

ЭПИГЕНЕТИКА КАРДИОМИОПАТИЙ: МОДИФИКАЦИИ ГИСТОНОВ И МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК¹

© 2023 г. А. Н. Кучер¹, М. С. Назаренко¹, *

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

*e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 14.04.2022 г.

После доработки 23.05.2022 г.

Принята к публикации 31.05.2022 г.

Кардиомиопатии – активно исследуемая клинически и генетически гетерогенная группа патологий миокарда. В настоящее время общепризнано, что наряду с генетическими факторами эпигенетические механизмы могут быть значимыми в определении как риска развития данной патологии, так и формирования клинических особенностей болезни. В статье приведен обзор научных публикаций, посвященных исследованию модификаций гистонов и ремоделирования хроматина, а также изменений метилирования ДНК при различных формах кардиомиопатий. Большинство работ в этой области сфокусировано на анализе эпигеномного профиля образцов миокарда у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. При развитии кардиомиопатии (дилатационной, гипертрофической, ишемической, рестриктивной и аритмогенной) в миокарде происходят изменения на уровне эпигенетических процессов, что приводит к нарушению функциональной активности генов и дисбалансу метаболических путей, в том числе патогенетически значимых для развития заболеваний сердца. В эпигенетические изменения, происходящие в миокарде, вовлечены также гены кардиомиопатий (*LMNA*, *TNNI3*, *ANKRD1*, *SLC25A4*, *EYA4*, *GATAD1*, *PRDM16* и *DMD*). Эпигенетические модификации, а также ферменты, регулирующие эпигенетические процессы, анализируются с точки зрения перспективности их использования для выявления новых значимых для кардиомиопатий молекулярных маркеров и метаболических путей, для разработки диагностических панелей и новых лекарственных препаратов. В то же время высокая клиническая и этиологическая гетерогенность кардиомиопатий, большое число разнообразных и взаимосвязанных эпигенетических процессов, которые происходят как в условиях физиологической нормы, так и в ходе патогенеза заболевания, указывают на необходимость расширения эпигенетических исследований при различных формах кардиомиопатий, в том числе на уровне эпигенома, транскриптома и эпитранскриптома с использованием омиксного анализа единичных клеток миокарда у человека и модельных животных, а также в клеточных линиях при моделировании заболевания.

Ключевые слова: кардиомиопатия, модификации гистонов, метилирование ДНК, ремоделирование хроматина.

DOI: 10.31857/S0016675823030086, **EDN:** IPXZDH

Эпигенетические процессы играют важную роль в реализации генетической программы, определяя особенности формирования разнообразных признаков (фенотипов) как в норме, так и при патологиях, в том числе и сердечно-сосудистой системы [1–4]. Основными эпигенетическими механизмами являются модификация гистонов (ацетилирование/деацетилирование, метилирование, убиквитинилирование, фосфорилирование, биотинилирование, сумоилирование и др.), метилирование ДНК и регуляция экспрессии генов с

помощью различных типов некодирующих РНК (нкРНК – miRNA, lncRNA, circRNA, piRNA и т.д.). Привлекательность эпигенетических исследований с медицинской точки зрения обусловлена возможностью с их помощью не только лучше понять патогенез, формирование клинической картины течения заболевания, но и на основании полученных данных разработать новые подходы к диагностике и лечению патологий. Такие ожидания в отношении эпигенетических маркеров связаны и с различными типами кардиомиопатий [2, 5–10].

Кардиомиопатии (КМП) – клинически и этиологически гетерогенная группа патологий миокарда, которые вносят существенный вклад в развитие сердечной недостаточности и выступают в каче-

¹ Дополнительная информация для этой статьи доступна по doi 10.31857/S0016675823030086 для авторизованных пользователей.

стве одной из основных причин внезапной сердечной смерти. В настоящее время существуют различные подходы к классификации КМП: выделяют семейные и спорадические формы; первичные (генетически обусловленные), вторичные (возникшие при воздействии широкого спектра эндогенных и экзогенных факторов) и смешанные (развиваются при комплексном воздействии генетических и средовых факторов); генетически детерминированные КМП подразделяют на унаследованные и возникшие вследствие мутаций *de novo*; с учетом морфофункциональных нарушений сердца КМП классифицируют на гипертрофическую (ГКМП), дилатационную (ДКМП), аритмогенную (АКМП; аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка – АКМПЖ), рестриктивную (РКМП), некомпактный миокард (НКМ) левого желудочка (НКМЛЖ, иногда данное патологическое состояние относят к неклассифицированным КМП или рассматривают в качестве варианта фенотипа) и т.д. [11, 12]. Выделяют также другие формы КМП, такие как ишемическая (ИКМП, исключена из МКБ-11), диабетическая, алкогольная КМП, кардиомиопатии, обусловленные воздействием лекарственных средств и других внешних факторов (стресс-индуцированная, вызванные инфекционными агентами и др.) [13, 14].

Предложены более сложные и интегральные классификации КМП, учитывающие связь между генотипом и фенотипом, помогающие описать патологический фенотип у пациентов и членов их семей, которые имеют или, наоборот, не имеют симптомы заболевания, в контексте результатов их молекулярно-генетического обследования [15]. Примером такой классификации является MOGE(S), которая учитывает морфофункциональный фенотип КМП, вовлеченность в патологический процесс различных органов и систем, тип наследования, этиологию заболевания в случае выявления патогенных вариантов в генах КМП и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (стадию по American College of Cardiology/American Heart Association и функциональный класс по New York Heart Association). Не исключено, что эпигенетические маркеры могут дополнить существующие диагностические классификации КМП, особенно в том случае, когда не выявлены причинные для заболевания генетические варианты.

Регистрация изолированных и сочетанных форм КМП в одной и той же семье, случаи изменения патологического фенотипа со временем (переход от одной формы к другой), выявление смешанных типов КМП (НКМ/ГКМП, НКМ/ДКМП и другие), общность генетической компоненты для разных типов КМП, особенности пенетрантности и экспрессивности генов КМП с патогенными вариантами, разнообразный спектр клинических проявлений заболевания у носителей од-

ного и того же патогенного варианта, причем даже у монозиготных близнецов (что исключает возможность генетических модификаций) [16–26], указывают на то, что на патогенез КМП существенное влияние может оказывать эпигенетический компонент, который реализуется при воздействии средовых факторов с учетом индивидуальных генетических особенностей.

К настоящему времени выполнено большое число исследований, посвященных изучению эпигенетических маркеров (в том числе модификации гистонов, метилирование ДНК, регуляторные РНК – микроРНК, длинные некодирующие РНК и др.) при разных формах КМП, которые были обобщены в многочисленных публикациях (см., например, [1, 2, 27–36]). В то же время недостаточно работ, посвященных интеграции данных о специфичности модификаций гистонов, метилирования ДНК и моделирования хроматина при различных формах КМП, прежде всего в сравнительном аспекте.

Цель настоящего обзора заключается в обобщении информации о значимости эпигенетических факторов – модификаций гистонов и метилирования ДНК – в определении риска развития и характера течения различных форм КМП.

ГЕНЫ КАРДИОМИОПАТИЙ КАК УЧАСТНИКИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ – МОДИФИКАЦИИ ГИСТОНОВ И МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

Прежде всего следует отметить, что некоторые гены КМП и кодируемые ими белки вовлечены в эпигенетические процессы (табл. 1). В частности, четыре гена – *EYA4*, *GATAD1*, *PRDM16* и *DMD*, белковые продукты которых регулируют эпигенетические модификации, связаны с ДКМП, а ген *SLC25A4* – с ГКМП. В то же время патогенные варианты в эпигенетически значимом гене *ANKRD1* могут приводить к формированию одного из двух фенотипов – ДКМП или ГКМП, в гене *LMNA* – к ДКМП или АКМПЖ. Наибольшее количество клинических фенотипов КМП (ДКМП, ГКМП и РКМП) обусловлено мутациями в гене *TNNI3*. Следует отметить, что по данным других источников [21, 43] спектр КМП, которые могут быть связаны с генами, вовлеченными в эпигенетические процессы, существенно шире.

Среди эпигенетически значимых наибольшее число белковых продуктов генов КМП участвуют в модификациях гистоновых белков, контролируют конформацию хроматина (табл. 1): *PRDM16* обладает гистонметилтрансферазной активностью (специфичной для H3-K9), *EYA4* участвует в дефосфорилировании гистонов, *ANKRD1* – в связывании гистондеацетилазы, *GATAD1* вовлечен в организацию и ремоделирование хроматина. Бе-

Таблица 1. Примеры генов кардиомиопатий, вовлеченных в эпигенетические процессы

Ген	Связь с КМП по ClinGen	Участие белкового продукта гена в эпигенетических процессах
<i>EYA4</i>	Слабая с ДКМП	Дефосфорилирование гистонов
<i>GATAD1</i>	Слабая с ДКМП	Организация и ремоделирование хроматина
<i>PRDM16</i>	Слабая с ДКМП	Метилтрансферазная активность (специфичная для H3-K9)
<i>DMD</i>	X-сцепленная ДКМП	Содержит эпигенетические метки, управляющие архитектурой хроматина <i>DMD</i> , тем самым влияя на экспрессию гена
<i>SLC25A4</i>	Доказанная с ГКМП	Поддержание стабильности митохондриального генома
<i>ANKRD1</i>	Слабая с ДКМП; слабая с ГКМП	Связывание гистондеацетилазы
<i>LMNA</i>	Доказанная с ДКМП; слабая с АПЖКМП	Триметилирование гистона H3-K9; регуляция экспрессии посредством взаимодействия с эухроматином и с гетерохроматином через взаимодействие с LAD
<i>TNNI3</i>	Умеренная с ДКМП; доказанная с ГКМП; мало доказательств с РКМП	Взаимодействует с HDAC1 и регулирует экспрессию генов

Примечание. Составлено по [37–42]. LAD – ламин-ассоциированные домены.

лок *LMNA* задействован в регуляции триметилирования гистона H3-K9, а также реализует свой регуляторный потенциал на уровне экспрессии генов через взаимодействие с гетерохроматиновыми (посредством ламин-ассоциированных доменов – LAD) и эухроматиновыми регионами [40, 41].

Наличие патогенных вариантов в эпигенетически значимых генах КМП может обуславливать нарушение реализации эпигенетической программы и соответственно способствовать развитию патологических состояний. С этой точки зрения наиболее изучен эффект гена *LMNA*. Показано, что кардиомиоциты, полученные из плюрипотентных стволовых клеток с мутациями в гене *LMNA*, приводящими к развитию ДКМП, демонстрируют aberrantную морфологию ядра и специфические нарушения в периферическом хроматине, что сопровождается усилением экспрессии генов немиеоцитарных путей, обычно экспрессирующихся в других типах клеток (аналогичный результат был получен и для клеток миокарда пациентов с патогенными вариантами в гене *LMNA*) [44].

