



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-61-69>
УДК 616.12-008.46-092:574.24:575.04

Эпигенетические факторы сердечной недостаточности (обзор)

А.Н. Кучер, М.С. Назаренко

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634050, Российская Федерация, Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

Аннотация

Сердечная недостаточность (СН) – широко распространенный синдром, приводящий к существенному снижению качества жизни пациентов. Одним из перспективных направлений в изучении СН является эпигенетика, позволяющая рассматривать патогенез данного синдрома на новом молекулярном уровне. Настоящей обзор посвящен обобщению исследований, связанных с изучением эпигенетических процессов (модификация гистонов, метилирование ДНК, изменение экспрессии регуляторных некодирующих РНК), сопровождающих развитие СН. Эпигенетические исследования СН не только подтвердили клиническую и этиологическую гетерогенность данного синдрома, но и расширили спектр маркеров, потенциально значимых для диагностики, а также открыли новые стратегии разработки лекарственных препаратов.

Ключевые слова:	сердечная недостаточность, кардиомиопатии, эпигенетические факторы.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования.
Для цитирования:	Кучер А.Н., Назаренко М.С. Эпигенетические факторы сердечной недостаточности (обзор). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):61–69. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-61-69 .

Epigenetic factors of heart failure (review)

Aksana N. Kucher, Maria S. Nazarenko

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
10, Embankment Ushaiki str., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Heart failure (HF) is a widespread syndrome that leads to a significant decrease in the quality of life of patients. Epigenetics is one of the most promising areas of HF research, which allows us to consider the pathogenesis of this syndrome at a new molecular level. This review summarizes the studies of epigenetic processes (histone modification, DNA methylation, changes in the expression of regulatory non-coding RNAs) that accompany HF development. Epigenetic studies of HF not only confirmed the clinical and etiological heterogeneity of this syndrome, but also expanded the range of potential diagnostic markers and opened up new drug development strategies.

Keywords:	heart failure, cardiomyopathies, epigenetic factors, genetic factors.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	this work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education.
For citation:	Kucher A.N., Nazarenko M.S. Epigenetic factors of heart failure (review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):61–69. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-61-69 .

✉ Назаренко Мария Сергеевна, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.



Введение

Сердечная недостаточность (СН) – это распространенный клинический синдром, существенно снижающий качество жизни пациентов [1, 2]. Развитию СН могут способствовать генетические факторы (включая редкие патогенные варианты генов кардиомиопатий и распространенные генетические варианты) [3], эффекты которых могут усиливаться при неблагоприятных воздействиях среды [2]. Многие генетические варианты, ассоциированные с риском развития СН, могут быть вовлечены в эпигенетическую регуляцию [3]. Этот факт, а также данные транскриптомных исследований (изменение экспрессионных профилей по мере развития патологического процесса и их нормализация после отмены неблагоприятного воздействия) [4, 5] указывают на потенциальную значимость эпигенетических факторов в прогрессии СН.

Известны различные эпигенетические процессы, определяющие функционирование генома, среди которых наиболее активно изучаются модификации гистонов (в частности метилирование и ацетилирование), метилирование ДНК, изменение уровня экспрессии генов различных некодирующих РНК (микроРНК, днРНК, circРНК и др.). Эпигенетические механизмы реализуются на различных уровнях (моделирование хроматина, экспрессия, транскрипция и др.), они функционально связаны между собой и зависят от генетических особенностей как белок-кодирующих генов, продукты которых вовлечены в эпигенетические процессы, так и их мишени.

Эпигенетические исследования направлены на уточнение патогенеза СН, выявление диагностических маркеров, обсуждается возможность поиска новых мишеней лекарственных препаратов на основе эпигенетических маркеров [6–9]. Высказывается мнение, что уже в ближайшие десятилетия детальное изучение индивидуального эпигенетического ландшафта при СН (особенно с сохраненной фракцией выброса (ФВ)) позволит подойти к разработке персонализированных диагностических эпигенетических биомаркеров и методов лечения на их основе [10].

В настоящем обзоре будут обобщены результаты исследований, посвященных изучению значимости эпигенетических механизмов в развитии СН.

Эпигенетические факторы в развитии СН

Значимость эпигенетических факторов установлена в развитии и различных кардиомиопатий (КМП), и СН [6, 11–13]. При развитии КМП (дилатационной – ДКМП, гипертрофической – ГКМП, рестриктивной – РКМП, аритмогенной, ишемической – ИКМП) в миокарде происходят изменения на эпигенетическом уровне, что приводит к нарушению функциональной активности генов и дисбалансу метаболических путей, в том числе патогенетически значимых для развития заболеваний сердца. Установлено, что изменение ацетилирования и метилирования гистонов в миокарде левого желудочка (ЛЖ) пациентов с ДКМП приводит к изменению структуры и доступности хроматина для регуляторных молекул, что сказывается на экспрессии генов, в том числе и ассоциированных с СН [14]. Так, при СН в клетках миокарда регистрировали снижение более чем на 45% метки активного промотора H3K4me3 по сравнению с образцами миокарда контрольной группы. Интересно, что на основании этого маркера удалось выявить ранее недиагностированный случай бессимптомной СН (ре-анализ клинических данных выявил умеренное

снижение ФВ ЛЖ (37%)) [14]. В другом исследовании при ГКМП в миокарде пациентов, несущих патогенные варианты в гене *MYBPC3*, регистрировали изменение ацетилирования гистонов и экспрессии генов [15].

Изменения в модификациях гистонов миокарда могут быть обусловлены нарушением в работе (чаще на уровне экспрессии) генов, продукты которых участвуют в этих процессах. На модельных объектах показано, что гистон-лизинметилтрансфераза 2 (ЕHMT2, известна также как G9a) ингибитирует экспрессию *BDNF* посредством модификации Н3K9me2, тем самым нарушая сигнальный путь TrkB и угубляя развитие СН [16]. В миокарде при СН у пациентов с КМП (ДКМП, обструктивной ГКМП и ИКМП) установлен повышенный уровень экспрессии ДНК-метилтрансфераз, ответственных за метилирование ДНК *de novo*: DNMT3A – в 1,3 раза, DNMT3B – в 2,1 раза [17]. На животных моделях (мыши) показано, что после инфаркта в миокарде регистрируют изменение экспрессии ряда генов, белковые продукты которых участвуют как в модификации гистонов (*Mettl11b*, *HDAC3*, *HDAC11* и генов, связанных с убиквитинированием), так и кодирующих регуляторные РНК (в частности малые ядрышковые РНК – snoRNAs), которые авторы отнесли к числу новых регуляторов при СН [18].

Эпигенетические изменения наблюдали в миокарде при исследовании пациентов с терминальной стадией неишемической ДКМП [19]. У этих пациентов в ЛЖ до имплантации вспомогательного устройства (left ventricular assist device – LVAD), по сравнению с интактным ЛЖ, уровень метилированных гистонов (H3K4me3, H3K9me2, H3K9me3 и H4K20me3) был значительно ниже, а ацетилированных гистонов (H3K9ac) – выше. После имплантации вспомогательного устройства изменялась экспрессия ферментов, регулирующих метилирование Н3K9 (экспрессия Н3K9 метилтрансферазы, SUV39H1, увеличивалась, а Н3K9 деметилаз JMDs – JMJD1A, JMJD2A и JMJD2D – уменьшалась), а также увеличился уровень Н3K4me3, Н3K9me2 и Н3K9me3. Кроме того, в этом исследовании экспрессия предсердного натрийуретического пептида (ANP) и мозгового натрийуретического пептида (BNP) в миокарде отрицательно коррелировала с уровнем Н3K9me2 и Н3K9me3 [19].

