

## МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК ПРИ АНЕВРИЗМЕ АОРТЫ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

© 2024 г. А. Н. Кучер<sup>1</sup>, С. А. Шипулина<sup>1</sup>, И. А. Гончарова<sup>1</sup>, М. С. Назаренко<sup>1</sup>, \*

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

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

Поступила в редакцию 30.11.2023 г.

После доработки 28.12.2023 г.

Принята к публикации 25.01.2023 г.

Аневризма аорты (АА) — жизнеугрожающее патологическое состояние, осложнение которого в виде разрыва аорты в отсутствие экстренного хирургического вмешательства приводит к летальному исходу. В развитие АА вносят вклад генетические (чаще при торакальной АА — ТАА) и средовые (при ТАА и абдоминальной АА — ААА) факторы. В настоящем обзоре обобщены данные научных публикаций, посвященных изучению метилирования ДНК при воздействии факторов риска АА, а также в клетках различных отделов аорты (грудной, брюшной) в норме и при патологических состояниях. Изменение метилирования ДНК наблюдается в клетках аорты и/или крови при наличии факторов риска АА (артериальная гипертензия, курение, возраст, наличие сопутствующих заболеваний). Исследования метилирования ДНК при ТАА и ААА немногочисленны, проводились с использованием различных подходов к формированию выборок, выбору образцов клеток и экспериментальных методов. Однако они убедительно свидетельствуют об измененном статусе метилирования ДНК генов, выбранных для исследования с использованием кандидатного подхода (при исследовании ААА), а также различных регионов генома при проведении широкогеномного анализа метилирования ДНК (преимущественно при исследовании ТАА). Гены, локализованные в дифференциально-метилованных регионах, связаны с функционированием сердечно-сосудистой системы, вовлечены в клеточные и метаболические процессы, патогенетически значимые для развития АА. В ряде случаев установлена связь уровней метилирования ДНК с клиническими параметрами при АА. Эти результаты указывают на перспективность расширения исследований метилирования ДНК при АА, в том числе и с целью выявления новых патогенетически значимых звеньев при развитии АА.

**Ключевые слова:** аневризма аорты, грудная аорта, брюшная аорта, метилирование ДНК, эпигенетика, эпигенетические модификации.

**DOI:** 10.31857/S0016675824060018 **EDN:** BYFOJE

Аневризма аорты (АА) — жизнеугрожающая патология, при которой могут поражаться различные сегменты аорты [1–3]. По локализации выделяют аневризму грудной (торакальная АА — ТАА), брюшной (абдоминальная АА — ААА) аорты и аневризму смешанного типа, когда патологический процесс затрагивает и грудной, и брюшной отделы аорты (торакалоабдоминальная АА — ТААА) [4].

Согласно данным мета-анализа популяционных исследований, во всем мире совокупная частота и распространенность ТАА составляют 5.3 на 100 000 человек в год (95% CI: 3.0; 8.3) и 0.16% (95% CI: 0.12; 0.20) соответственно [2]. По данным скрининговых исследований частота выявления ААА в разных популяциях варьирует от 3.3 до 7.7% у лиц

в возрастной когорте 64–83 года [5]. АА могут длительное время формироваться бессимптомно до разрыва аорты, при котором смертность достигает 80–90% [2, 6].

В развитие АА вносят вклад как генетические, так и средовые факторы, в том числе и факторы внутренней среды, формирующиеся при развитии патологических состояний (инфекционных заболеваний, болезней сердечно-сосудистой системы) [4, 7, 8]. Генетические причины выявляются в 20–30% случаев развития ТАА и в настоящее время молекулярно-генетическое обследование рекомендовано для формирования групп риска и оптимизации тактики ведения пациентов, а также каскадного скрининга членов их семей [4, 9].

У пациентов с ААА также выявляют патогенные варианты, характерные для ТАА [10], несмотря на то, что генетические факторы не рассматриваются в качестве основных факторов риска развития аневризмы брюшной аорты [4, 11].

В отличие от генетических факторов, которые информативны для оценки риска развития заболевания, прогноза характера его течения и определения тактики ведения пациентов в зависимости от их генетических особенностей [11], эпигенетические модификации, с одной стороны, могут являться маркерами развития патологии и/или стадии патологического процесса, а с другой, — будучи в ряде случаев обратимыми рассматриваются в качестве перспективных молекулярных маркеров для терапевтического воздействия [12–16].

То, что эпигенетические события могут быть вовлечены в патогенез АА подтверждают клинические и экспериментальные наблюдения [15, 17]. У пациентов с АА также регистрируют различные эпигенетические изменения (на уровне метилирования ДНК, модификации гистонов, ремоделирования хроматина, а также экспрессии различных регуляторных РНК), в том числе и при генетически обусловленных аортопатиях [12, 13, 18–25].

Выявление молекулярно-клеточных механизмов, включая эпигенетические события, в сложном патогенезе АА приобретает все большее значение, в том числе и с целью поиска новых фармакологических возможностей блокады ключевых путей патогенеза данного заболевания [8, 26, 27].

Метилирование ДНК — один из основных механизмов эпигенетических модификаций генома, в отношении которого на сегодняшний день собрано существенное количество информации. Тем не менее из-за немногочисленности тематических исследований, а также высокой гетерогенности выборок и различий в используемой методологии анализ результатов этих исследований является нетривиальной задачей. В связи с этим цель настоящего обзора заключалась в обобщении данных исследования метилирования ДНК при аневризме аорты различной локализации.

Поиск научных публикаций проводился в отечественной (Научная электронная библиотека — eLIBRARY.RU) и зарубежной (PubMed) электронных библиотеках. Для поиска публикаций использовали следующие слова (и их сочетания): аневризма аорты, аневризма грудной аорты, аневризма брюшной аорты, факторы риска, распространенность/эпидемиология, метилирование ДНК, эпигенетика, эпигенетические модификации (aneurysm, thoracic aortic aneurysm, abdominal aortic aneurysm, risk factors, prevalence/epidemiology, DNA methylation, epigenetics, epigenetic modifications).

## МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ

ТАА и ААА различаются по ключевым факторам риска и основным клеточным механизмам [4, 27, 28], несмотря на некоторую схожесть патологического процесса (характерны прогрессирующая дилатация стенки сосуда, чему способствуют апоптоз гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов (ГМКС) и ограниченная пролиферация, а также нарушение синтеза и деградации компонентов внеклеточного матрикса, в том числе и вследствие воспаления, разрушающе действующего на стенку сосуда) [28]. Актуальность рассмотрения факторов риска АА в связи с целью заявленного обзора обусловлена тем, что многие как внешне-средовые воздействия (курение, прием лекарственных препаратов, особенности диеты и др.), так и изменения вследствие происходящих в организме физиологических и патологических процессов (старение, воспалительный процесс, атеросклероз, физическая активность и др.) могут сопровождаться эпигенетическими модификациями, в том числе и на уровне метилирования ДНК.

Уровень метилирования ДНК изменяется в различных тканях при артериальной гипертензии, атеросклерозе (противоречивые данные о значении данной патологии в детерминации риска развития АА), сахарном диабете (рассматривается как прогностический фактор развития АА), дислипидемиях, воспалении, с возрастом, у курящих и т.д. [29–38]. Так, показано, что общий уровень метилирования ДНК снижен в клетках крови у пациентов с артериальной гипертензией, являющейся важным фактором риска развития АА, по сравнению со здоровыми индивидами [39]. Более того, однонуклеотидные варианты (SNP), ассоциированные с уровнем артериального давления, располагаются в регионах, обогащенных CpG-сайтами, в том числе рядом с генами, являющимися важными для работы гладкомышечных клеток сосудов (*IGFBP3*, *KCNK3*, *PDE3A*, *PRDM6*), и в генах, связанных с функцией почек (*ARHGAP24*, *OSR1*, *SLC22A7*, *TBX2*) [40].

Измененный статус метилирования ДНК в клетках крови и сосудов (в том числе аорты) зарегистрирован у пациентов с атеросклерозом [32, 34], причем уровень метилирования ДНК при атеросклерозе коррелирует с патогенетическими процессами [41]. Рассматривают разные механизмы, посредством которых запускается патогенез при атеросклерозе, среди которых есть значимые для развития АА, такие как воспаление, эндотелиальная дисфункция, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и др. [41]. Действительно, установлено, что модификация метилирования ДНК контролирует функцию ГМКС, регулируя экспрессию генов, участвующих в атерогенезе [42]. Среди чувствительных к статусу метилирования ДНК

функций ГМКС — переключение с сократительно-го на синтетический фенотип, дифференцировка, пролиферация и миграция, т.е. те процессы, которые выступают в качестве критических и при развитии АА [4, 27, 28, 43]. В атеросклеротически пораженных артериях по сравнению с непораженными сосудами зарегистрировано изменение уровня метилирования CpG-сайтов генов микроРНК [32], среди которых и микроРНК, вовлеченные в различные этапы атерогенеза [44].

С возрастом, который рассматривается в качестве риска развития АА, регистрируют изменения, с одной стороны, статуса метилирования ДНК [45], а с другой, — функционального состояния ГМКС [46]. Показано, что у лиц с нормальным (трехстворчатым) аортальным клапаном возраст сам по себе способен негативно влиять на гладкомышечные клетки в стенке восходящей аорты, в результате чего ГМКС с возрастом переключаются с сократительного фенотипа на дезадаптивные синтетические или стареющие состояния [46]. Такие функциональные изменения могут выступать в качестве одного из факторов, способствующих развитию АА при других неблагоприятных условиях.

