ГЕНЕТИКА, 2023, том 59, № 6, с. 615–632

ОБЗОРНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 577.21:616.127

ПАТОГЕНЕТИКА КАРДИОМИОПАТИЙ[1]

© 2023 г. А. Н. Кучер[1], А. А. Слепцов[1], М. С. Назаренко[1, *]

[1]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 22.08.2022 г.
После доработки 28.10.2022 г.
Принята к публикации 22.11.2022 г.

Анализируется значимость генетических факторов в развитии как первичных (или менделевских) кардиомиопатий (КМП), так и некоторых вторичных (приобретенных) форм КМП. Для первичных КМП описаны десятки генов с патогенными/вероятно патогенными вариантами. В большинстве случаев спектр причинных генетических вариантов для разных КМП специфичен, но регистрируются также общие гены и варианты. При этом, с одной стороны, не для всех случаев первичных КМП установлены генетические причины заболеваний, а с другой, патогенные варианты в генах менделевских КМП регистрируются и при вторичных КМП. Генетический компонент в развитии и первичных и вторичных КМП установлен также при проведении широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS). Однонуклеотидные варианты (SNPs), ассоциированные и с первичными, и со вторичными КМП, в большинстве случаев специфичны для разных КМП и вносят небольшой вклад в риск развития патологий. Для некоторых SNPs установлены ассоциации с ЭКГ- и Эхо-кардиографическими параметрами морфологически неизмененного сердца у человека. Большинство из SNPs, ассоциированных с КМП по данным GWAS, локализованы в некодирующих участках генома, но обладают регуляторным потенциалом, выступая в ткани сердца в качестве локусов, влияющих на уровень экспрессии (eQTL), сплайсинг (sQTL) или эпигенетические модификации. Примечательно, что эффекты генотипов eQTL и sQTL в ряде случаев неравнозначны для различных анатомических отделов сердца. В целом фенотип и клиническая картина КМП могут определяться широким спектром редких патогенных/вероятно патогенных вариантов с сильным эффектом и частых высокополиморфных вариантов с небольшим эффектом и модифицироваться эпигенетическими факторами.

Ключевые слова: кардиомиопатия, патогенетика, гены моногенных кардиомиопатий, широкогеномные ассоциативные исследования.

DOI: 10.31857/S0016675823050107, **EDN:** DRVHTN

Кардиомиопатии (**КМП**) – клинически гетерогенная группа заболеваний сердечной мышцы, характеризующаяся сложной этиологией. Используют различные подходы к классификации КМП, которые периодически пересматриваются. В связи с этим зачастую в публикациях приводятся обозначения типов КМП, не принятые в настоящее время. Однако в дальнейшем при изложении материала мы использовали те обозначения КМП, которые были указаны в первоисточниках.

Наиболее часто выделяют семейные и спорадические формы; первичные (генетически обусловленные), приобретенные, или вторичные (возникшие при воздействии широкого спектра эндогенных и экзогенных факторов) и смешанные (при комплексном воздействии генетических и средовых факторов). Генетически детерминированные кардиомиопатии могут быть унаследованными или развиваться вследствие возникших *de novo* мутаций.

С учетом морфофункциональных нарушений сердца КМП классифицируют на гипертрофическую (ГКМП), дилатационную (ДКМП), аритмогенную (АРКМП), рестриктивную (РКМП) кардиомиопатии, к данному патологическому фенотипу относят также некомпактный миокард левого желудочка (НКМЛЖ), но иногда такое патологическое состояние рассматривают в качестве неклассифицированных КМП или варианта фенотипа [1, 2].

Первичные КМП различаются по частоте регистрации и для некоторых ее форм характерно широкое распространение: ДКМП встречается с частотой 1 : 250; ГКМП – с частотой 1 : 200–1 : 500; правожелудочковая АРКМП – с частотой 1 : 2000–1 : 5000; РКМП – наиболее редко встречающаяся

[1] Дополнительная информация для этой статьи доступна по doi 10.31857/S0016675823050107 для авторизованных пользователей.

КМП, на ее долю приходится 2–5% всех случаев КМП [3–6]. К категории вторичных (приобретенных) относят КМП, как правило, возникающие вследствие осложнения какого-либо заболевания (например, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, инфекционных заболеваний и др.).

Классификации КМП в некотором смысле условны. С одной стороны, манифестация генетически обусловленных КМП может произойти при воздействии внешних средовых факторов или при физиологических изменениях в организме [7–10], а с другой, патогенные варианты в генах кардиомиопатий выявляются и при неменделевских КМП и других патологиях сердца (например, при фибрилляции предсердий, миокардите и др.) [11–14].

Кроме того, наряду с первоначально выделенной правожелудочковой АРКМП, при которой происходит гибель кардиомиоцитов и их замещение фиброзно-жировыми рубцами в правом желудочке (что предрасполагает к аритмиям и внезапной смерти), в настоящее время выделяют формы с преобладающим поражением левого, а также обоих желудочков, причем спектр генов, мутации в которых приводят к развитию рубцовых изменений различной локализации, не идентичен [15, 16].

Иногда одна форма заболевания может “переходить” в другую (например, ГКМП – в ДКМП [17]) или различные клинические формы регистрируются у одного и того же пациента одновременно (например, сочетание ГКМП и ДКМП, аритмогенной дисплазии правого желудочка и НКМЛЖ) [18, 19]. Среди детей с фенотипом НКМ на долю изолированного НКМ приходится лишь 23%, а в большинстве случаев регистрируют смешанный фенотип: сочетание с ДКМП выявлено у 59% пациентов, с ГКМП – у 11% пациентов [20]. У детей ГКМП может сочетаться с РКМП или ДКМП (до 20% случаев) [21, 22]. Фенотип аритмогенной кардиомиопатии также может встречаться при других генетически обусловленных кардиомиопатиях [15].

Для КМП, в том числе и первичных и даже при наличии у индивидов одного и того же патологического варианта, характерны широкий возрастной диапазон манифестации патологии (от внутриутробного периода до пожилого возраста), разнообразные клинические проявления (от бессимптомного носительства патогенных вариантов до внезапной сердечной смерти в качестве первого признака патологии), тяжесть течения и клинические исходы [23–28]. С учетом серьезных жизнеугрожающих осложнений при различных КМП (существенное снижение качества жизни вследствие развития сердечной недостаточности, часто требующей трансплантации сердца; высокий риск внезапной сердечной смерти) важным представляется выявление причин развития различных КМП и факторов, определяющих конкретный патологический фенотип и клиническую картину болезни. Генетические маркеры могут выступать в качестве и причины развития КМП, и модифицирующих факторов, а их выявление на ранних этапах позволит определить риски развития КМП и своевременно разработать индивидуализированные профилактические мероприятия.

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительном анализе генетических факторов, лежащих в основе развития различных КМП на основе данных о генах, для которых известны патогенные варианты, и результатов широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS).

МЕНДЕЛЕВСКИЕ ФОРМЫ КАРДИОМИОПАТИЙ

Наиболее хорошо с генетической точки зрения изучены и охарактеризованы моногенные/олигогенные формы КМП (табл. 1, составлено по [29]). В базе Simple ClinVar (дата входа 20.07.2022 г.) указан 41 ген, в которых локализованы патогенные и вероятно патогенные варианты, приводящие к развитию ГКМП, для ДКМП таких генов указано 50, для правожелудочковой АРКМП – 11, для рестриктивной – семь; в общей сложности с данными КМП ассоциированы патогенные/вероятно патогенные варианты 76 генов. При этом есть как специфичные для каждой из указанных КМП, так и общие гены для разных типов КМП. В частности, варианты в генах *ACTN2* и *TTN* могут приводить к четырем формам КМП – ДКМП, ГКМП, правожелудочковой АРКМП и РКМП; общими для ГКМП, ДКМП и правожелудочковой АРКМП являются гены *DES*, *LMNA* и *TMEM43*, для ГКМП, ДКМП и РКМП – гены *MYH7*, *TNNI3* и *TNNT2*, для ГКМП и ДКМП – гены *ACTC1*, *CSRP3*, *LAMP2*, *MT-TI*, *MYBPC3*, *MYH6*, *NEXN*, *PLN*, *RAF1*, *TCAP*, *TNNC1*, *TPM1* и *VCL*, для ДКМП и правожелудочковой АРКМП – гены *DSG2* и *DSP*, для ДКМП и РКМП – гены *CRYAB* и *FLNC* [29, 30].