Ферменты, участвующие в модификации гистонов, также зависят от средовых воздействий, которые способны приводить к развитию КМП. Например, деацетилазы гистонов класса II (в частности HDAC9) действуют как чувствительные к сигналам стресса супрессоры программы транскрипции, управляемой гипертрофией сердца и СН [20].

Таким образом, модификации гистонов и ферменты, участвующие в этих процессах, могут быть информативны для оценки функционального состояния сердца и риска развития СН.

Метилирование ДНК – это еще один эпигенетический процесс, который задействован в регуляции экспрессии генов. К настоящему времени накоплены многочисленные данные об изменении уровня метилирования ДНК в миокарде и в крови пациентов с КМП и СН (табл. 1), что позволяет сделать некоторые обобщения. Прежде всего следует отметить, что при развитии СН регистрируются изменения метилирования ДНК в различных регионах генома. Спектр дифференциально-метилированных регионов (ДМР) и генов (ДМГ) различен при разной этиологии СН. Так, в перегородке ЛЖ у пациентов с СН, вызванной обструктивной ГКМП, зарегистрировано лишь 5 ДМР, ИКМП – 55 ДМР, ДКМП – 151 ДМР. Этот результат согла-

суется с данными транскриптомных исследований, согласно которым экспрессионные профили тканей также зависят от этиологии СН (см. табл. 1, а также [3]). Изме-

нение статуса метилирования ДНК зарегистрировано как для белок-кодирующих генов, так и генов некодирующих РНК, выполняющих регуляторную функцию.

Таблица 1. Примеры эпигенетических модификаций в миокарде и в крови пациентов с кардиомиопатией и сердечной недостаточностью
Table 1. Examples of epigenetic changes in the myocardium and in the blood of patients with cardiomyopathy and heart failure

Сравниваемые группы (этиология), выборки, n Comparing groups (etiology), samples, n	Ткань Tissue	Результаты Results	Источник Source
Метилирование ДНК DNA methylation			
СН (обструктивная ГКМП, ИКМП, ДКМП), n = 30 – контроль, n = 6 HF (обструктивная HCM, ICMP, DCM), n = 30 – control, n = 6	Перегородка ЛЖ LV septum	62678 ДМР; при сравнении подгрупп с СН выявлено 195 уникальных ДМГ 62678 DMRs; the comparison of subgroups with HF identified 195 unique DMGs	[17]
СН (обструктивная ГКМП), n = 12 – контроль, n = 9 HF (обструктивная HCM), n = 12 – control, n = 9	Перегородка ЛЖ LV septum	5 ДМР: 4 белок-кодирующих гена (3↑, 1↓), 1 ген нкРНК (↓) 5 DMRs: 4 protein-coding genes (3↑, 1↓), 1 ncRNA gene (↓)	
СН (ИКМП), n = 9 – контроль, n = 9 HF (ICMP), n = 9 – control, n = 9	Перегородка ЛЖ LV septum	55 ДМР: 51 белок-кодирующий ген (8↑, 43↓), 5 генов нкРНК (3↑, 2↓). 55 DMRs: 51 protein-coding genes (8↑, 43↓), 5 ncRNA genes (3↑, 2↓).	
СН (ДКМП), n = 9 – контроль, n = 9 HF (DCM), n = 9 – control, n = 9	Перегородка ЛЖ LV septum	151 ДМР: 131 белок-кодирующий гена (13↑, 118↓), 17 генов нкРНК (3↑, 14↓). 151 DMRs: 131 protein-coding genes (13↑, 118↓), 17 ncRNA genes (3↑, 14↓).	
СН (ИКМП), n = 5 – СН (неишемическая КМП), n = 6 HF (ICMP), n = 5 – HF (non-ischemic CMP), n = 6	Миокард ЛЖ LV myocardium	61233 ДМ CpG-сайта, в т.ч.: проксимальное (1,5 кб) промотора гена – 11946 CpG, в теле гена – 9211 CpG, в 5'UTR – 5244 CpG, в 3'UTR – 228 CpG 61 233 DM CpG sites, including: 11 946 CpGs proximal (1.5 kb) to the gene promoter, 9 211 CpGs in the gene body, 5 244 CpGs in the 5'UTR and 228 CpGs in the 3'UTR	[21]
СН (ДКМП), n = 34 – контроль, n = 21 HF (DCM), n = 34 – control, n = 21	Миокард ЛЖ LV myocardium	ДМ 22871 (4%) из 644354 областей экзонов, локализованных в регионах 8631 (14%) из 60153 белок-кодирующих генов и генов нкРНК; ДМ 13223 из 394247 (3%) зондов; ДМ 706 пар инtron-экзон для 630 генов, и 650 пар экзон-инtron для 564 генов DM 22871 (4%) out of 644354 exon regions located in 8631 (14%) regions out of 60153 protein-coding genes and ncRNA genes; DM 13223 out of 394247 (3%) probes; DM 706 intron-exon pairs for 630 genes, and 650 exon-intron pairs for 564 genes	[22]
Тяжелая СН при ИБС, n = 10, ИБС без СН, n = 10, мужчины Severe HF in CAD patients, n = 10, CAD patient without HF, n = 10, men	Кровь Blood	68 ДМР, из них 48 расположены в теле генов, 25 – рядом с энхансерами; ДМ↓: 19 белок-кодирующих генов и 4 гена нкРНК; ДМ↑: 19 белок-кодирующих генов и 12 генов нкРНК 68 DMRs, of which 48 are located in the gene body, 25 are located near the enhancers; DM↓: 19 protein-coding genes and 4 ncRNA genes; DM↑: 19 protein-coding genes and 12 ncRNA genes	[23]
Экспрессия некодирующих РНК Expression of non-coding RNAs			
СН (РКМП + ИБС + патология клапанов), n = 18 – контроль, n = 6 HF (RCMP + CAD + valvular heart disease), n = 18 – control, n = 6	Миокард Myocardium	2402 ДЭГ circРНК, в т.ч. 165 circРНК – общие для трех подгрупп с разной этиологией (112↑ и 53↓); 120 ДЭГ микроРНК; 15 микроРНК – общие для трех подгрупп с разной этиологией (12↑ и 3↓). 2402 DEGs of circRNA, including 165 cirsRNAs shared between the three subgroups with different etiologies (112↑ and 53↓); 120 DEGs of miRNA; 15 miRNAs are shared between the three subgroups with different etiologies (12↑ and 3↓).	[4]
СН (РКМП), n = 6 – контроль, n = 6 HF (RCMP), n = 6 – control, n = 6	Миокард Myocardium	374 ДЭГ circРНК, 25 ДЭГ микроРНК 374 DEGs of circRNA, 25 DEGs of miRNA	
СН (ИБС), n = 6 – контроль, n = 6 HF (CAD), n = 6 – control, n = 6	Миокард Myocardium	1120 ДЭГ circРНК, 17 ДЭГ микроРНК 1120 DEGs of circRNA, 17 DEGs of miRNA	
СН (патология клапанов), n = 6 – контроль, n = 6 HF (valvular heart disease), n = 6 – control, n = 6	Миокард Myocardium	378 ДЭГ circРНК, 34 ДЭГ микроРНК 378 DEGs of circRNA, 34 DEGs of miRNA	
СН (инфаркт миокарда), n = 3 – контроль, n = 3 HF (myocardial infarction), n = 3 – control, n = 3	Кровь Blood	379 ДЭГ днРНК, 42 ДЭГ микроРНК 379 DEGs of lncRNA, 42 DEGs of miRNA	[24]