Внешнесредовые факторы риска развития АА также связаны с изменением метилирования ДНК. Курение оказывает существенное влияние на уровень метилирования ДНК [44, 47, 48]. Например, регулярное курение способствует повышению метилирования ДНК клеток крови в области промоторного региона гена *NOS1AP*, причем более высокое метилирование данного региона также наблюдали у пациентов с внутримозговой аневризмой по сравнению с группой лиц с артериовенозной мальформацией сосудов (АМС) головного мозга [47]. Кроме того, гендерные различия по уровню метилирования данного гена установлены в контрольной группе (у мужчин выше, чем у женщин) и в группе пациентов с АМС головного мозга (у женщин выше, чем у мужчин) [47]. При этом мужской пол рассматривается в качестве фактора риска развития ААА [4], а мужчины и женщины различаются по частоте регистрации синхронной и метасинхронной ТАА у пациентов с ААА [2].

Обобщению результатов исследований, посвященных изучению эпигенетических модификаций, сопровождающих различные факторы риска (артериальная гипертензия, курение, возраст), этапы и метаболические пути, значимые для патогенеза АА (воспаление, гемоцистеинемия, поляризация моноцитов/макрофагов, протеолиз), посвящен ряд обзоров [18, 49, 50].

Кроме того, выявлена вовлеченность ферментов, участвующих в эпигенетических процессах (в том числе и на молекулярном уровне), в патогенетически значимые в отношении АА события [25, 51, 52].

Таким образом, связь метилирования ДНК с факторами риска развития АА, а также измененный уровень экспрессии генов, продукты которых вовлечены в процесс метилирования ДНК, указывают на потенциальную значимость данной эпигенетической модификации в развитии патологии.

## МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК ПРИ АНЕВРИЗМЕ ГРУДНОЙ И АБДОМИНАЛЬНОЙ АОРТЫ

Публикации, посвященные анализу метилирования ДНК при развитии АА, немногочисленны (табл. 1), особенно с учетом полиэтиологичности и высокой клинической гетерогенности данных аортопатий. Всего в доступной литературе обнаружено семь исследований, посвященных изучению метилирования ДНК при ТАА [33, 53–58] и восемь работ — при ААА [20, 21, 59–64].

Исследования метилирования ДНК при ТАА проводились в образцах цельной ткани аорты или в эндотелиальных и гладкомышечных клетках аорты (при проведении исследований по оценке влияния *in vitro* колебательного и ламинарного потоков на статус метилирования ДНК), в срезах правого предсердия и в одном исследовании оценивался статус метилирования внеклеточной ДНК в плазме крови (табл. 1). При ААА, напротив, преобладали исследования по оценке статуса метилирования ДНК в клетках крови, и лишь в трех сообщениях приводятся данные по уровню метилирования ДНК в тканях/клетках брюшной аорты. В целом, несмотря на меньшее число исследований, изученные выборки пациентов с ТАА оказались более гетерогенными по клиническим показателям, чем таковые с ААА. Анализируемые выборки различались по половозрастному составу, статусу курения, наличию сопутствующих патологий (включая двухстворчатый аортальный клапан), что могло сказаться на оценках метилирования ДНК, но это не всегда и не по всем параметрам принималось во внимание при описании полученных данных. Гетерогенность в критериях формирования выборки, разные подходы к выбору тканей для анализа, клеточная гетерогенность образцов тканей, а также отличия по использованным экспериментальным методам оценки уровня метилирования ДНК (от изучения отдельных генов до полногеномного анализа) и подходам к обработке данных (табл. 1), делают проблематичным прямое сопоставление результатов разных исследований. В то же время на основании анализа публикаций можно сделать некоторые заключения.

Прежде всего следует отметить, что при развитии АА вне зависимости от ее локализации происходит изменение метилирования ДНК на уровне отдельных CpG-сайтов (и не-CpG-сайтов), отдельных генов и регионов генома (табл. 1). Статус метилирования ДНК различен между образцами

**Таблица 1.** Уровень метилирования ДНК в клетках аорты и крови у пациентов с аневризмой аорты различной локализации, а также в клетках аорты у модельных животных

| Основная группа // контрольная группа                                                                                                        | Ткань / клетки                                                            | Метод         | Основные заключения                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АНЕВРИЗМА ГРУДНОЙ АОРТЫ                                                                                                                      |                                                                           |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Пациенты с ДАК-НР (ДА < 40 мм) (n = 7; 60 лет; 4 муж., 3 жен.) // пациенты с ТАК-НР (ДА < 40 мм) (n = 10; 72 года, 6 муж., 4 жен.)* {A} [56] | Образцы интима-медиа восходящей аорты                                     | Illumina 450K | Между ДАК-НР и ТАК-НР не выявлено отдельных ДМ CpG-сайтов (ДМС), но зарегистрирован 681 геномный кластер ДМС (ДМР), относящихся к 894 генам. Для 540 ДМГ различия метилирования наблюдались в пределах ± 10%, из них в ДАК-НР 154 генов были гипер-М, а 398 гипо-М                                                         |
|                                                                                                                                              | Образцы интима-медиа восходящей аорты                                     |               | Степень гипо-М выше в аорте ДАК-Р, чем в аорте ТАК-Р (в т.ч. и для транскрипционно-значимых CpG-сайтов внутри CpG-островков в пределах первых экзонов). Всего между ДАК-Р и ТАК-Р зарегистрировано 3 170 ДМР, содержащих 12 234 CpG-сайта и охватывающих 2 638 генов. В ДАК-Р метилирование 8 355 (68%) CpG-сайтов снижено |
|                                                                                                                                              | Образцы интима-медиа восходящей аорты и правой внутренней грудной артерии |               | Между ДАК-Р и ТАК-Р метилирование различалось по 39 984 CpG-сайтам; при ТАК-Р чаще регистрировали гипер-М CpG; в аорте ДАК-Р средний уровень метилирования ниже, гипо-М ДМР в ДАК-Р связаны с 3 052 генами                                                                                                                 |
| Пациенты с ДАК // пациенты с ТАК [53]                                                                                                        | Ткани аневризмы восходящей аорты                                          | Illumina 450K | ДМ установлено для 27 CpG-сайтов в 9 генах; наибольшие различия по уровню метилирования выявлены для гена <i>PTPN22</i> (гипер-М); ген <i>ASTA2</i> также был ДМ.                                                                                                                                                          |

Таблица 1 (продолжение)

| Основная группа // контрольная группа                                                                                                                                | Ткань / клетки                        | Метод                                            | Основные заключения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АНЕВРИЗМА ГРУДНОЙ АОРТЫ                                                                                                                                              |                                       |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Пациенты с РГА (тип А), без семейной отягощенности (ДА = 52/57 мм) (n = 6; 45.3 лет; 5 муж., 1 жен.) {B} // здоровые индивиды (n = 6; 42.8 лет; 6 муж.) [33]         | Образцы интима-медиа восходящей аорты | Полногеномное бисульфитное секвенирование (WGBS) | Между пациентами с РГА и здоровыми индивидами идентифицировано 51 468 ДМР (22 318 гипер-М и 29 150 тип-М в РГА, из них 3 314 (6.44%) расположены в промоторных областях (от 1 до 2 500 пн выше сайта начала транскрипции). 300 ДМР (включали 14 365 CpG со средней длиной 1 648 пн; большинство расположены в межгенных областях, медиана расстояния до ближайшего гена – 58 305 п.н.) дифференцируют группу РГА от здоровых индивидов |
| Пациенты с РГА (тип А), без семейной отягощенности (ДА = 52/57 мм) (n = 6; 41.8 лет; 5 муж., 1 жен.) {B} // здоровые индивиды (n = 4; 36.5 лет; 3 муж., 1 жен.) [33] |                                       |                                                  | 15 из 200 наиболее ДМР локализованы в кластерах Нох-генов, включая кластер <i>НОХА</i> (на хромосоме 7), кластер <i>НОХВ</i> (на хромосоме 17), кластер <i>НОХС</i> (на хромосоме 12) и кластер <i>НОХD</i>                                                                                                                                                                                                                            |
| Пациенты с РГА (тип А) без семейной отягощенности (ДА = 52/57 мм) (n = 7; 51 год; 6 муж., 1 жен.) {B} // здоровые индивиды (n = 4; 49.3 лет; 3 муж., 1 жен.) [33]    | Плазма крови                          |                                                  | 3 982 ДМР вкДНК (8.8%) перекрываются с ДМР, идентифицированными в ткани аорты (тДМР); 2 326 ДМР вкДНК (12 856 ДМ сайтов) имели тот же паттерн метилирования, что и тДМР; из них 34 ДМР общие с 300 ДМР в тДМР                                                                                                                                                                                                                          |

