



Айтбаев К.А.¹, *Муркамилов И.Т.^{2,3}, Муркамилова Ж.А.³, Фомин В.В.⁴,
Кудайбергенова И.О.², Юсупова Т.Ф.⁵, Юсупов Ф.А.⁵

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВА: НОВЫЙ РУБЕЖ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, ул. Тоголок Молдо, дом 3, г. Бишкек 720040, Кыргызстан;

²Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, ул. И. Ахунбаева, 92, Бишкек 720020, Кыргызстан;

³ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет им. Б.Н. Ельцина, ул. Киевская, 44, г. Бишкек 720000, Кыргызстан;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119048, Российская Федерация;

⁵Ошский государственный университет, ул. Ленина, 331, г. Ош 723500, Кыргызстан

***Ответственный автор:** Илхом Торобекович Муркамилов, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ул. И. Ахунбаева, 92, Бишкек 720020, Кыргызстан; КГМА им. И.К. Ахунбаева; КРСУ им. Б.Н. Ельцина, ул. Киевская, 44, г. Бишкек 720000, Кыргызстан, e-mail: murkamilov.i@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8513-9279

Кубаныч Авеннович Айтбаев, д.м.н., профессор, заведующий отделением патологической физиологии, НИИ молекулярной биологии и медицины, ORCID: 0000-0003-4973-039X

Жамила Абдилалимовна Муркамилова, аспирант, КРСУ им. Б.Н. Ельцина, ORCID: 0000-0002-7653-0433

Виктор Викторович Фомин, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Проректор по научно-исследовательской и клинической работе, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0002-2682-4417

Индира Орозобаевна Кудайбергенова, д.м.н., профессор, ректор, КГМА им. И.К. Ахунбаева, ORCID: 0000-0003-3007-8127

Турсуной Фуркатовна Юсупова, Студентка 5-го курса, медицинский факультет, ОшГУ, ORCID: 0000-0002-8502-2203

Фуркат Абдулахатович Юсупов, д.м.н., профессор, зав каф. неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ОшГУ, ORCID: 0000-0003-0632-6653

РЕЗЮМЕ

Раскрытие секретов гибкости генома не только способствовало развитию исследований в этой области, но также послужило толчком к разработке новых методов лечения болезней человека. Лучшее понимание биологии хроматина (комплексы ДНК/гистоны) и некодирующих РНК (нкРНК) позволило разработать эпигенетические (эпи) препараты, способные модулировать программы транскрипции, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это особенно относится к сердечной недостаточности, где было показано, что эпигенетические механизмы лежат в основе развития некоторых патологических процессов, таких как гипертрофия левого желудочка, фиброз, апоптоз кардиомиоцитов и дисфункция микрососудов. Ориентация на эпигенетические сигналы может представлять собой многообещающий подход, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), где прогноз остается неблагоприятным, а эффективных методов лечения пока не существует. В этих условиях эпигенетика

может использоваться для разработки индивидуальных терапевтических подходов, что прокладывает путь к персонализированной медицине. Несмотря на то, что благоприятные эффекты эпи-препаратов привлекают всё большее внимание, количество эпигенетических соединений, используемых в клинической практике, остается низким, что свидетельствует о необходимости разработки более селективных эпи-препаратов. В настоящем обзоре мы приводим перечень новых перспективных эпи-препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, с акцентом, главным образом, на СНсФВ. Терапевтический эффект этих препаратов обусловлен воздействием как минимум на один из трёх основных эпигенетических механизмов: метилирование ДНК, модификация гистонов и некодирующие РНК.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, эпи-терапия, персонализированная медицина.

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, её тема,

предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

✉ MURKAMILOV.I@MAIL.RU

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. Эпигенетические лекарства: новый рубеж в лечении сердечной недостаточности. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):76-82. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-76-82>

Рукопись получена: 21.05.2023 | Рецензия получена: 08.06.2023 | Принята к публикации: 01.08.2023

© Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Kubanych A. Aitbaev¹, *Ilkhom T. Murkamilov^{2,3}, Zhamila A. Murkamilova³, Viktor V. Fomin⁴,
Indira O. Kudaibergenova², Tursunoy F. Yusupova⁵, Furkat A. Yusupov⁵

EPIGENETIC DRUGS: A NEW FRONTIER IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE

¹SCIENTIFIC AND RESEARCH INSTITUTE OF MOLECULAR BIOLOGY AND MEDICINE, 3 TOGOLOK MOLDO STREET, BISHKEK 720040, KYRGYZSTAN;

²I.K. AKHUNBAEV KYRGYZ STATE MEDICAL ACADEMY, 92 AKHUNBAEV STREET, BISHKEK 720020, KYRGYZSTAN;

³KYRGYZ RUSSIAN SLAVIC UNIVERSITY, 44 KYIV STREET, BISHKEK 720000, KYRGYZSTAN;

⁴I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY (SECHENOV UNIVERSITY), 8 TRUBETSKAYA STREET, BUILDING 2, MOSCOW 119048, RUSSIAN FEDERATION;

⁵OSH STATE UNIVERSITY, 331 LENIN STREET, OSH CITY 723500, KYRGYZSTAN.

