активности RBM20 по результатам сплайсинга транскриптов *TTN* до этапа трансляции доходит информация о более длинной и, следовательно, более растяжимой его форме N2BA, а форма N2B, отвечающая за придание миокарду жесткости, наоборот, не экспрессируется. Иными словами, мутация RBM20 по типу делеции приводит к проявлению в протеоме лишь более крупной формы TTN, причем данное явление наблюдается не только в кардиомиоцитах, но и в клетках поперечнополосатой мускулатуры. [40–45]. Данные, полученные в результате исследований на лабораторных животных, были подтверждены и при работе с кожными биоптатами пациентов, страдающих ДКМ, с миссенс-мутацией S635A в гене *RBM20*. Кардиомиоциты, полученные методом индукции фибробластов в биоптате, отличались измененным по сравнению с нормой распределением полимеров актина в саркомере, а сформированный из таких клеток фрагмент сердечной мышцы демонстрировал снижение сократительной способности и сопротивляемости к растяжению. Кроме это-

го, аналогично картине, наблюдаемой у больных *in vivo*, индуцированные плюрипотентные клетки таких пациентов также демонстрировали недостаточность сплайсинга мРНК *TTN* и дисрегуляцию соотношения изоформ *TTN* [46]. И, наконец, на основе принципа восстановления активности фактора RBM20 при помощи третиноина (полностью транс-ретиноевая кислота — ATRA) был разработан метод коррекции несостоятельности индуцированных кардиомиоцитов *in vitro* с перспективами дальнейшего внедрения и в клиническую практику [47]. Молекулярный механизм действия сплайсинг-фактора RBM20, вероятнее всего, связан с его способностью взаимодействовать с snRNA U1 и U2 [48] (см. рисунок 2, Б).

Приведенные выше сведения говорят о большом значении адекватного сплайсинга транскриптов *TTN* и о том, что срыв данного эпигенетического механизма приводит к ДКМ. Ввиду всего вышеперечисленного возникает вопрос о том, какие именно факторы внешней среды могут влиять на функционирование RBM20, и, в частности, могут ли промышленные яды оказывать негативное влияние на активность этого важнейшего фактора сплайсинга *TTN*.

К настоящему времени известно, что стимуляция фосфорилирования RBM20 и усиление экспрессии этого фактора происходят под влиянием гормона Т3 и опосредуются сигнальной цепью PI3K/AKT/mTOR. Действительно, у крыс с полностью исключенным геном *RBM20* экспрессия N2B-формы *TTN* в условиях Т3-гормонотерапии не наблюдалась, в то время как пропилтиоурацил уменьшал соотношение N2BA:N2B в миокарде крыс, чей генотип характеризовался наличием сразу двух активных аллелей гена *RBM20* [49]. Таким образом, все сказанное нами выше в контексте воздействия токсикантов на систему mTOR, безусловно, относится и к экспрессии фактора RBM20 и последующей регуляции им сплайсинга транскриптов различных изоформ *TTN*. Помимо этого, негативное воздействие на гормональную систему Т3, контролирующую поддержание уровня фосфорилирования и активности RBM20, способен оказывать такой токсикант, как перхлорат (рис. 2Б) [50]. Патогенное воздействие этого яда на щитовидную железу связано с блокированием натрий-йодного ко-транспортера клеток щитовидной железы, что приводит к нарушениям синтеза тиреоидных гормонов, в частности Т3 [51]. Влияние нарушения режима переключения между изоформами RBM20-зависимого альтернативного сплайсинга *TTN* при ДКМ и потенциальный механизм токсического воздействия на RBM20 перхлората проиллюстрированы на рис. 2.

Еще один путь потенциального токсического влияния на регуляторную цепь, поддерживаемую RBM20, может заключаться в непосредственном химическом воздействии поллютантов на этот фактор сплайсинга *TTN*. При этом конечной мишенью может являться его домен связывания РНК, имеющий строение по типу Zn-finger. Согласно данным, этот структурный элемент чувствителен к повышенному содержанию катионов меди, которые оказывают на него ингибирующее воздействие [52].

