

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Айтбаев К.А.¹, Муркамилов И.Т.^{2,3}, Фомин В.В.⁴, Кудайбергенова И.О.², Юсупов Ф.А.⁵, Айдаров З.А.²

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИГНАЛЫ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, 720040, Бишкек, Кыргызстан

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, 720020, Бишкек, Кыргызстан

³ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», 720000, Бишкек, Кыргызстан

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

⁵Ошский государственный университет, 723500, Ош, Кыргызстан

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой тяжелый клинический синдром, связанный со значительной заболеваемостью и смертностью. Согласно механизмам развития СН подразделяется на две основные клинические формы: сердечную недостаточность с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Если для СНнФВ были разработаны эффективные и специфические методы лечения, благодаря которым распространенность этой формы СН снизилась за последние годы, то в отношении пациентов с СНсФВ прогноз остается неблагоприятным, а эффективных методов лечения пока не существует. В связи с этим идентификация новых молекулярных мишеней и терапевтических подходов представляется важной задачей современной медицины. Данные, полученные в этом направлении, выявили ключевое участие эпигенетических сигналов в регуляции программ транскрипции, лежащих в основе развития СНсФВ, что способствовало разработке селективных эпигенетических препаратов, способных удалять транскрипционные изменения и тем самым задерживать или предотвращать прогрессирование СНсФВ. Дальнейшее тщательное исследование индивидуального эпигенетического ландшафта может предоставить в будущем возможности для разработки персонализированных эпигенетических биомаркеров и методов лечения СНсФВ. Цель настоящего обзора — рассмотреть роль эпигенетического процессинга, а также его диагностические и терапевтические возможности при СНсФВ.

Ключевые слова: биомаркеры; эпигенетика; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; персонализированная медицина.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А., Айдаров З.А.

Эпигенетические сигналы при сердечной недостаточности: новые возможности для ранней диагностики и эффективной терапии. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8):353–360. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-353-360>

Для корреспонденции: Айтбаев Кубаныч Авеннович — e-mail: kaitbaev@yahoo.com

Aitbaev K.A.¹, Murkamilov I.T.^{2,3}, Fomin V.V.⁴, Kudaibergenova I.O.², Yusupov F.A.⁵, Aidarov Z.A.²

EPIGENETIC SIGNALS IN HEART FAILURE: NEW OPPORTUNITIES FOR EARLY DIAGNOSIS AND EFFECTIVE THERAPY

¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, 720040, Bishkek, Kyrgyzstan

²Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan

³Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, 720000, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

⁵Osh State University, 723500, Osh, Kyrgyzstan

Heart failure (HF) is a severe clinical syndrome associated with significant morbidity and mortality. According to the mechanisms of HF development, it is divided into two main clinical forms: heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). While effective and specific treatment methods have been developed for HFrEF, leading to a decrease in the prevalence of this form of HF in recent years, the prognosis for patients with HFpEF remains unfavourable, and effective treatment methods do not yet exist. Therefore, the identification of new molecular targets and therapeutic approaches is considered an important task of modern medicine. Data obtained in this field have revealed the key involvement of epigenetic signals in the regulation of transcriptional programs underlying the development of HFpEF, which has contributed to the development of selective epigenetic drugs capable of reversing transcriptional changes and thus delaying or preventing the progression of HFpEF. Further thorough investigation of individual epigenetic landscapes may provide opportunities in the future for the development of personalized epigenetic biomarkers and treatment methods for HFpEF. The aim of this review is to consider the role of epigenetic processing, as well as its diagnostic and therapeutic possibilities in HFpEF.

Key words: biomarkers; epigenetics; heart failure with preserved ejection fraction; personalized medicine.

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A., Aidarov Z.A. Epigenetic signals in heart failure: new opportunities for early diagnosis and effective therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):353–360. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-353-360>

For correspondence: Kubanych A. Aitbaev — e-mail: kaitbaev@yahoo.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.03.2023

Эпигенетические сигналы, в отличие от генетической информации, отражают влияние окружающей среды и образа жизни на активность генов, а их обратимый характер дает возможность отслеживать болезненные состояния. Недавние исследования выявили эпигенетические сети, участвующие в регуляции сердечной гипертрофии, фиброза и микрососудистой дисфункции — ключевых признаков сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Распространенность сердечной недостаточности (СН) продолжает расти с каждым годом, и СНсФВ является причиной более половины новых случаев заболевания [1, 2]. Такой рост распространенности СНсФВ можно объяснить в основном экспоненциальным увеличением кардиометаболических нарушений, таких как ожирение и диабет 2-го типа [3, 4]. Действительно, ожирение и преддиабет являются одними из самых мощных предикторов возникновения СНсФВ как у мужчин, так и у женщин, хотя связь сильнее в последней группе [2, 5].