Таблица 1 (продолжение)

| Основная группа // контрольная группа                                                                                                                              | Ткань / клетки         | Метод         | Основные заключения                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АНЕВРИЗМА ГРУДНОЙ АОРТЫ                                                                                                                                            |                        |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Пациенты с ДАК, связанным с аневризматической дилатацией (ДА > 45 мм) (n = 5 муж.; 53.8 лет) * {БСО} // здоровые доноры органов (n = 6 муж.; 36.7 лет)* {БСО} [55] | Ткани восходящей аорты | Illumina 450K | При остром разрыве аорты изменяется метилирование ДНК в сайтах, отличных от CpG.<br>Между PGA и контрольной выборкой выявлено 706 ДМ цитозинов (ДМЦ) (396 или 56% гипер-М при РА), между ДАК и контрольной выборкой – 3 775 ДМЦ (1 979 или 52% гипер-М при ДАК); между ДАК и PGA – 12 817 ДМЦ (75% гипер-М при ДАК) |
| Пациенты с острым PGA (n = 10 муж., 52.4 лет) //; здоровые доноры органов (n = 6 муж.; 36.7 лет) [55]                                                              | АoSMC (ENCODE)         |               | Профили метилирования ДНК PGA больше отклоняются от профилей метилирования AoSMC (ENCODE), чем профили метилирования контрольной группы. Профили метилирования ДНК ДАК не отличаются значимо от метилирования ДНК AoSMC                                                                                             |
| Пациенты с острым PGA (n = 4 муж.; 49,1 лет) {B} // здоровые доноры органов (n = 4 муж.; 47,92 лет) {B} [58]                                                       | Ткани восходящей аорты | Illumina 450K | Обнаружено 589 ДМС (315 типо-М и 274 гипер-М)                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Таблица 1 (продолжение)

| Основная группа // контрольная группа                                                                                                                                                                               | Ткань / клетки                                                                          | Метод                                 | Основные заключения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АНЕВРИЗМА ГРУДНОЙ АОРТЫ                                                                                                                                                                                             |                                                                                         |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Пациенты с синдромом Бругада ( <i>n</i> = 30; 67 лет; 17 муж., 13 жен.) с разными генотипами по H558R гена <i>SCN5A</i> [54]                                                                                        | Срезы правого предсердия                                                                | Таргетное бисульфитное секвенирование | Уровень метилирования в среднем и для 13-ти из 16-ти изученных CrG в регионе промотора гена <i>SCN5A</i> ниже в срезах миокарда с вариантом H558R+, чем в срезах H558R- (0.7% vs. 1.6%)                                                                                                                                                          |
| Пациенты с ДАК и расширенной (ДА > 45 мм) аортой (ДАК-Р; <i>n</i> = 14; 61 год; 11 муж., 3 жен.) {А} // пациенты с ТАК и расширенной (ДА > 45 мм) аортой (ТАК-Р; <i>n</i> = 13; 63 года; 7 муж., 6 жен.) * {А} [56] | Первичные эндотелиальные клетки аорты (ЭКА) из большой кривизны аневризмы грудной аорты | Illumina 450K                         | При воздействии колебательного потока изменялось метилирование 4 707 генов в ЭКА ДАК-Р и 5 999 генов в ЭКА ТАК-Р                                                                                                                                                                                                                                 |
| Воздействие колебательного (двунаправленного, 12 дин/см <sup>2</sup> ) или ламинарного (12 дин/см <sup>2</sup> ) потока на эндотелиальные клетки EA.hy926 ( <i>n</i> = 9) [56]                                      | Эндотелиальные клетки человека (EA.hy926)                                               |                                       | Ламинарный и колебательный потоки по-разному влияли на метилирование ДНК в клетках EA.hy926. При колебательном потоке зарегистрировано 1 644 гипер-М и 169 гипо-М региона. Профиль ДМ ДНК в аорте ДАК-НР в большей степени схож с профилем метилирования колебательного (207, или 23% общих ДМГ), чем ламинарного (163 или 18% общих ДМГ) потока |

Таблица 1 (продолжение)

| Основная группа // контрольная группа                                                                                                                                          | Ткань / клетки      | Метод                       | Основные заключения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АНЕВРИЗМА БРЮШНОЙ АОРТЫ                                                                                                                                                        |                     |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Пациенты с AAA ( <i>n</i> = 32; 26 муж., 6 жен.; 73.13 лет) // умершие доноры органов без поражения абдоминальной аорты ( <i>n</i> = 32; 69.56 лет; 21 муж., 11 жен.) [60]     | Ткани брюшной аорты | Sequenome Mass Array        | 12 из 17 изученных CpG-сайтов в регионе CpG-островка в промоторе гена <i>SOST</i> гипер-М в образцах AAA (уровень метилирования – 79.23%) по сравнению с контрольной группой (уровень метилирования – 61.33%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Мужчины с AAA ( <i>n</i> = 24, старше 65 лет; 22 – курящие) {C} // умершие доноры органов, все – курившие ( <i>n</i> = 20; 16 муж., 4 жен., медиана возраст – 56 лет) {C} [21] | ГМК из аорты        | Бисульфитное секвенирование | AAA и контрольная выборка различались по метилированию четырех генов ( <i>ERG</i> , <i>IL6R</i> , <i>SERPINB9</i> и <i>SMYD2</i> ); не установлено различий для генов <i>DAB2IP</i> , <i>LDLR</i> , <i>LRP1</i> , <i>MMP9</i> , <i>SORT1</i> и альтернативного промотора <i>ERG</i> . В локусах, значимых для формирования развития риска AAA (по GWAS), в ГМК в регуляторных регионах установлено гипо-М в четырех CpG-сайтах гена <i>SMYD2</i> (AAA – 37.06%, контроль – 48.75% ), гипер-М – в 2 CpG гена <i>IL6R</i> (AAA – 89%, контроль – 74.85%) и 13 CpG-сайтов гена <i>ERG</i> (AAA – 23.8%, контроль – 8.67%); в гене <i>SERPINB9</i> шесть CpG-сайтов гипо-М и один CpG-сайт гипер-М. Различия по уровню метилирования между AAA и контролем связаны со статусом курения для двух CpG-сайтов гена <i>ERG</i> , с полом пациентов – для одного CpG гена <i>ERG</i> и одного CpG-сайта гена <i>SMYD2</i> |



Таблица 1 (продолжение)

| Основная группа // контрольная группа                                                                                                                        | Ткань / клетки                                     | Метод                                                     | Основные заключения                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АНЕВРИЗМА БРЮШНОЙ АОРТЫ                                                                                                                                      |                                                    |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Мужчины с AAA (n = 5; 66.4 лет) // соседние неповрежденные участки аорты тех же пациентов [62]                                                               | Интима и медиа аорты                               | Бисульфитное секвенирование                               | Процент метилированных CpG-сайтов в промоторе гена, кодирующего SM22α (TAGLN), значительно выше в образцах AAA человека и в образцах AAA мыши, индуцированной Ang II, чем в соответствующих контрольных образцах                                                            |
| Самцы мышей дикого типа, C57BL/6J и ApoE-/- с индуцированной Ang II или CaCl <sub>2</sub> AAA (n = 13) // неповрежденные участки аорты от тех же особей [62] | Образцы пораженных и неповрежденных участков аорты |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Мужчины с AAA (n = 116, 65 лет) // Мужчины без AAA (n = 230; 65 лет) [64]                                                                                    | Венозная кровь                                     | MethylFlash™ Global DNA methylation (5-mc) ELISA Easy kit | У мужчин с AAA более высокое глобальное метилирование ДНК по сравнению с мужчинами без AAA                                                                                                                                                                                  |
| Мужчины с AAA с (и без) разрывом(а) аорты (n = 43; 71.35 лет) {C} // здоровые мужчины (n = 34; 60.0 лет) {C} [63]                                            | Венозная кровь                                     | Метил-специфичная ПЦР                                     | Ген MMP2 метилирован у четырех (9.3%), TIMP2 – у одного (2.3%), ген TIMP1 – у трех (7.0%), ген MMP9 – у 40 (93.0%) пациентов с AAA. В контрольной группе ген MMP2 метилирован у двух (5.9%), гены TIMP2 и TIMP1 – у двух (по 5.9% каждый), ген MMP9 – у 31 (91.2%) индивида |

Таблица 1 (окончание)

| Основная группа // контрольная группа                                                                                                                           | Ткань / клетки                          | Метод                                             | Основные заключения                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АНЕВРИЗМА БРЮШНОЙ АОРТЫ                                                                                                                                         |                                         |                                                   |                                                                                                                                                                                                                  |
| Мужчины с AAA (43–88 лет; 11 – курящие (68.1 лет), 9 – некурящие (78.3 лет)) // мужчины без AAA (10 – курящие (55.7 лет), 11 – некурящие (67.3 лет)) [59]       | Мононуклеарные клетки крови             | Illumina 450K                                     | Для четырех генов зарегистрирован разный уровень метилирования ДНК между образцами AAA и кнтрля: при AAA метилирование снижено для <i>ADCY10P1</i> и <i>CNN2</i> , повышено для <i>KLHL35</i> и <i>SERPINB9</i>  |
| Мужчины с AAA ( <i>n</i> = 92; старше 65 лет, курившие не менее 10 лет) {C} // мужчины без AAA ( <i>n</i> = 93; медиана возраста – 68 лет; ДА < 25 мм) {C} [21] | Мононуклеарные клетки крови             | DNA methylation kit (Epigentek Group Inc.), ELISA | У лиц с большим диаметром AAA выявили гипер-М: при AAA > 55 мм глобальный уровень метилирования – 1.86%; при AAA 30–55 мм – 0.93%; в К. – 0.79%. Процент метилирования положительно коррелировал с диаметром AAA |
| Пациенты с AAA ( <i>n</i> = 101; 66.7 (42–87) лет, 84 муж., 17 жен.) // здоровые индивиды ( <i>n</i> = 102; 65.51 лет, 86 муж., 16 жен.) {B} [20]               | CD3+ Т-лимфоциты                        | DNA methylation kit (Epigentek Group Inc.), ELISA | У пациентов с AAA ДНК Т-клеток гипо-М по сравнению с контрольными образцами (1.070 vs. 1.719)                                                                                                                    |
| Пациенты с AAA ( <i>n</i> = 32; 63.9 лет; 27 муж., 5 жен.) {B} // здоровые индивиды ( <i>n</i> = 30, 60.5 лет; 26 муж., 4 жен.) [61]                            | CD4+иCD25+ регуляторные Т-клетки (Treg) | DNA methylation kit (Epigentek Group Inc.), ELISA | Уровень метилирования ДНК Treg значительно выше у пациентов с AAA, чем в контрольной выборке (0.159 vs. 0.098)                                                                                                   |

Примечание/ \* Данные были скорректированы на возраст. ДАК – двустворчатый аортальный клапан; ТАК – трехстворчатый аортальный клапан; ТАК-НР и ДАК-НР – нерасширенная аорта при трехстворчатом и двустворчатом аортальном клапане соответственно; ТАК-Р и ДАК-Р – расширенная аорта при трехстворчатом и двустворчатом аортальном клапане соответственно; РГА – расслоение грудной аорты; ААА – абдоминальная аневризма аорты; К. – контроль; ДМ, ДМГ, ДМР – дифференциально-метилированные гены, дифференциально-метилированные регионы соответственно; ДМЦ – дифференциально-метилированные цитозины; гипо-М – гипометилированные; гипер-М – гиперметилированные; вкДНК – внесклеточная ДНК; ЭКА – эндотелиальные клетки аорты; AoSMC (aortic smooth muscle cell) – гладкомышечные клетки аорты, ГМК – гладкомышечные клетки сосудов; ДА – диаметр аорты; {A} – исключены пациенты с синдромом Элерса–Данлоса, Марфана, другими заболеваниями соединительной ткани; {BCO} – без семейной отягощенности; {C} – европеоиды, пациенты с синдромами Элерса–Данлоса, Марфана, другими заболеваниями соединительной ткани; {B} – исключены пациенты с синдромом Элерса–Данлоса, Марфана, другими заболеваниями соединительной ткани; {C} – европеоиды.