Примечание: СН – сердечная недостаточность, КМП – кардиомиопатия, ГКМП – гипертрофическая КМП, ИКМП – ишемическая КМП, ДКМП – дилатационная КМП, ИБС – ишемическая болезнь сердца, РКМП – рестриктивная КМП. ДМ – дифференциально метилированные гены, ДМГ – дифференциально метилированные регионы, ДЭГ – дифференциально экспрессирующиеся гены.

Note: HF – heart failure, CMP – cardiomyopathy, HCM – hypertrophic CMP, ICMP – ischemic CMP, DCM – dilated CMP, CAD – coronary artery disease, RCMP – restrictive CMP. DM – differentially methylated, DMG – differentially methylated genes, DMR – differentially methylated regions, DEG – differentially expressed genes.

ДМР обогащены генами, ассоциированными с СН, или генами, которые могут повлиять на эпигенетический статус генома. В частности наблюдали корреляцию между метилированием ДНК и экспрессией генов, связанных

с метаболическими изменениями в миокарде при ишемической СН [21].

C.R. Bain и соавт. [23] установили, что наибольшие различия по уровню метилирования ДНК в клетках крови



показаны для генов, которые участвуют в эпигенетических процессах – гена *HDAC9*, кодирующего гистон-деацетилазу 9 (участвует в модификации гистонов), и гена микроРНК – *MIR3675*. К числу наиболее перспективных для более детального исследования при СН авторы процитированного исследования отнесли гены *HDAC9*, *JARID2*, *GREM1*, уровень экспрессии которых был снижен, и *PDSS2*, уровень экспрессии которого был повышен в миокарде.

Данные о метилировании 25 CpG-сайтов в клетках крови и 5 клинически значимых показателей (возраст, прием диуретиков, индекс массы тела (ИМТ), альбуминuria и сывороточный креатинин) оказались информативными для оценки на ранней стадии риска развития СН с сохраненной ФВ (AUC = 0,90, 95% CI: 0,88–0,92) [25].

Среди генов некодирующих РНК дифференциально экспрессированными при развитии СН в миокарде и в крови пациентов с КМП и СН были гены, кодирующие различные регуляторные молекулы (см. табл. 1) – микроРНК, днРНК, circРНК и др. Эти молекулы участвуют в регуляции экспрессии на различных уровнях. МикроРНК путем связывания со своими мишениями на мРНК приводят к репрессии трансляции, причем, как правило, одна микроРНК имеет мишени на разных мРНК, и разные микроРНК могут взаимодействовать с одной и той же мРНК. Длинные некодирующие РНК выполняют различные функции в клетках, в том числе могут выступать в качестве «губки» для микроРНК и других РНК, тем самым блокируя их функцию. Так, днРНК может выступать в качестве конкурирующей эндогенной РНК (*competing endogenous RNA* – ceRNA), если на микроРНК есть общие последовательности для распознавания и для днРНК, и для мРНК, что приводит к формированию регуляторной оси «днРНК – микроРНК – мРНК», влияющей на функциональное состояние клетки. Менее изучены функции circРНК, но предполагают, что они также участвуют в регуляции уровня экспрессии генов.

МикроРНК активно изучаются при СН, что позволило провести систематический анализ полученных данных [6, 26]. A. Peterlin и соавт. [6] не выявили существенного перекрывания спектра дифференциально экспрессированных микроРНК среди разных исследований; только пять микроРНК (miR-1228, miR-122, miR-423-5p, miR-142-3p и экзосомальная miR-92b-5p) были дифференциально экспрессированы в сыворотке, плазме или клетках крови у пациентов с СН по сравнению с контролем более чем в одном включенном в анализ исследовании. Однако обследованные выборки различались по этиологии и клиническим параметрам (по функциональному классу (ФК) сердечной недостаточности NYHA, ФВ, уровню биохимических маркеров и др.), а также тестируемым образцам (цельная кровь, сыворотка, плазма, мононуклеары периферической крови). В то же время гены-мишени этих дифференциально экспрессированных микроРНК были обогащены в сигнальных путях MAPK, TGFβ, PI3K-Akt и IL-2, в путях апоптоза, регуляции ангиогенеза и активности p53, т. е. в путях, значимых для функционирования сердца в норме и при развитии патологии [6].

В исследовании N.N. Shen и соавт., опубликованном через 3 года (2022 г.) [26], выявлены 57 постоянно дисрегулированных микроРНК, связанных с СН (исследовались образцы миокарда и плазмы), среди которых 7 микроРНК (miR-21, miR-30c, miR-210-3p, let-7i-5p, miR-129, let-7e-5p и miR-622) авторы отнесли к числу потенциальных неинвазивных биомаркеров СН. Такое небольшое число

информационных микроРНК, по данным систематических обзоров, может быть связано с высокой этиологической и клинической гетерогенностью выборок с СН, включенных в исследования. Значимость микроРНК в развитии СН активно изучается и подтверждается в экспериментальных и клинических исследованиях.

Как и при метилировании ДНК, спектр дифференциально экспрессируемых некодирующих РНК в миокарде различался при СН разной этиологии. В случае СН при РКМП число ДЭГ, кодирующих circРНК, было почти в 3 раза больше, чем и при ИБС, и при патологии клапанов сердца, тогда как для генов микроРНК наблюдалась обратная представленность числа ДЭГ, но их общее количество было меньше, и различия между подгруппами, выделенными на основании этиологических факторов, были менее выражены (см. табл. 1). В общей сложности для трех подгрупп СН, выделенных на основании этиологического фактора, общими в суммарной выборке пациентов с СН были 165 из 2402 ДЭГ circРНК, и 15 из 120 ДЭГ микроРНК [4]. Различия по уровню и динамике зарегистрированы для ряда циркулирующих в крови микроРНК между пациентами с острым СН (ОСН) и хронической СН (ХСН) [27]: по сравнению с ХСН при острой ОСН на начальном этапе наблюдения (при госпитализации) уровни циркулирующей miR-22 были в 1,9 раза выше, miR-92a выше в 1,25 раза, а уровни miR-499 в 5 раз ниже, а затем наблюдалось ступенчатое повышение (через 48, 120 ч) уровней всех трех исследованных микроРНК при ОСН, но не при ХСН.