*Corresponding author: Ilkhom T. Murkamilov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, the Department of Faculty Therapy, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 92 Akhunbaev Street, Bishkek 720020, Kyrgyzstan; Kyrgyz Russian Slavic University, 44 Kyiv Street, Bishkek 720000, Kyrgyzstan, e-mail: murkamilov.i@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8513-9279

Kubanych A. Aitbaev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of pathological physiology, Research Institute of Molecular Biology and Medicine, ORCID: 0000-0003-4973-039X

Zhamila A. Murkamilova, graduate student, Kyrgyz Russian Slavic University, ORCID: 0000-0002-7653-0433

Viktor V. Fomin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Vice-Rector for Research and Clinical Work, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ORCID: 0000-0002-2682-4417

Indira O. Kudaibergenova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Rector, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, ORCID: 0000-0003-3007-8127

Tursunoy F. Yusupova, 5th year student, Faculty of Medicine, Osh State University, ORCID: 0000-0002-8502-2203

Furkat A. Yusupov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Osh State University, ORCID: 0000-0003-0632-6653

SUMMARY

Uncovering the secrets of genome flexibility not only contributed to the development of research in this area, but also served as an impetus for the development of new treatments for human diseases. A better understanding of the biology of chromatin (DNA/histone complexes) and non-coding RNAs (ncRNAs) has enabled the development of epigenetic (epi) preparations capable of modulating transcriptional programs associated with cardiovascular disease. This is especially true in heart failure, where epigenetic mechanisms have been shown to underlie the development of several pathological processes such as left ventricular hypertrophy, fibrosis, cardiomyocyte apoptosis, and microvascular dysfunction. Targeting epigenetic signals may represent a promising approach, especially in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), where the prognosis remains poor

and effective treatments are not yet available. Under these conditions, epigenetics can be used to develop individualized therapeutic approaches, paving the way for personalized medicine. Although the beneficial effects of epi-drugs are gaining more attention, the number of epigenetic compounds used in clinical practice remains low, suggesting the need to develop more selective epi-drugs. In this review, we present a list of new promising epi-drugs for the treatment of cardiovascular diseases, with a focus mainly on HFpEF. The therapeutic effect of these drugs is due to the impact on at least one of the three main epigenetic mechanisms: DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA.

Key words: heart failure, epi-therapy, personalized medicine.

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

Sources of funding. The authors declare no funding for this study. All the

authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

✉ MURKAMILOV.I@MAIL.RU

For citation: Kubanych A. Aitbaev, Ilkhom T. Murkamilov, Zhamila A. Murkamilova, Viktor V. Fomin, Indira O. Kudaibergenova, Tursunoy F. Yusupova, Furkat A. Yusupov. Epigenetic drugs: a new frontier in the treatment of heart failure. Eurasian heart journal. 2023;(4):76-82 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-76-82>

Received: 21.05.2023 | **Revision Received:** 08.06.2023 | **Accepted:** 01.08.2023

© Kubanych A. Aitbaev, Ilkhom T. Murkamilov, Zhamila A. Murkamilova, Viktor V. Fomin, Indira O. Kudaibergenova, Tursunoy F. Yusupova, Furkat A. Yusupov, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Эпигенетика является сравнительно новой областью исследований, которая развивается семимильными шагами. Повышенный интерес к эпигенетике обусловлен тем, что она углубляет наше понимание механизмов развития болезней, особенно тех, которые обусловлены наследуемыми изменениями в паттернах экспрессии генов и не сопровождаются изменениями в последовательности ДНК [1,2]. Химические модификации, происходящие в геноме для регуляции экспрессии генов, называются эпигенетическими изменениями, которые включают: метилирование ДНК, гистоновые модификации и некодирующие РНК (нкРНК). Метилирование островков CpG на уровне ДНК является наиболее изученной эпигенетической модификацией. Метилирование происходит в промоторах генов и заключается в добавлении метильных групп к молекуле ДНК, что приводит к подавлению транскрипции гена [3]. Другие эпигенетические изменения, такие как модификации гистонов и нкРНК, также важны и заслуживают изучения, поскольку играют решающую роль в развитии заболевания, контролируя экспрессию генов [4]. Метилирование, ацетилирование, убиквитинирование, фосфорилирование и АДФ-рибозилирование считаются посттрансляционными модификациями (ПТМ), которые происходят на уровне гистонов, влияя, таким образом, на конформацию гистонов и, следовательно, на доступность хроматина [5]. Тогда как нкРНК участвуют во многих физиологических и патологических процессах, модулируя выход транскриптов из генома. Вместе с метилированием ДНК и гистоновыми ПТМ они признаны мощными регуляторами экспрессии генов и в значительной степени вовлечены в патофизиологию заболеваний человека [6–8].