Белок, кодируемый геном *LMNA*, регулирует экспрессию широкого спектра генов посредством взаимодействия с ламин-ассоциированными доменами. LAD охватывают порядка 20% генома, включая регионы локализации белок-кодирующих и некодирующих генов, причем LAD существенно перераспределяются в кардиомиоцитах при ДКМП, вызванной патогенными вариантами в гене *LMNA* [41]. При ДКМП в клетках миокарда зарегистрировано меньше LAD и значительная их часть была специфична по сравнению с таковыми в непораженном органе. Ламин-ассоциированные домены в целом связаны с повышенным

уровнем метилирования CpG-сайтов и подавлением экспрессии генов, но регистрируются различия по паттерну метилирования ДНК (гипо-/гиперметилирование) между кардиомиоцитами при ДКМП и кардиомиоцитами без патологии, что определяет дифференциальную экспрессию белок-кодирующих генов и генов некодирующих РНК при разных функциональных состояниях [41].

Кроме того, при наличии патогенных мутаций в гене *LMNA* нарушается связывание кодируемого им белка самостоятельно или в комплексе с ламин-ассоциированным полипептидом 2 альфа (*LAP2α*) с ДНК эухроматина, что может приводить к изменению экспрессии генов (как это, в частности, показано для генов *CREBBP*, *PPP2R2B*, *BMP4* и *BMP7*), дисрегуляции некоторых метаболических путей (WNT/β-катенин или TGFβ-BMP), вследствие чего может развиваться ДКМП [40].

На модельных животных и плюрипотентных стволовых клетках установлено, что при наличии патогенных мутаций в гене *LMNA* уже на мезодермальной стадии регистрируют нарушения дифференцировки стволовых клеток и дилатацию сердец эмбрионов [45]. В клетках, гетерозиготных по мутации H222P гена *LMNA* (*LMNA*^{H222P/+}), снижена экспрессия мезодермального кардиогенного гена (*Mesp1*), участвующего в эпителиально-мезенхимальном переходе эпибластных клеток, а также экспрессия *Snai1* и *Twist* (для *Mesp1* и *Twist* наблюдали уменьшение гистоновой метки H3K4me1), что приводило к нарушению дифференцировки кардиомиоцитов. В то же время ингибирование лизин-специфической деметилазы 1 (LSD1), деметилирующей H3K4me1, улучшало эпигенетический ландшафт мезодермальных клеток *Lmna*^{H222P/+} и со-

кратительную способность кардиомиоцитов. Более того, ингибирование LSD1 у беременных или новорожденных мышей предотвращало кардиомиопатию у гомозиготных по данной мутации (*Lmna*^{H222P/H222P}) потомков и взрослых особей соответственно [45, 46].

В целом полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что белковые продукты генов КМП вовлечены в эпигенетические процессы, которые могут быть значимы для развития патологического процесса при различных формах патологии.

МОДИФИКАЦИЯ ГИСТОНОВ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ХРОМАТИНА В МИОКАРДЕ ПРИ КАРДИОМИОПАТИЯХ

Модификации гистонов (ацетилирование, метилирование и др.) влияют на конформацию хроматина, определяя тем самым доступность ДНК для различных регуляторных молекул (например, транскрипционных факторов), и выступают своего рода первым уровнем эпигенетической регуляции. Изменение характера модификации гистонов в кардиомиоцитах были зарегистрированы при развитии различных КМП – ДКМП, ГКМП, ИКМП и РКМП [9, 47–50].

В исследовании С.А. Koczog с соавт. [47] при проведении скрининга десяти модификаций гистона H3 (пять ацетилированных и пять диметилированных) выявлены четыре модификации, которые были значительно изменены в образцах миокарда при ДКМП: диметилирование по 4-му лизину гистона H3 (H3K4me2) уменьшилось на 58%, диметилирование по 79-му лизину (H3K79me2) увеличилось на 350%, ацетилирование по 14-му лизину (H3K14ac) уменьшилось на 66%, по 27-му лизину (H3K27ac) – увеличилось на 280%. В другом исследовании в образцах тканей миокарда левого желудочка мужчин, страдающих сердечной недостаточностью (СН) из-за ДКМП, установлено снижение более чем на 45% метки активного промотора H3K4me3 по сравнению с образцами миокарда контрольной группы, представленной мужчинами, умершими не по причине патологии сердца (по уровню меток H3K27ac, H3K4me1 и H3K27me3 образцы не различались) [50]. Интересно, что в этом исследовании у одного индивида, первоначально отнесенного к контрольной группе, уровень метки активного промотора H3K4me3 в кардиомиоцитах был близок к таковому у пациентов с ДКМП, и при повторном детальном анализе клинических данных у него выявлено умеренное снижение фракции выброса левого желудочка (37%), что позволило заподозрить развившуюся бессимптомную сердечную недостаточность или скрытую форму КМП. Таким образом, данная модификация гистона – триметилирование 4-го остатка лизина гистона H3 (H3K4me3) –

оказалась информативной для выявления патологического фенотипа.

Некоторое несоответствие в полученных результатах в отношении модификаций гистонов в процитированных выше работах [47, 50] может быть связано с включением в исследование пациентов с различными мутациями в генах (сведения в статьях не приведены), так как мутации могут быть значимы для формирования специфичности модификаций гистонов [9], а также различий по эпигенетически значимым клинико-анамнестическим данным включенных в исследование индивидов (таким как возраст, прием лекарственных препаратов, наличие сопутствующих патологий и др.) [51, 52].

Несмотря на то что по интегральному показателю для H3K27ac и H3K27me3 в исследовании С.Ф. Liu с соавт. [50] различий выявлено не было, при метаанализе (при расширении выборки за счет данных, представленных в базе GEO) на уровне отдельных регионов в ткани миокарда между пациентами с ДКМП, осложненной СН, и умершими от несердечных причин зарегистрированы различия по 46 166 и 10 950 дифференциально-обогащенным H3K27ac и H3K4me3 регионам соответственно. Установлено, что различия по ацетилированию и метилированию гистонов между миокардом левого желудочка пациентов с ДКМП и неповрежденными образцами сердца влияют на специфичность структуры и доступность хроматина, определяя тем самым возможность связывания регуляторов транскрипции с энхансерами и промоторами генов, включая гены, ассоциированные с сердечной недостаточностью [50].

При ГКМП выявлены не только изменения эпигенетического статуса гистонов (которые влияют на уровень экспрессии генов), но и зависимость этих изменений от типа патогенных вариантов в гене КМП, в частности в гене *MYBPC3*. Так, с использованием H3K27ac ChIP-seq, RNA-seq и протеомного анализа между тканями миокарда пациентов с ГКМП, имеющих патогенные варианты в гене *MYBPC3*, приводящие к укорочению кодируемого данным геном белка, и тканями миокарда доноров без гипертрофии выявлены 9310 дифференциально ацетилированных областей гистонов, 2033 дифференциально экспрессирующихся генов и 441 дифференциально экспрессирующийся белок [9]. По отношению к аллелю дикого типа средний уровень ацетилирования гистонов в гене *MYBPC3* у носителей патогенных вариантов с.2373dupG, с.2827C>T и с.927-2A>G составил 50, 25 и 66.6% соответственно, а среднее отношение экспрессии мРНК *MYBPC3* с указанными мутациями – 6.7, 19.7 и 43.4% соответственно. Таким образом, тип мутационных изменений может оказывать влияние на особенности эпигенетических модификаций гистонов и соответственно на

уровень экспрессии генов КМП в аллель-специфичной манере.

В ряде исследований установлено, что изменение уровня метилирования/ацетилирования гистонов согласуется с изменением уровня экспрессии ферментов, обеспечивающих данный процесс, а также наблюдается их взаимодействие с генами КМП и кодируемыми ими белками. М.Е. Perin с соавт. [48] показали, что гистонлизин-N-метилтрансфераза EZH2, катализирующая метилирование гистона 3 по лизину 27 (способна моно-, ди- и триметилировать Lys-27 гистона H3 с образованием H3K27me1, H3K27me2 и H3K27me3 соответственно), при ИКМП в ткани левого желудочка является эпигенетическим регулятором дифференциальной экспрессии генов, значимых для метаболического перепрограммирования при данной КМП [37, 48]. Так, у пациентов с ИКМП в миокарде уровень экспрессии данного фермента увеличен в 2 раза по сравнению с неишемической КМП, в результате между этими группами пациентов различия по уровню метилирования регистрировали для 61 233 CpG-сайтов (12.6% от числа исследованных CpG-сайтов).

Снижение уровня H3K4me3 в миокарде при ДКМП коррелирует со снижением экспрессии гена *SMYD1*, кодирующего H3K4-специфичную лизинметилтрансферазу [50]. У мышей с РКМП, вызванной мутацией p.Arg193His в гене *cTnI* (аналог *TNNI3* у человека), зарегистрировано взаимодействие *cTnI* с гистонтрансметилазой *SMYD1* и гистондеацетилазой *HDAC1*, уровень связывания которых увеличивался в области промотора гена фосфодиэстеразы 4d (*PDE4d*), что приводило к усилению ацетилирования лизина 4 и лизина 9 гистона 3, снижению триметилирования лизина 4 гистона 3 в промоторной области данного гена, вследствие чего происходило снижение уровня экспрессии *PDE4d* в кардиомиоцитах [49]. Примечательно, что вариант *cTnI*^{Arg193His} обладает повышенной связывающей способностью с *HDAC1* по сравнению с *cTnI* дикого типа, тем самым вовлекаясь в регуляцию экспрессии *PDE4D* [42]. Авторы процитированного исследования заключили, что *cTnI*^{Arg193His} как белок миофибрилл может действовать в качестве регулятора экспрессии гена эпигенетическим образом. С другой стороны, выявлено, что *HDAC1* участвует в регуляции экспрессии самого *cTnI* путем ацетилирования H3K4 и H3K9 в промоторных областях данного гена, открывая тем самым доступ для транскрипционного фактора *GATA4* [53]. На мышинных моделях показано, что деацетилазы гистонов класса II (в частности, *HDAC9*) действуют как чувствительные к сигналам стресса супрессоры программы транскрипции, управляющей гипертрофией сердца и сердечной недостаточностью [54].

