

УДК 577.322-218:616.13.002.2-004.6

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАТТЕРНОВ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ КЛЕТОК
В ОЦЕНКЕ НЕСТАБИЛЬНОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ****А.А. Слепцов¹, М.С. Назаренко^{1,2,3}, А.В. Марков¹, Д.В. Шарыш³, А.Н. Казанцев², Н.Н. Бурков²,
О.Л. Барбараш², В.П. Пузырев^{1,3}**¹НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, Томск; ²НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ³Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Существует неопределенность в классификации нестабильности атеросклеротической бляшки, главным образом, определяемая по клиническим и гистологическим данным, и, вместе с тем, не всегда отражающая действительность. Эпигенетическая конституция клеток является одним из определяющих факторов их дифференциации. Кроме того, эпигенетические модификации ДНК клеток в тканях отражают патогенез заболевания. Существует возможность определения отдельных фракций клеток в профиле метилирования ДНК образца [1]. Целью данного исследования являлась классификация степени стабильности атеросклеротической бляшки по паттернам метилирования ДНК определённых типов клеток. Биоптаты атеросклеротической бляшки получены от 16 пациентов во время каротидной эндартерэктомии. Проведена морфологическая и гистологическая характеристика, а также классификация стабильности атеросклеротической бляшки, согласно American Heart Association. Бисульфит-модифицированная ДНК образцов тканей анализировалась с помощью Infinium MethylationEPIC BeadChip (Illumina). Первичная обработка данных и оценка паттернов метилирования ДНК выполнена в статистической среде R с помощью пакетов minfi и EpiDISH [1]. В результате проведенного анализа установлено, что клиническая и гистологическая классификация несовпадает с кластеризацией образцов по профилю метилирования ДНК, так как образцы частично перераспределены между кластерами. Анализ паттернов метилирования ДНК определенных типов клеток в образцах с помощью алгоритма Robust Partial Correlations (RPC) [2] позволил выявить фракции моноцитов, гранулоцитов и липид-содержащих клеток по 300 CpG-сайтам. Проведение PCA-анализа показало, что фракция моноцитов представлена, главным образом, в гистологически-нестабильных бляшках, а гранулоциты и липид-содержащие клетки в стабильных. Классификация статуса стабильности бляшки по представленности данных фракций клеток позволило четко разграничить атеросклеротические бляшки на “стабильные” и “нестабильные” по профилю метилирования ДНК. Таким образом, показана важность определения паттернов метилирования ДНК отдельных типов клеток для характеристики стабильности атеросклеротической бляшки, а также адекватной интерпретации данных, как результат более четкой их классификации. *Исследование поддержано грантом РНФ (№ 16-15-10150).*

Ключевые слова: атеросклероз, EPIC, метилирование ДНК, plaque.**Литература**

1. Teschendorff AE, and Shijie CZ. Cell-type deconvolution in epigenome-wide association studies: a review and recommendations. *Epigenomics*. 2017. V. 9. № 5. P. 757-768.
2. Teschendorff AE, Charles EB, Shijie CZ, et al. A comparison of reference-based algorithms for correcting cell-type heterogeneity in Epigenome-Wide Association Studies. *BMC Bioinformatics*. 2017. V. 18. № 1. P. 105.