СНсФВ представляет собой сложный синдром, характеризующийся признаками или симптомами застоя, сохранной или слегка нарушенной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) (ФВ > 50%, индекс конечно-диастолического объема левого желудочка < 97 мл/м²) и диастолической дисфункцией [6, 7]. СНсФВ характеризуется также структурными и клеточными изменениями, включая гипертрофию кардиомиоцитов, фиброз и воспаление, что приводит к неспособности левого желудочка правильно расслабляться. СНсФВ часто сочетается с другими заболеваниями, которые ухудшают прогноз больных, при этом годовая смертность может достигать примерно 22% [8, 9]. Такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия и ожирение, способствуют хроническому воспалению, окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции и жесткости кардиомиоцитов, что еще больше усугубляет сердечную дисфункцию [4].

Благодаря достижениям медицины были разработаны эффективные и специфические методы лечения СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ), в то время как прорывные методы лечения СНсФВ находятся лишь на начальных стадиях разработки. В результате распространенность СНнФВ снизилась за последние несколько десятилетий, в то время как распространенность СНсФВ стремительно растет и составляет более 50% всех случаев СН [10].

Эпигенетические сигналы при СНсФВ

Хотя врожденная генетическая изменчивость активно участвует в патогенезе некоторых кардиомиопатий,

большинство случаев СН, в том числе СНсФВ, являются результатом взаимодействия генов с окружающей средой, включая эпигенетический контроль транскрипции генов. Все больше данных указывают на то, что эпигенетическая изменчивость представляет собой фундаментальный биологический слой, который усиливает межиндивидуальное разнообразие, а также гетерогенность и сложность заболевания [11]. Эпигеном, включающий изменения метилирования ДНК, посттрансляционные модификации гистонов (ПТМ) и некодирующие РНК (нкРНК), может достоверно отражать жизненный опыт и влияние окружающей среды (например, метаболический, токсический или психологический стрессы) на протяжении всей жизни индивида [12].

Следует отметить, что приобретенные эпигенетические сигналы могут передаваться потомству. Эта форма наследственности предполагает передачу эффектов родительского воздействия потомству через эпигенетические изменения в зародышевой линии [13]. Концепция «эпигенетического наследования» заложила основу для новой области исследований, в которой трансмиссивные эпигенетические сигналы могут объяснить ранние фенотипы заболевания. Унаследованные эпигенетические сигналы приводят к преждевременным изменениям транскрипции и фенотипам ранних сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (эндотелиальная дисфункция, диастолическая дисфункция, гипертрофия ЛЖ и аномалии скелетных мышц), которые могут начать проявляться уже в подростковом возрасте. В этом контексте эпигенетическая наследственность может способствовать текущей пандемии кардиометаболических нарушений, воспалительных изменений и сопутствующих заболеваний, которые вовлечены в развитие СНсФВ [11, 14].

Использование эпигенетических модификаций при СНсФВ

Эпигенетические изменения можно использовать в качестве потенциальных биомаркеров при сердечно-сосудистых заболеваниях и сердечной недостаточности. Большинство эпигенетических модификаций довольно стабильны в течение жизни, что позволяет предполагать возможность их использования для прогнозирования сердечно-сосудистых изменений в течение довольно долгого времени [15–17]. Три ключевых момента поддерживают использование эпигенетических модификаций в качестве предполагаемых биомаркеров: 1) эпигенетический ландшафт часто отражает воздействие окружающей среды и изменения образа жизни; 2) эпигенетические сигналы могут быть измерены в тканях и жидкостях (например, в слюне, плазме, моче) и относительно

стабильны в течение долгого времени и 3) их можно обнаружить на ранних стадиях заболевания [18].

Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что эпигенетическую информацию можно использовать для разработки прогностических моделей, сочетая вычислительную биологию с подходами машинного обучения [19, 20]. Последний подход был проверен на когортах пациентов с раком, нейродегенеративными и аутоиммунными заболеваниями, и результаты обнадеживают [18, 20]. Например, недавнее исследование с использованием методов машинного обучения позволило выявить 18 специфических областей метилирования, связанных с аутоиммунными заболеваниями и пищевой аллергией [20]. Полагают, что через несколько лет внедрение вычислительной эпигенетики может позволить: 1) интерпретировать большие наборы эпигеномных данных и экстраполировать соответствующую информацию для разработки персонализированных подходов; 2) тестировать существующие эпипрепараты и разрабатывать новые на основе вычислительных и прогностических методологий; 3) создавать индивидуальные эпигенетические ландшафты для каждого пациента с последующей оценкой их последствий для здоровья [16].

Потенциальное применение эпигенетических биомаркеров в клинике описано в нескольких исследованиях. Было показано, что полногеномное секвенирование с захватом метилсвязывающего домена различает пациентов с СН или без нее на основе 48 специфических дифференциально метилированных областей [21]. В другом исследовании было выявлено несколько эпигенетических локусов, связанных с СН, которые были вовлечены в модулирование центральных сигнальных путей в сердце и воспроизведены в независимых исследованиях [22]. Более того, эти локусы были одинаковыми в разных тканях, что делает их хорошими кандидатами на роль новых биомаркеров. Точно так же другие исследования показали, что подтипы СН связаны со специфическими паттернами метилирования ДНК [23]. Соматические мутации DNMT3A (DNA methyltransferase 3 alpha) и TET (ten-eleven translocation), ответственные за добавление и удаление метилирования ДНК соответственно, недавно были связаны с появлением клонов лейкоцитов (клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом, CHIP), известного фактора риска развития ССЗ, таких как инфаркт миокарда и инсульт [24]. Следует отметить, что CHIP увеличивается с возрастом и присутствует у 10% людей старше 70 лет. Мутации в DNMT3A или TET2 были обнаружены у 18,5% пациентов с СН и были независимо связаны с повторной госпитализацией по поводу СН и смертью [25]. Недавний анализ, проведенный с участием 5000 женщин в рамках Women's Health Initiative, показал, что мутации, ассоциированные с CHIP, связаны с развитием СНсФВ [26]. В соответствии с этими результатами мышинные модели CHIP демонстрируют воспаление миокарда и диастолическую дисфункцию [27]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что старение нарушает пути, контро-