Модифицирующие хроматин белки, такие как ацетилтрансфераза p300, фактор ремоделирования нуклеосом *Brg1*, гистондеацетилазы (*HDAC*) и поли(АДФ-рибоза)полимераза (*PARP*), участвуют в регуляции экспрессии генов в период онтогенеза и при развитии патологий, в том числе и в регуляции ответа на воздействие неблагоприятных факторов [10, 55, 56]. Ацетилтрансфераза p300 играет важную роль как в развитии сердца в период эмбриогенеза, так и в поддержании экспрессии генов, специфичной для разных камер сердца [10]. При нарушении регуляции p300 в ответ на сигналы прогипертрофического и профиброгенного стресса наблюдали повышенное рекрутирование p300 к нескольким генам (включая гены, кодирующие факторы транскрипции), усиление ацетилирования специфических лизинов в гистонах и факторах транскрипции, изменение организации хроматина и повышение экспрессии “гипертрофических” генов и генов фиброгенеза [10].

В ответ на патологический стресс у мышей в кардиомиоцитах усиливается экспрессия *Brg1*, *G9a/Glp* (гистонметилтрансфераза) и *Dnmt3* (ДНК-метилтрансфераза), что приводит к сборке репрессивного хроматина (маркированного метилированными H3K9 и CpG-сайтами) гена *Myh6* и соответственно к снижению его экспрессии и к нарушению сердечных сокращений [5]. У человека в гипертрофированном миокарде также регистрируется активация комплекса *BRG1–G9a/GLP–DNMT3*, что коррелирует с метилированием H3K9/CpG, репрессией *MYH6* и развитием кардиомиопатии [5].

То, что модификации гистонов могут отражать развитие патологического процесса при КМП или даже выступать в качестве причины патологии сердца, подтверждается экспериментальными и клиническими наблюдениями [50, 57–59]. Так, у мышей при разрушении в кардиомиоцитах *Brg1*, *G9a* или *Dnmt3* стираются репрессивные хроматиновые метки и подавляется экспрессия гена *Myh6*, что снижает инициированную стрессом дисфункцию сердца [5]. На клеточных и животных моделях показано, что фармакологическая или генетическая нормализация активности p300, нарушенной воздействием прогипертрофического и профиброгенного стресса, может предотвратить или остановить прогрессирование патологических процессов в сердце, в том числе гипертрофии и фиброза миокарда [10]. Применение *MPT0E014*, являющегося ингибитором *HDAC*, способствовало улучшению сократительной способности и ослаблению структурного ремоделирования сердца крыс при ДКМП, вызванной изопроterenолом [59]. При этом в случае ингибирования *HDAC* у крыс с ДКМП регистрировали не только функциональные изменения со стороны сердца (укорочение фракции выброса, уменьшение конечного диастолического и систолического

го диаметра левого желудочка), но и кардиологически значимые изменения на биохимическом уровне (более низкий уровень предсердного натрийуретического пептида (ANP), рецептора первого типа ангиотензина 2 (AT1R), трансформирующего фактора роста (TGF)- β и белка СаМКП8 по сравнению с крысами с сердечной недостаточностью). У мышей специфичные для миокарда делеции генов *HDAC1* и *HDAC2* приводят к неонатальной летальности, сопровождающейся сердечными аритмиями и ДКМП [60], а гена *HDAC3* – к развитию гипертрофии в 3–4-х месячном возрасте [61].

Эпигенетическая дисрегуляция как основа развития ДКМП была указана J.L. Theis с соавт. [57], описавшими редкий случай рецессивной формы ДКМП, вызванной мутацией в гене *GATAD1*, в GATA-домене цинкового пальца 1. *GATAD1* является компонентом хроматинового белкового комплекса, специфически взаимодействующего с эпигенетической меткой – H3K4Me3 (триметилирование четвертого остатка лизина на гистоне 3), роль которой в сердечной недостаточности была установлена на основе уникального эпигенетического профиля в миокарде левых желудочков пациентов с ДКМП по сравнению с нормальной тканью сердца (цит. по [57]). Наконец, у пациентов с ДКМП после имплантации вспомогательного механического устройства левого желудочка регистрировали не только значительное обратное ремоделирование функции левого желудочка, но и изменение эпигенетического статуса кардиомиоцитов (в том числе посредством активации H3K9 метилтрансферазы и супрессии деметилазы H3K9) [62].

Следует отметить, что модификация гистонов и ремоделирование хроматина, регистрируемые при КМП, являются не изолированными событиями, а запускают каскад других изменений на эпигенетическом, транскрипционном, протеомном и метаболомном уровнях. При этом важно также принимать во внимание и другие эпигенетические процессы, которые вовлечены в патогенез КМП, в том числе – метилирование ДНК.

МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК В КЛЕТКАХ МИОКАРДА ПРИ КАРДИОМИОПАТИЯХ

Метилирование ДНК – процесс, значимый для ремоделирования хроматина и регуляции экспрессии генов, условно можно отнести ко второму уровню эпигенетической регуляции. Модификации гистонов и метилирование ДНК могут изменять экспрессию как независимо, так и совместно, а также могут быть взаимозависимы [63–66].

О значении метилирования ДНК в развитии патологий сердца свидетельствуют данные о динамике уровня экспрессии ключевых ферментов, участвующих в этом процессе, при изменении

функционального состояния миокарда. Так, в миокарде при сердечной недостаточности, развивающейся у пациентов с ДКМП, обструктивной ГКМП и ишемической КМП, регистрировалась повышенная экспрессия ДНК-метилтрансфераз, ответственных за метилирование ДНК *de novo*: *DNMT3A* (в 1.3 раза) и *DNMT3B* (в 2.1 раза), тогда как уровень экспрессии *DNMT1* не изменялся [65]. В другом исследовании, выполненном на модельных животных, показано, что уровень ДНК-метилтрансферазы 1 (*Dnmt1*) в сердце здоровых крыс снижается с возрастом, но его повышение регистрировали в мышинной модели ДКМП/СН, индуцированной адриамицином, и в модели ГКМП/СН, развивающейся вследствие перегрузки давлением [67]. Авторы процитированного исследования отметили также значительное увеличение экспрессии этого фермента в миокарде у пациентов при ГКМП. При этом на культурах клеток установлено, что ингибирование активности DNMT приводит к снижению глобального уровня метилирования ДНК и блокировке повышенной экспрессии нескольких генов ГКМП, таких как *Myh7*, *Gata4*, *Mef2c*, *Nfatc1*, *Myh7b*, *Tnni3* и *Vnp* [68].

Изменение уровня экспрессии генов, продукты которых участвуют в модификациях гистонов и метилировании ДНК, также должны сопровождаться эпигенетическими модификациями кодирующих их генов. Например, гипометилирование гистоновой ацетилазы *HDAC9* зарегистрировано у кардиохирургических пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца и крайними фенотипическими проявлениями сердечной недостаточности (ИКМП) [69].

Изменение уровня метилирования ДНК в миокарде при КМП показано на модельных объектах и для человека не только в отношении генов, продукты которых вовлечены в эпигенетические процессы. Дифференциация по уровню метилирования ДНК установлена между миокардом в норме и при различных формах КМП (чаще изучалась ДКМП): регистрировались как уникальные паттерны метилирования CpG-сайтов, так и различия по уровню их метилирования в геноме в целом и (чаще) на уровне отдельных CpG-сайтов (ДМС) или их скоплений – регионов (ДМР) (табл. 2; Приложение). Большинство исследований выполнено на ткани миокарда пациентов с терминальной стадией поражения сердца (сердечной недостаточностью), развившейся вследствие различных КМП. Кроме миокарда человека, статус метилирования ДНК анализировался в отдельных типах клеток – фибробластах и индуцированных плюрипотентных стволовых клетках (иПСК) [66], клетках периферической крови человека [69, 75, 76], а также на модельных объектах [82, 83].

Таблица 2. Метилирование ДНК в образцах миокарда и клетках крови при КМП у человека и модельных животных

Сравниваемые группы (исследованная ткань или клетки)	Статус метилирования ДНК
Человек	
ИКМП – контроль (миокард ЛЖ)	Выявлены 3 ДМГ, связанных с ангиогенезом: <i>AMOTL2</i> (↓ экзон), <i>ARHGAP24</i> (↑ интрон) и <i>PECAM1</i> (↑ 5'UTR)
ДКМП – контроль (миокард ЛЖ)	Двухэтапный анализ метилирования ДНК: 1-й этап – 121 ↑ и 10 ↓ промоторов; 2-й этап – 51 ↑ и 6 ↓ промоторов
ДКМП – контроль (миокард ЛЖ)	Из 90 ДМГ – 1/3 ↑, 2/3 ↓. Изменение уровня метилирования выявлено для генов <i>LY75</i> , <i>ERBB3</i> , <i>HOXB13</i> и <i>ADORA2A</i>
ДКМП (миокард ЛЖ, миокард ПЖ)	1828 ДМС: 1284 ↑ и 544 ↓; 984 ДМГ: 558 ↑ и 426 ↓
Подозрение на первичную ДКМП – контроль (миокард ЛЖ)	42745 ДМС; преобладало гиперметилирование (отношение ↑/↓ = 0.92); после поправки на множественность сравнения: 59 ДМС: 30 ↑ и 29 ↓; результаты по 27 (46%) из 59 локусов были реплицированы в независимых когортах, в том числе в генах <i>LY75</i> , <i>PTGES</i> , <i>CTNNAL1</i> , <i>TNFSF14</i> , <i>MRPL16</i> , и <i>KIF17</i>
Подозрение на первичную ДКМП – контроль (цельная кровь)	35566 ДМС
ИКМП, терминальная стадия – контроль (лейкоциты крови)	732 ДМР; 21.2% ДМГ локализованы в промоторных областях, 78.8% – в межгенных или внутригенных областях
ИКМП – контроль (миокард ЛЖ, верхушка)	cg11189868 ↑ в гене <i>ASB</i>
СН/обструктивная ГКМП – контроль (миокард, межжелудочковая перегородка ЛЖ)	5 ДМР: 4 белок-кодирующих гена (3 ↑, 1 ↓), 1 ген нкРНК (↓)
СН/ИКМП – контроль (миокард, межжелудочковая перегородка ЛЖ)	55 ДМР: 51 белок-кодирующий ген (8 ↑, 43 ↓), 5 генов нкРНК (3 ↑, 2 ↓)
СН/ДКМП – контроль (миокард, межжелудочковая перегородка ЛЖ)	151 ДМР: 131 белок-кодирующий ген (13 ↑, 118 ↓), 17 генов нкРНК (3 ↑, 14 ↓)
СН/ИКМП – СН/неишемическая КМП (миокард ЛЖ, верхушка)	61233 ДМ CpG-сайтов, в т.ч. проксимальнее (1.5 тпн) промотора гена – 11946 CpG, в теле гена – 9211 CpG, в 5'UTR – 5244 CpG, в 3'UTR – 228 CpG
СН/ДКМП – контроль (миокард ЛЖ, верхушка)	ДМ 22871 (4%) из 644354 областей экзонов, локализованных в регионах 8631 (14%) из 60153 кодирующих и некодирующих генов; ДМ 13223 из 394247 (3%) зондов; ДМ 706 пар интрон–экзон для 630 генов и 650 пар экзон–интрон для 564 генов
ДКМП – контроль (кардиомиоциты из ЛЖ)	Доля mC+ (5-метилцитозин) ДНК кардиомиоцитов при ДКМП выше, чем в контроле, для других типов клеток сердца различий не выявлено; повышенное метилирование ядерной ДНК в кардиомиоцитах наблюдалось преимущественно в гетерохроматиновых районах
СН/ИКМП – контроль (кровь)	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, 12 генов нкРНК
Члены двух семей с ДКМП и разными мутациями в гене <i>LMNA</i> (гетерозиготы, семья № 1 с.357-2A>G и семья № 2 р.Arg335Trp) – контроль (фибробласты, иПСК)	Нет различий по среднему значению уровня метилирования CpG-сайтов, но они регистрировались на уровне отдельных CpG. Выявлены как общие, так семейно-специфичные ДМС. Специфичность метилирования ДНК по всему геному больше зависит от принадлежности к семье (один тип мутаций), чем от пола