Важно отметить, что получены убедительные доказательства влияния эпигенетических сигналов на фенотипические изменения путем модуляции генов, контролирующих сердечно-сосудистый гомеостаз. Примечательно, что однажды приобретенные эпигенетические изменения демонстрируют относительную стабильность и способность сохраняться с течением времени. Но в то же время, при прекращении действия различных раздражителей, эти изменения претерпевают обратное развитие и, что наиболее важно, поддаются фармакологическому вмешательству. Возможность фармакологическими методами «стереть» пагубные эпигенетические изменения для предотвращения болезни обнадеживает и привлекает все большее внимание исследователей. Можно утверждать, что началась эра эпи-лекарств, а вместе с ней и конкуренция между исследовательскими группами и крупными фармацевтическими компаниями за разработку новых и эффективных эпи-лекарств. Новые подходы к разработке инновационных терапевтических стратегий нацелены на различные эпигенетические факторы, которые вводят, распознают или удаляют модификации на уровне ДНК/гистонов. Три семейства эпигенетических белков — считывающие, записывающие и стирающие — находятся в центре внимания в качестве мишеней для лекарств; ими удобно манипулировать, что подчеркивает важность разработки этих лекарств. Успешная разработка эпигенетических препаратов и внедрение их в клиническую практику помогут определить наилучшую политику лечения множества заболеваний, в том числе и СН [9,10].

Эпигенетические сигналы и сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой сложный и широко распространённый синдром, при котором сердце подвергается существенному структурному ремоделированию у пациентов с основными сердечно-сосудистыми

заболеваниями (ССЗ). В настоящее время СН страдают более 26 миллионов человек во всем мире и 15 миллионов — только в Европе [11]. По прогнозам [12], распространённость этого заболевания к 2030 году должна возрасти в мире до 46%. Это растущее бремя, безусловно, является результатом недостаточного понимания механизмов болезни и факторов, участвующих в ее развитии.

Между тем доказано, что эпигенетика необходима для нормального развития организма и функционирования клеток, а изменения в экспрессии генов играют доминирующую роль в управлении ремоделированием сердца и патогенезе СН. Воздействие стрессовых факторов окружающей среды и нездоровый образ жизни могут изменить эпигенетические модифицирующие ферменты и, следовательно, ландшафт хроматина [13]. Считается, что три основных фактора риска — диабет, ожирение и старение — увеличивают распространённость и смертность от СН. Примечательно, что все эти три состояния связаны с эпигенетическими модификациями [14–16], которые могут вызывать пагубные изменения эпигенетического ландшафта, увеличивая риск или непосредственно провоцируя развитие СН. В таких условиях само сердце подвергается функциональному и структурному ремоделированию, которое включает в себя значительное перепрограммирование транскрипции [17]. На этом фоне понимание механизмов, управляющих экспрессией генов, имеет первостепенное значение.

Многие факторы транскрипции меняются только в своей активности, но не в количестве, что указывает на ключевую роль посттрансляционных событий [18,19]. Следовательно, как прямые модификации факторов транскрипции, так и модификации хроматина для изменения доступности генов играют роль во влиянии на активность ферментов и перепрограммирование транскрипции. Большое значение имеет и регуляция стабильности и трансляции транскриптов с помощью микроРНК. Модификации ДНК/гистонов и нкРНК остаются молекулярными преобразователями стимулов окружающей среды для контроля экспрессии генов. Доказательства в этой области указывают на то, что эпигенетическая регуляция может быть важным биологическим механизмом, который активно участвует в фенотипах ССЗ и СН, а ее модуляция может быть многообещающим и инновационным терапевтическим инструментом для улучшения диагностики, прогноза и лечения СН [20].

Новые перспективные эпигенетические препараты с потенциальным применением при сердечной недостаточности

Гибкость эпигенома привела к разработке и использованию множества эпигенетических соединений, большинство из которых уже одобрены FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) для лечения различных заболеваний. Эти препараты вызывают эпигенетические изменения, воздействуя, как минимум, на один из трех основных эпигенетических механизмов: метилирование ДНК, модификацию гистонов и нкРНК. Первая документация по эпи-лекарствам связана с ингибиторами ДНК-метилтрансферазы, 5-азациитидином и 5-аза-2'-дезоксцитидином. Оба эти соединения имеют большое структурное сходство с цитидином. Кроме того, сходные по структуре соединения рассматривались как антиметаболиты, способные нарушать нормальную функцию природных аналогов [21]. Позже были обнаружены ингибиторы HDAC (Histone deacetylase inhibitors, HDACi), такие как ромидепсин и гидроксамовая кислота, и вместе с ними сейчас разрабатывается и тестируется множество новых эпигенетических соединений

благодаря активным исследованиям в этой области [22].

Ниже мы сосредоточимся на обсуждении новых «классических препаратов» прямого эпигенетического действия, оказывающих терапевтический эффект на сердечно-сосудистые заболевания, с акцентом преимущественно на СНсФВ, не затрагивая при этом группу так называемых «перепрофилированных препаратов» с потенциальным непрямым (неклассическим) эпигенетически ориентированным действием, посредством которого они могут оказывать кардиозащитные функции [например, гидралазин, метформин, статины и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i)] или нутрицевтические соединения [например, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)].

Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMTi, DNA methyltransferase inhibitors).