Большинство описанных на настоящий момент патогенных/вероятно патогенных вариантов являются миссенс-мутациями [29] и лишь начинаются исследования по оценке значимости в патогенезе КМП вариантов, локализованных в некодирующих участках генов и межгенных регионах [31]. Помимо патогенных/вероятно патогенных известны варианты с неопределенной значимостью, постоянно открываются новые гены КМП [32–35]. Так, в базе Simple ClinVar [29] варианты с неопределенной значимостью для ДКМП зарегистрированы в 110 генах, для ГКМП – в 110 генах, для правожелудочковой АРКМП – в 35 генах, для РКМП – в 22 генах (табл. 1); среди них есть как гены, несущие патогенные/вероятно

Таблица 1. Число генов с патогенными/вероятно патогенными вариантами и вариантами с неопределенной значимостью для различных первичных кардиомиопатий (КМП, по SimpleClinVar [29])

КМП	Число генов с вариантами		Общее число генов
	патогенными/вероятно патогенными	с неопределенной значимостью	
ГКМП	41	110	119
ДКМП	50	110	116
Правожелудочковая АРКМП	11	35	37
РКМП	7	22	24

патогенные варианты, описанные ранее для тех же или других КМП, так и новые. Если учесть гены, в которых локализованы патогенные и вероятно патогенные варианты, а также варианты с неопределенной значимостью в отношении КМП, то общее число генов данного заболевания возрастает более чем в 2 раза – до 159. При этом патогенетическая значимость редких генетических вариантов, выявленных у пациентов с КМП, периодически пересматривается с учетом новых данных о частоте их выявления среди пациентов и в популяциях, сегрегации в семьях и уточнения функциональных изменений при их наличии [36].

Для разных типов генетически обусловленных КМП установлены общие не только гены, но и патогенные варианты: в Simple ClinVar таких однонуклеотидных вариантов (SNVs) и вариаций числа копий участков ДНК (CNVs) в различных участках генов (экзоны, интроны) зарегистрировано более 200 [19, 29, 30]. Так, миссенс-вариант c.2513C>T (p.Pro838Leu) в гене *MYH7* может обусловливать формирование ГКМП, ДКМП и РКМП, а миссенс-замена c.451C>T (p.Arg151Trp) в гене *TNNT2* может приводить к развитию первичной ДКМП, семейной РКМП, семейной ГКМП и т.д.

Иногда разные формы КМП выявляются у членов одной семьи, несущих один и тот же генетический вариант в генах кардиомипатий. S.C. Menon с соавт. [25] описана семья с аутосомно-доминантным заболеванием сердца, вызванным миссенс-вариантом, приводящим к замене p.Ile79Asn в сердечном тропонине Т (кодирует ген *TNNT2*): все пораженные члены являлись гетерозиготными носителями данного варианта, но у двух из них диагностирована РКМП, у трех – необструктивная ГКМП, у двух – ДКМП, у одного – смешанная КМП (ГКМП, сочетающаяся с фенотипическими признаками ДКМП и рестриктивной физиологией), а еще у одного – легкая концентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ).

Общность генетической компоненты между разными формами КМП может определять сходство их фенотипических проявлений. При ГКМП и РКМП, которые обусловлены патогенными вариантами генов саркомерных белков, в качестве преобладающего патофизиологического механизма выступает диастолическая дисфункция, а иногда выделяют гипертрофическую КМП с рестриктивной патофизиологией [37–39].

Несмотря на некоторые перекрывания по генам, разные клинические формы КМП различаются по спектру генов, патогенные варианты в которых объясняют большую долю генетических причинных факторов [29]. Для ДКМП 15–20% патогенетически значимых вариантов описаны в гене *TTN*, с частотой 3–6% регистрируются такие варианты в генах *LMNA*, *MYH7*, *FLNC*, *MYH6, BAG3*, *TNNT2* и *MYPN3* [40]. Наибольший вклад в структуру генетической компоненты ГКМП вносят патогенные варианты в генах саркомерных белков, причем на варианты в генах *MYH7* и *MYBPC3* приходится около 70%, а варианты в генах *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1, MYL2*, *MYL3* и *ACTC1* регистрируются с частотой 1–5%, без выраженных межэтнических различий [4]. К правожелудочковой АРКМП чаще приводят патогенные варианты в генах десмосом, интеркалированных дисков и ионных каналов: *PKP2* (до 50% выявляемых патогенных мутаций), *DSP*, *DSC2*, *DSG2*, *JUP*, *PLN* и *SCN5A* [41, 42].

Однако те генетические варианты, которые рассматриваются в качестве причинных для КМП, регистрируют в популяциях редко и в целом генетические причины удается установить не у всех пациентов с данной патологией. Частота выявления патогенных вариантов в генах при ДКМП составляет 15–40% [43–45], при ГКМП – 20–43% [46, 47], при правожелудочковой АРКМП – 50–63% [5, 41, 42]. Иными словами, до 50% и более пациентов с КМП остаются без молекулярно-генетического подтверждения диагноза. Следует, однако, отметить, что у пациентов с КМП выявляются еще и варианты с конфликтной и неопределенной значимостью, для которых нет однозначного мнения об их вовлеченности в развитие КМП.

Приведенные выше данные указывают на важность поиска как новых генов и новых вариантов, приводящих к развитию первичных КМП, так и генетических факторов, определяющих клиниче-

ский полиморфизм различных форм данной патологии. Одним из подходов к выявлению таких генетических факторов являются широкогеномные ассоциативные исследования (GWAS).

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С КАРДИОМИОПАТИЯМИ ПО ДАННЫМ ШИРОКОГЕНОМНЫХ АССОЦИАТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

К настоящему времени GWAS проведены для ГКМП (в том числе для саркомер-позитивных и саркомер-негативных форм) [48] и ДКМП (включая идиопатическую) [49–53]; КМП при болезни Шагаса [54, 55]; КМП Такоцубо (стресс-индуцированная КМП) [56]; ишемической КМП [57]; КМП, связанной с приемом антрациклина у детей с онкозаболеваниями [58]; перипартальной КМП [59] и некоторых других [60]. Таким образом, GWAS выполнены не только для первичных КМП, но и КМП, причиной которых явились экзогенные и эндогенные факторы.

Исследования проводились для различных этно-территориальных групп населения: европеоидов (ГКМП [61], ДКМП [49, 53, 61], перипартальная КМП [59], КМП Такоцубо [56]), латиноамериканцев (КМП Шагаса [54, 55]), афроамериканцев (ДКМП [51]), испанцев (ишемическая КМП [57]), смешанных групп (ГКМП – включали африканцев, латиноамериканцев, европеоидов, азиатов и др. [48]; антрациклин-индуцированная КМП – неиспаноязычные европеоиды, смешанная этническая группа [58]). В то же время статистически значимые ассоциации (по критериям GWAS) были получены не во всех исследованиях.

В GWAS Catalog [60] приведены данные об ассоциациях 49 SNPs с ГКМП, 20 – с саркомер-позитивной ГКМП, 25 – с саркомер-негативной ГКМП, 22 – с ДКМП, 44 – с идиопатической ДКМП, 21 – с КМП при болезни Шагаса, пять – с КМП Такоцубо и три – с ишемической КМП у пациентов с ревматоидным артритом (Приложение, табл. 1, составлено по [60, 62, 63]).

В общей сложности с КМП установлены ассоциации 156 SNPs (табл. 2, составлена по [60, 62, 63]; Приложение, табл. 1), из которых 51 (33%) вариант локализован в межгенных регионах, 105 (67%) – в 102 генах (в том числе 10 SNPs, каждый их которых локализован в двух перекрывающихся генах), включая 76 белок-кодирующих генов, 26 генов некодирующих РНК (пять из которых – гены антисмысловых транскриптов: *CYP51A1-AS1*, *LY86-AS1*, *TRDN-AS1*, *TTN-AS1* и *SVIL-AS1*). Для ряда генов ассоциированными с КМП оказались от двух до пяти локализованных в них SNPs: по два варианта расположены в генах *FNDC3B*, *MITF*, *PKD1*, *PRKCA*, *SMARCB1*, *SSPN*, *VTI1A*, три SNPs – в гене *BAG3*, пять SNPs – в гене *FHOD3*.

Как и в случае генов КМП, в результате GWAS выявлены специфичные (большинство) и общие гены и ассоциированные варианты (их число невелико) для разных типов патологии (табл. 2, 3; Приложение, табл. 1). Только уникальные ассоциированные гены были зарегистрированы для ишемической КМП и КМП Такоцубо, но в целом GWAS для данных КМП были немногочисленными и малоинформативными – выявлено небольшое число ассоциированных вариантов и генов (табл. 2).