лирующие метилирование ДНК, с последующими изменениями транскрипции, которые способствуют патологическому ремоделированию сердца.

Эпигенетические биомаркеры, связанные с гендерными различиями

СНсФВ чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами и обычно поражает тех женщин в постменопаузе, которые имеют по крайней мере одно сопутствующее заболевание, например гипертонию или диабет [2]. У женщин обычно развивается меньшая дилатация желудочков, но большая ригидность сердца, возможно, из-за неодинаковой предрасположенности к фиброзу накоплению и различий в метаболизме кальция [28]. И на самом деле, женщины, страдающие СНсФВ, имеют более высокие уровни пропептида коллагена I типа [29]. Гормоны также играют центральную роль в этих различиях. Например, рецепторы эстрогена и андрогена могут рекрутировать гистоновые ацетилтрансферазы CREB-связывающего белка (CBP) и E1A-связывающего белка p300 (EP300), тем самым модулируя экспрессию генов, участвующих в фиброзе сердечной мышцы [30].

Эпигенетический процесс при кардиометаболической СНсФВ

Нездоровый образ жизни и воздействие вредных факторов окружающей среды могут со временем привести к пагубным изменениям в эпигенетическом ландшафте, способствуя развитию состояния, известного как «метаболическое воспаление». Такая комбинация дисметаболических и провоспалительных сигналов была недавно идентифицирована в качестве решающего фактора развития СНсФВ [4, 31]. Ремоделирование хроматина не только в сердце, но и в других тканях может способствовать развитию метаболического воспаления и СНсФВ. В частности, секрет висцеральной и эпикардиальной жировой ткани может способствовать ригидности и диастолической дисфункции паракринным образом [32, 33]. Эпигенетические исследования в жировой ткани выявили специфические эпигенетические изменения при вредном переходе от бурой к белой жировой ткани, тем самым усиливая секрецию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 [34]. Кроме того, полногеномные эпигенетические исследования у пациентов с ожирением выявили важные изменения в метилировании ДНК в генах, таких как COL9A1 (Collagen Type IX Alpha 1 Chain) и GATA4, участвующих в фиброзе [35].

Хроматиновые метки

Высокопроизводительное пиросеквенирование показало, что картина распределения H3k4me3 и H3k9me3 значительно различалась у пациентов с СН или без нее и что большинство изменений происходило в генах, участвующих в процессинге кальция и сердечной сократимости [36]. Аналогичное исследование выявило более 9000 энхансеров-кандидатов, участвующих в гипертрофии, активность которых была различной при СН. В частности, снижение H3k9me3 и H3k27me3 было

связано с активацией генов, вовлеченных в развитие сердечной гипертрофии [37]. Точно так же было показано, что H3k27ac и H3k36me3 являются прогностическими маркерами СН. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что специфические изменения в метилировании ДНК и ПТМ гистонов могут иметь неопределимое значение для построения эпигенетических карт риска СН [16, 38]. Основная проблема, когда речь идет о гистоновых ПТМ, заключается в том, что их можно оценить только в тканях или изолированных клетках. Однако недавнее открытие и подтверждение наличия циркулирующих бесклеточных нуклеосом в плазме человека может представлять собой многообещающий подход к изучению клеточно-специфических хроматиновых меток в качестве биомаркеров СНсФВ [39].

Некодирующие РНК

Некодирующие РНК широко изучались как потенциальные биомаркеры ССЗ и СН. Было показано, что комбинация 5 микроРНК (миР-30с, -146а, -221, -328 и -375) позволяет дифференцировать пациентов с СНсФВ и СНнФВ [40]. Интересно, что эти 5 микроРНК функционально участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса, воспалении и фиброзе, усиливая их потенциальное участие в СНсФВ. Также сообщалось, что миР-3135b и миР-3908 являются надежными маркерами у пациентов с СНсФВ [41]. Другое исследование показало, что миР-190 была независимо связана с диагнозом СНсФВ и была способна отличить СНсФВ от СНнФВ [42].

Эпипрепараты при СНсФВ

За последнее десятилетие было открыто и испытано большое количество эпигенетических соединений для лечения широкого спектра заболеваний человека [43]. Следует отметить, что некоторые из этих препаратов были уже одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) [44–51].