Следует отметить, что уровень и, соответственно, диагностическая значимость зависят от этиологического фактора СН и для других используемых в практике клинических показателей. Так, медианное значение уровня NT-proBNP в сыворотке крови было самым высоким у больных ИБС (9485 пг/мл), за ними следовала выборка пациентов с ДКМП (8969 пг/мл), с хронической обструктивной болезнью легких (2846 пг/мл) и с анемией (850 пг/мл) [28]. Кроме того, в процитированном исследовании отмечается, что значения NT-proBNP в дополнение к ФВ ЛЖ зависят от возраста, ИМТ и клиренса креатинина, что может привести как к ложноположительному, так и к ложноотрицательному диагнозу СН. В связи с этим представляет интерес оценка патогенетической значимости и, соответственно, диагностической информативности различных микроРНК и других некодирующих РНК.

Взаимодействие между эпигенетическими факторами при СН

Для выявления ключевых управляемых звеньев развития СН на уровне эпигенетических процессов важно понять взаимоотношения между различными компонентами сложной эпистемы, определяющей функциональное состояние клетки, органа и организма в целом. Поэтому все чаще проводятся комплексные исследования, направленные на выявление не отдельных, а совокупности эпигенетических маркеров и их взаимосвязи между собой. Действительно, эпигенетические факторы действуют не изолированно, а комплексно, оказывая значимое влияние на метаболические пути, значимые и для нормального функционирования сердца, и для развития СН.

Интегративный анализ экспрессии (мРНК), метилирования ДНК и уровня микроРНК позволил выделить два подтипа СН с сохраненной ФВ, существенно различающиеся по выживаемости [29]: в группе высокого риска

(16,8% пациентов) пятилетняя смертность составила 63,3%, в группе низкого риска (83,2% пациентов) – 33,0%. После введения поправки на клинические переменные у пациентов с сохраненной ФВ в группе высокого риска вероятность смерти была в 2,43 раза выше, чем в группе низкого риска. Такие различия сопровождались значительными изменениями на транскриптомном и эпигеномном уровнях: в общей сложности между двумя подтипами выборок пациентов с СН с сохраненной ФВ, различающихся по выживаемости и смертности, было идентифицировано 157 дифференциально экспрессируемых мРНК, 2199 аномально метилированных участков ДНК и 121 дифференциально экспрессируемый микроРНК [29].

На модели СН у крыс показано увеличение уровня ДНК-метилтрансферазы 1 (кодируется геном *DNMT1*) в миокарде, вследствие чего усиливается метилирование промоторной области miR-152-3 и снижается ее экспрессия, что в свою очередь запускает каскад биохимических и клеточных процессов (увеличивается экспрессия гена *ETS1*, активируется транскрипция RНОН, ингибируется митохондриальная аутофагия), способствующих развитию СН [30]. Патологический стресс активирует репрессорный комплекс хроматина *Brg1-Hdac-Parp*, что способствует ингибированию в сердце транскрипции днРНК *Mhrt*, развитию гипертрофии и СН, при этом *Mhrt* может противодействовать функции фактора ремоделирования хроматина *Brg1*, и восстановление адекватного уровня данной днРНК предотвращает развитие указанных патологических состояний [31]. Иными словами, для разных эпигенетических механизмов характерно взаимовлияние друг на друга.

днРНК, названная эпигенетическим регулятором, ассоциированным с гипертрофией сердца – *Chaer* (cardiac-hypertrophy-associated epigenetic regulator), взаимодействует с каталитической субъединицей *polycomb repressor complex 2* (PRC2), впоследствии ингибирует метилирование лизина 27 гистона H3 (H3K27me3) и тем самым вовлекается в эпигенетическое перепрограммирование и индукцию генов, участвующих в развитии гипертрофии миокарда [32]. Авторы процитированного исследования заключили, что, управляемая уровнем нкРНК *Chaer*, можно предотвратить развитие указанной патологии сердца.

В последние годы стремительно растет число исследований, в которых выявляются регуляторные оси с участи-

ем различных некодирующих РНК (нкРНК – микроРНК – мРНК), значимые для развития СН и представляющие интерес с точки зрения выявления мишней для разработки новых лекарственных препаратов.

На мышьей модели показано, что *circPHK HRCR* (heart-related circRNA) функционирует как эндогенная губка miR-223 (секвеструет miR-223 и ингибирует ее активность), что приводит к увеличению экспрессии гена *ARC* в кардиомиоцитах и ослабляет гипертрофические ответы и риск развития СН [33]. *circRNA_000203*, наоборот, усугубляет гипертрофию сердца (увеличивает размер клеток, экспрессию предсердного натрийуретического пептида и тяжелой цепи β-миозина) за счет подавления miR-26b-5p и miR-140-3p, что приводит к повышению уровней Gata4 [34].

Показано, что днРНК *NEAT1* способна связывать miR-129-5p, и, соответственно, уровень данных регуляторных РНК по-разному изменяется в сыворотке пациентов с хронической СН: *NEAT1* увеличивается, а miR-129-5p – снижается [35]. Поскольку наблюдается обратная корреляция между уровнем miR-129-5p и *NEAT1*, эти два эпигенетических маркера характеризуются противоположной корреляционной зависимостью с ФК СН по NYHA, с уровнем BNP и значениями ФВ ЛЖ.

M. Zhu и соавт. [4] установили, что 16 circRNA, которые были отнесены к категории общих дифференциально экспрессируемых нкРНК в миокарде при СН с разной этиологией (РКМП, ИБС, патология клапанов сердца), могут регулировать экспрессию 39 белков, для которых зарегистрирована дифференциальная экспрессия при СН, а 12 circPHK могут влиять на уровень микроРНК, экспрессия которых изменяется при СН. То есть в данном исследовании выделены некоторые метаболические пути и оси «circPHK – микроРНК – мРНК», потенциально значимые для развития СН.

Идентификация сетей различных взаимодействий между эпигенетическими факторами может улучшить понимание молекулярных основ патогенеза СН.

Диагностическая и прогностическая значимость некодирующих РНК

В ряде исследований отмечается связь между уровнем микроРНК и клинически значимыми при СН показателями (табл. 2).

Таблица 2. Связь микроРНК с клиническими показателями при сердечной недостаточности

Table 2. Association of miRNAs with clinical parameters in heart failure

Патология, ткань Pathology, tissue	микроРНК miRNA	Связь с клиническими показателями при СН/КМП Association with clinical parameters in HF/CMP	Источник Source
СН (острая СН – хроническая СН), сыворотка HF (acute HF – chronic HF), serum	miR-499 (↑) miR-499 (↓)	BNP (+) BNP (+)	[27]
ДКМП, плазма DCM, plasma	miR-423-5p (↑) miR-423-5p (↑)	NT-proBNP (+) NT-proBNP (+)	[38]
ГКМП, миокард, кардиомиоциты, <i>in vitro</i> HCM, myocardium, cardiomyocytes, <i>in vitro</i>	miR-20a-5p (↑) miR-20a-5p (↑)	Повышение уровня микроРНК приводит к гипертрофии клеток и повышению уровня ANP, снижению мРНК и белка Mfn2 Increased level of miRNA leads to cell hypertrophy and increased of ANP level, decreased of Mfn2 mRNA and protein	[44]
ИКМП, плазма ICMP, plasma	miR-21 (↑) miR-21 (↑)	NT-proBNP (+) и ФВ ЛЖ (+) NT-proBNP (+) and LVEF (+)	[36]
Хроническая СН, сыворотка Chronic HF, serum	miR-129-5p (↓); снижается с увеличением ФК СН по NYHA miR-129-5p (↓); decreased with the increase of NYHA classification of HF	BNP (–), ФВ ЛЖ (+) BNP (–), LVEF (+)	[35]