Для КМП Шагаса лишь один ген из 19 ассоциированных был неуникальным: в гене *MITF* разные интронные SNPs были связаны с КМП Шагаса и саркомер-негативной ГКМП.

Общими для ГКМП и ДКМП были гены: *BAG3* (интронные варианты rs17099139 и rs72840788 ассоциированы с ГКМП, экзонный вариант rs2234962 – с ДКМП), *FHOD3* (четыре интронных SNPs – rs503274, rs118060942, rs4799426, rs617207 – ассоциированы с ГКМП, экзонный вариант rs2303510 – с ДКМП), *PKD1* (разные интронные SNPs ассоциированы с ДКМП и ГКМП – rs2519236 и rs9928278 соответственно), *SMARCB1* (разные аллели интронного варианта rs2186370 ассоциированы с ДКМП и ГКМП, интронный вариант rs7284877 – с ДКМП), *PRKCA* (один общий интронный SNP – rs9892651, но разные аллели ассоциированы с ДКМП и ГКМП; rs7210446 ассоциирован только с ГКМП) (табл. 2 и 3). Таким образом, несмотря на общность генов, лишь два SNPs были ассоциированы по данным GWAS и с ГКМП, и с ДКМП. Кроме того, с ГКМП ассоциированы по два разных интронных SNPs, локализованных в генах *FNDC3B* (rs9647379 и rs4894803), *SSPN* (rs17380837 и rs2003585), *VTI1A* (rs11196078 и rs11196085). Интересно, что спектр генов, варианты в которых приводили к развитию саркомер-позитивной и саркомер-негативной КМП, не идентичен (табл. 2).

Наблюдается также перекрывание между разными типами КМП, для которых установлены как редкие патогенные, так и частые (ассоциированные по данным GWAS) варианты в одних и тех же генах (табл. 3). Так, для генов *BAG3*, *FLNC*, *FHOD3*, *LMNA*, *TTN* и *TTN-AS1* описаны как патогенные/вероятно патогенные варианты для КМП, так и SNPs, ассоциированные с КМП по данным GWAS. Для ишемической КМП также зарегистрирована ассоциация с rs112941217-C, локализованным в гене *LMNA*, для которого установлены патогенные/вероятно патогенные варианты, приводящие к развитию ГКМП, ДКМП и правожелудочковой АРКМП.

Среди ассоциированных с КМП вариантов лишь 12 (8%) локализованы в экзонах белок-ко-

Таблица 2. Характеристика SNPs и их генов, ассоциированных с кардиомиопатиями (КМП) по данным GWAS [60]

КМП	Всего SNP	Межгенные SNP	Число генов[&]	Гены[§], в которых локализованы ассоциированные SNPs (по [63])
Кардиомиопатия Шагаса при серопозитивности *Tripanosoma cruzi*	21	5	17[#]	*ENSG00000226070*, *ENSG00000287303/PDGFRL*, *ILRUN*, *KAZN*, *LINC02895*, *LINC02100*, ***MITF***, *NAALADL1*, *NRG1*, *PLA2G4F*, *POLR1C*, *SLCO1B1*, *SPTB*, *SYT9*, *TIAM1*, *ZNF208*
ДКМП	9	1	8	***BAG3***, ***FHOD3***, *FLNC*, *NMB*, ***PKD1***, ***SMARCB1***, *SVIL-AS1*, *ZBTB17*
ДКМП (MTAG)	13	3	11[#]	***BAG3***, *ENSG00000255491* (*LOC105375743*), ***FHOD3***, *FLNC*, *NMB*, ***PRKCA***, ***SMARCB1***, *SVIL-AS1*, *TTN-AS1/TTN*, *ZBTB17*
Идиопатическая ДКМП	44	18	27[#]	*ARHGEF3*, ***BAG3***, *BOLL*, *CACNB4, CCDC149*, *DNAH17*, *ENSG00000241956* (*LOC102546299*), *ENSG00000249001*, *ENSG00000253535*, *ENSG00000287199, FAM120B*, *FGF12, IL19, JPH3, LINC00343, LINC02509*, *LINC02882*, *LRRD1/CYP51A1-AS1*, *MGAM*, *PHACTR1*, *RALY*, *SASH1*, *VMP1*, *WASHC2C*, *WWOX*, *ZBTB17*
ГКМП	33	12	14	*AHNAK*, *ARHGAP1*, ***BAG3****, *CDKN1A*, *ENSG00000287709* (*LOC101928505*), ***FHOD3****, *FNDC3B**, *HSPB7*, *NSF*, *PRG3*, ***PRKCA****, ***SMARCB1***, *SYNPO2L*, *VTI1A*
ГКМП (MTAG)	16	6	10	***BAG3***, *ENSG00000287709* (*LOC101928505*), ***FHOD3***, *FNDC3B*, *NSF*, ***PKD1***, ***PRKCA***, ***SMARCB1***, *SYNPO2L*, *VTI1A*
ГКМП (саркомер-позитивная)	20	5	18[#]	*ENSG00000254746/ENSG00000255041*, *ENSG00000285939*, *ABCA5*, *AMBRA1*, *CLCNKA*, *GTF2A1L/STON1-GTF2A1L*, *KCP*, *MTUS2*, *MUC6*, *NCKAP5*, *OR9Q1*, *P2RX3*, *PHF21A*, *TNKS1BP1*, *TXNRD1/ENSG00000257732*
ГКМП (саркомер-негативная)	25	6	20#	*ADPRHL1*, ***BAG3***, *CCDC112*, *CCDC141/ENSG00000287149*, *CDKN1A*, *CHRNB4*, *ENSG00000259768*, ***FHOD3****, *FNDC3B*, *HSPB7*, ***MITF***, ***PRKCA***, *RNF207*, *SSPN**, *SYMPK*, *TRDN/TRDN-AS1*, *ZSCAN2/ ENSG00000275120*
Ишемическая КМП	3	0	3	*KIF26B*, *LMNA*, *WNT16*
КМП Такоцубо	5	2	3	*LINC02625*, *LY86-AS1*, *PIWIL2*
Всего:	156	51	101	

Примечание. [§] В круглых скобках приведены обозначения для новых генов по NCBI [64]. [&] Учтены гены, в которых локализованы SNPs, ассоциированные с КМП, по данным UCSC [62]. * В генах локализованы несколько ассоциированных с КМП SNPs. [#] С учетом перекрывающихся генов. Жирным шрифтом выделены гены, в которых локализованы варианты, ассоциированные с разными формами КМП. MTAG (multi-trait analysis of GWAS) – ассоциации установлены при проведении мультипризнакового анализа сводной статистики GWAS.

Таблица 3. Гены, для которых установлены ассоциации SNPs с разными типами кардиомиопатий (КМП) по данным GWAS, и патогенные/вероятно патогенные варианты для менделевских КМП

Ген	Данные GWAS [60]				Менделевские КМП (по [29])		
	SNP	частота аллеля*	локализация в гене	КМП {аллель}	КМП	число вариантов	
						P	LP
PKD1	rs2519236	0.82	Интрон	ДКМП {T}	–	–	–
	rs9928278	0.183	Интрон	ГКМП (MTAG) {C}			
SMARCB1	rs2186370	0.809/0.219	Интрон	ДКМП (MTAG) {G}/ГКМП {A}, ГКМП (MTAG) {A}	–	–	–
	rs7284877	0.81	Интрон	ДКМП {C}	–	–	–
PRKCA	rs9892651	0.417/0.586	Интрон	ДКМП (MTAG) {C}/ГКМП {T}, ГКМП (MTAG) {T}	–	–	–
	rs7210446	0.419	Интрон	ГКМП {G}, ГКМП (саркомер-негативная) {G}	–	–	–
MITF	rs78356356	–	Интрон	КМП Шагаса {?}	–	–	–
	rs62253180	0.817	Интрон	ГКМП (саркомер-негативная) {A}			
BAG3	rs2234962	0.779	Экзон / p.Cys151Arg	ДКМП {T}, ДКМП (MTAG) {T}, идиопатическая ДКМП {?}	ДКМП	34	22
	rs17099139	0.291	Интрон	ГКМП {G}, ГКМП (MTAG) {G}			
	rs72840788	0.792	Интрон	ГКМП {G}, ГКМП (саркомер-негативная) {G}			
FHOD3	rs2303510	0.679	Экзон / p.Val1134Ile	ДКМП {G}, ДКМП (MTAG) {G}	ГКМП	2	0
	rs503274	0.311	Интрон	ГКМП {C}, ГКМП (MTAG) {C}			
	rs118060942	0.988	Интрон	ГКМП {A}, ГКМП (саркомер-негативная) {A}			
	rs4799426	0.655	Интрон	ГКМП {G}			
	rs617207	0.291	Интрон	ГКМП (саркомер-негативная) {A}			
FLNC	rs2291569-G	0.92	Экзон / p.Arg1567Gln, p.Arg1567Leu, p.Arg1567Pro	ДКМП {G}, ДКМП (MTAG) {G}	ДКМП	112	35
					ГКМП	116	37
LMNA	rs112941217-C	0.03	Интрон	Ишемическая КМП	ДКМП	32	45
					ГКМП	1	1
					АРКМП	0	3
TTN	rs2042995-T	0.78	Экзон/p.Ile10205Val	ДКМП (MTAG) {T}	ДКМП	63	992
					ГКМП	2	5
					АРКМП	0	1
TTN-AS1	rs2042995-T	0.78	Интрон	ДКМП (MTAG) {T}	ДКМП	2	2