Опосредованное DNMT метилирование ДНК является важным механизмом, лежащим в основе сердечно-сосудистых заболеваний, и одним из наиболее изученных эпигенетических процессов в развитии СН. Как было показано, истощение метилтрансферазы DNMT3A в кардиомиоцитах человека влияет на их морфологию, функцию и метаболизм [23] и приводит, в конечном итоге, к гипертрофии [24]. За последние годы мы познакомились с двумя основными представителями этого класса: азацитидином и децитабином. Оба препарата получили одобрение FDA под названиями Vidaza и Dacogen, соответственно [25]. Из-за способности ингибировать DNMT их можно использовать в качестве химических инструментов для индукции гипометилирования генома. Соответствующим примером является гипометилирование генов, участвующих в сосудистом гомеостазе, например, гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3). Было обнаружено, что обработка эндотелиальных клеток ингибиторами DNMT восстанавливает синтез и биодоступность оксида азота с потенциальными благоприятными эффектами на микро- и макрососудистую эндотелиальную функцию *in vivo* [26]. Терапия микрососудистой дисфункции с помощью эпилепсипрепаратов может иметь значение в условиях СН, учитывая ключевую роль эндотелиальной функции в ее патогенезе, особенно при СНсФВ [27,28]. Аналогично, недавно было обнаружено, что сосудорасширяющее средство гидралазин действует через эпигенетический механизм (ингибирование DNMT1). Этот препарат может модулировать гомеостаз кальция в кардиомиоцитах, уменьшая метилирование промотора SERCA2a, одновременно повышая экспрессию и активность гена SERCA2a [29].

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDACi, histone deacetylase inhibitors).

В соответствии с химической структурой, HDACi делятся на четыре основных класса (I-IV) [30]. Модификации хроматина с помощью HDAC могут активировать или заглушать специфические гены, однако при многих заболеваниях, включая сердечно-сосудистые, регуляция активности этих ферментов нарушена [31]. Понимание потенциала этого класса препаратов в отношении сердечно-сосудистых заболеваний впервые было получено в результате экспериментальных исследований на мышах, где ингибирование HDAC помогало предотвратить гипертрофию сердца, вызванную перегрузкой давлением [32]. Более того, в экспериментальных моделях ишемически реперфузионного повреждения миокарда было показано, что HDACi уменьшают размер инфаркта на 50%, а также предотвращают патологическое ремоделирование ЛЖ, ограничивая степень гибели клеток при реперфузии, когда восстанавливается ау-

тофагический поток [33,34]. Другие исследования показали связь этого класса с модуляцией генов, участвующих в сердечном фиброзе, гипертрофии, митохондриальном биогенезе и воспалении – ключевых признаках сердечной недостаточности [35–36]. Некоторые HDACi продемонстрировали благотворное влияние на сердечно-сосудистую систему. Так, первыми одобренными препаратами, влияющими на эпигенетическую посттрансляционную модификацию гистонов, явились вориностат и ромидепсин [23]. Вориностат, HDACi, представляет собой гидроксамовую кислоту, которая сначала использовалась в терапии рака и лишь позже начала привлекать внимание в области сердечно-сосудистых заболеваний [37,37]. Ромидепсин является более специфичным HDACi класса I, в то время как большинство других соединений этого класса считаются пан-HDACi, поскольку ингибируют HDACs класса I, II и IV [39]. СНсФВ характеризуется диастолической дисфункцией левого желудочка и повышением давления наполнения. Гивиностат, HDACi, улучшал работу сердца в двух разных экспериментальных моделях диастолической дисфункции [40,41]. Одним из первых соединений, описанных как HDACi, является масляная кислота. Это соединение привлекло повышенное внимание, когда два одобренных препарата, а именно вальпроевая кислота и фенилмасляная кислота, уже были идентифицированы как HDACi и использовались для лечения эпилепсии и нарушений цикла мочевины [42–44]. Было показано, что масляная кислота ингибирует кардиальную экспрессию прогипертрофических и провоспалительных генов, тогда как вальпроевая кислота защищает от индуцированного инфарктом миокарда ремоделирования ЛЖ посредством эпигенетической модуляции пути Foxm1 [45,46].

Ингибиторы гистонметилтрансферазы (HMTi, histone methyltransferase inhibitors).

HMTs — это ферменты, которые посттрансляционно добавляют от одной до трех метильных групп к остаткам лизина в белках. На сегодняшний день нам известны несколько ингибиторов, которые прошли клинические испытания для лечения некоторых клинических состояний, а именно, ингибитор DOT1L для лечения лейкемии, таземетостат для B-клеточной лимфомы или EPZ015938 – для лечения рака [47,48]. Среди различных HMTi только таншинон IIA (один из основных активных ингредиентов Danshen) продемонстрировал прямое участие в сердечно-сосудистых заболеваниях. Было показано, что это нутрицевтическое соединение снижает триметилирование H3K9 посредством ингибирования метилтрансферазы JMJD2A. Эти изменения хроматина были связаны с эпигенетическим молчанием прогипертрофических генов и предотвращением неадекватного ремоделирования сердца в экспериментальных исследованиях. Кроме того, таншинон IIA повышал экспрессию Nrf2, индуцируя гипометилирование промотора Nrf2 и ингибируя активность HDAC [49].