тканей аорты пациентов с двухстворчатым (ДАК) и трехстворчатым (ТАК) аортальным клапаном (при нормальной и расширенной аорте), изменяется при воздействии колебательного потока и отличается у пациентов с ААА, ТАА по сравнению с контролем и при расслоении грудной аорты при сравнении как с контрольными образцами, так и с некоторыми аортопатиями (табл. 1).

Среди дифференциально метилированных генов, выявленных между образцами аорты пациентов с ДАК и ТАК (в обоих случаях с нерасширенной аортой) и между эндотелиальными клетками, подвергшимися воздействию колебательного и ламинарного потоков, большее сходство наблюдалось для неблагоприятных с точки зрения развития АА условий, а именно — для аорты пациентов с двухстворчатым аортальным клапаном и при воздействии колебательного потока [56]. Иными словами, изменения метилирования ДНК в клетках регистрируются до развития патологии аорты у пациентов с предрасполагающими анатомическими особенностями и при воздействии провоцирующих факторов (двухстворчатый клапан).

У пациентов с расширенной грудной аортой при ее расслоении изменялся характер метилирования ДНК на уровне геномных регионов: идентифицировано 51 468 дифференциально метилированных регионов генома (22 318 регионов были гиперметилированы и 29 150 — гипометилированы в ткани пораженной аорты), большинство из которых локализованы в межгенных регионах и лишь 3 314 (6,44%) — в областях промоторов генов [33].

Pan S. с соавт. [55] в клетках восходящей аорты при ее остром расслоении установлено изменение паттерна метилирования в сайтах, отличных от CpG. Так, между образцами аорты с расслоением (РА) и контрольными образцами зарегистрированы различия по метилированию 706 цитозинов (ДМЦ), из которых 56% были гиперметилированы при РА. При сравнении образцов тканей аорты от пациентов с двухстворчатым клапаном и аневризматической дилатацией (ДАК-Р) с контролем дифференциально-метилированными были 3 775 сайтов (52% были гиперметилированы при ДАК-Р), при сравнении с образцами от пациентов с РА выявлены 12 817 дифференциально-метилированных цитозинов (75% были гиперметилированы при ДАК-Р) [55]. Интересно, что среди дифференциально метилированных цитозинов, выявленных при сравнении образцов от пациентов с РА и от здоровых доноров органов, наблюдали 34-кратное обогащение не-CpG-сайтов, ассоциированных с возрастом ( $n = 122$ ,  $P < 1e-100$ , практически все гипометилированы при патологии), потеря метилирования и сверхобогащение ассоциированных с возрастом не-CpG-сайтов (но менее выраженное) зарегистрированы также при сравнении образцов ДАК-Р и контроля, но не

наблюдались между двумя группами патологий — между ДАК-Р и РА [55]. Эти данные согласуются с тем, что возраст рассматривается в качестве одного из значимых факторов риска развития АА и ее осложнений.

Все приведенные выше примеры изменения метилирования ДНК при ТАА получены на образцах аорты. Лишь в одном исследовании [33] анализировалась внеклеточная ДНК плазмы крови у пациентов с расслоением грудной аорты и здоровых доноров. Так, Liu P. с соавт. [33] удалось показать высокую специфичность профиля метилирования внеклеточной ДНК у пациентов с расслоением грудной аорты по сравнению с контрольной группой, что позволило авторам высказать предположение о возможности использования этого показателя в качестве неинвазивного биомаркера для прогнозирования заболевания.

Согласно данным анализа обогащения генов, ассоциированных с дифференциально-метилированными участками генома в аорте при ТАА, можно предположить, что эти эпигенетические изменения функционально значимы, так как затрагивают процессы, важные для функционирования сердечно-сосудистой системы [33, 56]. Кроме того, данные об изменении статуса метилирования ДНК наряду с дифференциальной экспрессией могут быть информативны для выявления диагностических маркеров при АА и ее осложнениях. Так, наряду с дифференциальным метилированием были выявлены 77 дифференциально экспрессирующихся генов у пациентов с острым расслоением аорты типа А [57]. Из числа этих генов на основании анализа сети межбелковых взаимодействий выделены пять ключевых (узловых) (при остром расслоении грудной аорты гены *MYC*, *ITGA2* и *RND3* активировались, а *BCL2* и *PHLPP2* подавлялись), которые посредством регуляции иммунного воспаления и реакции на окислительный стресс могут участвовать в патогенезе расслоения аорты. По мнению авторов процитированного исследования, это свидетельствует о высокой диагностической значимости данных маркеров.

Анализ метилирования ДНК при ААА проводился с использованием несколько иных подходов, чем при изучении ТАА: преобладали исследования на клетках крови и оценивались либо интегральный показатель метилирования ДНК, либо метилирование генов, продукты которых вовлечены в патогенез аневризмы (табл. 1). Различия по метилированию ДНК наблюдали между индивидами с ААА и без поражения брюшной аорты в образцах тканей и гладкомышечных клеток сосудов брюшной аорты, Т-клетках, регуляторных Т-клетках, мононуклеарах и клетках цельной крови (табл. 1).

По сравнению с контролем в биоптатах брюшной аорты с аневризмой гиперметилирование

зарегистрировано для 12 из 17 изученных CpG-сайтов в CpG-островке, локализованном в промоторе гена *SOST* [60]. *SOST* играет защитную роль в поддержании гомеостаза аорты путем ингибирования воспаления и деградации внеклеточного матрикса; при этом снижение уровня *SOST* активирует Wnt/ $\beta$ -catenin сигнальный путь, регулируя тем самым гены, важные для поддержания целостности стенки аорты [60].

В мононуклеарах крови для четырех генов выявлено изменение метилирования ДНК у пациентов с ААА по сравнению с контрольными образцами: при патологии абдоминальной аорты метилирование ДНК генов *ADCY10P1* и *CNN2* было снижено, а для *KLHL35* и *SERPINK9* – повышено [59]. В срезах интима-медиа ААА, а также в близлежащих неизмененных участках аорты наблюдали разный уровень метилирования CpG-сайтов, расположенных в промоторе гена *SM22 $\alpha$*  (принятое обозначение в настоящее время – *TAGLN* (transgelin)); этот ген кодирует чувствительный к изменению формы и трансформации актин-связывающий белок, значим для поддержания фенотипа гладкомышечных клеток, что влияло на уровень его экспрессии (наблюдалась обратная зависимость экспрессии от метилирования ДНК) и сопровождалось увеличением в пораженных тканях уровня матриксных металлопротеиназ 2 и 9 [62]. При этом, несмотря на то что матриксные протеиназы вовлечены в патогенез АА [65, 66], в клетках венозной крови у мужчин с ААА уровень метилирования промоторов генов *MMP2* и *MMP9* (так же как генов *TIMP2*, *TIMP1*) не отличался от такового в контрольных образцах [63].

Противоречивые данные об изменении интегрального уровня метилирования ДНК у пациентов с ААА получены при исследовании клеток крови: по сравнению с контрольными образцами ДНК у пациентов с ААА была гипометилирована в Т-клетках (CD3+) [20], но гиперметилирована в регуляторных Т-клетках [61] и клетках цельной крови [64]. Возможно, данное противоречие обусловлено различными критериями формирования выборок пациентов (пол, возраст, статус курения, сопутствующие заболевания) и клиническими особенностями основной патологии (например, по диаметру аорты).

В то же время некоторыми исследователями метилирование ДНК в клетках крови рассматривается в качестве фактора риска ААА независимо от статуса курения, приема лекарственных препаратов и наличия серьезных сопутствующих заболеваний [64]. Однако оценки зависимости особенностей клинической картины болезни от статуса метилирования ДНК противоречивы [20, 21]. Для уровня метилирования генов *CNN2*, *SERPINK9* и *ADCY10P1* установлена более тесная связь с наличием АА, чем с такими традиционными

факторами риска как возраст и статус курения, что позволило рассматривать уровень метилирования данных трех генов в качестве самостоятельного аддитивного фактора риска ААА [59].

В целом результаты исследования метилирования ДНК при ТАА и ААА, независимо от того получены они на образцах ткани аорты или на клетках крови, позволяют заключить о происходящих эпигенетических модификациях на уровне метилирования ДНК при развитии патологического процесса.