Примечание. В фигурных скобках – ассоциированный аллель. * Через / приведены частоты ассоциированных аллелей в случае разных оценок для разных КМП. АРКМП – правожелудочковая аритмогенная кардиомиопатия. P – варианты с патогенной значимостью; LP – варианты с вероятно патогенной значимостью.

дирующих генов (в том числе 11 SNPs приводят к несинонимичной, rs8051448 в гене *JPH3* – к синонимичной замене), три локализованы в 3'UTR, три – в экзонах некодирующих транскриптов, и 98 – в интронах белок-кодирующих и белок-некодирующих генов (Приложение, табл. 1). Таким образом, варианты, ассоциированные с различными КМП по данным GWAS, локализованы преимущественно либо в межгенных регионах, либо в некодирующих участках белок-кодирующих и чаще белок-некодирующих генов. В связи с этим представляет интерес оценка функциональной значимости данных вариантов.

РЕГУЛЯТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С КАРДИОМИОПАТИЯМИ

Из числа ассоциированных по данным GWAS с КМП вариантов 37 SNPs обладают регуляторным потенциалом в различных отделах сердца, являясь eQTL (Expression Quantitative Trait Loci – локусы количественных признаков, определяющих уровень экспрессии) и/или sQTL (Splicing Quantitative Trait Loci – локусы количественных признаков альтернативного сплайсинга) для широкого спектра генов (34 SNPs являются eQTL и 21 – sQTL) [65, 66] или выступая в качестве меток для различных эпигенетических маркеров, значимых для регуляции экспрессии генов (68 SNPs) [63] (Приложение, табл. 1, 2).

В общей сложности 79 генов в сердце регулируются на уровне экспрессии или сплайсинга с участием SNPs, ассоциированных с КМП (для 72 генов ассоциированные варианты являются eQTL, для 16 – sQTL), причем один SNP может быть значим для регуляции нескольких генов, а один и тот же ген может регулироваться несколькими ассоциированными с КМП SNPs (рис. 1). К числу регулируемых относятся 13 генов, в которых локализованы SNPs, ассоциированные с КМП по данным GWAS (*CDKN1A*, *CLCNKA*, *FHOD3*, *HSPB7*, *NMB*, *NSF*, *PIWIL2* и др.), а также два гена, в которых известны патогенные/вероятно патогенные варианты для КМП (в гене *ALPK3* для ГКМП и в гене *FLNC* – для ДКМП) [29].

Экспрессия *CLCNKA* в сердце зависит от генотипов четырех SNPs: интронных rs2015509 и rs10927875, локализованных в генах *CLCNKA* и *ZBTB17* соответственно, экзонного rs1048302 гена *HSPB7* (эти три SNPs являются также sQTL для *HSPB7*), межгенного rs10927886 (является также eQTL и sQTL для *HSPB7*; см. рис. 1). При этом эффекты генотипов по rs1048302 (ассоциирован с саркомер-негативной ГКМП) и rs2015509 (саркомер-позитивная ГКМП) как sQTL для *HSPB7* различны в ЛЖ и ушке правого предсердия (Приложение, табл. 2). В этих отделах сердца для других SNPs также зарегистрированы различные эффекты генотипов как sQTL (rs28768976 для гена *MAPT*, rs3740293 для гена *SYNPO2L*) и eQTL (rs13273616 для гена *PIWIL2*, rs6003909 и rs2186370 для гена *MMP11*, rs3779381 для гена *FAM3C*, rs748455 для гена *ALPK3*). Возможно, что именно камерная специфичность в эффектах sQTL и eQTL может объяснять “предпочтительное” поражение определенных отделов при некоторых КМП: при ГКМП – левый желудочек, а при аритмогенной КМП – правый желудочек.

Кроме того, различия регистрируются по спектру генов, редкие варианты в которых приводят к патологии сердца, в том числе и КМП различной локализации (т.е. гены, которые значимы в развитии КМП, зависят от поражаемого отдела сердца). Так, для аритмогенной КМП при поражении правого желудочка выявляются патогенные варианты в генах *PKP2*, *JUP*, *DSC2*, *DSG2*, *DSP* и *SCN5A*, белковые продукты которых контролируют функцию десмосом, интеркалированных дисков и ионных каналов, при поражении ЛЖ – в генах *LMNA*, *DSP*, *FLNC*, *TMEM43*, *BAG3*, *RBM20* и др. (относящихся к цитоскелету, саркоплазматическому ретикулуму, саркомеру, ионному каналу, митохондриям), при поражении обоих желудочков – в гене *PLN*, продукт которого важен для гомеостаза кальция в миокарде [41].

Помимо регуляции генов на уровне экспрессии и сплайсинга, ассоциированные по GWAS с КМП варианты выступают в качестве эпигенетических меток – показано для 68 SNPs (Приложение, табл. 1, 2). В частности, данные варианты локализованы в гиперчувствительных к ДНКазе сайтах (DNase-seq, 53 SNPs), в регионах доступа к транспозазе хроматина (ATAC-seq, 21 SNPs), в области модифицированных гистонов (H3K27me3, H3K27ac, H2AFZ – всего 49 SNPs) и различных эпигенетически значимых регионах для поддержания структуры и функции хроматина. Так, 12 SNPs расположены в области POLR2A – ДНК-зависимой субъединицы РНК-полимеразы II RPB1, девять SNPs – в области транскрипционного репрессора CTCFL, 12 SNPs – EP300-взаимодействующего ингибитора дифференцировки 1, шесть SNPs – гомолога белка репарации двухцепочечных разрывов rad21, два SNPs – центрального компонента когезина (SMC3), значимого для прохождения клеточного цикла. Например, генотипы rs3740293 (ассоциирован с ГКМП), локализованного в 3'UTR гена *SYNPO2L*, влияют на уровень экспрессии ряда генов, в том числе – гистонового шаперона *DNAJC9* (рис. 1; Приложение, табл. 1, 2). DNAJC9 действует параллельно с классическими шаперонами гистонов, привлекая факторы теплового шока для защиты структурной целостности димеров гистонов H3–H4 на наиболее сложных стадиях их доставки и встраивания в хроматин, в том числе в участках, связанных с