Таблица 2. Окончание

Сравниваемые группы (исследованная ткань или клетки)	Статус метилирования ДНК
ДКМП – контроль (миокард ЛЖ)	В крови и миокарде пациентов установлены значимые отличия в метилировании генов (<i>PKM, PFKM, HK1, LDHA, DLST, OGDH, ACO1, SUCLA2, SUCLG2</i> и <i>SUCLG1</i>), продукты которых связаны с участвующими в гликолизе и цикле лимонной кислоты метаболитами (их уровни повышены до 5.7 раз в сыворотке крови при ДКМП)
ДКМП – контроль (миокард ЛЖ)	1122 ↑, 1314 ↓ генов (при $ FC \geq 1.5$); после поправки на множественность сравнения: 285 ↑ и 321 ↓ ген (при $ FC \geq 1.5$ и $p < 0.05$)
Модельные животные	
Мышиная модель МУВРС3-ассоциированной ДКМП (миокард)	Анализировали 5mC и 5hmC в миокарде мышей с мутантным генотипом (<i>tt</i>): 400 генов ↑, 557 ↓; 755 генов – гипергидроксиметилированы, 1267 – гипогидроксиметилированы. Различия по 5mC и 5hmC регистрировали в саркомерных генах, в т.ч. в <i>Myh7</i> и <i>Myh6</i> (5mC↓ и 5hmC↓), <i>Acta1</i> (5mC↓ и 5hmC↓). Различия по уровням 5mC и 5hmC показаны для локусов некодирующих транскриптов (miR-370, miR-544, DANCR, miR-30c-1, miR-29a и др.)
Мыши с СН после хронического ограничительного стресса – контроль (миокард)	3252 ДМР ($q \leq 0.05$): 37.3% – в интронах, 32.6% – в межгенных регионах, 14.3% – в экзонах, 9.4% – в области 2 тпн выше сайта начала транскрипции, 3.1% – в 5'UTR, 1.94% – в области 2 тпн ниже сайта терминации транскрипции и 1.3% – в 3'UTR. 343 ДМС ($q \leq 0.001$): 308 ↑ (89.8%), 35 ↓

Примечание. Таблица составлена по [47, 48, 65, 66, 69–83]. В качестве контроля для сравнения с образцами миокарда пациентов с различными формами КМП использованы образцы миокарда умерших от причин, не связанных с изучаемой патологией. СН – сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, 5mC – 5-метилцитозин, 5hmC – 5-гидроксиметилцитозин, ДМ – дифференциальное метилирование, ДМС – дифференциально метилированный CpG-сайт, ДМР – дифференциально метилированный регион, ДМГ – дифференциально метилированные гены, FC – кратность различий, нкРНК – некодирующие РНК. Стрелками ↓ и ↑ отмечены направления изменения уровня метилирования ДНК (гипометилирование и гиперметилирование) в пораженных органах по сравнению с контролем.

Некоторые особенности в изменении уровня метилирования ДНК зарегистрированы при наличии патогенных вариантов в гене *LMNA* (мутации в сайте сплайсинга с.357-2A>G и миссенс-мутации р.Arg335Trp) у членов двух семей с ДКМП, различающихся патологическими фенотипами – с поздним началом и ранней манифестацией в сочетании с брахидактилией (синдром рука–сердце IV) соответственно [66]. Несмотря на то что в целом были характерны близкие оценки по среднему уровню метилирования ДНК в фибробластах и индуцированных плюрипотентных клетках, полученных от пациентов с данными мутациями в гене *LMNA* и от здоровых индивидов, различия наблюдали при анализе отдельных CpG-сайтов. Наибольшие различия по уровню метилирования зарегистрированы для CpG-сайтов с промежуточным уровнем метилирования (30–60%) в контроле. Профиль метилирования ДНК зависел как от наличия/отсутствия, так и от типа мутации в гене *LMNA*. Причем дифференциально метилированные регионы (ДМР) фибробластов были обогащены дистальными регуляторными функциями и транскрипционно репрессированным хроматином, а также ассоциированы с гена-

ми, связанными с соответствующими патологическими фенотипами, специфичными для разных мутаций и разных профилей метилирования ДНК [66]. Примечательно, что выявленные в данном исследовании горячие точки внутрисемейных эпимутаций, локализованных рядом с дифференциально экспрессируемыми генами, в большинстве случаев были расположены вне LAD, перераспределенных у пациентов с *LMNA*-ассоциированной ДКМП. С учетом приведенных выше данных можно заключить, что ген *LMNA* и кодируемый им белок вовлечены в эпигенетическую регуляцию на разных уровнях. Кроме того, данные настоящего исследования свидетельствуют в пользу предположения, что не только патогенные мутации (ген, в котором произошла мутация, ее тип), но и эпигенетические модификации важны для формирования патологического фенотипа.

Большинство исследований, в которых анализировался статус метилирования ДНК в миокарде у пациентов с КМП, проводились без учета патогенных вариантов в генах заболевания. Кроме того, различия в экспериментальных подходах, методах анализа и в уровне рассмотрения (отдельные CpG-сайты, CpG-островки, регионы

хромосом/генов и т.д.) затрудняют прямое сопоставление результатов, полученных разными авторами даже в случае изучения одной и той же КМП (табл. 2; Приложение). С этой точки зрения к числу наиболее интересных исследований в области эпигенетики кардиомиопатий можно отнести работу N. Glezeva с соавт. [65], в которой приведены результаты сравнительного анализа метилирования ДНК и уровня экспрессии генов между тканями межжелудочковой перегородки сердца для трех этиологически различных типов сердечной недостаточности (при обструктивной ГКМП, ДКМП, ишемической КМП) и тканей непораженного сердца. В общей сложности были выявлены около 200 уникальных ДМР при данных патологиях: при обструктивной ГКМП специфичный уровень метилирования ДНК установлен для пяти геномных регионов (в т.ч. в регионе четырех белок-кодирующих генов и одного гена нкРНК), при ДКМП – для 151 региона (в т.ч. в регионе 131 белок-кодирующего гена и 17 генов нкРНК) и при ИКМП – для 55 регионов (включают 51 белок-кодирующий ген и пять генов нкРНК). Например, при ДКМП гиперметилированные регионы выявлены вблизи генов *KRT5*, *TBX2*, *MRPL44*, *BRAF*, *MIR23B*, *MIR27B*, *MIR24-1*, гипометилированные – вблизи *CYR61*, *ACSL1*, *CTGF*, *COL3A1*, *KDM5B*, *DENND5A*, *SMAD2*, *COL19A1*, *MMP2*, *WNT11*, *FBLN2*, *MIR21*, *MIR23B*, *MIR27B*, *PVT1*; при ГКМП гиперметилированными были *HEY2*, *MSR1*, *MFSD2B*, гипометилированными – *MUC5B* и *PVT1*. Для ряда генов наблюдалось однонаправленное изменение метилирования при разных КМП: при ишемической и дилатационной кардиомиопатиях для *KRT5* и кластера генов *MIR23B*, *MIR27B*, *MIR24-1* было характерно гиперметилирование, для *CYR61*, *ACSL1*, *CTGF* – гипометилирование, а для гена нкРНК *PVT1* гипометилирование было выявлено при всех изученных КМП.

Для ишемической и дилатационной КМП отмечалась близость (но не идентичность) некоторых ДМР, выявленных в двух исследованиях [69, 72]. В некоторых случаях были подтверждены полученные результаты при проведении репликативных исследований и/или при сопоставлении своих результатов с ранее опубликованными данными. Так, В. Meder с соавт. [75] в репликативном исследовании подтвердили статус дифференциального метилирования 27 из 59 CpG-сайтов между клетками миокарда пациентов с ДКМП и здоровых индивидов и установили гены с однонаправленным изменением метилирования при ДКМП, полученные разными авторскими коллективами, в частности гипометилированный статус был характерен для генов *PTGES*, *CTNNA1*, *MRPL16*, гиперметилированный – для генов *LY75*, *TNFSF14*, *KIF17*.

Что касается других исследований, то даже при изучении одних и тех же типов кардиомиопатий

(ДКМП или ИКМП) полученные оценки уровня метилирования ДНК в миокарде трудно сопоставимы, вследствие не только различий в использованных методических подходах, но и в связи с разными решаемыми задачами. В то же время можно сделать ряд обобщений по результатам исследований, посвященных сравнению статуса метилирования ДНК в клетках миокарда от пациентов с КМП и в миокарде донорских сердец (без патологии) (табл. 2; Приложение).

Во-первых, при КМП регистрируются изменения статуса метилирования ДНК если не на тотальном уровне (в среднем), то на уровне отдельных регионов/CpG-сайтов/генов.

Во-вторых, при развитии КМП формируются специфические паттерны метилирования ДНК. Например, для ДКМП в миокарде уникальными были 29044 пика метилирования, для нормы – 654 пика, и только 9632 пика были общими для этих двух состояний [47].

В-третьих, наблюдаются противоречия по оценкам преобладающего статуса метилирования ДНК (гипо-, гиперметилирование). Некоторые исследователи отмечали, что для ДКМП характерен в среднем более высокий уровень метилирования (121 промотор генов был гиперметилирован) в образцах миокарда, чем в образцах миокарда без КМП (10 промоторов генов были гиперметилированы) [47]. Преобладание гиперметилирования выявили среди 42745 дифференциально метилированных CpG-сайтов в миокарде левого желудочка у пациентов с подозрением на ДКМП при оценке без поправки на множественность сравнения, но практически равная их представленность установлена при введении поправки [75] (табл. 2; Приложение).