Следует подчеркнуть, что характер изменения метилирования ДНК в пораженных участках аорты не всегда согласуется с таковыми при исследовании других тканей, участков сосудов или даже близлежащих непораженных участков аорты. Так, Björck Н.М. с соавт. [56] зарегистрировали аорто-специфичные различия по метилированию 39 984 отдельных CpG-сайтов между пациентами с двустворчатым и трехстворчатым аортальным клапаном (с расширенной аортой в обоих случаях), тогда как у тех же пациентов не наблюдали различий по глобальному и среднему уровню метилирования ДНК в комплексе интима-медиа внутренних грудных артерий [56]. Различный статус метилирования ряда CpG-сайтов ранее отмечали и при исследовании других сосудов (в частности, большой подкожной вены, внутренней грудной артерии и коронарных артерий, пораженных атеросклерозом [32]).

У пациентов с расслоением аорты уровень метилирования внеклеточной ДНК для большинства из 50 топ-дифференциально метилированных регионов отличался от такового в образцах ткани восходящей аорты, а для 40% таких регионов изменения метилирования у пациентов по сравнению с контролем (увеличение/снижение) были разнонаправленны для внеклеточной ДНК плазмы крови и ДНК из ткани аорты [33]. Это указывает на проблематичность экстраполяции данных по метилированию ДНК, полученных на других тканях (сосудах другой локализации, клетках крови) на пораженные участки аорты с целью уточнения молекулярных патогенетических событий.

#### ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-МЕТИЛИРОВАННЫХ РЕГИОНОВ ДНК ПРИ АНЕВРИЗМЕ АОРТЫ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Оценить функциональную значимость изменения метилирования ДНК при развитии АА можно с использованием различных подходов: во-первых, через анализ биохимических процессов, в которые вовлечены дифференциально метилированные гены; во-вторых, на основании данных о связи статуса метилирования с клинически значимыми при развитии АА признаками (в том числе – с

диаметром аорты как маркером патологического состояния).

Действительно, метилирование ДНК может влиять на уровень экспрессии различных генов, в том числе и генов моногенных форм ТАА и других генов, продукты которых вовлечены в патогенез АА. Так, 434 из 5 000 дифференциально метилированных CpG-сайтов для пар сравнения “расслоение грудной аорты—контроль”, “двустворчатый аортальный клапан—контроль”, “двустворчатый аортальный клапан—расслоение грудной аорты” были связаны с дифференциально экспрессирующимися при данных состояниях генами в тканях аорты [55]. Например, для гена *THSD4* установлены значительные различия как по метилированию (cg14080982 и cg23336695), так и по уровню экспрессии между образцами пациентов с расслоением аорты и контрольными образцами [55]. Shah A.A. с соавт. [53] установили, что выявленные при сравнении образцов тканей аорты от пациентов с двустворчатым и трехстворчатым клапаном дифференциально-метилированные гены (всего — 9 генов) характеризовались также дифференциальной экспрессией. Например, гиперметилированный статус гена *PTPN22* характеризовался сниженной экспрессией у пациентов с двустворчатым клапаном по сравнению с трехстворчатым.

В исследованиях, как правило, наблюдается обратная зависимость между уровнем метилирования ДНК и экспрессией широкого спектра генов. В ткани аорты пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и расширенной аортой более 1.5 тыс. генов, ассоциированных с гипометилированными регионами, характеризовались более высоким уровнем экспрессии [56]. В аорте у данных пациентов гены, локализованные в гипометилированных регионах, связаны с эпителиально-мезенхимальным переходом, миогенезом гладких мышц, регуляцией актинового цитоскелета фокальной адгезией, передачей сигналов MAPK и WNT и другими; локализованные в гиперметилированных регионах — с сиквенс-специфичным связыванием ДНК и активностью транскрипционных факторов, контролирующих развитие сердца и гомеостаз сосудов (например, *GATA4*, *Nkx2-5*, *Nkx2-6*, *Tbx2*, *Tbx3*, *Tbx5* и *Isl1*), а также морфогенезом органов и др. Считают, что изменения уровня метилирования ДНК и уровня экспрессии генов, продукты которых значимы для развития сосудов, могут способствовать потере целостности аорты и патогенезу расслоения грудной аорты сердца [33].

Данные по дифференциальной экспрессии для эпигенетически модифицированных генов ТАА наблюдались и в независимых исследованиях [53, 56, 67]. Так, Björck Н.М. с соавт. [56] установили снижение метилирования гена *MYLK* в ткани

аорты у пациентов с двустворчатым по сравнению с пациентами с трехстворчатым аортальным клапаном (как с расширенной, так и нерасширенной аортой) и чувствительность статуса метилирования ДНК к нарушению кровотока, а Doppler C. с соавт. [67] регистрировали увеличение экспрессии данного гена у пациентов с ДАК по сравнению с ТАК (с расширенной аортой). Более высокую экспрессию *MYLK*, оцененную на уровне белка, в интиме и среднем слое аорты, наблюдали у пациентов с двустворчатым клапаном по сравнению с трехстворчатым (в обеих выборках — с нерасширенной аортой) [68]. Примечательно, что гипометилирование *MYLK* ассоциировано с активностью кодируемой данным геном киназы легких цепей миозина [56].

В то же время не всегда регистрируют обратную зависимость между уровнем метилирования ДНК и уровнем экспрессии генов или наблюдаются противоречивые результаты [53, 56, 67]. Например, для гена *ACTA2* установили дифференциальное метилирование, но не различия по уровню экспрессии в клетках аорты между пациентами с ТАА с двустворчатым и трехстворчатым клапаном [53]; для гена *FBN1* более низкий уровень метилирования [56], и экспрессии [67] наблюдали у пациентов с расширенной аортой и двустворчатым аортальным клапаном по сравнению с трехстворчатым. В клетках аорты для двух НОХ-генов (*НОХА5*, *НОХВ6*) зарегистрирована положительная корреляция между уровнем метилирования и экспрессии и для одного (*НОХС6*) — отрицательная [33]. Shah A.A. с соавт. [53] отмечали дифференциальное метилирование для многих генов, участвующих в развитии сердечно-сосудистой системы (в том числе для гена *ACTA2*, патогенные варианты в котором приводят к развитию моногенной формы ТАА), но различий по уровню экспрессии данных генов в клетках аорты не наблюдали. Противоречивость результатов, с одной стороны, может быть следствием высокой клинической гетерогенности ТАА, а с другой, — указывает на многогранность регуляторных процессов реализации генетической программы.

В ряде исследований отмечали зависимость клинических показателей от уровня метилирования ДНК. Так, Toghiani B.J. с соавт. [21] показали, что в мононуклеарах периферической крови уровень метилирования ДНК положительно коррелирует с диаметром ААА: при диаметре абдоминальной аорты более 55 мм глобальный уровень метилирования ДНК составил 1.86%; при 30–55 мм — 0.93%, тогда как в контроле (диаметр аорты менее 25 мм) — 0.79%. Уровень метилирования ДНК, значительно измененный в Т-клетках пациентов с ААА, отрицательно коррелировал с диаметром абдоминальной аорты [20]. Это, по мнению авторов процитированного исследования, указывает на важную роль активации патологических иммунных реакций при развитии ААА. В то же

время если у пациентов с AAA диаметр аорты отрицательно коррелировал со степенью глобального метилирования ДНК в Т-клетках [20], положительная корреляция между данными параметрами наблюдалась в мононуклеарах [21].

Таким образом, несмотря на то что накапливаются данные, указывающие на значимость метилирования ДНК в развитии АА различной локализации, они не всегда однозначны, а иногда и противоречивы. Такая ситуация может не только быть следствием клинической и этиологической сложности АА, но и отражать сложность и комплексность эпигенетических модификаций на различных уровнях их реализации.

### СВЯЗЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК С ДРУГИМИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИМИ МОДИФИКАЦИЯМИ ПРИ АНЕВРИЗМЕ АОРТЫ

Метилирование ДНК тесно связано с другими эпигенетическими модификациями (модификация гистонов, некодирующие РНК). Действительно, показано, что через измененный статус метилирования ДНК модифицируются и другие эпигенетические процессы, значимые в отношении патогенеза АА [55, 61].

Pan S. с соавт. [55] установили, что у пациентов с двустворчатым клапаном и аневризматической дилатацией грудной аорты наблюдается гиперметилирование мишеней EZH2-каталитической субъединицы комплекса PRC2/EED–EZH2, которая метилирует остатки лизина в положениях 9 и 27 гистона H3 (H3K9me и H3K27me соответственно) и действует как платформа для рекрутирования ДНК-метилтрансфераз (DNMT), что приводит к репрессии транскрипции генов-мишеней. В клетках hESC (данные ChIP-Seq ENCODE) наблюдали сильное обогащение EZH2, SUZ12 (члены комплекса PRC2) и CtBP2 среди гиперметилированных CpG-сайтов при двустворчатом аортальном клапане, но такого обогащения не было выявлено среди гипометилированных CpG-сайтов [55].

Кроме того, выявлена вовлеченность ферментов, участвующих в эпигенетических процессах, в патогенетически значимые в отношении АА события [25, 51, 52]. Уровни мРНК генов ДНК-метилтрансфераз *DNMT1* и *DNMT3A*, а также гистондеацетилаз *HDAC1* и *HDAC5* в Т-регуляторных клетках были выше в группе у пациентов с ААА, чем в контроле [61]. Более высокий уровень этих ДНК-метилтрансфераз также был установлен у человека в ткани аорты при ААА [69]. Показано, что в ГМКС подавление трансляции генов ДНК-метилтрансфераз *DNMT3a* и *DNMT3b* при помощи *miR-29b* увеличивает экспрессию генов *MMP2* и *MMP9* [70, 71], кодирующих матричные

металлопротеиназы, вовлеченные в патогенез АА [72, 73]. Более того, структурные варианты генов ДНК-метилтрансфераз также могут влиять на риск развития АА. Было показано, что rs2114724 гена *DNMT1* ассоциирован с риском развития внутричерепной аневризмы [74].