Ингибиторы гистоновых деацетилаз (HDAC), такие как бутират натрия, продемонстрировали притупление воспаления миокарда (т.е. передачу сигналов NF-κB) и окислительного стресса в экспериментальных моделях СН [52, 53]. Было показано, что одобренный FDA препарат Vorinostat (SAHA), мощный пан-ингибитор классов I, II и IV HDAC, модулирует аутофагическую реакцию в сердце, предотвращая тем самым ишемически-реперфузионное повреждение и экспрессию провоспалительных цитокинов [54]. В недавнем исследовании также сообщалось, что SAHA ослабляет такоубоподобное повреждение миокарда, воздействуя на эпигенетическую ось Ac/Dc (ацетилирования/деацетилирования) [55].

Новый и многообещающий класс эпигенетических препаратов представлен ингибиторами бромодомена и дополнительного терминального домена (BET, bromodomain and extra-terminal domain). Эти препараты могут обратимо связывать бромодомены белков BET BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT и ингибировать взаимодействие между ацетилированными остатками и факторами

транскрипции. Было показано, что JQ1, новый ингибитор BET, защищает от гипертрофии, связанной с перегрузкой давлением, а также от сердечной недостаточности у экспериментальных мышей [56]. Беспристрастные транскриптомные исследования показали, что ингибирование BET в основном связано с подавлением NF-κB (nuclear factor kappa B) и TGF-β (transforming growth factor beta) — двух центральных путей, лежащих в основе СН [56]. Аналогично было установлено, что ингибитор BET апабеталон (RVX-208) предотвращает воспаление эндотелия (ИЛ-6 и TNF-α) [57, 58] и диабетическую ишемию задних конечностей у лабораторных животных за счет эпигенетической регуляции ингибитора ангиогенеза тромбоспондина-1 [59]. Недавнее клиническое исследование фазы III, BETonMACE, было разработано для изучения влияния монотерапии апабеталоном на сердечно-сосудистые исходы у более 2000 пациентов с диабетом и недавним острым коронарным синдромом. Хотя в исследовании не удалось достичь первичной конечной точки, препарат был связан со сниженным риском первой и повторной госпитализации по поводу СН [60]. Недавний субанализ BETonMACE показал, что апабеталон может быть особенно эффективен в предотвращении событий, связанных с сердечной недостаточностью, у пациентов с диабетом и хроническим заболеванием почек. Хотя эти данные обнадеживают, необходимы более масштабные клинические испытания, чтобы доказать эффективность монотерапии апабеталоном у пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

Терапевтическая модуляция микроРНК также становится эффективной стратегией у пациентов с СН. Ремларсен, миметик миР-29 с мощной антифибротической активностью, недавно завершил фазу II клинических испытаний, где изучалось его влияние на предотвращение или уменьшение образования келоидов у субъектов с келоидными рубцами в анамнезе. Эти результаты открывают путь для применения ремларсена при СН, учитывая ключевую роль фиброза в этой ситуации [16]. Новые подходы к нацеливанию также разрабатываются против миР-21, миР-155 и миР-33 с целью борьбы с фиброзом [61]. В соответствии с этими результатами CDR132L, синтетический олигонуклеотидный ингибитор миР-132, показал доклиническую эффективность и безопасность в исследованиях на животных. Действительно, CDR132L был эффективен в снижении диастолической дисфункции, а также размера левого предсердия и ремоделирования [62]. Клинически значимое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы Ib недавно показало, что ингибирование миР-132 сопровождается устойчивым снижением миР-132 в плазме и хорошо переносится [63]. Следует отметить, что введение CDR132L (≥ 1 мг/кг) показало среднее снижение NT-proBNP (мозговой натрийуретрический пептид) на 23,3% по сравнению со средним увеличением на 0,9% в контрольной группе [$p = 0,2519$, точный критерий Фишера; отношение шансов: 2,9167 (95% ДИ 0,5938–14,3270)]. Кроме того, лечение CDR132L индуцировало значительное сужение *QRS* и способствовало положи-