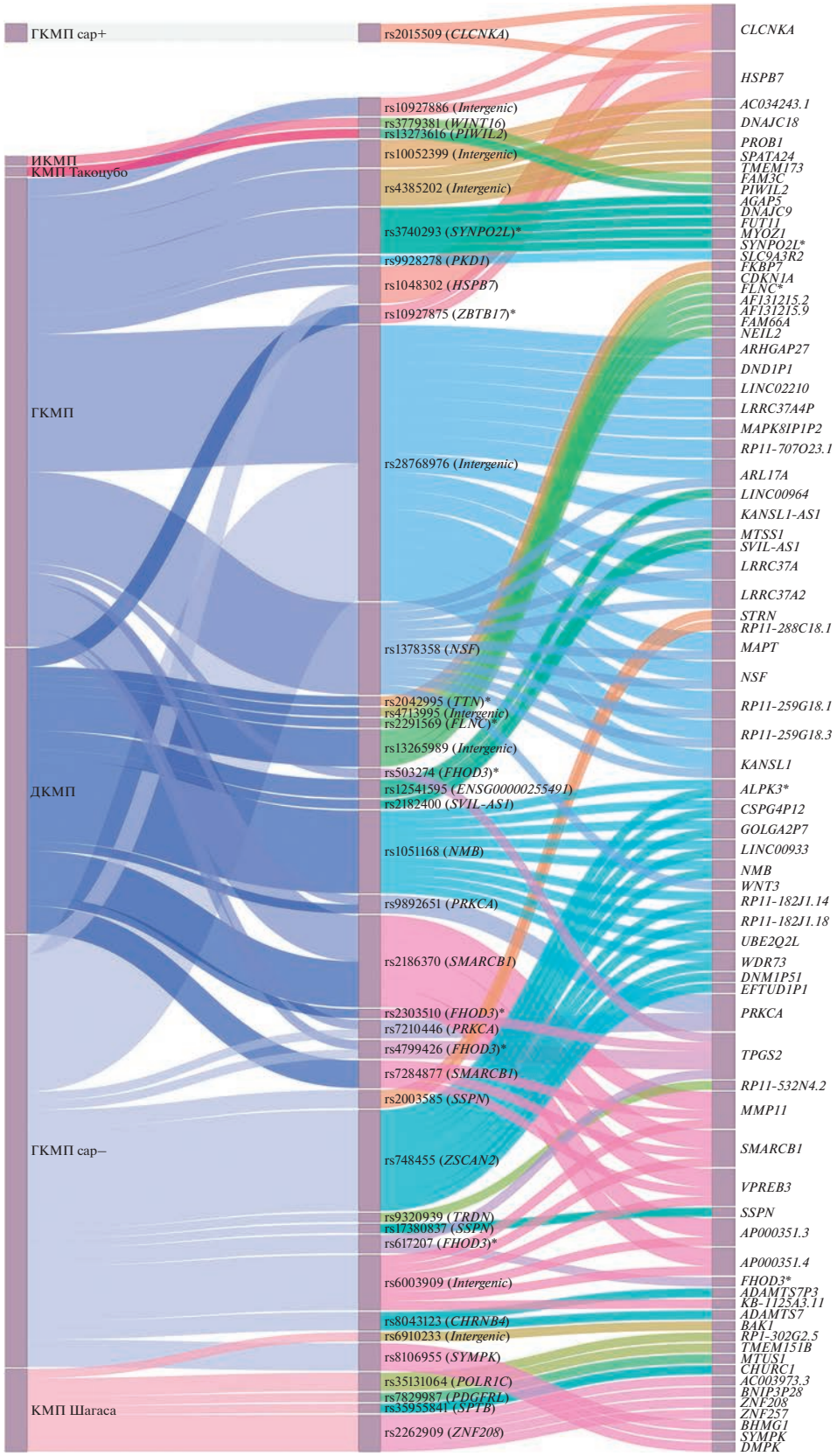

Рис. 1. Регуляторный потенциал SNPs, ассоциированных с кардиомиопатиями (КМП) по данным GWAS. Слева направо указаны фенотип КМП; SNP, ассоциированный с КМП (локализация генетического варианта); гены, на экспрессию которых в ушке предсердия или в левом желудочке сердца влияют ассоциированные SNP в качестве eQTL и/или sQTL. * Обозначены гены менделевских КМП.

репликацией и транскрипцией [67]. Примечательно, что уровень экспрессии и наличие сплайсинговых вариантов гена *HSPB7*, кодирующего один из белков теплового шока, зависят от четырех SNPs (eQTL и sQTL: межгенный rs10927886; sQTL: rs2015509, локализованный в интроне гена *CLCNKA*, rs1048302 – в экзоне/3'UTR гена *HSPB7*, rs10927875 – в интроне гена *ZBTB17*), ассоциированных с КМП по GWAS (ГКМП и ДКМП), и один из этих вариантов локализован в этом же гене (рис. 1; Приложение, табл. 1, 2). При этом связывание HSPB7 с гистонами H3.1 и H4 зависит от DNAJC9 [67]. Значимость эпигенетических процессов показана для различных КМП, в том числе на уровне модификации гистонов, метилирования ДНК, а также изменения экспрессии широкого спектра регуляторных некодирующих РНК [68–73].

Вовлеченность в патогенез КМП регуляторных некодирующих РНК подтверждается, во-первых, локализацией ассоциированных с данной патологией SNPs в генах различных некодирующих РНК, во-вторых, регуляцией ассоциированными SNPs уровня экспрессии данного класса молекул в миокарде (рис. 1; Приложение, табл. 1). Как изменение структуры, так и изменение уровня регуляторных РНК могут повлиять на эффективность тех метаболических путей, которые обеспечивают работу сердца в норме и при развитии патологических процессов, в том числе и воздействии неблагоприятных факторов (см., например, [68]). В частности, SNPs, ассоциированные с КМП, локализованы в экзоне *TTN* и в гене его антисмыслового транскрипта *TTN-AS1*, структурные и функциональные особенности которых могут приводить к развитию данной патологии [68]. Один из ассоциированных с ГКМП SNP локализован в *ENSG00000287149*, который кодирует антисмысловой транскрипт к TTN (в гене *TTN* известны патогенные/вероятно патогенные варианты для различных типов КМП – ДКМП, ГКМП, правожелудочковой АРКМП, РКМП) и CCDC141 [29, 74].

Известно, что длинные некодирующие РНК (lncРНК) участвуют в регуляции активности генов, структурные варианты которых предрасполагают к развитию КМП. lncРНК MIRF в качестве конкурентной эндогенной регуляторной РНК (ceRNA) путем связывания с miR-26a влияет на уровень регулируемого данной микроРНК Bak1, тем самым способствуя апоптозу кардиомиоцитов [75]. В свою очередь, уровень экспрессии гена *BAK1* регулирует rs6910233, ассоциированный с КМП Шагаса по данным GWAS (рис. 1; Примечание, табл. 1, 2). lncРНК *LINC00964* отнесена к категории ключевых эндогенных РНК, вовлеченных в регуляцию генов, ассоциированных с фибрилляцией предсердия [76]. Уровень экспрессии данной lncРНК зависит от генотипов rs12541595 (интронный вариант *ENSG00000255491* (*LOC105375743*)), который по данным GWAS ассоциирован с ДКМП (рис. 1; Приложение, табл. 1, 2). Ассоциированные с КМП SNPs локализованы и в генах других некодирующих РНК, которые открыты недавно, их роль и влияние структурной вариабельности на функцию, в том числе в клетках миокарда, предстоит еще выяснить: в *ENSG00000257732* (кодирует антисмысловой транскрипт к *TXNRD1*), *ENSG00000285939* (кодирует антисмысловой транскрипт к *KIF2B*) и других [74].

В целом менее половины ассоциированных по данным GWAS с КМП SNPs (70 из 156 SNPs) не являются ни eQTL/sQTL, ни эпигенетическими метками, значимыми для поддержания структуры и функции хроматина. Патогенетическая значимость вариантов в некодирующих участках генома для развития КМП все больше привлекает исследователей. Ряд таких вариантов, локализованных в интронах, промоторах/энхансерах, 5'UTR и 3'UTR, в генах микроРНК, описаны при ГКМП, ДКМП и правожелудочковой АРКМП [31]. В данном случае важным является выявление тех генов и метаболических путей, которые оказываются под влиянием соответствующих регуляторных SNPs.

СВЯЗЬ ГЕНОВ, РЕГУЛИРУЕМЫХ АССОЦИИРОВАННЫМИ С КМП ВАРИАНТАМИ, С ГЕНАМИ МЕНДЕЛЕВСКИХ КАРДИОМИОПАТИЙ И С ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЦА

ALPK3, *FHOD3*, *FLNC*, *HSPB7* и некоторые другие гены, которые регулируются на уровне экспрессии и сплайсинга SNPs, ассоциированными с КМП по данным GWAS, относятся к числу генов, где часто выявляются новые варианты, приводящие к КМП, в том числе к семейным формам [77–83], а кодируемые ими белки важны для нормального функционирования сердца.

В ушке правого предсердия экспрессия гена *ALPK3* различается в зависимости от генотипов миссенс-варианта rs1051168 в гене *NMB* (ассоциирован с ДКМП), а в ушке правого предсердия и в ЛЖ – от генотипов rs748455, локализованного в *ZSCAN2/ENSG00000275120* (ассоциирован с саркомер-негативной ГКМП), причем характер влияния генотипов rs748455 на уровень экспрессии разнонаправлен для правого желудочка и ушка предсердия (рис. 1; Приложение, табл. 1, 2).