На мышинной модели зарегистрированы повышение активности гистон-метилтрансферазы EZH2 и репрессия гена *SM22α* в ГМК [13]. При этом у человека уровень экспрессии *SM22α* отрицательно коррелирует с размером ТАА, а у мышей Fbn1C1039G/+ (модель синдрома Марфана) при дефиците *SM22α* регистрируют индуцированное беременностью расслоение аорты [13]. Эти данные еще раз указывают на зависимость эпигенетических событий от функционального состояния клеток.

Различные эпигенетические события взаимосвязаны и взаимозависимы, что наблюдали у пациентов с АА. Так, не только уровень метилирования ДНК, но и статус модификации гистонов значительно изменены в Т-клетках крови пациентов с АА [20, 61]. Например, в данных клетках у пациентов с ААА, наряду с изменением метилирования ДНК, были выше уровни ацетилирования H3 (в 1.59 раза,  $p < 0.0001$ ) и H3K14 (в 2.15 раза,  $p < 0.0001$ ), чем у здоровых индивидов (несмотря на то что уровень мРНК HDAC1 в 2.33 раза ниже у пациентов, чем в контроле) [20]. Примечательно, что во время образования ААА наблюдаются динамические изменения модификации гистона H3 (показано на модельных животных), и эти изменения могут быть связаны с функционированием специфических молекулярных путей (путь эндоцитоза, фокальной адгезии и др.) [23]. Это позволило авторам предположить патогенетическую значимость данных динамических изменений модификации гистонов H3. Уровни лизин [K] гистоновых ацетилтрансфераз KAT-семейства (GNAT (KAT2A, KAT2B), p300/CBP (KAT3A, KAT3B) и MYST (KAT5, KAT6A, KAT6B, KAT7, KAT8)) были значительно выше в образцах аорты пациентов с ААА, чем в контроле, что сопровождалось изменением ацетилирования соответствующих гистонов [19].

Терапевтические вмешательства на уровне регуляции экспрессии эпигенетических ферментов рассматриваются в качестве перспективных подходов к управлению развитием АА у человека [51, 75]. Так, в качестве многообещающих рассматривался терапевтический подход к преодолению прогрессирования аневризмы на основе использования ингибиторов активности гистондеацетилаз (HDAC), уровень которых повышен при ААА [75], и для ряда генов (*HDAC4*, *HDAC5*, *HDAC9*, *HDAC10*, *HDAC11*) регистрируют гипометилирование в тканях аорты при условиях, способствующих развитию ТАА (наличие двустворчатого клапана, нарушение кровотока) [56].

Следует также упомянуть об эпигенетических механизмах развития ААА с участием различных регуляторных РНК. Значимость микроРНК и длинных некодирующих РНК в развитии аневризмы аорты активно исследуется [16, 22, 24, 76–79]. Будучи генетически детерминированными, они также могут регулироваться на уровне метилирования ДНК.

Комплексность эпигенетических модификаций является важной составляющей патогенеза АА и может выступать модифицирующим фактором как клинической картины болезней, так и выявляемых связей между отдельными эпигенетическими звеньями и АА.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТАА и ААА — возраст-зависимые этиологически гетерогенные группы патологий со сходным клиническим фенотипом. Лишь для относительно небольшого числа лиц удастся выявить причинные генетические факторы, что указывает на возможную роль эпигенетических факторов в патогенезе АА. Метилирование ДНК — один из ключевых эпигенетических процессов, оказывающих влияние на функционирование генома. В обзоре рассмотрены связь уровня метилирования ДНК с факторами риска АА, статус метилирования ДНК в клетках аорты и крови у пациентов с ТАА и ААА (в том числе с учетом осложненного фенотипа в виде расслоения аорты), приведены данные, указывающие на функциональное и патогенетическое значение метилирования ДНК при данных аортопатиях, а также кратко рассмотрены взаимосвязи метилирования ДНК с другими эпигенетическими процессами.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что среди факторов риска АА есть такие, которые влияют на уровень метилирования ДНК (возраст, курение) или при которых регистрируют изменения метилирования ДНК (атеросклероз, артериальная гипертензия). Механизмы, посредством которых измененный статус метилирования ДНК при патологии (например, при атеросклерозе) влияет на патогенез болезней, включают и значимые для развития АА (в частности, модификации фенотипа ГМКС).

Исследования, посвященные изучению метилирования ДНК при ТАА и ААА, немногочисленны и отличаются высокой гетерогенностью как по критериям формирования выборок для исследования и выбору предмета исследования, так и по методическим подходам. В то же время накопленные к настоящему времени данные позволяют заключить, что при АА различной локализации или воздействиях/наличии факторов риска данной патологии значительно изменяются профили метилирования ДНК тканей, причем этот процесс происходит не

только в патологическом очаге — клетках аорты, но и в других тканях — клетках артерий различной локализации и крови.

Гены, уровень метилирования которых изменяется при развитии АА, имеют потенциальную патогенетическую значимость в развитии АА. Изменение уровня метилирования ряда CpG-сайтов регистрировали при кандидатном выборе генов для исследования, который применялся в основном для пациентов с ААА. У пациентов с ТАА регистрировались многочисленные изменения метилирования ДНК на уровне генов, а анализ обогащения их белковых продуктов показал вовлеченность в широкий спектр метаболических и клеточных процессов, значимых для патогенеза АА. В частности, отмечались изменения метилирования ДНК генов, участвующих в развитии сердца и сосудов, миогенезе гладких мышц, эпителиально-мезинхимальном переходе, MAPK и WNT/ Wnt/ $\beta$ -catenin сигнальных путях и др. Уровень метилирования ДНК изменялся в генах эластогенеза, гомеостаза коллагена (как синтеза, так и деградации) и гладкомышечного актина — основных структурных компонентов стенки аорты. Кроме локальных дистантные взаимодействия также играют роль в патогенезе аневризмы: так, изменения метилирования ДНК наблюдаются в Т-лимфоцитах (причем в зависимости от их популяции, эти изменения имеют разную направленность) и общем пуле мононуклеарных клеток крови, причем эти изменения коррелируют с диаметром аорты.

В то же время из-за клинической гетерогенности аневризм и различий в подходах по исследованию метилирования ДНК полученные результаты сложно сравнить между собой. В связи с этим важным представляется увеличение количества исследований по изучению профиля метилирования ДНК, а также других эпигенетических модификаций для дополнения и уточнения молекулярных патогенетических событий при аневризме аорты различной локализации.

В целом метилирование ДНК может рассматриваться как значимый компонент эпигенетических модификаций в патогенезе АА различных локализаций.

Работа частично поддержана грантом Российского научного фонда № 22-25-00701.