Эпипрепараты при лечении СНсФВ

Препарат	Эпигенетическое редактирование	Механизм действия	Потенциальное применение при СНсФВ
JQ1 [56]	ВЕТ-ингибитор	Ингибирование передачи сигналов NF-κB и TGF-β с последующим предотвращением гипертрофии и фиброза, вызванных перегрузкой давлением	Влияет на воспаление, фиброз, ремоделирование ЛЖ и диастолическую дисфункцию
Апабеталон (RVX-208) [56–59,60]	ВЕТ-ингибитор	Предотвращает воспаление эндотелия и подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6	Влияет на микрососудистую дисфункцию и метаболическое воспаление
Ремларсен [16]	Миметик миР-29	миР-29 является мощным модулятором фиброза и ремоделирования ВКМ	Антифибротический эффект, улучшение релаксации ЛЖ и толерантности к физической нагрузке
CDR132L [62, 63]	Синтетический олигонуклеотидный ингибитор миР-132, оптимизированный для свинца	Улучшение диастолической дисфункции и ремоделирования левого предсердия	Благотворное влияние на расслабление левого желудочка и сердечную гемодинамику
Вайдаза (5-азациитидин) [44]	Ингибитор метилирования ДНК	Ингибирует DNMT с последующим деметилированием генов, участвующих в сосудистом гомеостазе (т.е. eNOS)	Индуктирует экспрессию эндотелиальных генов и эндотелиальную дифференцировку посредством гипометилирования ДНК
Транилципромин [44–47]	Необратимый ингибитор LSD1	Улучшает ангиогенез за счет ингибирования LSD1	Усиливает функцию эндотелиальных предшественников при восстановлении сосудов
Трихостатин А [38–39]	Ингибитор HDAC класса I	Подавляет гены-мишени NF-κB и транскрипцию TNF-α в сердце. Предотвращает вызванное коннексин-40 ремоделирование	Действует как антифибротический и антигипертрофический препарат; предотвращает патологическое ремоделирование и дисфункцию ЛЖ
Воринолат (SAHA, Zolinza) [54]	Ингибитор HDAC I, II и IV классов	Модулирует воспалительную реакцию, аутофагический поток и фиброз. Предотвращает ишемическое повреждение миокарда	Улучшает активность Ca ²⁺ -АТФазы саркоэндоплазматического ретикулума в сердечных миоцитах; уменьшает воспалительные процессы; улучшает метаболическую эффективность, замедляя гипертрофию миокарда в экспериментальных моделях СН
Гидралазин [50, 51]	Косвенное влияние на активность ДНК-метилтрансферазы	Повышает активность Ca ²⁺ -АТФазы саркоплазматического ретикулума и модулирует гомеостаз кальция в кардиомиоцитах	Активация SERCA2a; увеличение переходных процессов Ca ²⁺ и содержания кальция в саркоэндоплазматическом ретикулуме с последующим улучшением сократительной способности клеток
Ингибиторы SGLT2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин) [69–71]	Косвенное влияние на метилирование ДНК, гистоновые ПТМ и нкРНК (например, миР30е-5р и миР199а-3р)	Действуют на модификаторы хроматина за счет увеличения содержания кетона 3-гидроксимасляной кислоты; модулируют экспрессию нкРНК	Улучшение гемодинамики при СН за счет усиления почечной защиты и уменьшения кардиального фиброза

Примечание: DNMT — DNA methyltransferase (ДНК-метилтрансфераза); ВКМ — внеклеточный матрикс; HAT — histone acetyltransferase (ацетилтрансфераза гистонов); HDAC — histone deacetylase (деацетилаза гистонов); HMT — histone methyltransferase (метилтрансфераза гистонов); СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; LV — left ventricle (левый желудочек); LSD1 — lysine-specific demethylase 1; ncRNAs — noncoding RNAs (некодирующие РНК).

тельным сдвигам в уровне соответствующих биомаркеров сердечного фиброза [63].

Благодаря своей химической структуре, которая делает их успешными донорами метила, фолаты можно считать эпигенетическими препаратами, способными модулировать статус метилирования ДНК и экспрессию генов. Хотя в этой области проведено всего несколько исследований, метильная группа, предоставленная этим классом, влияет на характер метилирования CpG на специфических локусах генов и архитектуре хроматина, тем самым способствуя вредным транскрипционным программам, участвующим в развитии СНсФВ [64].

Сообщалось, что пищевые добавки с донорами метила увеличивают метилирование ДНК промотора p16, тем самым предотвращая старение сосудов и образование неопитимы [65, 66]. Другие агенты метилирования ДНК известны своим потенциальным применением при сосудистых заболеваниях. Например, 5'-азациитидин (вайдаза), химический аналог цитидина, был идентифицирован как ингибитор ДНК-метилтрансферазы, способный усиливать репарацию сосудов и дифференцировку эндотелия путем индукции гипометилирования промотора eNOS [44]. Последние механизмы (сосудистое старение и нарушение передачи сигналов eNOS) могут иметь зна-

чение у пациентов с СНсФВ, поскольку способны противодействовать микрососудистой дисфункции [67, 68]. Более того, широко используемые препараты, такие как метформин, ингибиторы SGLT-2 и статины, показали косвенное влияние на эпигеном и поэтому могут рассматриваться как потенциальные терапевтические инструменты для редактирования эпигенетических сигналов у пациентов с СНсФВ и/или СНнФВ [69–71].

