

**29 октября 2024 г. прошло заседание студенческого научного кружка по пропедевтике внутренних болезней** прошло 29 октября 2024 г.

Храмов Матвей, студент группы 1409, и Раков Кирилл, студент группы 1404, представили доклад на тему «Влияние эпигенетических факторов на развитие фибрилляции предсердий».



Актуальность данного вопроса в том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире. В Российской Федерации (РФ) ССЗ остаются ведущей причиной смертности населения на протяжении многих десятилетий. По данным 2022 г. почти половина всех смертей в стране 44% произошла по причине ССЗ. Частота распространенности фибрилляции предсердий (ФП) по подсчетам составляет 1% у больных до 60 лет, 6% у больных старше 60 лет и около 15 % у больных старше 85 лет. Распространенность ФП также растет в связи с увеличением продолжительности жизни населения и распространением образа жизни, насыщенного факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Таким образом, к 2050 г. прогнозируется рост распространенности ФП в 2–3 раза.

Фибрилляция предсердий или мерцательная аритмия – это нарушение ритма сердца, при котором на протяжении всего сердечного цикла наблюдается частое (от 350 до 700 в минуту) беспорядочное, хаотичное возбуждение и сокращение отдельных групп мышечных волокон предсердий, каждая из которых фактически является своеобразным эктопическим очагом импульсации. Эпигенетические факторы играют важную роль в процессе развития фибрилляции предсердий наряду с генетическими факторами.

Эпигенетика — это раздел генетики, который изучает наследуемые изменения активности генов во время развития организма или деления клеток.

При ФП изменения в метилировании ДНК были исследованы с помощью геномного профилирования цельной крови. Было обнаружено, что дифференциальное метилирование 2 сайтов CpG в значительной степени связано с распространенной ФП, а 5 других CpG были связаны с возникающей ФП. Поскольку эти участки были идентифицированы в крови, не ясно, имеют ли они прямое отношение к структуре или функции предсердий. В ходе дальнейшего исследования левого предсердия (ЛП) пациентов с постоянной ФП было идентифицировано 417 дифференциально метилированных CpG, которые в основном локализованы в геномном теле и межгенных областях за пределами CpG-островков. Было обнаружено, что биологическая функция этих дифференциально метилированных генов связана с воспалением, транспортом натрия и калия, фиброзом и липидным обменом.

Принято считать, что гипометилирование при заболеваниях встречается чаще, чем гиперметилирование. Однако в контексте ФП глобальные уровни метилирования ДНК значительно повышены у пациентов с ФП, что имеет положительную корреляцию с возрастом. Кроме того, было продемонстрировано, что метилирование ДНК играет важную роль в поддержании фиброза сердца, где ДНК-метилтрансферазы 3А (DNMT3A), вероятно, играют существенную роль в члене семейства ассоциативных доменов Ras 1A (RASSF1A), опосредованном активирующей регуляцией ERK1/2. Лаборатория Emelia идентифицировала два сайта CpG, достоверно связанных с распространенной ФП, и пять сайтов CpG, ассоциированных с возникающей ФП, и четырнадцать ранее зарегистрированных в масштабах всего генома значимых SNP, связанных с ФП, каждый из которых был связан по крайней мере с одним сайтом CpG; наиболее значимой ассоциацией является rs6490029 в локусе CUX2 и cg10833066.

Несколько микроРНК были идентифицированы как потенциальные участники регуляции фиброзного ремоделирования, происходящего во время ФП. микроРНК-21 подавляет антагонист 1 передачи сигналов sprouty RTK (SPRY1), негативный регулятор пути внеклеточной регулируемой сигналом киназы (ERK). При ФП активируется путь ERK, который опосредованно способствует фиброзу через miR-21-индуцированное подавление SPRY1. Кроме того, miR-21 также способствует развитию фиброза сердца через преобразователь сигнала фактора транскрипции и активатор сигнального пути транскрипции 3 (STAT3), снижая экспрессию молекулы клеточной адгезии 1 (CADM1). Наконец, в то же время, когда повышается регуляция miR-21, уровни экспрессии домена WW, содержащего убиквитин протеинлигазу 1 E3 (WWP1), снижаются, способствуя активации сигнального пути TGF- $\beta$ 1/Smad2, который поддерживает пролиферацию фибробластов сердца у пациентов с ФП. С другой стороны, сверхэкспрессия miR-23b и miR-27b усиливает повышающую регуляцию генов, связанных с фиброзом, путем нацеливания на рецептор 3

трансформирующего фактора роста бета (TGFB $\beta$ 3) и заднюю активацию передачи сигналов SMAD3.

Эффективность микроРНК в выявлении ряда сердечно-сосудистых заболеваний, включая острый инфаркт миокарда, сердечную недостаточность и инсульт, получила широкое признание, так же, как и факт того, что метилирование ДНК играет важную роль в поддержании фиброза сердца.

Своим докладом студенты доказали важность эпигенетических факторов и в процессе развития фибрилляции предсердий наряду с генетическими факторами. Их изучение имеет важное значение для выявления биологических маркеров развития данного заболевания, тем самым поднимая вопрос о ранней профилактике и мишеней для его фармакотерапии.