Кроме того, в одних исследованиях регистрируют преобладание гиперметилированных, в других – гипометилированных участков ДНК. Например, при ДКМП в миокарде к ДМР в разных исследованиях относили: 59 CpG-сайтов (30 из которых были гипометилированы) [75]; 57 промоторов генов (51 был гиперметилирован и 6 – гипометилированы) [47] и т.д. (табл. 2; Приложение). Разная представленность гипо- и гиперметилированного состояния показана как для белок-кодирующих генов, так и для генов нкРНК. Например, в ткани миокарда пациентов с ИКМП среди дифференциально метилированных регионов генов гипометилированными были 19 белок-кодирующих генов (в том числе ген гистон-деацетилазы 9 – *HDAC9*) и четыре гена нкРНК, а гиперметилированными – 19 белок-кодирующих генов и 12 генов нкРНК [69].

В-четвертых, измененный характер метилирования ДНК затрагивает как межгенные регионы, так и внутригенные участки [66, 70, 78, 79]. Если метилирование ДНК в регионе промотора гена

может влиять на уровень его экспрессии, то в других участках гена этот процесс может сказываться на сплайсинге РНК. W.T. Gi с соавт. [78] установили связь метилирования интронной ДНК и использования фланкирующих экзонов при транскрипции, которые были специфичны для пациентов с ДКМП и здорового контроля. Такая зависимость была выявлена для многих регионов генома (для 22871 из 644354 (или 4%) экзомных областей, расположенных в 8631 (15%) из 60153 белок-кодирующих генов и генов нкРНК), но к числу наиболее интересных находок авторы отнесли наблюдения в локусе титина (в гене *TTN* известны мутации, приводящие к развитию различных форм КМП [43]): выявлены реципрокные изменения метилирования ДНК и его влияния на сплайсинг мРНК в кодируемой титин-антисмысловой нкРНК (*TTN-ASI*) при ДКМП (положительная корреляция между показателем PSI и уровнем метилирования) по сравнению с контролем (отрицательная корреляция между показателем PSI и уровнем метилирования). Эти наблюдения, по мнению авторов [78], свидетельствуют также о вовлеченности регуляторных нкРНК (в частности *TTN-ASI*) в патогенез кардиомиопатий. Изменение уровня метилирования ДНК в регионах интронов генов, связанных с ДКМП, также регистрировали на модельных объектах, подвергшихся хроническому стрессу [83].

В-пятых, ДМР затрагивают различные регуляторные элементы, включая промоторы белок-кодирующих генов и генов нкРНК, сайты активных меток транскрипции, активаторов, репрессоров, энхансеров [65, 69, 71, 72, 75]. Так, в когорте кардиохирургических пациентов с тяжелой многосудистой ишемической болезнью сердца и крайними фенотипическими проявлениями сердечной недостаточности в крови зарегистрирован измененный статус метилирования 68 хромосомных регионов, среди которых 48 ДМР были локализованы внутри гена, а 25 – располагались рядом с энхансерными регионами [69].

Наконец, измененный статус метилирования ДНК в ряде случаев коррелировал с уровнем экспрессии генов [65, 71, 75], но зависимость экспрессии генов от уровня метилирования ДНК не всегда была однозначной [65, 66, 72–74, 81, 84]. В целом при сравнении уровня экспрессии генов и метилирования их промоторов в миокарде у пациентов с ДКМП были выявлены четыре функциональные группы [47]: 1) повышение метилирования ДНК – повышение экспрессии генов; 2) повышение метилирования ДНК – понижение экспрессии генов; 3) понижение метилирования ДНК – повышение экспрессии генов; 4) понижение метилирования ДНК и снижение экспрессии генов. Иными словами, наряду с ожидаемой обратной зависимостью между уровнем метилирования ДНК и уровнем экспрессии генов во мно-

гих исследованиях установлены несоответствия между данными процессами (повышенный уровень экспрессии при гиперметилировании и пониженный – при гипометилировании). Так, на основании сопоставления данных из репозитория Gene Expression Omnibus (GEO) в миокарде левого желудочка пациентов с ДКМП по сравнению с непораженной тканью были выявлены как дифференциально метилированные (285 генов были гиперметилированы, 321 ген – гипометилированы), так и дифференциально экспрессируемые гены (171 ген с повышенным и 136 с пониженным уровнем экспрессии), но только для 20 из них наблюдали различия и по уровню метилирования ДНК, и по уровню экспрессии генов [81]. С.А. Koczo с соавт. [47] установили 75 генов с гиперметилированной ДНК в регионе промотора, но с повышенным уровнем экспрессии в миокарде левого желудочка у пациентов с ДКМП. Несмотря на то что у пациентов с идиопатической ДКМП и у крыс при моделировании данной патологии уровень экспрессии гена *TBX20* в ткани миокарда правого желудочка был выше в 8.9 раза и коррелировал с диагностическими эхо-кардиографическими параметрами, различий по уровню метилирования данного гена зарегистрировано не было [84].

Некоторые исследователи отметили различную связь между метилированием и экспрессией генов при разных типах КМП. При существенном гиперметилировании ДНК в области кластера *MIR23B/MIR27B/MIR24-1* в миокарде при ИКМП и ДКМП только в группе с ИКМП экспрессия miR-24-1 была значительно снижена (в 0.81 раза), по другим микроРНК различий не зарегистрировано; но для miR-155 наблюдали согласованное изменение метилирования ДНК (гипометилирование) и увеличение экспрессии (выше в 1.63 раза) у пациентов с ИКМП [65]. М.Е. Pepin с соавт. [48] выявили четкую и значимую обратную корреляцию между идентифицированными 211 ДМС в регионе промотора и экспрессией 124 генов в миокарде пациентов с ИКМП, но не у пациентов с неишемической сердечной недостаточностью.

Для объяснения несогласованности изменения уровня метилирования ДНК региона промотора и экспрессии генов (повышение экспрессии при гиперметилировании и понижение экспрессии при гипометилировании) высказывались разные предположения. Так, между левым (пораженным ДКМП) и правым (нормальные ткани) желудочками были выявлены дифференциально метилированные и дифференциально экспрессируемые гены [74]. Однако почти для 50% (469 из 984 генов) регистрировались несогласованность данных по метилированию ДНК и уровню экспрессии, и на основании анализа функциональных сетей авторы данного исследования предположили, что влияние метилирования ДНК на регуляцию

экспрессии генов контролируется функциональным контекстом метаболической подсети, куда вовлекаются гены [74]. J. Naas с соавт. [72] показали, что положительная связь экспрессии гена *ADORA2A* и его метилирования может быть объяснена эффектами сайтов репрессии, в частности в области гипометилированных CpG-островков были выявлены сайты связывания транскрипционного репрессора CTCF (одного из ключевых эпигенетических регуляторов при различных заболеваниях человека).

Для объяснения наблюдаемой несогласованности между статусом метилирования ДНК и экспрессией генов в миокарде у пациентов с ДКМП и патогенными мутациями в гене *LMNA* высказано предположение, что статус метилирования ДНК в регионе энхансеров может быть более значимым для регуляции экспрессии генов, чем в регионе промотора [66]. Наконец, одним из возможных механизмов, лежащих в основе несоответствия уровня метилирования ДНК и экспрессии генов, может являться посттранскрипционные модификации мРНК, в частности метилирование аденозина в N6-положении (m6A), что влияет на стабильность транскриптов. В пораженном миокарде при ДКМП регистрируется повышенный уровень m6A в мРНК — обнаружено 1595 метилированных транскриптов, специфичных для заболевания, и только 331 метилированный транскрипт, специфичный для контроля [85]. На клеточных линиях показано, что, управляя процессами метилирования/деметиления РНК путем манипуляции с экспрессией отвечающих за эти процессы ферментов (*Mett13* и *Fto* соответственно) можно управлять функциональным состоянием клеток [85].

В целом можно заключить, что изменение статуса метилирования ДНК в миокарде регистрируется при различных КМП и представляется важным установить функциональную значимость данного процесса. Можно выделить несколько факторов, свидетельствующих о важности изменения профиля метилирования ДНК в патогенезе КМП.

На мышинных моделях показано, что в процессе развития ДКМП происходят значительные эпигенетические изменения (метилирование ДНК), особенно в интронных областях генов [82, 83]. Так, при хроническом стрессе у мышей наряду с ремоделированием сердца в сторону сердечной недостаточности (регистрировались дилатация желудочков, истончение стенок камер и снижение сократимости миокарда) и развитием аритмии изменялся статус метилирования генов (31 регион, 19 генов, из них 11 генов были гиперметилированы), которые связаны с дилатационной КМП (например, ген десмина), а также с адренергическим сигнальным путем кардиомиоцитов [83]. Несмотря на то что не установлено различий по

суммарному уровню метилирования, всего выявлены 3252 ДМР, значительная часть из которых может обладать регуляторным потенциалом [83]. При этом в ходе развития патологического процесса наблюдают изменение уровня метилирования генов КМП, как это было показано для *Myh6* и *Myh7* [5]. На модельных объектах установлено, что эти гены характеризуются разнонаправленными изменениями метилирования ДНК в миокарде в онтогенезе: для *Myh6* уровень метилирования снижался с 45.9% на стадии E12.5 до 32.1% в сердце взрослых особей и возрастал до 59.9, 54.5 и 53.8% через 2, 7 и 14 дней соответственно после стрессорного воздействия перегрузкой давлением сердца посредством хирургического сужения аорты; CpG-сайты гена *Myh7* не были метилированными в сердцах плодов, были умеренно метилированными в сердцах здоровых взрослых и редко метилированными в сердцах особей, подвергнутых стрессу [5].

Изменение уровня метилирования ДНК также регистрировалось между тканями правого и левого желудочков у пациентов с ДКМП: зарегистрировано более 1800 ДМС в основном в слабо метилированных областях, соответствующих проксимальным участкам промотора, которые в сильно пораженных участках сердца были гиперметилированы [73]. Уровень метилирования генов в ткани сердца изменяется не только при развитии ДКМП, но и в зависимости от тяжести ее течения, причем эпигенетический статус меняется для адаптивных/дисадаптивных путей при развитии сердечной недостаточности [72]. Гиперметилирование ДНК в кардиомиоцитах (но не в других типах клеток сердца) при ДКМП и значимая связь этого процесса с функциональными параметрами сердца и параметрами ремоделирования левого желудочка позволили некоторым авторам сделать заключение о патофизиологической значимости метилирования ДНК при сердечной недостаточности [79].