Ген *ALPK3* кодирует ядерную киназу, которая играет важную роль в ранней дифференцировке кардиомиоцитов [84]. J.C. Herkert с соавт. [85] показали, что редкие биаллельные варианты в гене *ALPK3* (сочетание вариантов с потерей функции и патогенных миссенс-вариантов) вызывают кардиомиопатию у детей, проявляющуюся переходом ДКМП в гипертрофию, часто с нарушением

сократительной функции. Варианты с потерей функции и патогенные миссенс-варианты в гетерозиготном состоянии данного гена регистрировались с повышенной частотой среди взрослых пациентов с КМП, у которых не были выявлены патогенные варианты в 83 протестированных генах КМП [85]. Кроме того, у пациентов с ГКМП с укороченным вариантом ALPK3 (ALPK3tv) наблюдали специфичность клинической картины: чаще регистрировались апикально-концентрическая гипертрофия и короткий интервал PR, вне зависимости от наличия у них патогенных вариантов в генах саркомерных белков [86]. При этом возраст на момент постановки диагноза и максимальная толщина стенки ЛЖ у таких пациентов были аналогичны саркомер-негативным пациентам, тогда как систолические нарушения ЛЖ и неустойчивая желудочковая тахикардия по частоте регистрации были сходны с таковыми для саркомер-позитивных пациентов.

Согласно данным GWAS четыре SNPs гена *FHOD3* ассоциированы с ГКМП (rs503274, rs118060942, rs4799426, rs617207) и один – с ДКМП (rs2303510) (рис. 1; Приложение, табл. 1). Интронный rs617207 гена *FHOD3*, ассоциированный с саркомер-негативной ГКМП, регулирует экспрессию гена своей локализации в ушке правого предсердия (рис. 1; Приложение, табл. 1, 2). Некоторые исследователи отмечают увеличение экспрессии *FHOD3* при ГКМП в ткани сердца [87]. Для этого гена не известны патогенные/вероятно патогенные варианты, но описаны варианты с неопределенной значимостью для ГКМП [29]. В то же время известно, что FHOD3 играет решающую роль в развитии сердца на ранних этапах и в поддержании его функции во взрослом состоянии, участвуя в организации саркомеров [88–91], и нарушение структуры и функции данного белка может приводить к патологии сердца.

Ген *FHOD3* относят к новым генам ГКМП, редкие варианты в нем объясняют 1–2% случаев данной патологии [78]. По данным GWAS зарегистрирована ассоциация rs2303510 (p.Val1134Ile) гена *FHOD3* с ДКМП (рис. 1; Приложение, табл. 1), а в исследовании E.C. Wooten с соавт. [87] для этого же несинонимичного генетического варианта установлена связь с ГКМП. Ген *FHOD3* не только рассматривается в качестве причинного для развития ГКМП, но и определяет клинические особенности болезни, и наличие в нем патогенных вариантов представляет собой независимый риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от всех причин при ГКМП [79].

Известны и другие варианты гена *FHOD3*, которые связывают с развитием КМП. Так, миссенс-вариант p.Tyr1249Asn, потенциально модифицирующий трехмерную структуру и нарушающий функцию FHOD3, препятствует сборке актиновых филаментов в миокарде, тем самым способствуя развитию ДКМП [92]. Со сплайсинговым вариантом (rs2036163874; NM_001281740.3: c.1646+1G>A) в гене *FHOD3* косегрегирует некомпактность ЛЖ с аритмическими и тромботическими осложнениями, фиброзом миокарда и сердечной недостаточностью [93]. Кроме того, фосфорилирование белков FHOD (FHOD1 и FHOD3) рассматривается в качестве одного из этапов патогенеза кардиомиопатий, вызванных мутациями в гене *LMNA* [94].

Генетические варианты филамина С (*FLNC*) связаны с различными сердечными и мышечными фенотипами, включая ГКМП и ДКМП, клиническими особенностями течения КМП (при ДКМП характерно злокачественное течение и высокий риск внезапной смерти) и др. [81, 83, 95–98]. Среди детей (средний возраст – 3 мес.) у обладателей редких вариантов в гене *FLNC* диагностированы РКМП (c.3557C>T, p.Ala1186Val; c.4916G>A, p.Cys1639Tyr) и ДКМП (сплайсинговый вариант c.2265+4del; c.1322G>T, p.Arg441Ile), а также аритмия (c.7942G>T, p.Ala2648Ser) [83]. Варианты сплайсинга в гене *FLNC* у пациентов с ДКМП описаны и в других исследованиях [97]. Укороченные варианты FLNC регистрировались у женщин с перипартальной кардиомиопатией [99]. У пациентов с правожелудочковой АРКМП, несущих патогенные варианты в гене *FLNC*, экспрессия данного гена была снижена в ткани ЛЖ [98]. Более того, у данных пациентов на основании результатов транскриптомного анализа образцов тканей ЛЖ выявлено повышение уровня транскриптов 623 генов и снижение – 486 генов по сравнению с контрольными образцами. Помимо гена *FLNC* снижение экспрессии зарегистрировано и для других генов, ассоциированных с актином – *VCL*, *PARVB* и *MYL7*. На основании полученных результатов авторами процитированного исследования было высказано предположение о новом механизме правожелудочковой АРКМП, который отличается от классической формы, вызванной мутациями десмосомных генов [98].

Для некоторых генов, регулируемых ассоциированными с КМП SNPs, установлен протективный эффект в отношении данной патологии. У мышей в гипертрофированном сердце при стабильной общей экспрессии гена *Mtus1* регистрировали увеличение одного из сплайсинговых вариантов данного гена – Mtus1A (причем данный вариант оказывает ингибирующее влияние на гипертрофию сердца), что свидетельствует о специфичности сплайсинга при ГКМП [100]. У человека уровень экспрессии данного гена в ЛЖ зависит от rs7829987, ассоциированного с идиопатической ДКМП (рис. 1; Приложение, табл. 1, 2).

Сверхэкспрессия саркоспана (*SSPN*) облегчает клиническое течение кардиомиопатии, связанной с мышечной дистрофией Дюшенна [101].

Интронный вариант rs17380837 гена *SSPN* выступает в качестве и eQTL, и sQTL для своего гена, а уровень экспрессии данного гена возрастает с увеличением числа ассоциированных с ГКМП аллелей (рис. 1; Приложение, табл. 1, 2).

Связь с КМП отмечалась и для других генов, регулируемых SNPs, ассоциированными с КМП по данным GWAS. Локализованный в гене *HSPB7* rs1739843 ассоциирован с идиопатической ДКМП (минорный аллель *T*, регистрируемый с частотой 39%, обладал протективным эффектом) в европейских когортах [102]. А.А. Стрельцов с соавт. [103] отмечали, что генотип *TT* и аллель *T* по данному rs1739843 чаще, чем у здоровых индивидов, регистрировали у пациентов с ГКМП (в возрасте старше 45 лет) и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (≥50%), и у лиц с малосимптомным течением ГКМП (с более благоприятным прогнозом).

С предрасположенностью к фибрилляции предсердий, которая может рассматриваться как предсердная кардиомиопатия, связывают редкий вариант сайта сплайсинга (rs766868752), локализованный в интроне гена *SYNPO2L* [104], и изменение экспрессии гена *FKBP7* в ушке левого предсердия [105].

CDKN1A относится к числу генов, значимых для прогнозирования ДКМП в клинической практике [106]. С частым вариантом (rs4135240) этого гена также ассоциирована сердечная недостаточность у пациентов с неишемической КМП, данная ассоциация воспроизводилась в независимой выборке пациентов, сохранялась после корректировки факторов риска сердечной недостаточности и была значима при анализе показателей дисфункции ЛЖ у лиц без клинических проявлений сердечной недостаточности [107].

Также варианты с неопределенной значимостью для ДКМП выявлены для гена *ZBTB17*, в котором локализован ассоциированный с этим же типом КМП (ДКМП) по данным GWAS rs10927875, причем этот SNP является eQTL для гена *CLCNKA* в ЛЖ и sQTL – для гена *HSPB7* в ЛЖ и в ушке предсердия сердца (рис. 1; Приложение, табл. 2). Интересно, что 31 SNP, ассоциированный с КМП, изменяет экспрессию одного и более генов (всего 29 SNP) и/или является sQTL (всего 9 SNP) для ряда генов в ЛЖ (Приложение, табл. 2), 18 из них ассоциированы с ГКМП по данным GWAS.

ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С КАРДИОМИОПАТИЯМИ, В РЕГУЛЯЦИЮ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ЭКГ- И ЭхоКГ-ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА

Известно, что у пациентов с различными КМП регистрируются изменения на ЭКГ/ЭхоКГ и, более того, они могут выступать в качества диагностических признаков некоторых КМП [86, 108–110]. Это позволяет предположить, что варианты и гены, которые значимы для развития КМП, вносят вклад в вариабельность патогенетически значимых/диагностических ЭКГ- и ЭхоКГ-параметров сердца. Действительно, по данным GWAS из числа ассоциированных с КМП вариантов для 19 SNPs выявлена также связь с изменчивостью параметров, отражающих функциональное состояние сердца и сердечно-сосудистой системы (ЭКГ- и ЭхоКГ-параметры, биохимические показатели), или с другими патологическими состояниями сердца и сосудов (фибрилляция предсердий, пролапс митрального клапана и др.; Приложение, табл. 1). В частности, с продолжительностью комплекса QRS ассоциации зарегистрированы для шести SNPs. Из этих полиморфных вариантов два (rs17362588 и rs3176326) были ассоциированы с ГКМП, а еще четыре (rs12319113, rs1356410, rs182503338, rs10769783) показали не только связь с КМП Шагаса, но и были вовлечены в вариабельность указанного ЭКГ-параметра у пациентов, серопозитивных по *Tripanosoma cruzi* (провоцирует развитие данной КМП). Четыре SNPs участвовали в детерминации изменчивости интервала PR, включая rs41306688, rs3176326 и rs4894803 (ассоциированы также с саркомер-негативной ГКМП) и rs2042995 (ассоциирован с ДКМП). Два ассоциированных с ГКМП SNPs влияли на изменчивость интервала QT: rs846111 и rs28436726 (для второго из указанных SNPs ассоциация зарегистрирована с динамикой QT во время тренировки). Еще четыре SNPs оказались информативными при изучении в рамках GWAS структуры электрокардиограммы (амплитуды в разных временных точках) – это rs2234962 (ассоциирован с ДКМП), rs4894803 и rs846111 (ассоциированы с гипертрофической КМП) и rs2186370 (ассоциирован с ДКМП и с ГКМП).

Кроме того, для rs3176326 и rs17380837 (оба ассоциированы с ГКМП) зарегистрирована связь с фибрилляцией предсердий, а для rs17362588 (ассоциирован с ГКМП) – с частотой сердечных сокращений и реакцией сердечного ритма на восстановление после тренировки (Приложение, табл. 1). Следует отметить, что на начальной стадии проявления КМП может наблюдаться фибрилляция предсердий (ФП), а у 10% индивидов с ранней ФП выявлялись патогенный/вероятно патогенные варианты в генах КМП, и частота таких вариантов была выше у лиц с ранним началом ФП (до 30 лет), по сравнению с теми, у кого ФП регистрировалась в позднем возрасте (старше 60 лет) [111].

С рядом ЭхоКГ-параметров, такими как диастолический внутренний размер ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, конечно-диастолический и конечно-систолический объем ЛЖ, общая окружная деформация ЛЖ и глобальная радиальная деформация

ЛЖ, зарегистрированы ассоциации rs72840788, rs12541595 и rs2042995 (первый из указанных SNPs ассоциирован с ГКМП, а два последних – с ДКМП; Приложение, табл. 1).

Среди этих SNPs есть и те, которые локализованы в общих генах, ассоциированных с ДКМП и ГКМП (*BAG3* – rs2234962, rs17099139, rs72840788; *SMARCB1* – rs2186370; *PRKCA* – rs9892651), и в генах менделевских КМП (*BAG3*, *TTN-AS1/TTN* – rs2042995; Приложение, табл. 1). К числу вовлеченных в вариабельность ЭКГ-/ЭхоКГ-параметров исследователи GWAS относили и другие SNPs и гены менделевских КМП (*MYH6* – rs452036), а также SNPs, которые локализованы в (или вблизи) генах, варианты которых были ассоциированы с различными КМП (*HSPB7/CLCNKA* – rs1763604 (локализован вблизи генов), *PRKCA* – rs9909004, *SYNPO2L* – rs3812629) [112, 113]. При этом ассоциации для rs2234962 (*BAG3*) и rs1763604 (вблизи *HSPB7/CLCNKA*) с ЭКГ-параметрами, зарегистрированные у пациентов с ДКМП, сохранялись у людей, у которых не диагностированы ДКМП или другие заболевания сердца, что указывает на то, что развитие патологии не определяет связи между этими вариантами и ЭКГ-параметрами [112].

На модельных объектах (мышь) показано, что нокаут гена *HSPB7* приводит к быстрому развитию сердечной недостаточности и внезапной смерти, причем перед гибелью у мышей регистрировали сердечную аритмию с аномальной проводимостью [114]. В то же время сверхэкспрессия данного белка защищает от ремоделирования сердца и тахикардии за счет ослабления пути RhoA GTPase на разных уровнях [115]. Согласно данным GWAS ряд ассоциированных с КМП SNPs выступают в тканях сердца для гена *HSPB7* в качестве sQTL (rs2015509 и rs1048302 – локализованы в генах *CLCNKA* и *HSPB7* соответственно, ассоциированы с ГКМП; rs10927875 – локализован в гене *ZBTB17*, ассоциирован с ДКМП), а межгенный rs10927886 является и sQTL, и eQTL для данного гена (рис. 1; Приложение, табл. 1, 2). Кроме того, rs1048302, rs10927886 и rs10927875 являются эпигенетическими метками, что также может влиять на функциональное состояние как гена *HSPB7*, так и других функционально значимых для сердца генов.

С различными ЭКГ-параметрами (интервал PR, продолжительность комплекса QRS и др.) и фибрилляцией предсердий зарегистрирована ассоциация интронного варианта rs3176326 гена *CDKN1A*, который ассоциирован с ГКМП (Приложение, табл. 1). При этом установлена корреляция между уровнем экспрессии *CDKN1A* и фракцией выброса левого желудочка [116] – важного показателя, отражающего функциональное состояние сердца, в том числе и при развитии КМП.

Межгенный rs28768976, ассоциированный по данным GWAS с ГКМП, определяет уровень экспрессии гена *ARHGAP27* в сердце (рис. 1; Приложение, табл. 1, 2), при этом на модельных объектах было показано, что транскрипция *Arhgap27* в сердце коррелировала с интервалом PR [116].

Таким образом, среди регулируемых генов, SNPs которых ассоциированы с КМП по данным GWAS, есть гены структурно и функционально значимые для нормальной работы сердца. Эти данные свидетельствуют о том, что локализованные в генах КМП как редкие патогенные варианты, так и частые, регулирующие их экспрессию, могут выступать в качестве причинных для развития данной патологии, а также в качестве генетических факторов, модифицирующих клиническую картину КМП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре результаты работ свидетельствуют о значимости в развитии различных КМП не только редких патогенных/вероятно патогенных вариантов, но и частых вариантов генов, в том числе выявляемых при проведении GWAS.

Патогенные/вероятно патогенные варианты оказывают значительное влияние на формирование патологического фенотипа, но они редко встречаются в популяциях и не позволяют объяснить все выявляемые случаи КМП. Вклад частых полиморфных SNPs в риск развития КМП как правило невелик, но эти варианты могут формировать полигенную основу развития данной патологии. Действительно, накапливаются данные о том, что на риск развития КМП и патологический фенотип при данном заболевании может влиять совокупность частых полиморфных вариантов [48, 61, 117]. Особое место в выявлении вклада полиморфных вариантов в формирование риска развития различных кардиомиопатий принадлежит GWAS.

При проведении GWAS ГКМП установлено сильное полигенное влияние на риск развития данной патологии у лиц без патогенных мутаций в генах саркомерных белков (риск в 2 раза ниже в самом низком квинтиле и в 2 раза выше в самом высоком квинтиле), а также на тяжесть течения патологии у носителей патогенных вариантов в генах саркомера [48]. Значительная доля риска ГКМП была связана с аддитивными эффектами распространенных SNPs (частота минорного аллеля >0.01): оценки наследуемости (h^2_g) SNPs, рассчитанные с использованием GREML-LDMS, для выборки регистра КМП составили 0.35, для выборки BioResource for Rare Diseases – 0.68, при этом оценка наследуемости GREML для саркомер-негативной ГКМП превышала таковую для саркомер-позитивной ГКМП (0.34 и 0.16 соответственно) [48].