Окончание табл. 2
End of table 2

Патология, ткань Pathology, tissue	микроРНК miRNA	Связь с клиническими показателями при СН/КМП Association with clinical parameters in HF/CMP	Источник Source
Хроническая СН, сыворотка Chronic HF, serum	lncRNA NEAT1 (\uparrow); возрастает с увеличением ФК СН по NYHA lncRNA NEAT1 (\uparrow); upregulated with the increase of NYHA classification of HF	BNP (+), ФВ ЛЖ (-); miR-129-5p (-) BNP (+), LV EF (-); miR-129-5p (-)	[35]
{A} СН, {B} после медикаментозного лечения // после имплантации LVAD, плазма {A} HF, {B} after medical treatment // after implantation LVAD, plasma	{A} miR-654-5p (\downarrow); {B} miR-654-5p (\uparrow/\downarrow); не зависел от стадии СН и этиологического фактора {A} miR-654-5p (\downarrow); {B} miR-654-5p (\uparrow/\downarrow); did not depend on the stage of HF and the etiological factor	NT-proBNP (-) NT-proBNP (-)	[43]
	{A} miR-30a-5p (\uparrow); {B} miR-30a-5p (\downarrow/\downarrow); не зависел от стадии СН и этиологического фактора {A} miR-30a-5p (\uparrow); {B} miR-30a-5p (\downarrow/\downarrow); did not depend on the stage of HF and the etiological factor	NT-proBNP (+) NT-proBNP (+)	
СН, сыворотка HF, serum	микроРНК-132-3p (\uparrow); \downarrow в ответ на лечение антисмысловым олигонуклеотидом CDR132L miR-132-3p (\uparrow); \downarrow in response to treatment with antisense oligonucleotide CDR132L	При снижении микроРНК-132-3p: NT-proBNP (\downarrow), интервал QRS (сужение), положительные тенденции в изменении биомаркеров сердечного фиброза When miR-132-3p decreases: NT-proBNP (\downarrow), QRS interval (narrowing), positive trends in cardiac fibrosis biomarkers	[46]
СН, не отвечающих на установку дефибриллятора (CRTd), при приеме ингибиторов рецепторов аngiotензина/ неприлизына, плазма HF not responding to defibrillator implantation (CRTd), while taking angiotensin receptor inhibitors / neprilysin, plasma	Через год терапии: miR-181 (\uparrow), miR-18 (\downarrow), miR145 (\downarrow) After one year of therapy: miR-181 (\uparrow), miR-18 (\downarrow), miR-145 (\downarrow)	Маркеры воспаления (\downarrow), ФВ ЛЖ (существенное \uparrow), улучшение показателя теста 6-минутной ходьбы, снижение конечного систолического объема ЛЖ, увеличивалась вероятность антиремоделирующих эффектов CRTd Inflammatory markers (\downarrow), LV EF (significant \uparrow), improved 6-minute walk test score, decreased LV end-systolic volume, increased the probability of anti-remodeling effects of CRTd	[42]

Примечание: СН – сердечная недостаточность, КМП – кардиомиопатия, БНР – мозговой натриуретический пептид, ДКМП – дилатационная КМП, ГКМП – гипертрофическая КМП, АНР – предсердный натриуретический пептид, ИКМП – ишемическая КМП, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК СН по NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), LVAD – желудочковое вспомогательное устройство (искусственное сердце).

Note: HF – heart failure, CMP – cardiomyopathy, BNP – brain natriuretic peptide, DCM – dilated CMP, HCM – hypertrophic CMP, ANP – atrial natriuretic peptide, ICMP – ischemic CMP, LV EF – left ventricular ejection fraction, NYHA classification of HF – New York Heart Association (NYHA) Classification of Heart Failure, LVAD – left ventricular assist device.

Некоторые микроРНК показывают хорошую диагностическую (сопоставимую или превышающую таковую для традиционно используемых показателей, таких как тропонин Т, ANP, BNP, NT-proBNP, ФВ ЛЖ) и/или прогностическую значимость [35–40], вовлечены в молекулярные процессы, патогенетически значимые для развития СН [9], изменяются в ответ на терапию СН (медикаментозную и хирургическую) [41–43]. Наконец, микроРНК рассматриваются как привлекательные молекулы для разработки новых лекарственных препаратов [9, 36, 44, 45], и такие препараты уже успешно прошли клинические испытания на пациентах с СН [46].

В качестве диагностических маркеров предлагаю использовать: miR-21 (уровень повышен при ИКМП, AUC = 0,877, чувствительность – 0,870, специфичность – 0,765) [36], miR-423-5p (уровень повышен при ДКМП, AUC = 0,674 [38], при СН, AUC = 0,860, чувствительность – 0,81, специфичность – 0,67) [39] и др. Эти микроРНК показали связь с клинически значимыми для СН признаками (см. табл. 2). D. Obradovic и соавт. [37] установили, что диагностическая значимость miR-155 и miR-206 (AUC = 0,68 и 0,67 соответственно) для миокардита (воспалительной КМП) была лучше, чем критерии LLC (Lake Louise criteria – МРТ-критерии диагностики миокардита) (AUC = 0,60), тропонина Т (AUC = 0,51) и NT-proBNP (AUC = 0,51).

Высокая диагностическая значимость для СН была показана для miR-30a-5p (уровень повышен, AUC = 0,9089 / для репликативного исследования AUC = 0,8272; чувствительность – 83,33%, специфичность – 80,00%), miR-654-5p (уровень понижен, AUC = 0,9867/0,9968, чувствительность – 96,67% и специфичность – 86,67%), при сочетании этих микроРНК AUC = 0,9978/9860, чувствительность – 96,67%, специфичность – 93,33% [43]. Две данные микроРНК интересны в качестве диагностических маркеров СН по нескольким причинам. Помимо высокой диагностической значимости, чувствительности и специфичности, уровень данных микроРНК не зависел ни от этиологии (изучены ИКМП, ДКМП, другие причины), ни от стадии СН (сравнивали ФК по NYHA 1–2 и 3–4). При этом и miR-30a-5p, и miR-654-5p оказались чувствительны к медикаментозной терапии СН (блокаторы β -рецепторов, спиронолактон и сакубитрил валсартан натрия в таблетках), а также к имплантации LVAD (уровень снижался и увеличивался для указанных микроРНК соответственно), а их уровень коррелировал с уровнем NT-proBNP (см. табл. 2). Кроме того, очевидна патофизиологическая значимость данных микроРНК, так как мишениями для miR-30a-5p являются мРНК генов, вовлеченных в процесс апоптоза, в p53 сигнальный путь, значимый при развитии вирусного миокардита и др., для miR-654-5p – мРНК

генов, значимых для ДКМП, p53 сигнального пути, адренергического сигнального пути в кардиомиоцитах, пути напряжения сдвига жидкости и атеросклероза и др. [43].