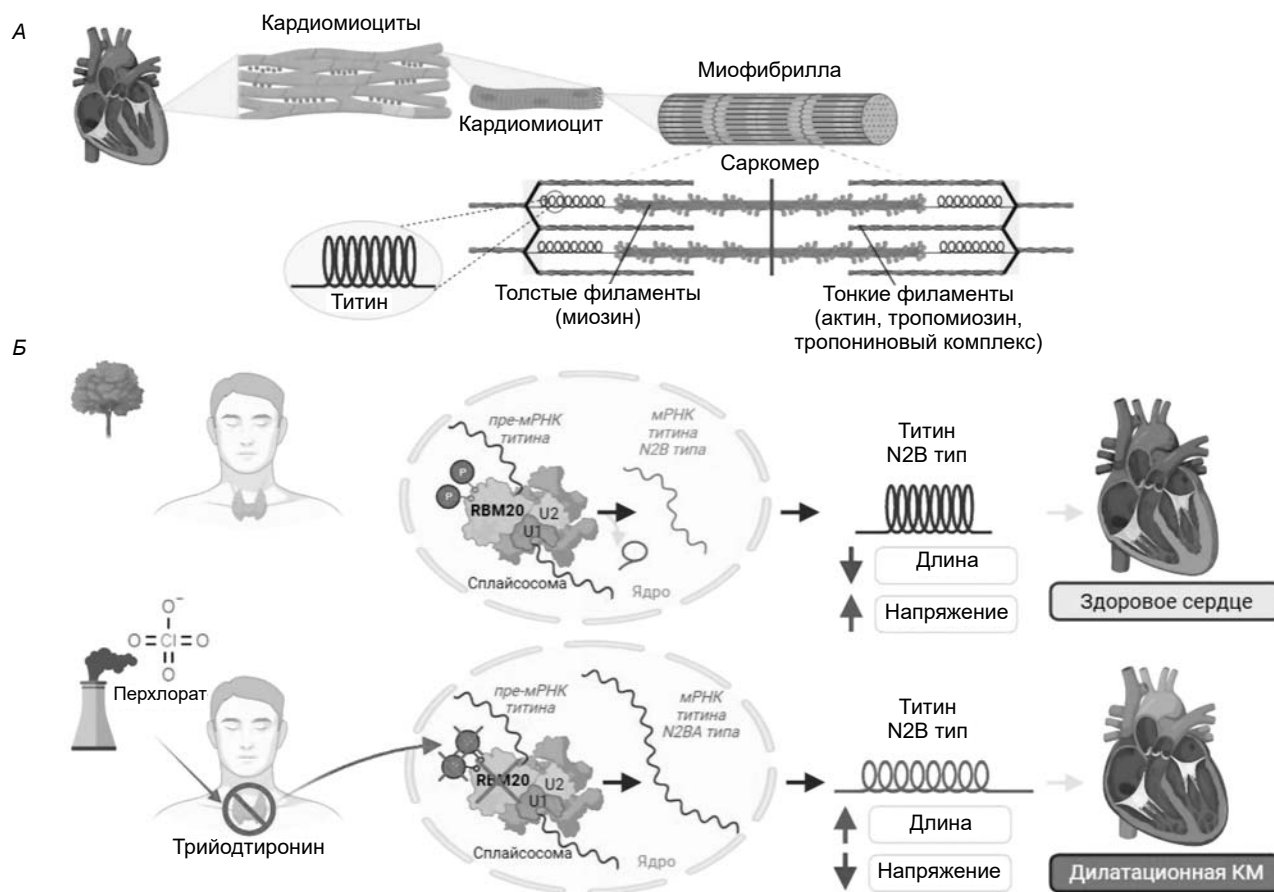


Рис. 2. Альтернативный сплайсинг титина в норме и при патологических состояниях, ассоциированных с ДКМ, и потенциальный механизм токсического воздействия перхлората на миокард:

А — строение сократительного элемента кардиомиоцитов; **Б** — норма: процесс сплайсинга титина (TTN) в здоровом сердце. РНК-фрагмент, приносящий функционально необоснованную растяжимость в молекулу титина, исключен посредством вмешательства фактора RBM20. Нормально функционирующая щитовидная железа поддерживает физиологический уровень тиреоидных гормонов, обеспечивающий адекватный уровень экспрессии фактора RBM20. Патология: функциональная недостаточность RBM20 приводит к экспрессии удлиненной формы титина, отличающейся повышенной растяжимостью. Поражение щитовидной железы сочетается с низким уровнем трийодтиронина и недостаточной экспрессией и фосфорилированием RBM20