Показано также, что изменение характера метилирования ДНК затрагивает гены, функционально связанные с деятельностью сердца [66, 69, 73, 74]. Так, 62 ДМР, общих для членов семей с ДКМП и разными мутациями в гене *LAMIN*, были ассоциированы с генами, значимыми для развития сердца [66]. При ДКМП установлены 517 ДМС в ткани сердца, которые влияли на уровень экспрессии генов, большинство из которых были задействованы в метаболических путях, связанных с развитием сердца и функционированием мышц [75]. Среди ключевых метаболических путей, значимо обогащенных дифференциально метилированными генами в миокарде при ИКМП, были “Организация хроматина: метилирование лизина 5 гистона H3” (снижено метилирование промотора, 42 гена), “Сердечная проводимость: транспорт кальция” и “Сокращение мышц: тропомио-

зин 2 и легкие цепи миозина” (в обоих случаях повышен уровень метилирования генов – 25 и 33 гена соответственно) [69].

Кроме того, измененный статус метилирования ДНК некоторых генов коррелировал с клинически значимыми при КМП параметрами (такими как фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), ударный объем, конечный систолический и диастолический диаметр ЛЖ и др.) [77, 79].

Таким образом, на модельных объектах, на образцах миокарда и других клеток/тканей пациентов показано, что при развитии КМП различной этиологии специфически меняется статус метилирования ДНК; уровень и рисунок метилирования ДНК могут определяться этиологическим фактором КМП, типом мутаций, стадией патологического процесса; метилирование ДНК затрагивает разные регионы генов (экзоны, интроны) и генома (регионы промоторов и энхансеров), которые по-разному влияют на уровень экспрессии генов; уровень метилирования ДНК не всегда согласуется с уровнем экспрессии генов, что указывает на многокомпонентность эпигенетической регуляции реализации генетической программы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАННЫХ ПО МОДИФИКАЦИИ ГИСТОНОВ И МЕТИЛИРОВАНИЮ ДНК В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

К настоящему времени накоплены данные по специфичности эпигенетических маркеров, регистрируемых на уровне модификации гистонов и метилирования ДНК в миокарде при различных КМП, что вызывает интерес для поиска диагностических маркеров и разработки на их основе новых подходов к лечению КМП [31]. Специфические модификации гистонов описаны для разных КМП: для ДКМП – H3K4me3, H3K9me2, H3K9me3, H3K79me3; для ГКМП – H3K9me2; для РКМП – H3K4Ac, H3K9Ac, H3K4me3; для АКМП – H3K4me3, H3K4me2, H3K9Ac, H3K9me2, H3K9me3, за которые отвечают специфичные ферменты (EP300, G9A, HDAC1, HDAC2, DOT1L, SMYD1) и именно они могут выступать в качестве мишеней для разработки лекарственных препаратов (цит. по [31]). Так, ингибирование HDAC1 рассматривается в качестве перспективного терапевтического подхода при ИКМП, LSD1 – при аминопатиях, в том числе – ДКМП, HDAC4 – для предотвращения нарушенного ремоделирования у пациентов с сердечной недостаточностью и др. [45, 56, 86–88]. При ингибировании метилирования ДНК с помощью 5-азацитидина (5-аза) у гипертензивной линии крыс (SHR) значительно улучшились эхокардиографические параметры, связанные с гипертрофией и диастолической дисфункцией, на основании чего сделано заключение о потенциальной возможности исполь-

зования этого эпигенетического модификатора в качестве варианта лечения патологий сердца, связанных с гипертрофией и фиброзом [89].

Что касается специфичности метилирования ДНК в миокарде при различных КМП, то несмотря на выявленные паттерны метилирования ДНК, позволяющие дифференцировать как различные формы патологии, так и пациентов с КМП от здоровых индивидов (табл. 2; Приложение), диагностическая значимость данного показателя ограничена. Одной из причин является ткане- и клеточная специфичность данных эпигенетических модификаций генома. Например, хорошо известно о специфичности профилей метилирования ДНК в ткани миокарда при различных КМП. М.Е. Perin с соавт. [48] заключили, что данные метилома ДНК сердца лучше, чем данные транскриптома, дифференцируют ишемическую КМП от других типов КМП (в частности, от ДКМП). Однако миокард является труднодоступным и соответственно неудобным материалом для диагностики. Поэтому перспективным представляется поиск таких эпигенетических маркеров в образцах крови. Например, в исследовании В. Meder с соавт. [75] у пациентов с ДКМП выявлены общие для миокарда и лейкоцитов крови измененные паттерны метилирования ДНК некоторых генов: для *B9D1* и *DCLK1* было характерно гипометилирование, а для *NTM* – гиперметилирование. Интерес с диагностической точки зрения могут привлекать также маркеры, для которых дифференциальное метилирование ДНК показано в разных работах или устойчивые оценки были получены при проведении репликативных исследований (*LY75*, *PTGES*, *CTNNAL1*, *TNFSF14*, *MRPL16* и *KIF17*), но на настоящий момент такие данные немногочисленны [75]. В то же время выявление дифференциального метилирования регионов и специфичных модификаций гистонов при разных КМП может способствовать поиску новых (кандидатных) молекулярных маркеров и биохимических процессов, значимых для патогенеза заболеваний [47, 65, 69, 76].

Однако как при поиске диагностических маркеров на основании модификации гистонов и метилирования ДНК, так и при разработке лекарственных препаратов следует принять во внимание несколько моментов. Во-первых, данные эпигенетические модификации динамичны, они изменяются с возрастом, могут зависеть от пола и реагируют как на широкий спектр внешнесредовых воздействий, так и эндогенных изменений. В частности, курение, масса тела, коморбидность (сочетанные патологии), прием лекарственных препаратов могут влиять на различные эпигенетические показатели, включая модификацию гистонов и статус метилирования ДНК [51, 52, 90–92]. Во-вторых, ни метилирование ДНК, ни модификации гистонов не являются самостоятельными факторами, а

действуют во взаимодействии как между собой, так и с другими эпигенетическими маркерами (включая различные нкРНК) [93–96]. В-третьих, несмотря на большой интерес к проблеме изучения профиля метилирования ДНК и модификаций гистонов в тканях при КМП, эти исследования еще не в полной мере раскрывают все многообразие как общих, так и специфических патогенетических путей, определяющих развитие данных заболеваний сердца.

В целом можно заключить, что модификации гистонов и метилирование ДНК действительно могут рассматриваться в качестве перспективных маркеров с точки зрения улучшения диагностики и разработки новых терапевтических подходов для различных форм КМП. Однако требуется расширение исследований для того, чтобы полученные в данной области знания были использованы в практике.

Таким образом, для фенотипически различных форм КМП характерны специфичность как модификаций гистонов, так и метилирования ДНК в миокарде и клетках крови. В то же время из-за клинической гетерогенности КМП, большого арсенала методов и подходов, применяемых для изучения данных эпигенетических событий, полученные результаты все еще являются фрагментарными и необходимо дальнейшее накопление данных, в том числе на уровне эпигенома, транскриптома и эпитранскриптома с использованием омиксного анализа единичных клеток миокарда у человека и модельных животных. Кроме того, важным представляется рассмотрение эпигенетических модификаций в комплексе, во взаимосвязи разных эпигенетических событий, в том числе и с участием регуляторных РНК.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 122020300041-7.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Jimenez J., Rentschler S.L.* Transcriptional and epigenetic regulation of cardiac electrophysiology // *Pediatr. Cardiol.* 2019. V. 40. № 7. P. 1325–1330. <https://doi.org/10.1007/s00246-019-02160-w>
2. *Yu J., Zeng C., Wang Y.* Epigenetics in dilated cardiomyopathy // *Curr. Opin. Cardiol.* 2019. V. 34. № 3. P. 260–269. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000616>
3. *Schiano C., Benincasa G., Franzese M. et al.* Epigenetic-sensitive pathways in personalized therapy of major cardiovascular diseases // *Pharmacol. Ther.* 2020. V. 210. P. 107514. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107514>
4. *Napoli C., Coscioni E., de Nigris F., Donatelli F.* Emergent expansion of clinical epigenetics in patients with cardiovascular diseases // *Curr. Opin. Cardiol.* 2021. V. 36. № 3. P. 295–300. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000843>
5. *Han P., Li W., Yang J. et al.* Epigenetic response to environmental stress: Assembly of BRG1-G9a/GLP-DNMT3 repressive chromatin complex on Myh6 promoter in pathologically stressed hearts // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. V. 1863. № 7. Pt. B. P. 1772–1781. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.03.002>
6. *De Majo F., Calore M.* Chromatin remodelling and epigenetic state regulation by non-coding RNAs in the diseased heart // *Noncoding RNA Res.* 2018. V. 3. № 1. P. 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2018.02.003>
7. *Zhou Q., Yu B., Anderson C. et al.* LncEGFL7OS regulates human angiogenesis by interacting with MAX at the EGFL7/miR-126 locus // *Elife.* 2019. V. 8. P. e40470. <https://doi.org/10.7554/eLife.40470>
8. *Yu J., Yang Y., Xu Z. et al.* Long Noncoding RNA ahit protects against cardiac hypertrophy through SUZ12 (Suppressor of Zeste 12 Protein Homolog)-mediated downregulation of MEF2A (Myocyte Enhancer Factor 2A) // *Circ. Heart Fail.* 2020. V. 13. № 1. P. e006525. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006525>
9. *Pei J., Schuldt M., Nagyova E. et al.* Multi-omics integration identifies key upstream regulators of pathomechanisms in hypertrophic cardiomyopathy due to truncating MYBPC3 mutations // *Clin. Epigenetics.* 2021. V. 13. № 1. P. 61. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01043-3>
10. *Ghosh A.K.* p300 in cardiac development and accelerated cardiac aging // *Aging Dis.* 2020. V. 11. № 4. P. 916–926. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0401>
11. *Salemi V.M.C., Mohty D., Altavilla S.L.L. et al.* Insights into the classification of cardiomyopathies: past, present, and future directions // *Clinics (Sao Paulo).* 2021. V. 76. P. e2808. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2808>
12. *McKenna W.J., Maron B.J., Thiene G.* Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies // *Circ. Res.* 2017. V. 121. № 7. P. 722–730. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309711>
13. МКБ-11 (Международная классификация болезней 11-го пересмотра). [Electronic resource]. URL: <https://icd11.ru/> Accessed 03.2022.
14. *Bhandari B., Quintanilla Rodriguez B.S., Masood W.* Ischemic Cardiomyopathy. 2021. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
15. *Arbustini E., Narula N., Tavazzi L. et al.* The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. V. 64. № 3. P. 304–318. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.027>
16. *Menon S.C., Michels V.V., Pellikka P.A. et al.* Cardiac troponin T mutation in familial cardiomyopathy with variable remodeling and restrictive physiology // *Clin.*