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. Mangum K.D., Farber M.A. Genetic and epigenetic regulation of abdominal aortic aneurysms // Clin. Genet. 2020. V. 97. № 6. P. 815–826. <https://doi.org/10.1111/cge.13705>
2. Gouveia E Melo R., Silva Duarte G., Lopes A. et al. Incidence and prevalence of thoracic aortic aneurysms: A systematic review and meta-analysis of population-based studies // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2022. V. 34. № 1. P. 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.08.080>
3. Tomee S.M., Bulder R.M.A., Meijer C.A. et al. Excess mortality for abdominal aortic aneurysms and the potential of strict implementation of cardiovascular risk management: A multifaceted study integrating meta-analysis, National Registry, and PHAST and TEDY Trial Data // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2023. V. 65. № 3. P. 348–357. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.11.019>
4. Isselbacher E.M., Preventza O., Hamilton Black J. 3rd et al. ACC/AHA Guideline for the diagnosis and management of aortic disease: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // Circulation. 2022. V. 146. № 24. P. e334–e482. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001106>
5. Ying A.J., Affan E.T. Abdominal aortic aneurysm screening: A systematic review and meta-analysis of efficacy and cost // Ann. Vasc. Surg. 2019. V. 4. P. 298–303.e3. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.05.044>
6. Qian G., Adeyanju O., Olajuyin A., Guo X. Abdominal aortic aneurysm formation with a focus on vascular smooth muscle cells // Life (Basel). 2022. V. 12. № 2. P. 191. <https://doi.org/10.3390/life12020191>
7. Zhou Z., Cecchi A.C., Prakash S.K., Milewicz D.M. Risk factors for thoracic aortic dissection // Genes (Basel). 2022. V. 13. № 10. <https://doi.org/10.3390/genes13101814>
8. Gao J., Cao H., Hu G. et al. The mechanism and therapy of aortic aneurysms // Signal Transduct. Target. Ther. 2023. V. 8. № 1. P. 55. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01325-7>
9. Duarte V.E., Yousefzai R., Singh M.N. Genetically triggered thoracic aortic disease: Who should be tested? // Methodist DeBakey Cardiovasc. J. 2023. V. 19. № 2. P. 24–28. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1218>
10. van de Luijngaarden K.M., Heijmans D., Maugeri A. et al. First genetic analysis of aneurysm genes in familial and sporadic abdominal aortic aneurysm // Hum. Genet. 2015. V. 134. № 8. P. 881–893. <https://doi.org/10.1007/s00439-015-1567-0>
11. Gyftopoulos A., Ziganshin B.A., Eleftheriades J.A., Ochoa Chaar C.I. Comparison of genes associated with thoracic and abdominal aortic aneurysms // Aorta (Stamford). 2023. V. 11. № 3. P. 125–134. <https://doi.org/10.1055/s-0043-57266>
12. Lino Cardenas C.L., Kessinger C.W., Cheng Y. et al. An HDAC9-MALAT1-BRG1 complex mediates smooth muscle dysfunction in thoracic aortic aneurysm // Nat. Commun. 2018. V. 9. № 1. P. 1009. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03394-7>
13. Lino Cardenas C.L., Kessinger C.W., MacDonald C. et al. Inhibition of the methyltransferase EZH2 improves aortic performance in experimental thoracic aortic aneurysm // JCI Insight. 2018. V. 3. № 5. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.97493>
14. Portelli S.S., Robertson E.N., Malecki C. et al. Epigenetic influences on genetically triggered thoracic aortic aneurysm // Biophys. Rev. 2018. V. 10. № 5. P. 1241–1256. <https://doi.org/10.1007/s12551-018-0460-1>
15. Chang Z., Zhao G., Zhao Y. et al. BAF60a deficiency in vascular smooth muscle cells prevents abdominal aortic aneurysm by reducing inflammation and extracellular matrix degradation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2020. V. 40. № 10. P. 2494–2507. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314955>
16. Tasopoulou K.M., Argiriou C., Tsaroucha A.K., Georgiadis G.S. Circulating miRNAs as biomarkers for diagnosis, surveillance, and postoperative follow-up of abdominal aortic aneurysms // Ann. Vasc. Surg. 2023. V. 93. P. 387–404. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2023.02.029>
17. Zhang X., Liu S., Weng X. et al. Brg1 trans-activates endothelium-derived colony stimulating factor to promote calcium chloride induced abdominal aortic aneurysm in mice // J. Mol. Cell. Cardiol. 2018. V. 125. P. 6–17. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.10.012>
18. Krishna S.M., Dear A.E., Norman P.E., Golledge J. Genetic and epigenetic mechanisms and their possible role in abdominal aortic aneurysm // Atherosclerosis. 2010. V. 212. № 1. P. 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.008>
19. Han Y., Tanios F., Reeps C. et al. Histone acetylation and histone acetyltransferases show significant alterations in human abdominal aortic aneurysm // Clin. Epigenetics. 2016. V. 8. P. 3. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0169-6>
20. Jiang H., Xia Q., Xin S. et al. Abnormal epigenetic modifications in peripheral T cells from patients with abdominal aortic aneurysm are correlated with disease development // J. Vasc. Res. 2015. V. 52. № 6. P. 404–413. <https://doi.org/10.1159/000445771>
21. Toghiani B.J., Saratzis A., Freeman P.J. et al. SMYD2 promoter DNA methylation is associated with abdominal aortic aneurysm (AAA) and SMYD2 expression in vascular smooth muscle cells // Clin. Epigenetics. 2018. V. 1. P. 29. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0460-9>
22. D'Amico F., Doldo E., Pisano C. et al. Specific miRNA and gene deregulation characterize the increased



- angiogenic remodeling of thoracic aneurysmatic aortopathy in Marfan syndrome // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 18.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21186886>
23. *Greenway J., Gilreath N., Patel S. et al.* Profiling of histone modifications reveals epigenomic dynamics during abdominal aortic aneurysm formation in mouse models // *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. V. 7.  
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.595011>
  24. *Mangum K., Gallagher K., Davis F.M.* The role of epigenetic modifications in abdominal aortic aneurysm pathogenesis // *Biomolecules.* 2022. V. 12. № 2.  
<https://doi.org/10.3390/biom12020172>
  25. *Rombouts K.B., van Merriënboer T.A.R., Ket J.C.F. et al.* The role of vascular smooth muscle cells in the development of aortic aneurysms and dissections // *Eur. J. Clin. Invest.* 2022. V. 52. № 4.  
<https://doi.org/10.1111/eci.13697>
  26. *Eilenberg W., Zagraban B., Bleichert S. et al.* Histone citrullination as a novel biomarker and target to inhibit progression of abdominal aortic aneurysms // *Transl. Res.* 2021. V. 233. P. 32–46.  
<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.02.003>
  27. *Bararu Bojan Bararu I., Pleșoiu C.E., Badulescu O.V. et al.* Molecular and cellular mechanisms involved in aortic wall aneurysm development // *Diagnostics (Basel, Switzerland).* 2023. V. 13. V. 2.  
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13020253>
  28. *Quintana R.A., Taylor W.R.* Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation // *Circ. Res.* 2019. V. 124. № 4. P. 607–618.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313187>
  29. *Mishra S., Raval M., Kachhawaha A.S. et al.* Aging: Epigenetic modifications // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2013. V. 197. P. 171–209.  
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2023.02.002>
  30. *Wang X., Falkner B., Zhu H. et al.* A genome-wide methylation study on essential hypertension in young African American males // *PLoS OnE.* 2013. V. 8. P. 451.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053938>
  31. *Wise I.A., Charchar F.J.* Epigenetic modifications in essential hypertension // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 4.  
<https://doi.org/10.3390/ijms17040451>
  32. *Кучер А.Н., Назаренко М.С., Марков А.В. и др.* Вариабельность профилей метилирования CpG-сайтов генов микроРНК в лейкоцитах и тканях сосудов при атеросклерозе у человека // *Биохимия.* 2017. Т. 82. № 6. С. 923–933.)
  33. *Liu P., Zhang J., Du D. et al.* Altered DNA methylation pattern reveals epigenetic regulation of Hox genes in thoracic aortic dissection and serves as a biomarker in disease diagnosis // *Clin. Epigenetics.* 2021. V. 13. № 1. P. 124.  
<https://doi.org/10.1186/s13148-021-01110-9>
  34. *Dai Y., Chen D., Xu T.* DNA methylation aberrant in atherosclerosis // *Front. Pharmacol.* 2022. V. 13..  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.815977>
  35. *Liu S., Li Y., Wei X. et al.* Genetic analysis of DNA methylation in dyslipidemia: a case-control study // *PeerJ.* 2022. V. 10.  
<https://doi.org/10.7717/peerj.14590>
  36. *Chu D.T., Bui N.L., Vu Thi H. et al.* Role of DNA methylation in diabetes and obesity // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2023. V. 197. P. 153–170.  
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2023.01.008>
  37. *da Silva Rodrigues G., Noronha N.Y., Almeida M.L. et al.* Exercise training modifies the whole blood DNA methylation profile in middle-aged and older women // *J. Appl. Physiol. (1985).* 2023. V. 134. № 3. P. 610–621.  
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00237.2022>
  38. *Krolevets M., Cate V.T., Prochaska J.H. et al.* DNA methylation and cardiovascular disease in humans: a systematic review and database of known CpG methylation sites // *Clin. Epigenetics.* 2023. V. 15. № 1 P. 56.  
<https://doi.org/10.1186/s13148-023-01468-y>
  39. *Smolarek I., Wyszko E., Barciszewska A.M. et al.* Global DNA methylation changes in blood of patients with essential hypertension // *Med. Sci. Monit.* 2010. V. 16. № 3. P. CR149–CR155.
  40. *Kato N., Loh M., Takeuchi F. et al.* Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation // *Nat. Genet.* 2015. V. 47. № 11. P. 1282–1293.  
<https://doi.org/10.1038/ng.3405>
  41. *Zhang Y., Mei J., Li J. et al.* DNA Methylation in Atherosclerosis: A new perspective // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2021. V. 2021.  
<https://doi.org/10.1155/2021/6623657>
  42. *Chen Y., Liang L., Wu C. et al.* Epigenetic control of vascular smooth muscle cell function in atherosclerosis: A role for DNA methylation // *DNA Cell Biol.* 2022. V. 41. № 9. P. 824–837.  
<https://doi.org/10.1089/dna.2022.0278>
  43. *Пальцева Е.М.* Аневризмы аорты: этиология и патоморфология // *Мол. медицина.* 2015. Т. 4. С. 3–10.)
  44. *Кучер А.Н., Назаренко М.С.* Роль микро-РНК при атерогенезе // *Кардиология.* 2017. V. 57. № 9. P. 65–76.  
<https://doi.org/10.18087/cardio.2017.9.10022>
  45. *Bell C.G., Xia Y., Yuan W. et al.* Novel regional age-associated DNA methylation changes within human common disease-associated loci // *Genome Biol.* 2016. V. 17. № 1. P. 193.  
<https://doi.org/10.1186/s13059-016-1051-8>
  46. *Balint B., Bernstorff I.G.L., Schwab T., Schäfers H.J.* Age-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells in the normal ascending aorta // *Front. Cardiovasc Med.* 2023. V. 10.  
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1114355>
  47. *Wang Z., Zhao J., Sun J. et al.* Sex-dichotomous effects of NOS1AP promoter DNA methylation on intracranial aneurysm and brain arteriovenous malformation //