Описывая некоторые частные аспекты регуляции экспрессии генетической информации в кардиомиоцитах, которые могут быть затронуты воздействием промышленных токсикантов и ядов окружающей среды, мы до этого момента ограничивались в основном рассмотрением процессов трансляции и сплайсинга. Оба эти механизма относятся к завершающей фазе реализации генетической информации, при этом патогенез КМ затрагивает и начальные стадии указанного процесса, в ходе которых большое значение имеют процессы метилирования/деметилирования ДНК, регулирующие ее доступность для транскрипции. Согласно современным представлениям, нарушения данных механизмов являются характерными спутниками ДКМ. В 2013 г. международной группой авторов было произведено пилотное исследование данной области, включавшее 2 этапа — скрининг и репликацию. В ходе скринингового этапа был произведен широкий экспресс-анализ метилирования ДНК на ограниченной выборке страдающих ДКМ пациентов, а репликативный этап, подразумевавший использование более широкой выборки, имел в качестве цели определение вероятного влияния данной патологии

на метилирование наиболее значимых генов-кандидатов (*ERBB3*, *ADORA2A*, *CNN3*, *C9orf40*, *GALNT7* и др.).

Глобальная оценка уровня метилирования ДНК позволила сделать заключение о том, что из 1858 активных генов кардиомиоцитов примерно 2/3 демонстрируют существенное понижение метилирования, остальная треть — повышение метилирования. Более таргетированный анализ, фокусировка которого осуществлялась, в том числе, благодаря применению технологии сравнения наборов активированных генов *GSEA*, выявил изменение метилирования лимфоцитарного антигена 75 и аденозинового рецептора A2A [53]. Дальнейшие исследования подтвердили роль нарушения процессов метилирования в формировании ДКМ и позволили выявить несколько сотен значимых в данном отношении эпигенетических локаций [54]. При этом с точки зрения взаимосвязи нарушений метилирования при ДКМ и воздействия промышленных ядов наиболее очевидным на сегодняшний день, на наш взгляд, представляется фактор «широкополосного» слабоспецифического понижения метилирования. К примеру, воздействие выхлопа дизеля снижает общий уровень метилирования ДНК по участ-