BET-ингибиторы (BETi, BET-inhibitors). Бромодомены представляют собой белки размером около 110 аминокислотных остатков с потенциальной ролью в регуляции транскрипции. Семейство белков BET (в составе BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT) включает эпигенетические считывающие белки, которые связывают специфические ацетилированные остатки лизина на хвостах гистонов, что облегчает сборку транскрипционных комплексов. Ингибирование BET, включая использование специфических химических ингибиторов BET, таких как JQ-1, оказывало *in vivo* множество эффектов на сердечно-сосудистую систему, в том числе предотвращало развитие гиперплазии интимы, легочной артериальной гипертензии и гипертро-

фии левого желудочка сердца. Исследования, проведенные за последние 5 лет, показали, что эти белки-считыватели вовлечены во множество биологических путей и могут служить в качестве мишеней при разработке эпи-лекарств [50]. На клиническом уровне потенциальное противовоспалительное действие этих препаратов широко изучалось в контексте клинической онкологии [51–53]. Однако недавние данные свидетельствуют о том, что BETi могут быть полезными и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Апабеталон (APA, также известный как RVX-208) — одобренная FDA небольшая молекула, нацеленная на белки BET (а именно BRD4). Недавно было показано, что APA влияет на такие важнейшие признаки атеросклеротического процесса, как дислипидемия, окислительный стресс и сосудистое воспаление. Лечение им больных с дислипидемией привело к увеличению уровня апо-липопротеина А-I на 6,7%, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) на 6,5% и снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка на 21,1%. Улучшение профиля липидов было связано с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших APA, чем у пациентов, получавших плацебо [54]. В исследованиях фазы II APA снижал относительный риск серьезных неблагоприятных сердечных событий (MACE) у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием на 44% и у пациентов с СД на 57%. Недавнее исследование III фазы BETonMACE, предназначенное для изучения влияния APA на сердечно-сосудистые исходы у 2425 пациентов с СД после острого коронарного синдрома, хотя не достигло первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, несмертельный инфаркт миокарда или инсульт), но, тем не менее, показало благоприятную тенденцию, указывающую на то, что АПА может быть многообещающим вариантом лечения ССЗ. Интересно, что АПА был связан со сниженным риском первой (29 против 48, $P = 0,03$) или первой и повторной госпитализации по поводу застойной СН (35 против 70) [55]. Несомненно, необходимы более крупные клинические испытания для лучшего изучения безопасности и эффективности апабеталона для лечения ССЗ и его потенциального использования в условиях СНФВ и СНсФВ [56].

нкРНК-терапия. Терапевтические подходы, нацеленные на нкРНК (миметики или антагомиРы), представляют собой новый рубеж в лечении СН. Имеются данные о полезной роли антагомира miP-21 и миметика miP-29, получивших названия, соответственно, RG-012 и MRG-201. Последний представляет собой синтетический имитатор микроРНК, одобренный FDA и известный как ремларсен. Согласно первым клиническим данным доклинических исследований, ремларсен обладает антифибротическим действием на роговицу [57]. Совсем недавно исследование показало антифибротический эффект этого miP-миметика в фибробластах легких и срезах легких с точным разрезом. Ремларсен оказался эффективным за счет снижения экспрессии генов COL1A1 и ACTA2 и снижения выработки коллагена. Кроме того, его антифиброзная активность проверяется в фазе I клинических испытаний [58]. Это синтетическое соединение может представлять интерес при осложнениях, связанных с фиброзом, таких как фиброз миокарда у пациентов с СН [59]. С другой стороны, миметики miR-92 могут помочь в модификации транскрипционных сетей, регулирующих ангиогенные ответы, ремоделирование внеклеточного матрикса, кардиальный фиброз, гипертрофию и рост миоцитов. Кроме того, MRG-110, антагонист miR-92a, в настоящее время изучается в рамках II фазы клинических испытаний у пациентов с ишемической кардиомиопатией и СН [60]. Ранее исследова-

ние фазы 1b (NCT04045405) сообщило об удивительных данных о новом антагомире miR-132. Известно, что активация miR-132 приводит к неблагоприятному ремоделированию и патологической гипертрофии, тогда как ингибирование этой miRNA с помощью CDR132L, синтетического олигонуклеотидного ингибитора, оказалось эффективным и безопасным у пациентов с ишемической СН [60].

Модуляция длинных некодирующих РНК (днРНК) также является многообещающей стратегией предотвращения ремоделирования сердца и СН. Так, всё больше данных указывает на заметную роль днРНК в сердечно-сосудистой дисфункции. Например, такие днРНК как MALAT1, STEEL, MANTIS и MEG3, регулируют функционирование эндотелия, участвуя в клеточной пролиферации, миграции, апоптозе и ангиогенезе [61–64]. Другие днРНК, такие как SMILR, MYOSLID и SENCER, регулируют фенотипы, пролиферацию, миграцию и апоптоз гладкомышечных клеток сосудов [65, 66]. Многие другие днРНК служат биомаркерами при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дисфункция ЛЖ, гипертрофия сердца и дисфункция миокарда [67].