Заключение

Хотя эпипрепараты представляют собой новую и в то же время интересную стратегию лечения ССЗ, мы все еще далеки от разработки селективных подходов к эпигенетическим сигналам в конкретных клетках. Большинству эпигенетических препаратов не хватает специфичности, и поэтому они могут воздействовать на несколько сигнальных путей, что приводит к нежелательным побочным эффектам. Однако недавнее исследование ВЕТоп-МАСЕ с апабеталоном не выявило соответствующих побочных эффектов для этого класса препаратов. Ингибирование белков, способных считывать хроматиновые метки, таких как белки ВЕТ, действительно является одним из следующих направлений фармацевтических исследований в клинической кардиологии. Будущие клинические испытания помогут выяснить потенциал ингибирования ВЕТ в условиях СН. Применение эпигенетической информации в качестве диагностического инструмента также представляет собой привлекательную задачу в ближайшие десятилетия [18]. В этом контексте эпигенетические изменения довольно уникальны, поскольку отражают вклад факторов окружающей среды на протяжении всей жизни индивида. Учитывая недавний взрыв экологической кардиологии [72], эпигенетика может помочь ответить на сложные биологические вопросы и предложить эффективные индикаторы для ранней диагностики СНсФВ [72]. Внедрение вычислительной эпигенетики на больших наборах эпигеномных данных может привести к тщательной оценке эпигенетического ландшафта и способствовать разработке персонализированных подходов к лечению пациентов с ССЗ. Необходимы более крупные когортные исследования и клинические испытания, чтобы лучше определить роль клинической эпигенетики в лечении ССЗ и СНсФВ [11].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Paulus W.J. Culprit mechanism(s) for exercise intolerance in heart failure with normal ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56:864–866. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.041
- Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017;14:591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65
- Leggat J., Bidault G., Vidal-Puig A. Lipotoxicity: a driver of heart failure with preserved ejection fraction? *Clin. Sci.* 2021;135:2265–2283. DOI: 10.1042/CS20210127
- Wenzl F.A., Ambrosini S., Mohammed S. et al. Inflammation in metabolic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc. Med.* 2021;8:742178. DOI: 10.3389/fcvm.2021.742178
- Jackson A.M., Rorth R., Liu J. et al. Diabetes and prediabetes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;DOI: 10.1002/ejhf.2403
- Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur. Heart J.* 2011;32:670–679. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq426
- Borlaug B.A. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014;11:507–515. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.83
- Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:251–259. DOI: 10.1056/NEJMoa052256
- Seferovic P.M., Vardas P., Jankowska E.A. et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23:906–914. DOI: 10.1002/ejhf.2143
- Savarese G., Lund L.H. Global public health burden of heart failure. *Card. Fail. Rev.* 2017;3:7–11. DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2
- Costantino S., Libby P., Kishore R. et al. Epigenetics and precision medicine in cardiovascular patients: from basic concepts to the clinical arena. *Eur. Heart J.* 2018;39:4150–4158. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx568
- Aguilera O., Fernandez A.F., Munoz A., Fraga M.F. Epigenetics and environment: a complex relationship. *J. Appl. Physiol.* 2010;109:243–251. DOI: 10.1152/jappphysiol.00068.2010
- Jawaid A., Jehle K.L., Mansuy I.M. Impact of parental exposure on offspring health in humans. *Trends Genet.* 2021;37:373–388. DOI: 10.1016/j.tig.2020.10.006
- Costantino S., Mohammed S.A., Ambrosini S., Paneni F. Epigenetic processing in cardiometabolic disease. *Atherosclerosis.* 2019;281:150–158. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.029
- El-Osta A. Redox mediating epigenetic changes confer metabolic memories. *Circ. Res.* 2012;111:262–264. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.274936
- Hamdani N., Costantino S., Mugge A. et al. Leveraging clinical epigenetics in heart failure with preserved ejection fraction: a call for individualized therapies. *Eur. Heart J.* 2021;42:1940–1958. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab197
- Soler-Botija C., Galvez-Monton C., Bayes-Genis A. Epigenetic biomarkers in cardiovascular diseases. *Front Genet.* 2019;10:950. DOI: 10.3389/fgene.2019.00950
- Berdasco M., Esteller M. Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nat. Rev. Genet.* 2019;20:109–127. DOI: 10.1038/s41576-018-0074-2
- Arora I., Tollefsbol T.O. Computational methods and next-generation sequencing approaches to analyze epigenetics data: profiling of methods and applications. *Methods.* 2021;187:92–103. DOI: 10.1016/j.ymeth.2020.09.008
- Schiano C., Benincasa G., Franzese M. et al. Epigenetic-sensitive pathways in personalized therapy of major cardiovascular diseases. *Pharmacol. Ther.* 2020;210:107514. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107514
- Bain C.R., Ziemann M., Kaspi A. et al. DNA methylation patterns from peripheral blood separate coronary artery disease patients with and without heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7:2468–2478. DOI: 10.1002/ehf2.12810
- Meder B., Haas J., Sedaghat-Hamedani F. et al. Epigenome-wide association study identifies cardiac gene patterning and a novel class of biomarkers for heart failure. *Circulation.* 2017;136:1528–1544. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027355
- 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. *Circ. Heart Fail.* 2019;12:e005765. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005765
- Sano S., Wang Y., Walsh K. Clonal hematopoiesis and its impact on cardiovascular disease. *Circ. J.* 2018;83:2–11. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0871
- Dorsheimer L., Assmus B., Rasper T. et al. Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure. *JAMA Cardiol.* 2019;4:25–33. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.3965
- Eaton C., Raffield L.M., Bick A. et al. Abstract 11: prospective association of Tet2 mediated clonal hematopoiesis and heart failure and its subtypes in postmenopausal women. *Circulation.* 2020;141:(1):A11–A111.