кам CpGs, представленным в чипе Illumina 450K. Снижение метилирования ДНК наблюдалось также у группы волонтеров Бостона, подвергающихся воздействию загрязнений воздуха [55]. Такого рода результаты позволяют выдвигать гипотезы о том, что промышленные загрязнители, вероятно, оказывают патогенное влияние на сердце, в том числе за счет депрессии метилирования ДНК кардиомиоцитов. Анализ механизмов патогенеза некоторых форм КМ позволил выявить их возможные ассоциации с цепочками патогенетических реакций, индуцированными воздействием вредных веществ окружающей среды. Потенциальное пересечение такого рода патофизиологических каскадов может происходить в области регуляторного замыкания систем RASS и T3 на факторы mTOR, eIF4E и фактор сплайсинга TTN RBM20. Данная информация может лечь в основу последующих экспериментальных исследований указанных механизмов и разработки средств лекарственной терапии или профилактики кардиологически осложненного течения хронической интоксикации современного человека вредными веществами окружающей среды. Дальнейшей детализации подлежат проиллюстрированные нами механизмы кардиотоксического действия загрязнителей окружающей среды, опосредованные сбоями метилирования ДНК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chahwan R., Wontakal S.N., Roa S. The multidimensional nature of epigenetic information and its role in disease. *Discov Med.* 2011;11(58):233–43. PMID: 21447282
- Sun Q., Ren X., Sun Z., Duan J. The critical role of epigenetic mechanism in PM2.5-induced cardiovascular diseases. *Genes. Environ.* 2021;43(1):47. DOI: 10.1186/s41021-021-00219-w
- Konduracka E., Rostoff P. Links between chronic exposure to outdoor air pollution and cardiovascular diseases: a review. *Environ. Chem. Lett.* (2022). DOI: 10.1007/s10311-022-01450-9
- Cox E.J., Marsh S.A. A systematic review of fetal genes as biomarkers of cardiac hypertrophy in rodent models of diabetes. *PLoS One.* 2014;9(3):e92903. DOI: 10.1371/journal.pone.0092903
- Taegtmeier H., Sen S., Vela D. Return to the fetal gene program: a suggested metabolic link to gene expression in the heart. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2010;1188:191–8. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05100.x
- Zeit J.M., Smyth J.W. Translating Translation to Mechanisms of Cardiac Hypertrophy. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2020;7(1):9. DOI: 10.3390/jcdd7010009
- Perrino C., Naga Prasad S.V., Mao L., Noma T., Yan Z., Kim H.S., Smithies O., Rockman H.A. Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. *J. Clin. Invest.* 2006;116(6):1547–60. DOI: 10.1172/JCI25397
- Burke M.A., Chang S., Wakimoto H., Gorham J.M., Conner D.A., Christodoulou D.C., Parfenov M.G., DePalma S.R., Eminaga S., Konno T., Seidman J.G., Seidman C.E. Molecular profiling of dilated cardiomyopathy that progresses to heart failure. *JCI Insight.* 2016;1(6):e86898. DOI: 10.1172/jci.insight.86898
- Hannan R.D., Jenkins A., Jenkins A.K., Brandenburger Y. Cardiac hypertrophy: a matter of translation. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2003;30(8):517–27. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2003.03873.x
- Schwanhäusser B., Busse D., Li N., Dittmar G., Schuchhardt J., Wolf J., Chen W., Selbach M. Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature.* 2011;473(7347):337–42. DOI: 10.1038/nature10098. Erratum in *Nature.* 2013;495(7439):126–7. PMID: 21593866
- Spruill L.S., Baicu C.F., Zile M.R., McDermott P.J. Selective translation of mRNAs in the left ventricular myocardium of the mouse in response to acute pressure overload. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2008;44(1):69–75. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.10.011
- Amorim I.S., Lach G., Gkogkas C.G. The Role of the Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E (eIF4E) in Neuropsychiatric Disorders. *Front Genet.* 2018;9:561. DOI: 10.3389/fgene.2018.00561