У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, ряд циркулирующих микроРНК (miR-21-5p, miR-23a-3p, miR-27b-3p, miR-122-5p, miR-210-3p и miR-221-3p) оказались информативными для прогноза первичного исхода (комбинация госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний) в течение среднего периода наблюдения 2,1 года, а miR-210-3p, miR-23a-3p и miR-221-3p обладали также значимостью в отношении прогноза развития ФК СН по NYHA в отдаленной перспективе [40]. Интересен тот факт, что все вышеупомянутые микроРНК имеют общие мишени, наибольшее их количество (в т. ч. на мРНК генов *PKD2*, *RhoA*, *HMG B3*, *TSC1*, *FNBP1* и *PKM*) имели miR-21-5p, miR-122-5p, miR-106b-5p и miR-221-3p. Авторы процитированного исследования отмечают, что данные эпигенетические маркеры улучшают существующие методы прогнозирования риска развития неблагоприятных событий после инфаркта миокарда, а наблюдаемые взаимосвязи данных микроРНК предполагают, что они через свои мишени координированно определяют восстановление сердца после повреждения [40].

Высокая диагностическая и прогностическая значимость установлена для miR-129-5p и днРНК NEAT1 [35]. В частности, в отношении СН для NEAT1 AUC = 0,868 (чувствительность – 62,9%, специфичность – 96,8%), для miR-129-5p – AUC = 0,921 (чувствительность – 95,7%, специфичность – 77,4%), при сочетании NEAT1 и miR-129-5p – AUC = 0,970 (чувствительность – 94,3%, специфичность – 88,7%). Кроме того, пациенты с низким уровнем NEAT1 в сыворотке имели лучшую общую выживаемость, чем пациенты с высоким уровнем NEAT1, и, наоборот, пациенты с низким уровнем miR-129-5p имели более низкую общую выживаемость, чем пациенты с высоким уровнем данной микроРНК. Несмотря на то, что эти две регуляторные РНК коррелируют с уровнем BNP в сыворотке, они были независимыми прогностическими факторами выживания больных с хронической СН [35].

Кроме того, уровень микроРНК, с одной стороны, может определять ответ на лечение СН, а с другой, изменяться при приеме лекарственных препаратов, используемых для лечения СН (см. табл. 2). Так, у пациентов с СН, не отвечающих на установку дефибриллятора, при приеме ингибиторов рецепторов ангиотензина/неприлизина (ARNI) через год наблюдали значимые изменения уровней микроРНК (снижение miR-181, увеличение miR-18 и miR-145) и снижение уровня маркеров воспаления в сыворотке, улучшение ФВ ЛЖ и показателей теста 6-минутной ходьбы, более значительное снижение конечного систолического объема ЛЖ, а также увеличение вероятности антиремоделирующих эффектов дефибриллятора по сравнению с не принимавшими ARNI пациентами [42]. На основании того, что до приема препаратов между пациентами, принимавшими и не принимавшими ARNI, уровни микроРНК не различались, исследователи заключили, что их прием может влиять на эпигенетические механизмы, модулирующие уровень микроРНК, участвующих в неблагоприятных реакциях ремоделирования сердца на установку дефибриллятора.

У ослабленных пожилых пациентов, страдающих сахарным диабетом, с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, по сравнению со здоровыми индивидами, регистрировали изменение уровня ряда циркулирующих микроРНК (miR-126,

miR-342-3p и miR-638 были снижены, а miR-21 и miR-92 повышенны), но через 3 мес. после начала лечения ингибитором SGLT2 эмпаглифлозином уровень miR-21 и miR-92 снизился, что указывает на восстановление функции эндотелия [41].

Таким образом, развитие СН сопровождается сложными эпигенетическими преобразованиями, поэтому поиск ключевых управляемых маркеров для разработки лекарственных препаратов сопряжен с некоторыми сложностями. Вместе с тем, как уже отмечалось, поиск лекарственных препаратов, действующих на эпигенетики при СН, проводится, и уже есть интересные результаты.

Терапевтический потенциал эпигенетических маркеров

В качестве одной из стратегий в разработке новых лекарственных препаратов для лечения как КМП [47], так и СН рассматривается управление уровнем ферментов, участвующих в модификациях гистонов [9]. Так, селективное ингибирование с помощью препарата JS28 гистонацитилазы, кодируемой геном *HDAC6*, рассматривается в качестве многообещающего для оценки эффективности *in vivo* и перспективного для дальнейшего клинического применения в качестве коррекции дизадаптивного ремоделирования при СН [48]. Перспективными препаратами для лечения СН с сохраненной ФВ рассматриваются ингибиторы ДНК-метилаз [10].

Более того, уже известны одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) лекарственные препараты, ингибирующие гистоновые деацетилазы I, II и IV классов, которые модулируют аутофагическую реакцию в сердце, тем самым предотвращая ишемически-реперфузионное повреждение и экспрессию провоспалительных цитокинов (см. обзор [10]). Эти препараты, как и ряд других препаратов, направленных на модификацию эпигенетических процессов (в том числе ингибиторы ДНК-метилаз, миметики микроРНК, всего 10 препаратов) рассматриваются авторами процитированного обзора в качестве перспективных эпи-лекарств (epidrugs) для лечения СН с сохраненной ФВ, для которой характерен крайне неблагоприятный прогноз.

Поиск новых эпи-лекарств и их тестирование продолжается. Так, показано, что сайленсинг circРНК circSnap47 ингибирует прогрессирование СН посредством регуляции оси miR-223/MAPK, что, по мнению авторов, обеспечит новое терапевтическое направление для лечения СН [45]. При трансфекции ингибиторами miRNA-20 экспрессия данной микроРНК и гена ANP ослаблялась, а *MFN2*, наоборот, увеличивалась (происходила отмена изменений, регистрируемых при развитии гипертрофии миокарда) [44].

На модельных животных (мыши) показано, что эффективность использования лекарств, направленных на ингибирование причинных для СН микроРНК, может различаться у представителей разных полов и зависеть от стадии болезни. Так, профилактика СН у самок (но не у самцов) мышей с умеренной ДКМП путем введения LNA-antimiR-34a приводила к ослабленному увеличению сердца и менее выраженным застойным явлениями в легких, более низкой экспрессии генов сердечного стресса (натрийуретического пептида В-типа, коллагена), меньшему фиброзу и лучшей функции сердца [49]. Использование данного препарата у самцов, а также у обоих полов



в условиях более тяжелой ДКМП, связанной с фибрillationей предсердий, было неэффективным. В целом эти результаты согласуются как с клиническими различиями между полами при СН, так и со специфичностью экспрессионных и эпигенетических изменений на разных стадиях развития СН.

Недавно опубликованы результаты первого клинического исследования использования для лечения пациентов с СН специфического антисмыслового олигонуклеотида CDR132L, являющегося первым в своем классе ингибитором микроРНК-132-3р, уровень которой повышен у пациентов с СН [46]. Установлено, что введение препарата CDR132L (0,32, 1, 3 и 10 мг/кг массы тела) в виде двух внутривенных инфузий с интервалом в 4 нед. было безопасным, хорошо переносилось и не вызывало токсических эффектов. При этом прием данного препарата приводил к дозозависимому устойчивому снижению miR-132 в плазме, при дозе препарата CDR132L ≥ 1 мг/

кг наблюдалось среднее снижение NT-proBNP на 23,3%, регистрировалось сужение комплекса QRS, отмечались положительные тенденции в изменении уровня биомаркеров фиброза сердца.