27. Sano S., Wang Y., Yura Y. et al. JAK2 (V617F)-mediated clonal hematopoiesis accelerates pathological remodeling in murine heart failure. *JACC Basic Transl. Sci.* 2019;4:684–697. DOI: 10.1016/j.jacbs.2019.05.013
28. Donekal S., Venkatesh B.A., Liu Y.C. et al. Interstitial fibrosis, left ventricular remodeling, and myocardial mechanical behavior in a population-based multiethnic cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) study. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2014;7:292–302. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001073
29. Duprez D.A., Gross M.D., Kizer J.R. et al. Predictive value of collagen biomarkers for heart failure with and without preserved ejection fraction: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7:e007885. DOI: 10.1161/JAHA.117.007885
30. Gabel S.A., Walker V.R., London R.E. et al. Estrogen receptor beta mediates gender differences in ischemia/reperfusion injury. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2005;38:289–297. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.11.013
31. Schiattarella G.G., Rodolico D., Hill J.A. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc. Res.* 2021;117:423–434. DOI: 10.1093/cvr/cvaa217
32. Cetin M., Kocaman S.A., Durakoglugil M.E. et al. Effect of epicardial adipose tissue on diastolic functions and left atrial dimension in untreated hypertensive patients with normal systolic function. *J. Cardiol.* 2013;61:359–364. DOI: 10.1016/j.jcc.2012.12.015
33. Nerlekar N., Muthalaly R.G., Wong N. et al. Association of volumetric epicardial adipose tissue quantification and cardiac structure and function. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7:e009975. DOI: 10.1161/JAHA.118.009975
34. Oikonomou E.K., Antoniadou C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16:83–99. DOI: 10.1038/s41569-018-0097-6
35. Crujeiras A.B., Diaz-Lagares A., Moreno-Navarrete J.M. et al. Genome-wide DNA methylation pattern in visceral adipose tissue differentiates insulin-resistant from insulin-sensitive obese subjects. *Transl. Res.* 2016;178:13–24. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.07.002
36. Kaneda R., Takada S., Yamashita Y. et al. Genome-wide histone methylation profile for heart failure. *Genes Cells.* 2009;14:69–77. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2008.01252.x
37. Wei J., Joshi S., Speransky S. et al. Reversal of pathological cardiac hypertrophy via the MEF2-coregulator interface. *JCI Insight.* 2017;2:e91068. DOI: 10.1172/jci.insight.91068
38. Gilsbach R., Schwaderer M., Preissl S. et al. Distinct epigenetic programs regulate cardiac myocyte development and disease in the human heart in vivo. *Nat. Commun.* 2018;9:391. DOI: 10.1038/s41467-017-02762-z
39. Rahier J.F., Druet A., Faugeras L. et al. Circulating nucleosomes as new blood-based biomarkers for detection of colorectal cancer. *Clin. Epigenetics.* 2017;9:53. DOI: 10.1186/s13148-017-0351-5
40. Watson C.J., Gupta S.K., O'Connell E. et al. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17:405–415. DOI: 10.1002/ejhf.244
41. Chen F., Yang J., Li Y., Wang H. Circulating microRNAs as novel biomarkers for heart failure. *Hellenic J. Cardiol.* 2018;59:209–214. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.10.002
42. Rech M., Barandiaran Aizpurua A., van Empel V. et al. Pathophysiological understanding of HFpEF: microRNAs as part of the puzzle. *Cardiovasc. Res.* 2018;114:782–793. DOI: 10.1093/cvr/cvy049
43. Costantino S., Paneni F., Cosentino F. Targeting chromatin remodeling to prevent cardiovascular disease in diabetes. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2015;16:531–543. DOI: 10.2174/138920101606150407113644
44. Fraineau S., Pali C.G., Allan D.S., Brand M. Epigenetic regulation of endothelial-cell-mediated vascular repair. *FEBS J.* 2015;282:1605–1629. DOI: 10.1111/febs.13183
45. Yekehtaz H., Farokhnia M., Akhondzadeh S. Cardiovascular considerations in antidepressant therapy: an evidence-based review. *J. Tehran. Heart Cent.* 2013;8:169–176.
46. Lyle M.A., Alabdjalbar M.S., Han Y.S., Brozovich F.V. The vasculature in HFpEF vs HFrEF: differences in contractile protein expression produce distinct phenotypes. *Heliyon.* 2020;6:e03129. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e03129
47. Severs N.J. Gap junction remodeling in heart failure. *J. Card. Fail.* 2002;8:S293–299. DOI: 10.1054/jcaf.2002.129255.
48. Ooi J.Y., Tuano N.K., Rafahi H. et al. HDAC inhibition attenuates cardiac hypertrophy by acetylation and deacetylation of target genes. *Epigenetics.* 2015;10:418–430. DOI: 10.1080/15592294.2015.1024406
49. Lyu X., Hu M., Peng J. et al. HDAC inhibitors as antifibrotic drugs in cardiac and pulmonary fibrosis. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2019;10:2040622319862697. DOI: 10.1177/2040622319862697
50. Napoli C., Bontempo P., Palmieri V. et al. Epigenetic therapies for heart failure: current insights and future potential. *Vasc. Health Risk Manag.* 2021;17:247–254. DOI: 10.2147/VHRM.S287082
51. Kao Y.-H., Cheng C.-C., Chen Y.-C. et al. Hydralazine-induced promoter de-methylation enhances sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and calcium homeostasis in cardiac myocytes. *Lab. Investig.* 2011;91:1291–1297. DOI: 10.1038/labinvest.2011.92