- Genet. 2008. V. 74. № 5. P. 445–454.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01062.x>
17. *Webber S.A., Lipshultz S.E., Sleeper L.A. et al.* Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: A report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry // *Circulation*. 2012. V. 126. № 10. P. 1237–1244.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104638>
 18. *Lipshultz S.E., Orav E.J., Wilkinson J.D. et al.* Wilkinson J.D. et al. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: An analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry // *Lancet*. 2013. V. 382. № 9908. P. 1889–1897.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61685-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61685-2)
 19. *Jefferies J.L., Wilkinson J.D., Sleeper L.A. et al.* Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular myocardial noncompaction: Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular myocardial noncompaction: Results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry // *J. Card. Fail.* 2015. V. 21. № 11. P. 877–884.
<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.06.381>
 20. *Lee T.M., Hsu D.T., Kantor P. et al.* Pediatric cardiomyopathies // *Circ. Res.* 2017. V. 121. № 7. P. 855–873.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309386>
 21. *Pérez-Palma E., Gramm M., Nürnberg P. et al.* Simple ClinVar: An interactive web server to explore and retrieve gene and disease variants aggregated in ClinVar database // *Nucl. Acids Res.* 2019. V. 47. № W1. P. W99–W105.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkz411>
 22. *Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С.* Смешанный фенотип: некомпактный миокард левого желудочка и гипертрофическая кардиомиопатия // *Кардиология*. 2020. Т. 60. № 4. С. 137–145.
<https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n728>
 23. *Blagova O., Alieva I., Kogan E. et al.* Mixed hypertrophic and dilated phenotype of cardiomyopathy in a patient with homozygous in-frame deletion in the *MyBPC3* gene treated as myocarditis for a long time // *Front. Pharmacol.* 2020. V. 11. P. 579450.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.579450>
 24. *Cipriani A., Perazzolo Marra M., Bariani R. et al.* Differential diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: Phenocopies versus disease variants // *Minerva Med.* 2021. V. 112. № 2. P. 269–280.
<https://doi.org/10.23736/S0026-4806.20.06782-8>
 25. *Mattesi G., Cipriani A., Bauce B. et al.* Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: Genotype-phenotype correlations and new diagnostic criteria // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. № 10. P. 2212.
<https://doi.org/10.3390/jcm10102212>
 26. *Wang J., Li W., Han Y., Chen Y.* Different clinical presentation and tissue characterization in a monozygotic twin pair with *MYH7* mutation-related hypertrophic cardiomyopathy // *Int. Heart J.* 2019. V. 60. № 2. P. 477–481.
<https://doi.org/10.1536/ihj.18-167>
 27. *Frade A.F., Laugier L., Ferreira L.R. et al.* Myocardial infarction-associated transcript, a long noncoding RNA, is overexpressed during dilated cardiomyopathy due to chronic Chagas disease // *J. Infect. Dis.* 2016. V. 214. № 1. P. 161–165.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiw095>
 28. *Mazurek S., Kim G.H.* Genetic and epigenetic regulation of arrhythmogenic cardiomyopathy // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017. V. 863. № 8. P. 2064–2069.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.04.020>
 29. *Mansueto G., Benincasa G., Della Mura N. et al.* Epigenetic-sensitive liquid biomarkers and personalised therapy in advanced heart failure: a focus on cell-free DNA and microRNAs // *J. Clin. Pathol.* 2020. V. 73. № 9. P. 535–543.
<https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206404>
 30. *Calderon-Dominguez M., Belmonte T., Quezada-Feijoo M. et al.* Emerging role of microRNAs in dilated cardiomyopathy: evidence regarding etiology // *Transl. Res.* 2020. V. 215. P. 86–101.
<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.08.007>
 31. *Pagiatakis C., Di Mauro V.* The emerging role of epigenetics in therapeutic targeting of cardiomyopathies // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 16. P. 8721.
<https://doi.org/10.3390/ijms22168721>
 32. *Ke X., Lin Z., Ye Z. et al.* Histone deacetylases in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. V. 12. P. 679655.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.679655>
 33. *Mittal A., Garg R., Bahl A., Khullar M.* Molecular mechanisms and epigenetic regulation in diabetic cardiomyopathy // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. V. 8. P. 725532.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.725532>
 34. *Scolari F.L., Faganello L.S., Garbin H.I. et al.* A systematic review of microRNAs in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.* 2021. V. 327. P. 146–154.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.11.004>
 35. *Guo Y., Feng X., Wang D. et al.* Long non-coding RNA: A key regulator in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021 V. 8. P. 655598.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.655598>
 36. *Ntelios D., Georgiou E., Alexouda S. et al.* A critical approach for successful use of circulating microRNAs as biomarkers in cardiovascular diseases: The case of hypertrophic cardiomyopathy // *Heart Fail. Rev.* 2022. V. 27. № 1. P. 281–294.
<https://doi.org/10.1007/s10741-021-10084-y>
 37. ClinGen [Electronic resource]. URL: <https://clinicalgenome.org/> Accessed 03.2022.
 38. UniProt [Electronic resource]. URL: <https://www.uniprot.org/> Accessed 03.2022.
 39. *Gherardi S., Bovolenta M., Passarelli C. et al.* Transcriptional and epigenetic analyses of the DMD locus reveal novel cis-acting DNA elements that govern muscle dystrophin expression // *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* 2017. V. 1860. № 11. P. 1138–1147.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2017.08.010>
 40. *Zhang X., Shao X., Zhang R. et al.* Integrated analysis reveals the alterations that LMNA interacts with euchro-

- matin in *LMNA* mutation-associated dilated cardiomyopathy // *Clin. Epigenetics*. 2021. V. 13. № 1. P. 3. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00996-1>
41. *Cheedipudi S.M., Matkovich S.J., Coarfa C. et al.* Genomic reorganization of lamin-associated domains in cardiac myocytes is associated with differential gene expression and dna methylation in human dilated cardiomyopathy // *Circ. Res.* 2019. V. 124. № 8. P. 1198–1213. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314177>
 42. *Zhao W., Qian Lu, Luo J. et al.* Cardiac troponin I R193H mutant interacts with HDAC1 to repress phosphodiesterase 4D expression in cardiomyocytes // *Genes Dis.* 2020. V. 8. № 4. P. 569–579. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.01.004>
 43. Simple ClinVar [Electronic resource]. URL: <https://simple-clinvar.broadinstitute.org/> Accessed 03.2022.
 44. *Shah P.P., Lv W., Rhoades J.H. et al.* Pathogenic *LMNA* variants disrupt cardiac lamina-chromatin interactions and derepress alternative fate genes // *Cell Stem Cell*. 2021. V. 28. № 5. P. 938–954.e9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.12.016>
 45. *Guénantin A.C., Jebeniani I., Leschik J. et al.* Targeting the histone demethylase LSD1 prevents cardiomyopathy in a mouse model of laminopathy // *J. Clin. Invest.* 2021. V. 131. № 1. P. e136488. <https://doi.org/10.1172/JCI136488>
 46. *Johnston J.R., Selgrade D.F., McNally E.M.* Epigenetic reprogramming to prevent genetic cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* 2021. V. 131. № 1. P. e143684. <https://doi.org/10.1172/JCI143684>
 47. *Koczor C.A., Lee E.K., Torres R.A. et al.* Detection of differentially methylated gene promoters in failing and nonfailing human left ventricle myocardium using computation analysis // *Physiol. Genomics*. 2013. V. 45. № 14. P. 597–605. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00013.2013>
 48. *Pepin M.E., Ha C.M., Crossman D.K. et al.* Genome-wide DNA methylation encodes cardiac transcriptional reprogramming in human ischemic heart failure // *Lab. Invest.* 2019. V. 99. № 3. P. 371–386. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0104-x>
 49. *Zhao W., Wu X., Wang Z. et al.* Epigenetic regulation of phosphodiesterase 4d in restrictive cardiomyopathy mice with cTnI mutations // *Sci. China Life Sci.* 2020. V. 63. № 4. P. 563–570. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9463-9>
 50. *Liu C.F., Abnoui A., Bazeley P. et al.* Global analysis of histone modifications and long-range chromatin interactions revealed the differential cistrome changes and novel transcriptional players in human dilated cardiomyopathy // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2020. V. 145. P. 30–42. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.06.001>
 51. *Zhang W., Qu J., Liu G.H., Belmonte J.C.I.* The ageing epigenome and its rejuvenation // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2020. V. 21. № 3. P. 137–150. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0204-5>
 52. *Pal S., Tyler J.K.* Epigenetics and aging // *Sci. Adv.* 2016. V. 2. № 7. P. e1600584. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600584>
 53. *Yang B., Zhao H., Dong R.* MiR-449 improves cardiac function by regulating HDAC1 and cTnI // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020. V. 24. № 24. P. 12827–12835. https://doi.org/10.26355/eurrev_202012_24184
 54. *Zhang C.L., McKinsey T.A., Chang S. et al.* Class II histone deacetylases act as signal-responsive repressors of cardiac hypertrophy // *Cell*. 2002. V. 110. № 4. P. 479–488. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00861-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00861-9)
 55. *Han P., Hang C.T., Yang J., Chang C.P.* Chromatin remodeling in cardiovascular development and physiology // *Circ. Res.* 2011. V. 108. № 3. P. 378–396. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.224287>
 56. *Hohl M., Wagner M., Reil J.C. et al.* HDAC4 controls histone methylation in response to elevated cardiac load // *J. Clin. Invest.* 2013. V. 123. № 3. P. 1359–1370. <https://doi.org/10.1172/JCI61084>
 57. *Theis J.L., Sharpe K.M., Matsumoto M.E. et al.* Homozygosity mapping and exome sequencing reveal GATAD1 mutation in autosomal recessive dilated cardiomyopathy // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011. V. 4. № 6. P. 585–594. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.961052>
 58. *Ai S., Peng Y., Li C. et al.* EED orchestration of heart maturation through interaction with HDACs is H3K27me3-independent // *Elife*. 2017. V. 6. P. e24570. <https://doi.org/10.7554/eLife.24570>
 59. *Kao Y.H., Liou J.P., Chung C.C. et al.* Histone deacetylase inhibition improved cardiac functions with direct antifibrotic activity in heart failure // *Int. J. Cardiol.* 2013. V. 168. № 4. P. 4178–4183. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.111>
 60. *Montgomery R.L., Davis C.A., Potthoff M.J. et al.* Histone deacetylases 1 and 2 redundantly regulate cardiac morphogenesis, growth, and contractility // *Genes Dev.* 2007. V. 21. № 14. P. 1790–1802. <https://doi.org/10.1101/gad.1563807>
 61. *Montgomery R.L., Potthoff M.J., Haberland M. et al.* Maintenance of cardiac energy metabolism by histone deacetylase 3 in mice // *J. Clin. Invest.* 2008. V. 118. № 11. P. 3588–3597. <https://doi.org/10.1172/JCI35847>
 62. *Ito E., Miyagawa S., Fukushima S. et al.* Histone modification is correlated with reverse left ventricular remodeling in nonischemic dilated cardiomyopathy // *Ann. Thorac. Surg.* 2017. V. 104. № 5. P. 1531–1539. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.04.046>
 63. *Fan S., Zhang M.Q., Zhang X.* Histone methylation marks play important roles in predicting the methylation status of CpG islands // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. V. 374. № 3. P. 559–564. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.07.077>
 64. *Cedar H., Bergman Y.* Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms // *Nat. Rev. Genet.* 2009. V. 10. № 5. P. 295–304. <https://doi.org/10.1038/nrg2540>
 65. *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. V. 12. № 3. P. e005765. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.00-5765>
 66. *Morival J.L.P., Widyastuti H.P., Nguyen C.H.H. et al.* DNA methylation analysis reveals epimutation