С учетом активно проводимых исследований в области изучения молекулярной патофизиологии СН (в том числе и на уровне эпигенетических изменений) можно ожидать появления новых подходов к диагностике, прогнозу, а также лечению СН с учетом этиологии и стадии патологического процесса. Таким образом, СН – не только клинически, этиологически, генетически, но и эпигенетически гетерогенный синдром. Молекулярное профилирование на уровне эпигенома способствует лучшему пониманию патогенеза СН в целом и особенностей его отдельных стадий, а также открывает новые персонализированные подходы к лечению и профилактике данной патологии, в том числе и на основании использования эпи-лекарств.

Литература / References

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
2. Snipelisky D., Chaudhry S.P., Stewart G.C. The many faces of heart failure. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2019;11(1):11–20. DOI: 10.1016/j.csep.2018.11.001.
3. Кучер А.Н., Назаренко М.С. Генетические факторы сердечной недостаточности (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023; 38(2):38–43.
Kucher A.N., Nazarenko M.S. Genetic factors of heart failure (review). *Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023; 38(2): 38–43. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-38-43.
4. Zhu M., Zhang C., Zhang Z., Liao X., Ren D., Li R. et al. Changes in transcriptomic landscape in human end-stage heart failure with distinct etiology. *iScience*. 2022;25(3):103935. DOI: 10.1016/j.isci.2022.103935.
5. Li X., Tan W., Zheng S., Pyle W.G., Zhu C., Chen H. et al. Differential mRNA expression and circular RNA-based competitive endogenous RNA networks in the three stages of heart failure in transverse aortic constriction mice. *Front. Physiol.* 2022;13:777284. DOI: 10.3389/fphys.2022.777284.
6. Peterlin A., Počivavšek K., Petrović D., Peterlin B. The Role of microRNAs in heart failure: a systematic review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:161. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00161.
7. Gorica E., Mohammed S.A., Ambrosini S., Calderone V., Costantino S., Paneni F. Epi-drugs in heart failure. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:923014. DOI: 10.3389/fcvm.2022.923014.
8. Huang C.K., Kafert-Kasting S., Thum T. Preclinical and clinical development of noncoding RNA therapeutics for cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2020;126(5):663–678. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315856.
9. McKinsey T.A., Foo R., Anene-Nzelu C.G., Travers J.G., Vagnozzi R.J., Weber N. et al. Emerging epigenetic therapies of cardiac fibrosis and remodeling in heart failure: from basic mechanisms to early clinical development. *Cardiovasc. Res.* 2022;cvac142. DOI: 10.1093/cvr/cvac142.
10. Ambrosini S., Gorica E., Mohammed S.A., Costantino S., Ruschitzka F., Paneni F. Epigenetic remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr. Opin. Cardiol.* 2022;37(3):219–226. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000961.
11. Pagiatakis C., Di Mauro V. The Emerging role of epigenetics in therapeutic targeting of cardiomyopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(16):8721. DOI: 10.3390/ijms22168721.
12. Papait R., Serio S., Condorelli G., Gu Z., El Bouhaddani S., Yiangou L. et al. Role of the epigenome in heart failure. *Physiol. Rev.* 2020;100(4):1753–1777. DOI: 10.1152/physrev.00037.2019.
13. Ameer S.S., Hossain M.B., Knöll R. Epigenetics and heart failure. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):9010. DOI: 10.3390/ijms21239010.
14. Liu C.F., Abnousi A., Bazeley P., Ni Y., Morley M., Moravec C.S. et al. Global analysis of histone modifications and long-range chromatin interactions revealed the differential cistrome changes and novel transcrip-
- tional players in human dilated cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2020;145:30–42. DOI: 10.1016/j.jmcc.2020.06.001.
15. Pei J., Schuldt M., Nagyova E., Gu Z., El Bouhaddani S., Yiangou L. et al. Multi-omics integration identifies key upstream regulators of pathomechanisms in hypertrophic cardiomyopathy due to truncating MYBPC3 mutations. *Clin. Epigenetics*. 2021;13(1):61. DOI: 10.1186/s13148-021-01043-3.
16. Yan F., Chen Z., Cui W. H3K9me2 regulation of BDNF expression via G9a partakes in the progression of heart failure. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022;22(1):182. DOI: 10.1186/s12872-022-02621-w.
17. Glezeva N., Moran B., Collier P., Moravec C.S., Phelan D., Donnellan E. 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(3):e005765. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005765.
18. Lin Z., Chang J., Li X., Wang J., Wu X., Liu X. et al. Association of DNA methylation and transcriptome reveals epigenetic etiology of heart failure. *Funct. Integr. Genomics*. 2022;22(1):89–112. DOI: 10.1007/s10142-021-00813-9.
19. Ito E., Miyagawa S., Fukushima S., Yoshikawa Y., Saito S., Saito T. et al. Histone modification is correlated with reverse left ventricular remodeling in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.* 2017;104(5):1531–1539. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.04.046.
20. Zhang C.L., McKinsey T.A., Chang S., Antos C.L., Hill J.A., Olson E.N. Class II histone deacetylases act as signal-responsive repressors of cardiac hypertrophy. *Cell*. 2002;110(4):479–488. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00861-9.
21. Pepin M.E., Ha C.M., Crossman D.K., Litovsky S.H., Varambally S., Barchue J.P. et al. Genome-wide DNA methylation encodes cardiac transcriptional reprogramming in human ischemic heart failure. *Lab Invest.* 2019;99(3):371–386. DOI: 10.1038/s41374-018-0104-x.
22. Gi W.T., Haas J., Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Tappu R., Lehmann D.H. et al. Epigenetic regulation of alternative mRNA splicing in dilated cardiomyopathy. *J. Clin. Med.* 2020;9(5):1499. DOI: 10.3390/jcm9051499.
23. Bain C.R., Zieman M., Kaspi A., Khan A.W., Taylor R., Trahair H. et al. DNA methylation patterns from peripheral blood separate coronary artery disease patients with and without heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2468–2478. DOI: 10.1002/ehf2.12810.
24. Wang S., Lv T., Chen Q., Yang Y., Xu L., Zhang X. et al. Transcriptome sequencing and lncRNA-miRNA-mRNA network construction in cardiac fibrosis and heart failure. *Bioengineered*. 2022;13(3):7118–7133. DOI: 10.1080/21655979.2022.2045839.
25. Zhao X., Sui Y., Ruan X., Wang X., He K., Dong W. et al. A deep learning model for early risk prediction of heart failure with preserved ejection fraction by DNA methylation profiles combined with clinical features. *Clin. Epigenetics*. 2022;14(1):11. DOI: 10.1186/s13148-022-01232-8.
26. Shen N.N., Wang J.L., Fu Y.P. The microRNA expression profiling in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:856358. DOI: 10.3389/fcvm.2022.856358.
27. Kalampogias A., Oikonomou E., Siasos G., Theofilis P., Dimitropoulos S., Gazouli M. et al. Differential expression of microRNAs in acute and chronic heart failure. *Curr. Med. Chem.* 2022;29(30):5130–5138. DOI: 10.2174/0929867329666220426095655.