52. Lee C., Kim B.G., Kim J.H. et al. Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation, and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. *Int. Immunopharmacol.* 2017;51:47–56. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.07.023
53. Gordon J.W., Shaw J.A., Kirshenbaum L.A. Multiple facets of NF-kappa B in the heart. *Circ. Res.* 2011;108:1122–1132. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226928
54. Gillette T.G., Hill J.A. Readers, writers, and erasers: chromatin as the whiteboard of heart disease. *Circ. Res.* 2015;116:1245–1253. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303630
55. Khurana I., Maxwell S., Royce S. et al. SAHA attenuates Takotsubo-like myocardial injury by targeting an epigenetic Ac/Dc axis. *Signal Transduct. Target Ther.* 2021;6:159. DOI: 10.1038/s41392-021-00546-y
56. Duan Q., McMahon S., Anand P. et al. BET bromodomain inhibition suppresses innate inflammatory and profibrotic transcriptional networks in heart failure. *Sci. Transl. Med.* 2017;9:eaa5084. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah5084
57. Jahagirdar R., Zhang H., Azhar S. et al. A novel BET bromodomain inhibitor, RVX-208, shows reduction of atherosclerosis in hyperlipidemic ApoE deficient mice. *Atherosclerosis.* 2014;236:91–100. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.008
58. Tsujikawa L.M., Fu L., Das S. et al. Apabetalone (RVX-208) reduces vascular inflammation in vitro and in CVD patients by a BET-dependent epigenetic mechanism. *Clin. Epigenet.* 2019;11:102. DOI: 10.1186/s13148-019-0696-z
59. Mohammed S.A., Ambrosini S. et al. The BET protein inhibitor apabetalone rescues diabetes-induced impairment of angiogenic response by epigenetic regulation of thrombospondin-1. *Antioxid. Redox Signal.* 2021. DOI: 10.1089/ars.2021.0127. [Online ahead of print].
60. Ray K.K., Nicholls S.J., Buhr K.A. et al. Effect of apabetalone added to standard therapy on major adverse cardiovascular events in patients with recent acute coronary syndrome and type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323:1565–1573. DOI: 10.1001/jama.2020.3308
61. Landmesser U., Poller W., Tsimikas S. et al. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases. *Eur. Heart J.* 2020;41:3884–3899. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa229
62. Batkai S., Genschel C., Viereck J. et al. CDR132L improves systolic and diastolic function in a large animal model of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021;42:192–201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa791
63. Taubel J., Hauke W., Rump S. et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. Heart J.* 2021;42:178–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa898
64. Ly A., Ishiguro L., Kim D. et al. Maternal folic acid supplementation modulates DNA methylation and gene expression in the rat offspring in a gestation period-dependent and organ-specific manner. *J. Nutr. Biochem.* 2016;33:103–110. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.03.018
65. Nur S.M., Rath S., Ahmad V. et al. Nutritive vitamins as epidrugs. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021;61:1–13. DOI: 10.1080/10408398.2020.1712674
66. Zhang L., Ji H., Huang Y. et al. Association of BAX hypermethylation with coronary heart disease is specific to individuals aged over 70. *Medicine.* 2019;98:e14130. DOI: 10.1097/MD.00000000000014130
67. Jones S.P., Greer J.J., van Haperen R. et al. Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates congestive heart failure in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003;100:4891–4896. DOI: 10.1073/pnas.0837428100
68. D'Amario D., Migliaro S., Borovac J.A. et al. Microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Front Physiol.* 2019;10:1347. DOI: 10.3389/fphys.2019.01347

69. Trum M., Wagner S., Maier L.S., Mustroph J. CaMKII and GLUT1 in heart failure and the role of gliflozins. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020;1866:165729. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165729
70. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1223–1230. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8
71. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2248–2261. DOI: 10.1056/NEJMoa0706201
72. Bhatnagar A. Environmental cardiology: studying mechanistic links between pollution and heart disease. *Circ. Res.* 2006;99:692–705. DOI: 10.1161/01.RES.0000243586.99701

Поступила 06.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Айтбаев Кубаныч Авеневич (Aitbaev Kubanych A.) — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией патологической физиологии и иммунологии НИИ молекулярной биологии и медицины, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Муркамилов Илхом Торобекович (Murkamilov Ilkhom T.) — д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; доцент кафедры терапии № 2 медицинского факультета Кыргызско-Российского

славянского университета, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Фомин Виктор Викторович (Fomin Viktor V.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Кудайбергенова Индира Орозобаевна (Kudaibergenova Indira O.) — д-р мед. наук, профессор, ректор Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

Юсупов Фуркат Абдулахатович (Yusupov Furkat A.) — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Айдаров Зиябидин Абдирайимович (Aidarov Ziyabidin A.) — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, декан факультета «Лечебное дело» Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-2323-5702>