Новой обратимой посттрансляционной модификацией, происходящей в различных молекулах РНК, таких как мРНК, микроРНК, днРНК, тРНК и т. д., является метилирование РНК. Установлено, что этот тип модификации способствует функциональной характеристике различных сердечно-сосудистых заболеваний. Оказалось, что метилирование m6A РНК является важным не только для нормальной функции сердца, но и тесно связано с развитием СН. Так, было показано, что изменения в экспрессии генов при СН сопровождаются повышением уровня метилирования m6A РНК [68,69]. Эти новые данные свидетельствуют о том, что модуляция эпигенетических процессов, таких как метилирование m6A, может быть интересной мишенью для терапевтических вмешательств у пациентов с СНсФВ и может заложить основу для персонализированных подходов в этих условиях.

Связь между днРНК и сердечно-сосудистыми заболеваниями требует дальнейшего изучения. Открытие методов манипулирования их активностью может помочь улучшить терапевтические стратегии при дисфункции сердца и замедлить патологическое прогрессирование СН. Помимо своей роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, днРНК могут также выступать в качестве причинных биомаркеров и помочь различать различные состояния, тем самым улучшая дифференциальную диагностику. Комбинация классических биомаркеров с сигнатурами днРНК действительно становится новым и многообещающим инструментом для стратификации риска развития ССЗ и СН [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя эпигенетические модификации, приобретенные в течение жизни, могут передаваться потомству, тем не менее, эти изменения обратимы и поддаются фармакологическому вмешательству. Недавние данные свидетельствуют о том, что воздействие на эпигенетические модификации возможно и относительно безопасно. Действительно, клинические исследования, проведенные до сих пор у онкологических больных, не показали значительного влияния этих препаратов на частоту повторных злокачественных новообразований или любую другую тяжелую непредвиденную токсичность. В то же время, большинству доступных эпи-препаратов не хватает специфичности по отношению к выбранным программам транскрипции и типам клеток. Поэтому специфическое для клеток эпигенетическое редактиро-

вание с помощью эпи-препаратов является следующей задачей в фармацевтических исследованиях. Недавнее открытие новых эпигенетических соединений имеет первостепенное значение, учитывая нехватку доступных методов лечения пациентов с СН, особенно с СНсФВ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше определить наиболее селективную эпигенетическую терапию, способную избирательно модулировать программы транскрипции в определенных типах клеток (например, кардиомиоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках). В свою очередь, это прольет свет на важность и потенциальную эффективность эпигенетических препаратов при СНсФВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