- hotspots in patients with dilated cardiomyopathy-associated laminopathies // *Clin. Epigenetics*. 2021. V. 13. № 1. P. 139.
<https://doi.org/10.1186/s13148-021-01127-0>
67. Wu T.T., Ma Y.W., Zhang X. et al. Myocardial tissue-specific *Dnmt1* knockout in rats protects against pathological injury induced by Adriamycin // *Lab. Invest.* 2020. V. 100. № 7. P. 974–985.
<https://doi.org/10.1038/s41374-020-0402-y>
68. Fang X., Robinson J., Wang-Hu J. et al. cAMP induces hypertrophy and alters DNA methylation in HL-1 cardiomyocytes // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2015. V. 309. № 6. P. C425–C436.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00058.2015>
69. 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. V. 7. № 5. P. 2468–2478.
<https://doi.org/10.1002/ehf2.12810>
70. Movassagh M., Choy M.K., Goddard M. et al. Differential DNA methylation correlates with differential expression of angiogenic factors in human heart failure // *PLoS One*. 2010. V. 5. № 1. P. e8564.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008564>
71. Koczor C.A., Torres R.A., Fields E.J. et al. Thymidine kinase and mtDNA depletion in human cardiomyopathy: Epigenetic and translational evidence for energy starvation // *Physiol. Genomics*. 2013. V. 45. № 14. P. 590–596.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00014.2013>
72. Haas J., Frese K.S., Park Y.J. et al. Alterations in cardiac DNA methylation in human dilated cardiomyopathy // *EMBO Mol. Med.* 2013. V. 5. № 3. P. 413–429.
<https://doi.org/10.1002/emmm.201201553>
73. Jo B.S., Koh I.U., Bae J.B. et al. Methylome analysis reveals alterations in DNA methylation in the regulatory regions of left ventricle development genes in human dilated cardiomyopathy // *Genomics*. 2016. V. 108. № 2. P. 84–92.
<https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2016.07.001>
74. Jo B.S., Koh I.U., Bae J.B. et al. Data of methylome and transcriptome derived from human dilated cardiomyopathy // *Data Brief*. 2016. V. 9. P. 382–387.
<https://doi.org/10.1016/j.dib.2016.09.006>
75. 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. V. 136. № 16. P. 1528–1544.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027355>
76. Li B., Feng Z.H., Sun H. et al. The blood genome-wide DNA methylation analysis reveals novel epigenetic changes in human heart failure // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. V. 21. № 8. P. 1828–1836.
77. Ortega A., Tarazón E., Gil-Cayuela C. et al. ASB1 differential methylation in ischaemic cardiomyopathy: relationship with left ventricular performance in end-stage heart failure patients // *ESC Heart Fail.* 2018. V. 5. № 4. P. 732–737.
<https://doi.org/10.1002/ehf2.12289>
78. Gi W.T., Haas J., Sedaghat-Hamedani F. et al. Epigenetic regulation of alternative mRNA splicing in dilated cardiomyopathy // *J. Clin. Med.* 2020. V. 9. № 5. P. 1499.
<https://doi.org/10.3390/jcm9051499>
79. Watanabe T., Okada H., Kanamori H. et al. In situ nuclear DNA methylation in dilated cardiomyopathy: an endomyocardial biopsy study // *ESC Heart Fail.* 2020. V. 7. № 2. P. 493–502.
<https://doi.org/10.1002/ehf2.12593>
80. Haas J., Frese K.S., Sedaghat-Hamedani F. et al. Energy metabolites as biomarkers in ischemic and dilated cardiomyopathy // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 4. P. 1999.
<https://doi.org/10.3390/ijms22041999>
81. Liu L., Huang J., Liu Y. et al. Multiomics analysis of transcriptome, epigenome, and genome uncovers putative mechanisms for dilated cardiomyopathy // *Biomed. Res. Int.* 2021. V. 2021. P. 6653802.
<https://doi.org/10.1155/2021/6653802>
82. Tabish A.M., Arif M., Song T. et al. Association of intronic DNA methylation and hydroxymethylation alterations in the epigenetic etiology of dilated cardiomyopathy // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019. V. 317. № 1. P. H168–H180.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00758.2018>
83. Zhang P., Li T., Liu Y.Q. et al. Contribution of DNA methylation in chronic stress-induced cardiac remodeling and arrhythmias in mice // *FASEB J.* 2019. V. 33. № 11. P. 12240–12252.
<https://doi.org/10.1096/fj.201900100R>
84. Mittal A., Sharma R., Prasad R. et al. Role of cardiac TBX20 in dilated cardiomyopathy // *Mol. Cell. Biochem.* 2016. V. 414. № 1–2. P. 129–136.
<https://doi.org/10.1007/s11010-016-2666-5>
85. Kmietczyk V., Riechert E., Kalinski L. et al. m6A-mRNA methylation regulates cardiac gene expression and cellular growth // *Life Sci. Alliance*. 2019. V. 2. № 2. P. e201800233.
<https://doi.org/10.26508/lsa.201800233>
86. Moore J.B. 4th, Zhao J., Keith M.C. et al. The epigenetic regulator HDAC1 modulates transcription of a core cardiogenic program in human cardiac mesenchymal stromal cells through a p53-dependent mechanism // *Stem Cells*. 2016. V. 34. № 12. P. 2916–2929.
<https://doi.org/10.1002/stem.2471>
87. Williams A.M., He W., Li Y. et al. Histone deacetylase inhibition attenuates cardiomyocyte hypoxia-reoxygenation injury // *Curr. Mol. Med.* 2018. V. 18. № 10. P. 711–718.
<https://doi.org/10.2174/1566524019666190208102729>
88. Jiang D.S., Yi X., Li R. et al. The histone methyltransferase mixed lineage leukemia (MLL) 3 may play a potential role on clinical dilated cardiomyopathy // *Mol. Med.* 2017. V. 23. P. 196–203.
<https://doi.org/10.2119/molmed.2017.00012>
89. Watson C.J., Horgan S., Neary R. et al. Epigenetic therapy for the treatment of hypertension-induced cardiac hypertrophy and fibrosis // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016. V. 21. № 1. P. 127–137.
<https://doi.org/10.1177/1074248415591698>
90. Pepin M.E., Drakos S., Ha C.M. et al. DNA methylation reprograms cardiac metabolic gene expression in end-stage human heart failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019. V. 317. № 4. P. H674–H684.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00016.2019>

91. *Horvath S.* DNA methylation age of human tissues and cell types // *Genome Biol.* 2013. V. 14. № 10. P. R115. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>
92. *Кучер А.Н., Назаренко М.С., Марков А.В. и др.* Вариативность профилей метилирования CpG-сайтов генов микроРНК в лейкоцитах и тканях сосудов при атеросклерозе у человека // *Биохимия.* 2017. Т. 82. Вып. 6. С. 923–933.
93. *Forini F., Kusmic C., Nicolini G. et al.* Triiodothyronine prevents cardiac ischemia/reperfusion mitochondrial impairment and cell loss by regulating miR30a/p53 axis // *Endocrinology.* 2014. V. 155. № 11. P. 4581–4590. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1106>
94. *Mathiyalagan P., Okabe J., Chang L. et al.* The primary microRNA-208b interacts with Polycomb-group protein, Ezh2, to regulate gene expression in the heart // *Nucl. Acids Res.* 2014. V. 42. № 2. P. 790–803. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt896>
95. *Harikrishnan K.N., Okabe J., Mathiyalagan P., Khan A.W. et al.* Sex-based mhrt methylation chromatinizes MeCP2 in the heart // *iScience.* 2019. V. 17. P. 288–301. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.06.031>
96. *Dal-Pra S., Hodgkinson C.P., Mirotsoy M. et al.* Demethylation of H3K27 is essential for the induction of direct cardiac reprogramming by miR combo // *Circ. Res.* 2017. V. 120. № 9. P. 1403–1413. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308741>

Epigenetics of Cardiomyopathy: Histone Modifications and DNA Methylation

A. N. Kucher^a and M. S. Nazarenko^{a, *}

^a*Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia*

^{*}*e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru*

Cardiomyopathy is clinically and genetically heterogeneous group of pathologies of myocardium that are being actively studied by researchers. It is now generally accepted that, along with genetic factors, epigenetic mechanisms can be significant in both risk for cardiomyopathy and different clinical manifestations of the disease. This article provides an overview of scientific publications devoted to the study of histone modifications and chromatin remodeling, as well as DNA methylation changes in different types of cardiomyopathy. Most of the reports focused on epigenome profiling of myocardium of patients with dilated cardiomyopathy. The development of cardiomyopathy (dilated, hypertrophic, ischemic, arrhythmogenic, and restrictive) is associated with epigenetic changes of myocardium and this leads to gene expression alteration and metabolic pathways imbalance with pathogenetic significance for heart diseases. The genes of cardiomyopathies (*LMNA*, *TNNI3*, *ANKRD1*, *SLC25A4*, *EYA4*, *GATAD1*, *PRDM16*, and *DMD*) are also involved in epigenetic changes of myocardium. Epigenetic modifications, and enzymes that regulate epigenetic processes, are promising for the identification of new molecular markers and metabolic pathways significant for cardiomyopathies, as well as for the development of diagnostic panels and new drugs. At the same time, the high clinical and etiological heterogeneity of cardiomyopathies, a large number of diverse and interrelated epigenetic processes that occur both under physiological conditions and during the pathogenesis of the disease indicate the need to expand epigenetic studies in various forms of cardiomyopathies, including epigenome, transcriptome, and epitranscriptome levels using omics analysis of single cells of myocardium in humans and model animals, as well as in cell lines in disease modeling.

Keywords: cardiomyopathy, histone modifications, DNA methylation, chromatin remodeling.