- Neurosci. Lett. 2016. V. 621. P. 47–53.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.016>
48. *Fragou D., Pakkidi E., Aschner M. et al.* Smoking and DNA methylation: Correlation of methylation with smoking behavior and association with diseases and fetus development following prenatal exposure // *Food Chem. Toxicol.* 2019. V. 129. P. 312–327.  
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.04.059>
  49. *Forte A., Galderisi U., Cipollaro M. et al.* Epigenetic regulation of TGF- $\beta$ 1 signalling in dilative aortopathy of the thoracic ascending aorta // *Clin. Sci. (Lond)*. 2016. V. 130. № 16. P. 1389–1405.  
<https://doi.org/10.1042/CS20160222>
  50. *Davis F.M., Gallagher K.A.* Epigenetic mechanisms in monocytes/macrophages regulate inflammation in cardiometabolic and vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. V. 39. № 4. P. 623–634.  
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312135>
  51. *Davis F.M., Tsoi L.C., Melvin W.J. et al.* Inhibition of macrophage histone demethylase JMJD3 protects against abdominal aortic aneurysms // *J. Exp. Med.* 2021. V. 218. № 6.  
<https://doi.org/10.1084/jem.20201839>
  52. *Zhao G., Zhao Y., Lu H. et al.* BAF60c prevents abdominal aortic aneurysm formation through epigenetic control of vascular smooth muscle cell homeostasis // *J. Clin. Invest.* 2022. V. 132. № 21.  
<https://doi.org/10.1172/JCI158309>
  53. *Shah A.A., Gregory S.G., Krupp D. et al.* Epigenetic profiling identifies novel genes for ascending aortic aneurysm formation with bicuspid aortic valves // *Heart Surg. Forum.* 2015. V. 18. № 4. P. E134–E139.  
<https://doi.org/10.1532/hcf.1247>
  54. *Matsumura H., Nakano Y., Ochi H. et al.* H558R, a common SCN5A polymorphism, modifies the clinical phenotype of Brugada syndrome by modulating DNA methylation of SCN5A promoters // *J. Biomed. Sci.* 2017. V. 24. № 1. P. 91.  
<https://doi.org/10.1186/s12929-017-0397-x>
  55. *Pan S., Lai H., Shen Y. et al.* DNA methylome analysis reveals distinct epigenetic patterns of ascending aortic dissection and bicuspid aortic valve // *Cardiovasc Res.* 2017. V. 113. № 6. P. 692–704.  
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvx050>
  56. *Björck H.M., Du L., Pulignani S. et al.* Altered DNA methylation indicates an oscillatory flow mediated epithelial-to-mesenchymal transition signature in ascending aorta of patients with bicuspid aortic valve // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 2777.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-20642-4>
  57. *Lian R., Zhang G., Yan S. et al.* Identification of molecular regulatory features and markers for acute type A aortic dissection // *Comput. Math. Methods. Med.* 2021. V. 2021.  
<https://doi.org/10.1155/2021/6697848>
  58. *Chen Y., Xu X., Chen Z. et al.* DNA methylation alternation in Stanford A acute aortic dissection // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022. V. 22. № 1. P. 455.  
<https://doi.org/10.1186/s12872-022-02882-5>
  59. *Ryer E.J., Ronning K.E., Erdman R. et al.* The potential role of DNA methylation in abdominal aortic aneurysms // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. V. 16. № 5. P. 11259–11275.  
<https://doi.org/10.3390/ijms160511259>
  60. *Krishna S.M., Seto S.W., Jose R.J. et al.* Wnt signaling pathway inhibitor sclerostin inhibits angiotensin II-induced aortic aneurysm and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017. V. 37. № 3. P. 553–566.  
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308723>
  61. *Xia Q., Zhang J., Han Y. et al.* Epigenetic regulation of regulatory T cells in patients with abdominal aortic aneurysm // *FEBS Open Bio.* 2019. V. 9. № 6. P. 1137–1143.  
<https://doi.org/10.1002/2211-5463.12643>
  62. *Zhong L., He X., Si X. et al.* SM22 $\alpha$  (Smooth Muscle 22 $\alpha$ ) prevents aortic aneurysm formation by inhibiting smooth muscle cell phenotypic switching through suppressing reactive oxygen species/NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor- $\kappa$ B) // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. V. 39. № 1. P. e10–e25.  
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311917>
  63. *Skorvanova M., Matakova T., Skerenova M. et al.* Methylation of MMP2, TIMP2, MMP9 and TIMP1 in abdominal aortic aneurysm // *Bratisl. Lek. Listy.* 2020. V. 121. № 10. P. 717–721.  
[https://doi.org/10.4149/BLL\\_2020\\_117](https://doi.org/10.4149/BLL_2020_117)
  64. *Vats S., Sundquist K., Wang X. et al.* Associations of global DNA methylation and homocysteine levels with abdominal aortic aneurysm: A cohort study from a population-based screening program in Sweden // *Int. J. Cardiol.* 2020. V. 321. P. 137–142.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.022>
  65. *Simões G., Pereira T., Caseiro A.* Matrix metalloproteinases in vascular pathology // *Microvasc. Res.* 2022. V. 143.  
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2022.104398>
  66. *Stepien K.L., Bajdak-Rusinek K., Fus-Kujawa A. et al.* Role of extracellular matrix and inflammation in abdominal aortic aneurysm // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 19.  
<https://doi.org/10.3390/ijms231911078>
  67. *Doppler C., Messner B., Mimler T. et al.* Noncanonical atherosclerosis as the driving force in tricuspid aortic valve associated aneurysms - A trace collection // *J. Lipid Res.* 2023. V. 64. № 3.  
<https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100338>
  68. *Maleki S., Kjellqvist S., Paloschi V. et al.* Mesenchymal state of intimal cells may explain higher propensity to ascending aortic aneurysm in bicuspid aortic valves // *Sci. Rep.* 2016. V. 6.  
<https://doi.org/10.1038/srep35712>
  69. *Narayanan N., Tyagi N., Shah A. et al.* Hyperhomocysteinemia during aortic aneurysm: a plausible role of epigenetics // *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2013. V. 5. № 1. P. 32–42.
  70. *Takada S., Berezikov E., Choi Y.L. et al.* Potential role of miR-29b in modulation of Dnmt3a and Dnmt3b expression in primordial germ cells of female mouse

- embryos // *RNA*. 2009. V. 15. P. 1507–1514.  
<https://doi.org/10.1261/rna.1418309>
71. *Chen K.C., Wang Y.S., Hu C.Y. et al.* OxLDL up-regulates microRNA-29b, leading to epigenetic modifications of MMP-2/MMP-9 genes: A novel mechanism for cardiovascular diseases // *FASEB J.* 2011. V. 25. № 5. P. 1718–1728.  
<https://doi.org/10.1096/fj.10-174904>
  72. *Rabkin S.W.* The role matrix metalloproteinases in the production of aortic aneurysm // *Prog. Mol. Biol. Transl Sci.* 2017. V. 147. P. 239–265.  
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.002>
  73. *Li T., Jiang B., Li X. et al.* Serum matrix metalloproteinase-9 is a valuable biomarker for identification of abdominal and thoracic aortic aneurysm: a case-control study // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018. V. 18. № 1. P. 202.  
<https://doi.org/10.1186/s12872-018-0931-0>
  74. *Shafeeqe C.M., Sathyan S., Saradaleshmi K.R. et al.* Methylation map genes can be critical in determining the methylome of intracranial aneurysm patients // *Epigenomics.* 2020. V. 12. № 10. P. 859–871.  
<https://doi.org/10.2217/epi-2019-0280>
  75. *Galán M., Varona S., Orriols M. et al.* Induction of histone deacetylases (HDACs) in human abdominal aortic aneurysm: therapeutic potential of HDAC inhibitors // *Dis. Model. Mech.* 2016. V. 9. № 5. P. 541–552.  
<https://doi.org/10.1242/dmm.024513>
  76. *Iyer V., Rowbotham S., Biros E. et al.* A systematic review investigating the association of microRNAs with human abdominal aortic aneurysms // *Atherosclerosis.* 2017. V. 261. P. 78–89.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.010>
  77. *Li Y., Maegdefessel L.* Non-coding RNA contribution to thoracic and abdominal aortic aneurysm disease development and progression // *Front. Physiol.* 2017. V. 8.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00429>
  78. *Zalewski D.P., Ruszel K.P., Stepniowski A. et al.* Dysregulation of microRNA modulatory network in abdominal aortic aneurysm // *J. Clin. Med.* 2020. V. 9. № 6. P. 1974.  
<https://doi.org/10.3390/jcm9061974>
  79. *Xu Y., Yang S., Xue G.* The role of long non-coding RNA in abdominal aortic aneurysm // *Front. Genet.* 2023. V. 14.  
<https://doi.org/10.3389/fgene.2023.115389>

## DNA Methylation in Aortic Aneurysms of Different Localization

A. N. Kucher<sup>a</sup>, S. A. Shipulina<sup>a</sup>, I. A. Goncharova<sup>a</sup>, M. S. Nazarenko<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> *Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center,  
 Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia*

<sup>\*</sup>*e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru*

Aortic aneurysm (AA) is a life-threatening condition, and aortic rupture that is the complication of AA in the absence of emergency surgery leads to death. Genetic (more often in thoracic AA – TAA) and environmental factors (in TAA and abdominal AA – AAA) contribute to the development of AA. This review summarizes the data of scientific publications devoted to the study of DNA methylation under the influence of AA risk factors, as well as in the cells of different parts of the aorta (thoracic, abdominal) in normal and pathological conditions. Changes in DNA methylation are observed in aortic and/or blood cells in the presence of AA risk factors (arterial hypertension, smoking, age, presence of comorbidities). Studies of DNA methylation in TAA and AAA are few and have been conducted using different approaches to sample formation, cell sample selection, and experimental methods. However, they provide convincing evidence of the altered DNA methylation status of genes selected for study using a candidate approach (in the AAA study), as well as of different genomic regions in genome-wide DNA methylation analysis (mainly in TAA studies). Genes localized in differentially methylated regions are associated with the functioning of the cardiovascular system and are involved in cellular and metabolic processes pathogenetically significant for the development of AA. In a number of cases, the association of DNA methylation levels with clinical parameters in AA has been established. These results indicate the prospect of expanding the studies of DNA methylation in AA, including the identification of new pathogenetically significant links in AA development.

**Keywords:** aortic aneurysm, thoracic aorta, abdominal aorta, DNA methylation, epigenetics, epigenetic modifications.