- Romagnoli A., D'Agostino M., Ardiccioni C., Maracci C., Motta S., La Teana A., Di Marino D. Control of the eIF4E activity: structural insights and pharmacological implications. *Cell Mol. Life Sci.* 2021;78(21–22):6869–6885. DOI: 10.1007/s00018-021-03938-z
- Hinnebusch A.G., Ivanov I.P., Sonenberg N. Translational control by 5'-untranslated regions of eukaryotic mRNAs. *Science.* 2016;352(6292):1413–6. DOI: 10.1126/science.aad9868
- Truitt M.L., Conn C.S., Shi Z., Pang X., Tokuyasu T., Coady A.M., Seo Y., Barna M., Ruggero D. Differential Requirements for eIF4E Dose in Normal Development and Cancer. *Cell.* 2015;162(1):59–71. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.049
- Truitt M.L., Conn C.S., Shi Z., Pang X., Tokuyasu T., Coady A.M., Seo Y., Barna M., Ruggero D. Differential Requirements for eIF4E Dose in Normal Development and Cancer. *Cell.* 2015;162(1):59–71. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.049
- Korneeva N.L., Song A., Gram H., Edens M.A., Rhoads R.E. Inhibition of Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK)-interacting Kinase (MNK) Preferentially Affects Translation of mRNAs Containing Both a 5'-Terminal Cap and Hairpin. *J. Biol. Chem.* 2016;291(7):3455–67. DOI: 10.1074/jbc.M115.694190
- Fan C., Jacobas D.A., Zhou D., Chen Q., Lai J.K., Gavrilov O., Haddad G.G. Gene expression and phenotypic characterization of mouse heart after chronic constant or intermittent hypoxia. *Physiol. Genom.* 2005;22:292–307.
- Nagatomo Y., Carabello B.A., Hamawaki M., Nemoto S., Matsuo T., McDermott P.J. Translational mechanisms accelerate the rate of protein synthesis during canine pressure-overload hypertrophy. *Am. J. Physiol. Content.* 1999;277:H2176–H2184.
- Holz M.K., Ballif B.A., Gygi S.P., Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. *Cell.* 2005;123(4):569–80. DOI: 10.1016/j.cell.2005.10.024
- Chauvin C., Koka V., Nouschi A., Mieulet V., Hoareau-Aveilla C., Dreazen A., Cagnard N., Carpentier W., Kiss T., Meyuhass O., Pende M. Ribosomal protein S6 kinase activity controls the ribosome biogenesis transcriptional program. *Oncogene.* 2014;33(4):474–83. DOI: 10.1038/onc.2012.606
- Zhang D., Contu R., Latronico M.V., Zhang J., Rizzi R., Catalucci D., Miyamoto S., Huang K., Ceci M., Gu Y., Dalton N.D., Peterson K.L., Guan K.L., Brown J.H., Chen J., Sonenberg N., Condorelli G. MTORC1 regulates cardiac function and myocyte survival through 4E-BP1 inhibition in mice. *J. Clin. Invest.* 2010;120(8):2805–16. DOI: 10.1172/JCI43008. Erratum in *J. Clin. Invest.* 2010;120(10):3735. Zhang, Jian Ling [corrected to Zhang, Jianlin].
- Zhu Y., Pires K.M., Whitehead K.J., Olsen C.D., Waymunt B., Zhang Y.C., Bugger H., Ilkun O., Litwin S.E., Thomas G., Kozma S.C., Abel E.D. Mechanistic target of rapamycin (Mtor) is essential for murine embryonic heart development and growth. *PLoS One.* 2013;8(1):e54221. DOI: 10.1371/journal.pone.0054221
- Mazelin L., Panthou B., Nicot A.S., Belotti E., Tintignac L., Teixeira G., Zhang Q., Risson V., Baas D., Delaune E., Derumeaux G., Taillandier D., Ohlmann T., Ovize M., Gangloff Y.G., Schaeffer L. mTOR inactivation in myocardium from infant mice rapidly leads to dilated cardiomyopathy due to translation defects and p53/JNK-mediated apoptosis. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2016;97:213–25. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.04.011
- Shende P., Plaisance I., Morandi C., Berthonneche C., Zorzato F., Krishnan J., Lerch R., Hall M.N., Rüegg M.A., Pedrazzini T., Brink M. Cardiac raptor ablation impairs adaptive hypertrophy, alters metabolic gene expression, and causes heart failure in mice. *Circulation.* 2011;123(10):1073–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977066
- McMullen J.R., Sherwood M.C., Tarnavski O., Zhang L., Dorfman A.L., Shioi T., Izumo S. Inhibition of mTOR signaling with rapamycin regresses established cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *Circulation.* 2004;109(24):3050–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130641.08705.45
- Völkers M., Toko H., Doroudgar S., Din S., Quijada P., Joyo A.Y., Ornelas L., Joyo E., Thuerauf D.J., Konstandin M.H., Gude N.,