- Weinhold B. Epigenetics: the science of change. *Environ Health Perspect.* 2006;114:A160–7. <https://doi.org/10.1289/ehp.114-a160>
- Rozek LS, Dolinoy DC, Sartor MA, Omenn GS. Epigenetics: relevance and implications for public health. *Annu Rev Public Health.* 2014;35:105–22. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-032013-182513>
- Maunakea AK, Nagarajan RP, Bilieny M et al. Conserved role of intragenic DNA methylation in regulating alternative promoters. *Nature.* 2010;466:253–7. <https://doi.org/10.1038/nature09165>
- Mohammed SA, Ambrosini S, Lüscher T et al. Epigenetic control of mitochondrial function in the vasculature. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:28. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00028>
- Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123:2145–56. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>
- Gao J, Shao K, Chen X et al. The involvement of post-translational modifications in cardiovascular pathologies: focus on SUMOylation, neddylation, succinylation, and prenylation. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;138:49–58. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.11.146>
- Das S, Shah R, Dimmeler S et al. Noncoding RNAs in cardiovascular disease: current knowledge, tools and technologies for investigation, and future directions: a scientific statement from the American heart association. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13:e000062. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000062>
- Zhong J, Agha G, Baccarelli AA. The role of DNA methylation in cardiovascular risk and disease. *Circ Res.* 2016;118:119–31. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.305206>
- Aggarwal R, Jha M, Shrivastava A, Jha AK. Natural compounds: role in reversal of epigenetic changes. *Biochemistry.* 2015;80:972–89. <https://doi.org/10.1134/S0006297915080027>
- Ganesan A, Arimondo PB, Rots MG et al. The timeline of epigenetic drug discovery: from reality to dreams. *Clin Epigenet.* 2019;11:174. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0776-0>
- Savarese G, Becher PM, Lund LH et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023 Jan 18;118(17):3272–3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
- Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA.* 2023 Mar 14;329(10):827–838. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.2020>
- Skinner MK. Role of epigenetics in developmental biology and transgenerational inheritance. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2011;93:51–5. <https://doi.org/10.1002/bdrc.20199>
- From AM, Leibson CL, Bursi F et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med.* 2006;119:591–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.024>
- Liu CF, Tang WHW. Epigenetics in cardiac hypertrophy and heart failure. *Basic Transl Sci.* 2019;4:976–93. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2019.05.011>
- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;30:30–41. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.165>
- Rich MW. Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M88–96. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.2.M88>
- Backs J, Olson EN. Control of cardiac growth by histone acetylation/deacetylation. *Circ Res.* 2006;98:15–24. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000197782.21444.8f>
- Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation.* 2004; 109:1580–9. doi:10.1161/01.CIR.0000120390.68287.BB
- Hill JA, Olson EN, Biology M-L. Mechanisms of disease cardiac plasticity. *N Engl J Med.* 2008;58:1370–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMr072139>
- Duygu B, de Windt LJ, da Costa Martins PA. Targeting microRNAs in heart failure. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26:99–110. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.05.008>
- Ganesan A. Multitarget drugs: an epigenetic epiphany. *ChemMedChem.* 2016;11:1227–41. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201500394>
- Madsen A, Höppner G, Krause J et al. An important role for DNMT3a-mediated DNA methylation in cardiomyocyte metabolism and contractility. *Circulation.* 2020;142:1562–78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044444>
- Stenzig J, Schneeberger Y, Löser A et al. Pharmacological inhibition of DNA methylation attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 2018;120:53–63. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.05.012>
- Gnyska A, Jastrzebski Z, Flis S. DNA methyltransferase inhibitors and their emerging role in epigenetic therapy of cancer. *Anticancer Res.* 2013;33:2989–96.
- Fraineau S, Pali CG, Allan DS, Brand M. Epigenetic regulation of endothelial-cell-mediated vascular repair. *FEBS J.* 2015;282:1605–29. <https://doi.org/10.1111/febs.13183>
- Plácido R, Heinonen IHA, Volpe M et al. Microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Front Physiol.* 2018;10:1347. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01347>
- Rajan A, Shi H, Xue B. Class I and II histone deacetylase inhibitors differentially regulate thermogenic gene expression in brown adipocytes open. *Sci Rep.* 2018;8:13072. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31560-w>
- Napoli C, Benincasa G, Donatelli F, Ambrosio G. Precision medicine in distinct heart failure phenotypes: focus on clinical epigenetics. *Am Heart J.* 2020;224:113–28. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.03.007>
- Wang Y, Miao X, Liu Y et al. Dysregulation of histone acetyltransferases and deacetylases in cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:641979. <https://doi.org/10.1155/2014/641979>
- Kong Y, Tannous P, Lu G et al. Suppression of class I and II histone deacetylases blunts pressure-overload cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2006;113:2579–88. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.625467>
- Granger A, Abdullah I, Huebner F et al. Histone deacetylase inhibition reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *FASEB J.* 2008;22:3549–60. <https://doi.org/10.1096/fj.08-108548>
- Xie M, Kong Y, Tan W et al. Histone deacetylase inhibition blunts ischemia/reperfusion injury by inducing cardiomyocyte autophagy. *Circulation.* 2014;129:1139–51. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002416>
- Kee HJ, Sohn IS, Nam KI et al. Inhibition of histone deacetylation blocks cardiac hypertrophy induced by angiotensin II infusion and aortic banding. *Circulation.* 2006 Jan 3;113(1):51–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.559724>
- Wallner M, Eaton DM, Berretta RM et al. HDAC inhibition improves cardiopulmonary function in a feline model of diastolic dysfunction. *Sci Transl Med.* 2020;12:eaay7205. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay7205>
- Testai L, Sestito S, Martelli A et al. Synthesis and pharmacological characterization of mitochondrial KATP channel openers with enhanced mitochondriotropic effects. *Bioorgan Chem.* 2021;107:104572. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104572>
- Kelly WK, Marks P, Richon VM. CCR 20th anniversary commentary: vorinostat—gateway to epigenetic therapy. *Clin Cancer Res.* 2015;21:2198–200. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2556>
- Ho TCS, Chan AHY, Ganesan A. Thirty years of HDAC inhibitors: 2020 insight and hindsight. *J Med Chem Am Chem Soc.* 2020;63:12460–84. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00830>
- Jeong MY, Lin YH, Wennersten SA et al. Histone deacetylase activity governs diastolic dysfunction through a nongenomic mechanism. *Sci Transl Med.* 2018;10:eaao0144. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao0144>
- Gillette T.G. HDAC inhibition in the heart: erasing hidden fibrosis. *Circulation.* 2021;143(19):1891–1893. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054262>
- Travers JG, Wennersten SA, Peña B, Bagchi RA, Smith HE, Hirsch RA, McKinsey TA. HDAC inhibition reverses preexisting diastolic dysfunction and blocks covert extracellular matrix remodeling. *Circulation.* 2021;143(19):1874–1890. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046462>