28. Athavale B., Pathak J. Study of the role of plasma NT-proBNP in the diagnosis of heart failure. *J. Assoc. Physicians India*. 2022;70(7):11–12. DOI: 10.5005/japi-11001-0046.
29. Wu Y., Wang H., Li Z., Cheng J., Fang R., Cao H. et al. Subtypes identification on heart failure with preserved ejection fraction via network enhancement fusion using multi-omics data. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021;19:1567–1578. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.03.010.
30. Deng Z., Yao J., Xiao N., Han Y., Wu X., Ci C. et al. DNA methyltransferase 1 (DNMT1) suppresses mitophagy and aggravates heart failure via the microRNA-152-3p/ETS1/RhoH axis. *Lab. Invest.* 2022;102(8):782–793. DOI: 10.1038/s41374-022-00740-8.
31. Han P., Li W., Lin C.H., Yang J., Shang C., Nuernberg S.T. et al. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy. *Nature*. 2014;514(7520):102–106. DOI: 10.1038/nature13596.
32. Wang Z., Zhang X.J., Ji Y.X., Zhang P., Deng K.Q., Gong J. et al. The long noncoding RNA Chaer defines an epigenetic checkpoint in cardiac hypertrophy. *Nat. Med.* 2016;22(10):1131–1139. DOI: 10.1038/nm.4179.
33. Wang K., Long B., Liu F., Wang J.X., Liu C.Y., Zhao B. et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223. *Eur. Heart J.* 2016;37(33):2602–2611. DOI: 10.1093/euroheartj/ehv713.
34. Li H., Xu J.D., Fang X.H., Zhu J.N., Yang J., Pan R. et al. Circular RNA circRNA_000203 aggravates cardiac hypertrophy via suppressing miR-26b-5p and miR-140-3p binding to Gata4. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(7):1323–1334. DOI: 10.1093/cvr/cvz215.
35. Zhang H., Zhang N., Jiang W., Lun X. Clinical significance of the long non-coding RNA NEAT1/miR-129-5p axis in the diagnosis and prognosis for patients with chronic heart failure. *Exp. Ther. Med.* 2021;21(5):512. DOI: 10.3892/etm.2021.9943.
36. Xie M.B., Sui X.Q., Pei D., Yao Q., Huang Q. Study on the expression and mechanism of plasma microRNA-21 in patients with ischemic cardiomyopathy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017;21(20):4649–4653.
37. Obradovic D., Rommel K.P., Blazek S., Klingel K., Gutberlet M., Lücke C. et al. The potential role of plasma miR-155 and miR-206 as circulatory biomarkers in inflammatory cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2021;8(3):1850–1860. DOI: 10.1002/ehf2.13304.
38. Fan K.L., Zhang H.F., Shen J., Zhang Q., Li X.L. Circulating microRNAs levels in Chinese heart failure patients caused by dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J.* 2013;65(1):12–16. DOI: 10.1016/j.ihj.2012.12.022.
39. Yan H., Ma F., Zhang Y., Wang C., Qiu D., Zhou K. et al. miRNAs as biomarkers for diagnosis of heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e6825. DOI: 10.1097/MD.00000000000006825.
40. Rincón L.M., Rodríguez-Serrano M., Conde E., Lanza V.F., Sanmartín M., González-Portilla P. et al. Serum microRNAs are key predictors of long-term heart failure and cardiovascular death after myocardial infarction. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):3367–3379. DOI: 10.1002/ehf2.13919.
41. Mone P., Lombardi A., Kansakar U., Varzideh F., Jankauskas S.S., Pansini A. et al. Empagliflozin improves the microRNA signature of endothelial dysfunction in patients with HFpEF and diabetes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2022;JPET-AR-2022-001251. DOI: 10.1124/jpet.121.001251.
42. Sardu C., Massetti M., Scisciola L., Trotta M.C., Santamaria M., Volpicelli M. et al. Angiotensin receptor/Neprilisatin inhibitor effects in CRTD non-responders: From epigenetic to clinical beside. *Pharmacol. Res.* 2022;182:106303. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106303.
43. Qian L., Zhao Q., Yu P., Lü J., Guo Y., Gong X. et al. Diagnostic potential of a circulating miRNA model associated with therapeutic effect in heart failure. *J. Transl. Med.* 2022;20(1):267. DOI: 10.1186/s12967-022-03465-w.
44. Sun D., Li C., Liu J., Wang Z., Liu Y., Luo C. et al. Expression profile of microRNAs in hypertrophic cardiomyopathy and effects of microRNA-20 in inducing cardiomyocyte hypertrophy through regulating gene *MFN2*. *DNA Cell Biol.* 2019;38(8):796–807. DOI: 10.1089/dna.2019.4731.
45. Wang Y., Wang H., Zhang L., Zhang J., Liu N., Zhao P. A novel identified circular RNA, circSnap47, promotes heart failure progression via regulation of miR-223-3p/MAPK axis. *Mol. Cell. Biochem.* 2022;10.1007/s11010-022-04523-z. DOI: 10.1007/s11010-022-04523-z.
46. Täubel J., Hauke W., Rump S., Vierack J., Batkai S., Poetzsch J. 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(2):178–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa898.
47. Han Y., Nie J., Wang D.W., Ni L. Mechanism of histone deacetylases in cardiac hypertrophy and its therapeutic inhibitors. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:931475. DOI: 10.3389/fcvm.2022.931475.
48. Ngo V., Fleischmann B.K., Jung M., Hein L., Loher A. Histone deacetylase 6 inhibitor JS28 prevents pathological gene expression in cardiac myocytes. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11(12):e025857. DOI: 10.1161/JAHA.122.025857.
49. Bernardo B.C., Ooi J.Y., Matsumoto A., Tham Y.K., Singla S., Kiriazis H. et al. Sex differences in response to miRNA-34a therapy in mouse models of cardiac disease: identification of sex-, disease- and treatment-regulated miRNAs. *J. Physiol.* 2016;594(20):5959–5974. DOI: 10.1113/JP272512.

Информация о вкладе авторов

Кучер А.Н. – сбор информации, систематизация и написание текста обзора, редакционная и научная правка.
Назаренко М.С. – создание основной концепции, редакционная и научная правка.
Все авторы ознакомлены со статьей и согласны с ее опубликованием.

Сведения об авторах

Кучер Аксана Николаевна, д-р биол. наук, профессор, лаборатория популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3824-3641.

E-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.

Назаренко Мария Сергеевна, д-р мед. наук, руководитель лаборатории популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0673-4094.

E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

 **Назаренко Мария Сергеевна**, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Поступила 28.10.2022

Received October 28, 2022

Information on author contributions

Kucher A.N. performed the data collection and systematization, wrote the manuscript, carried out the editorial and scientific editing.

Nazarenko M.S. contributed to the design of the research, carried out editorial and scientific editing.

All authors are familiar with the manuscript and agree with its publication.

Information about the authors

Aksana N. Kucher, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center. ORCID 0000-0003-3824-3641.

E-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.

Maria S. Nazarenko, Dr. Sci (Med), Professor, Head of Laboratory of Population Genetics, Scientific Research Institute for Medical Genetic, Tomsk National Research Medical Center. ORCID 0000-0002-0673-4094.

E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

 Maria S. Nazarenko, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.