- Glombotski C.C., Sussman M.A. Pathological hypertrophy amelioration by PRAS40-mediated inhibition of mTORC1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013;110(31):12661–6. DOI: 10.1073/pnas.1301455110
28. Ranek M.J., Kokkonen-Simon K.M., Chen A., Dunkerly-Eyring B.L., Vera M.P., Oeing C.U., Patel C.H., Nakamura T., Zhu G., Bedja D., Sasaki M., Holewinski R.J., Van Eyk J.E., Powell J.D., Lee D.I., Kass D.A. PKG1-modified TSC2 regulates mTORC1 activity to counter adverse cardiac stress. *Nature*. 2019;566(7743):264–269. DOI: 10.1038/s41586-019-0895-y
29. González-Terán B., López J.A., Rodríguez E., Leiva L., Martínez-Martínez S., Bernal J.A., Jiménez-Borreguero L.J., Redondo J.M., Vazquez J., Sabio G. p38γ and δ promote heart hypertrophy by targeting the mTOR-inhibitory protein DEPTOR for degradation. *Nat. Commun.* 2016;7:10477. DOI: 10.1038/ncomms10477
30. Li Z., Carter J.D., Dailey L.A., Huang Y.C. Pollutant particles produce vasoconstriction and enhance MAPK signaling via angiotensin type I receptor. *Environ. Health Perspect.* 2005;113(8):1009–14. DOI: 10.1289/ehp.7736. PMID: 16079071; PMCID: PMC1280341
31. Giorgini P., Di Giosia P., Grassi D., Rubenfire M., Brook R.D., Ferri C. Air Pollution Exposure and Blood Pressure: An Updated Review of the Literature. *Curr. Pharm. Des.* 2016;22(1):28–51. DOI: 10.2174/1381612822666151109111712
32. Sun C.Y., Chang S.C., Wu M.S. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS One*. 2012;7(3):e34026. DOI: 10.1371/journal.pone.0034026
33. Zhang J.-x., Zhang Y.-p., Wu Q.-n. et al. Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin-angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine*. 2015;48:135–142. DOI: 10.1007/s12020-014-0239-5
34. Chaudhary K., Malhotra K., Sowers J., Aroor A. Uric Acid — key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med.* 2013;3(3):208–220. DOI: 10.1159/000355405
35. Afsar B., Elsurur Afsar R., Kanbay A., Covic A., Ortiz A., Kanbay M. Air pollution and kidney disease: review of current evidence. *Clin. Kidney J.* 2019;12(1):19–32. DOI: 10.1093/ckj/sfy111
36. Yu T., Huang Z., Pu Z. Identification of Potential Diagnostic Biomarkers and Biological Pathways in Hypertrophic Cardiomyopathy Based on Bioinformatics Analysis. *Genes (Basel)*. 2022;13(3):530. DOI: 10.3390/genes13030530
37. Herman D.S., Lam L., Taylor M.R., Wang L., Teekakirikul P., Christodoulou D., Conner L., DePalma S.R., McDonough B., Sparks E., Teodorescu D.L., Cirino A.L., Banner N.R., Pennell D.J., Graw S., Merlo M., Di Lenarda A., Sinagra G., Bos J.M., Ackerman M.J., Mitchell R.N., Murry C.E., Lakdawala N.K., Ho C.Y., Barton P.J., Cook S.A., Mestroni L., Seidman J.G., Seidman C.E. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(7):619–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1110186
38. Guo W., Schafer S., Greaser M.L., Radke M.H., Liss M., Govindarajan T., Maatz H., Schulz H., Li S., Parrish A.M., Dauksaite V., Vakeel P., Klaassen S., Gerull B., Thierfelder L., Regitz-Zagrosek V., Hacker T.A., Saupé K.W., Dec G.W., Ellinor P.T., MacRae C.A., Spallek B., Fischer R., Perrot A., Özcelik C., Saar K., Hubner N., Gotthardt M. RBM20, a gene for hereditary cardiomyopathy, regulates titin splicing. *Nat. Med.* 2012;18(5):766–73. DOI: 10.1038/nm.2693
39. Larson E.J., Gregorich Z.R., Zhang Y., Li B.H., Aballo T.J., Melby J.A., Ge Y., Guo W. Rbm20 ablation is associated with changes in the expression of titin-interacting and metabolic proteins. *Mol. Omics*. 2022;18(7):627–634. DOI: 10.1039/d2mo00115b
40. Zhu C., Chen Z., Guo W. Pre-mRNA mis-splicing of sarcomeric genes in heart failure. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017;1863(8):2056–2063. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.11.008
41. Li S., Guo W., Dewey C.N., Greaser M.L. Rbm20 regulates titin alternative splicing as a splicing repressor. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(4):2659–72. DOI: 10.1093/nar/gks1362
42. Methawasin M., Hutchinson K.R., Lee E.J., Smith J.E. 3rd., Saripalli C., Hidalgo C.G., Ottenheijm C.A., Granzier H. Experimentally increasing titin compliance in a novel mouse model attenuates the Frank-Starling mechanism but has a beneficial effect on diastole. *Circulation*. 2014;129(19):1924–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005610
43. Li S., Guo W., Schmitt B.M., Greaser M.L. Comprehensive analysis of titin protein isoform and alternative splicing in normal and mutant rats. *J. Cell Biochem.* 2012;113(4):1265–73. DOI: 10.1002/jcb.23459