42. Mattson RH, Cramer JA, Williamson PD, Novelly RA. Valproic acid in epilepsy: clinical and pharmacological effects. *Ann Neurol*. 1978;3:20–5. <https://doi.org/10.1002/ana.410030105>
43. Mokhtarani M, Diaz GA, Rhead W et al. Urinary phenylacetylglutamine as dosing biomarker for patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2012;107:308–14. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.08.006>
44. Tian S, Lei I, Gao W et al. HDAC inhibitor valproic acid protects heart function through Foxm1 pathway after acute myocardial infarction. *EBioMedicine*. 2019;39:83–94. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.003>
45. Subramanian U, Kumar P, Mani I et al. Retinoic acid and sodium butyrate suppress the cardiac expression of hypertrophic markers and proinflammatory mediators in Npr1 gene-disrupted haplotype mice. *Physiol Genomics*. 2016;48:477–90. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00073.2015>
46. Chan-Penebre E, Kuplast KG, Majer CR et al. A selective inhibitor of PRMT5 with in vivo and in vitro potency in MCL models. *Nat Chem Biol*. 2015;11:432–7. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1810>
47. Morera L, Lübbert M, Jung M. Targeting histone methyltransferases and demethylases in clinical trials for cancer therapy. *Clin Epigenet*. 2016;8:57. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0223-4>
48. Guo Y, Su Z-Y, Kong A-NT. Current perspectives on epigenetic modifications by dietary chemopreventive and herbal phytochemicals. *Curr Pharmacol Rep*. 2015;1:245–57. <https://doi.org/10.1007/s40495-015-0023-0>
49. Andrieu G, Belkina AC, Denis GV. Clinical trials for BET inhibitors run ahead of the science. *Drug Discov Today Technol*. 2016;19:45–50. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2016.06.004>
50. Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. *Pharmacogenomics J*. 2006;6:162–5. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500361>
51. Shi J, Vakoc CR. The mechanisms behind the therapeutic activity of BET bromodomain inhibition. *Mol Cell Cell Press*. 2014;54:728–36. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.05.016>
52. Borck PC, Guo LW, Plutzky J. BET epigenetic reader proteins in cardiovascular transcriptional programs. *Circ Res*. 2020;126:1190–208. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315929>
53. Nicholls SJ, Ray KK, Johansson JO et al. Selective BET protein inhibition with apabetalone and cardiovascular events: a pooled analysis of trials in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18:109–15. <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0250-3>
54. Nicholls SJ, Schwartz GG, Buhr KA et al. Apabetalone and hospitalization for heart failure in patients following an acute coronary syndrome: a prespecified analysis of the BETonMACE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:13. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01199-x>
55. Tsujikawa LM, Fu L, Das S et al. Apabetalone (RVX-208) reduces vascular inflammation in vitro and in CVD patients by a BET-dependent epigenetic mechanism. *Clin Epigenet*. 2019;11:102. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0696-z>
56. Brandts J, Ray KK. Apabetalone—BET protein inhibition in cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Future Cardiol*. 2020;16:385–95. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0017>
57. Chioccioli M, Roy S, Rigby K et al. A lung targeted miR-29 mimic as a therapy for pulmonary fibrosis. *bioRxiv [Preprint]*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.12.22.473724>
58. van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:13027–32. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805038105>
59. Landmesser U, Poller W, Tsimikas S et al. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2020;41:3884–99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa229>
60. Gargiulo P, Marzano F, Salvatore M, et al. MicroRNAs: diagnostic, prognostic and therapeutic role in heart failure — a review. *ESC Heart Failure*. 2023;10:2:753–761. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14153>
61. Ruan W, Zhao F, Zhao S et al. Knockdown of long noncoding RNA MEG3 impairs VEGF-stimulated endothelial sprouting angiogenesis via modulating VEGFR2 expression in human umbilical vein endothelial cells. *Gene*. 2018;649:32–9. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.01.072>
62. Leisegang MS, Fork C, Josipovic I et al. Long noncoding RNA MANTIS facilitates endothelial angiogenic function. *Circulation*. 2017;136:65–79. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026991>
63. Man HSJ, Sukumar AN, Lam GC et al. Angiogenic patterning by STEEL, an endothelial-enriched long noncoding RNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115:2401–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715182115>
64. Zhang X, Tang X, Hamblin MH, Yin K-J. Long non-coding RNA malat1 regulates angiogenesis in hindlimb ischemia. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1723. <https://doi.org/10.3390/ijms19061723>
65. Simion V, Haemmig S, Feinberg MW. LncRNAs in vascular biology and disease. *Vasc Pharmacol*. 2019;114:145–56. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.01.003>
66. Miano JM, Zheng D, Bell RD et al. Identification and initial functional characterization of a human vascular cell-enriched long noncoding RNA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1249–59. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303240>
67. Vance KW, Schulte C, Thum T et al. Long non-coding RNAs: at the heart of cardiac dysfunction? *Front Physiol*. 2019;10:30. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00030>
68. Zhou W, Wang C, Chang J et al. RNA methylations in cardiovascular diseases, molecular structure, biological functions and regulatory roles in cardiovascular diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:722728. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.722728>
69. Qin Y, Li L, Luo E et al. Role of m6A RNA methylation in cardiovascular disease (review). *Int J Mol Med*. 2020;46:1958–72. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4746>
70. Zhang B, Xu Y, Cui X et al. Alteration of m6A RNA methylation in heart failure with preserved ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:647806. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.647806>
71. Cao M, Luo H, Li D et al. Research advances on circulating long noncoding RNAs as biomarkers of cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2022;353:109–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.070>