44. Greaser M.L., Warren C.M., Esbona K., Guo W., Duan Y., Parrish A.M., Krzesinski P.R., Norman H.S., Dunning S., Fitzsimons D.P., Moss R.L. Mutation that dramatically alters rat titin isoform expression and cardiomyocyte passive tension. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2008;44(6):983–91. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.02.272
45. Guo W., Pleitner J.M., Saupé K.W., Greaser M.L. Pathophysiological defects and transcriptional profiling in the RBM20^{-/-} rat model. *PLoS One*. 2013;8(12):e84281. DOI: 10.1371/journal.pone.0084281
46. Streckfuss-Bömeke K., Tiburecy M., Fomin A., Luo X., Li W., Fischer C., Özcelik C., Perrot A., Sossalla S., Haas J., Vidal R.O., Rebs S., Khadjeh S., Meder B., Bonn S., Linke W.A., Zimmermann W.H., Hasenfuss G., Guan K. Severe DCM phenotype of patient harboring RBM20 mutation S635A can be modeled by patient-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2017;113:9–21. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.09.008
47. Briganti F., Sun H., Wei W., Wu J., Zhu C., Liss M., Karakikes I., Rego S., Cipriano A., Snyder M., Meder B., Xu Z., Millat G., Gotthardt M., Mercola M., Steinmetz L.M. iPSC Modeling of RBM20-Deficient DCM Identifies Upregulation of RBM20 as a Therapeutic Strategy. *Cell Rep.* 2020;32(10):108117. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108117
48. Maatz H., Jens M., Liss M., Schafer S., Heinig M., Kirchner M., Adami E., Rintisch C., Dauksaite V., Radke M.H., Selbach M., Barton P.J., Cook S.A., Rajewsky N., Gotthardt M., Landthaler M., Hubner N. RNA-binding protein RBM20 represses splicing to orchestrate cardiac pre-mRNA processing. *J. Clin. Invest.* 2014;124(8):3419–30. DOI: 10.1172/JCI74523
49. Zhu C., Yin Z., Ren J., McCormick R.J., Ford S.P., Guo W. RBM20 is an essential factor for thyroid hormone-regulated titin isoform transition. *J. Mol. Cell Biol.* 2015;7(1):88–90. DOI: 10.1093/jmcb/mjv002
50. Steinmaus C.M. Perchlorate in Water Supplies: Sources, Exposures, and Health Effects. *Curr. Environ. Health Rep.* 2016;3(2):136–43. DOI: 10.1007/s40572-016-0087-y
51. Braverman L.E., He X., Pino S., Cross M., Magnani B., Lamm S.H., Kruse M.B., Engel A., Crump K.S., Gibbs J.P. The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(2):700–6. DOI: 10.1210/jc.2004-1821
52. Kluska K., Adamczyk J., Krężel A. Metal binding properties of zinc fingers with a naturally altered metal binding site. *Metallomics*. 2018;10(2):248–263. DOI: 10.1039/c7mt00256d
53. Haas J., Frese K.S., Park Y.J., Keller A., Vogel B., Lindroth A.M., Weichenhan D., Franke J., Fischer S., Bauer A., Marquart S., Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Köhler D., Wolf N.M., Hassel S., Nietsch R., Wieland T., Ehlermann P., Schultz J.H., Dösch A., Mereles D., Hardt S., Backs J., Hoheisel J.D., Plass C., Katus H.A., Meder B. Alterations in cardiac DNA methylation in human dilated cardiomyopathy. *EMBO Mol. Med.* 2013;5(3):413–29. DOI: 10.1002/emmm.201201553
54. Meder B., Haas J., Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Frese K., Lai A., Nietsch R., Scheiner C., Mester S., Bordalo D.M., Amr A., Dietrich C., Pils D., Siede D., Hund H., Bauer A., Holzer D.B., Ruhparwar A., Mueller-Hennessen M., Weichenhan D., Plass C., Weis T., Backs J., Wuerstle M., Keller A., Katus H.A., Posch A.E. Epigenome-Wide Association Study Identifies Cardiac Gene Patterning and a Novel Class of Biomarkers for Heart Failure. *Circulation*. 2017;136(16):1528–1544. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027355
55. Rider C.F., Carlsten C. Air pollution and DNA methylation: effects of exposure in humans. *Clin. Epigenetics*. 2019;11(1):131. DOI: 10.1186/s13148-019-0713-2

Поступила 07.11.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Нечаев Денис Николаевич (Nechaev Denis N.) — ведущий аналитик, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0003-0071-4866>

Миролюбов Александр Александрович (Mirolyubov Alexander A.) — аналитик, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-9564-9755>

Милогорова Дарья Сергеевна (Milogolova Daria S.) — аналитик, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-6716-0266>

Попруга Катерина Эдуардовна (Poprugha Katerina E.) — аналитик 2-й категории, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-8018-4775>

Титова Анастасия Германовна (Titova Anastasia G.) — аналитик 2-й категории, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0003-1822-9842>

Ломов Алексей Николаевич (Lomov Alexey N.) — начальник отдела, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0003-2036-3514>