Полигенный фон может определять и то, какая форма КМП разовьется, а также особенности клинической картины. При проведении GWAS установлено полигенное влияние на тяжесть течения ГКМП у носителей патогенных вариантов в генах саркомера [48]. В другом GWAS для ГКМП, ДКМП и девяти параметров ЛЖ, полученных на основании магнитно-резонансной томографии сердца, выявлены соответственно 16, 13 и 23 ассоциированных локусов [61]. При этом, несмотря на то, что восемь из 16 локусов, ассоциированных с ГКМП, были связаны также с ДКМП, а 12 локусов ДКМП – с ГКМП, эти ассоциации имели разнонаправленное влияние при ГКМП и ДКМП (за исключением только локуса *DCM4*, локализованного рядом с геном ДКМП *TTN*). Важным представляется также то, что эти маркеры были ассоциированы с морфологическими параметрами ЛЖ в популяционной выборке [61].

При изучении генетической компоненты количественных показателей ЛЖ, полученных на основании магнитно-резонансной томографии сердца, с использованием подхода GWAS также показано, что полигенные факторы, участвующие в контроле систолического объема ЛЖ, не только связаны с возникновением ДКМП в общей популяции, но и влияют на размер и функцию сердца у обладателей редких патогенных вариантов, ведущих к возникновению преждевременного стоп-кодона в гене *TTN* (одна из самых частых из известных причин ДКМП) [117].

В целом как редкие, так и распространенные генетические варианты вносят существенный вклад в предрасположенность ГКМП в общей популяции и улучшают прогнозирование риска данной патологии по сравнению с тем, что достигается с помощью клинических факторов (таких как ожирение, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца) [118]. Олигогенная модель (сочетание нескольких неблагоприятных вариантов) все чаще привлекается для объяснения как причин развития КМП, так и их клинической картины [119–121].

Локализация ассоциированных с КМП по GWAS полиморфных вариантов, в том числе и в генах менделевских КМП и в некодирующих участках генома, их функциональная значимость (вовлеченность в регуляцию экспрессирующихся в сердце генов) и связь не только с КМП, но и со структурно-функциональными параметрами сердца (ЭхоКГ- и ЭКГ-параметры), свидетельствуют о неслучайности выявляемых ассоциаций.

Таким образом, к числу причинных/повышающих риск развития факторов КМП относятся как редкие, так и частые генетические варианты, а генетическая компонента КМП может реализовываться через моногенную, олигогенную и полигенные модели. Следует отметить, что среди патогенетически значимых для развития КМП как редких, так и частых вариантов преимущественно анализируются SNPs, но практически нет сведений о таком функционально значимом классе маркеров как CNV (Copy number variation – вариации числа копий участков ДНК) [122]. Кроме того, все еще недостаточно исследована роль генетических вариантов, локализованных в некодирующих участках генома, вариантов, обладающих регуляторным потенциалом, в том числе и для метаболических путей, критически значимых для нормального функционирования сердца. Это указывает на актуальность проведения функциональных исследований, в том числе и на образцах тканей сердца. Лишь комплексный подход к оценке значимости структурно-функциональной вариабельности генома в норме и при развитии патологии позволит не только детализировать патогенез КМП, но и выявить те критические этапы/периоды, воздействием на которые можно предупредить или приостановить развитие патологии.

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

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

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *McKenna W.J., Maron B.J., Thiene G.* Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies // Circ. Res. 2017. V. 121. № 7. P. 722–730. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309711
2. *Salemi V.M.C., Mohty D., Altavila S.L.L. et al.* Insights into the classification of cardiomyopathies: past, present, and future directions // Clinics (Sao Paulo). 2021. V. 76. P. e2808. https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2808
3. *McKenna W.J., Judge D.P.* Epidemiology of the inherited cardiomyopathies // Nat. Rev. Cardiol. 2021. V. 18. № 1. P. 22–36. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0428-2
4. *Ommen S.R., Mital S., Burke M.A. et al.* AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // Circulation. 2020. V. 142. Iss. 25. P. e558–e631. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937
5. *Corrado D., Link M.S., Calkins H.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. 2017. V. 376. № 1. P. 61–72. https://doi.org/10.1056/NEJMra1509267

6. *Ciarambino T., Menna G., Sansone G., Giordano M.* Cardiomyopathies: an overview // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. Iss. 14. https://doi.org/10.3390/ijms22147722
7. *Hey T.M., Rasmussen T.B., Madsen T. et al.* Clinical and genetic investigations of 109 index patients with dilated cardiomyopathy and 445 of their relatives // Circ. Heart Fail. 2020. V. 13. № 10. P. e006701. https://doi.org/10.1161/circheartfailure.119.006701
8. *Robertson J., Lindgren M., Schaufelberger M. et al.* Body mass index in young women and risk of cardiomyopathy: A long-term follow-up study in Sweden // Circulation. 2020. V. 141. Iss. 7. P. 520–529. https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.044056
9. *Peters S., Johnson R., Birch S. et al.* Familial dilated cardiomyopathy // Heart Lung Circ. 2020. V. 29. Iss. 4. P. 566–574. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.11.018
10. *Замараева Д.В., Трунина И.И., Котлукова Н.П. и др.* Дебют генетически обусловленной дилатационной кардиомиопатии в исходе перенесенного миокардита (клинический случай) // Клин. и эксперим. хирургия. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. 2020. Т. 8. № 3(29). С. 110–118. https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-3-110-118
11. *Povysil G., Chazara O., Carss K.J. et al.* Assessing the role of rare genetic variation in patients with heart failure // JAMA Cardiol. 2021. V. 6. № 4. e206500. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.6500
12. *Tiron C., Campuzano O., Fernández-Falgueras A. et al.* Prevalence of pathogenic variants in cardiomyopathy-associated genes in myocarditis // Circ. Genom Precis. Med. 2022. V. 15. № 3. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003408
13. *Patel A.P., Dron J.S., Wang M. et al.* Association of pathogenic DNA variants predisposing to cardiomyopathy with cardiovascular disease outcomes and all-cause mortality // JAMA Cardiol. 2022. V. 7. № 7. P. 723–732. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0901
14. *Lazarte J., Jurgens S.J., Choi S.H. et al.* LMNA variants and risk of adult-onset cardiac disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2022. V. 80. № 1. P. 50–59. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.035
15. *Cipriani A., Perazzolo Marra M., Bariani R. et al.* Differential diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: phenocopies versus disease variants // Minerva Med. 2021. V. 112. № 2. P. 269–280. https://doi.org/10.23736/S0026-4806.20.06782-8
16. *Mattesi G., Cipriani A., Bauce B. et al.* Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: Genotype-phenotype correlations and new diagnostic criteria // J. Clin. Med. 2021. V. 10. Iss. 10. https://doi.org/10.3390/jcm10102212
17. *Lee T.M., Hsu D.T., Kantor P. et al.* Pediatric cardiomyopathies // Circ. Res. 2017. V. 21. № 7. P. 855–873. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309386
18. *Лутохина Ю.А., Благова О.В., Шестак А.Г. и др.* Сочетание аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка как особая форма кардиомиопатии: клиника, диагностика, генетическая природа, течение // Вестн. РАМН. 2020. Т. 75. № 6. С. 594–604. https://doi.org/10.15690/vramn1245
19. *Blagova O., Alieva I., Kogan E. et al.* Mixed hypertrophic and dilated phenotype of cardiomyopathy in a patient with homozygous in-frame deletion in the MYBPC3 gene treated as myocarditis for a long time // Front. Pharmacol. 2020. V. 11. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.579450
20. *Jefferies J.L., Wilkinson J.D., Sleeper L.A. et al.* Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular myocardial noncompaction: results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry // J. Card. Fail. 2015. V. 21. № 1. P. 877–884. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.06.381
21. *Webber S.A., Lipshultz S.E., Sleeper L.A. et al.* Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: A report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry // Circulation. 2012. V. 126. Iss. 10. P. 1237–1244. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104638
22. *Lipshultz S.E., Orav E.J., Wilkinson J.D. et al.* Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: An analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry // Lancet. 2013. V. 382. № 9908. P. 1889–1897. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61685-2
23. *Кучер А.Н., Валиахметов Н.Р., Салахов Р.Р. и др.* Фенотипическая вариабельность гипертрофической кардиомиопатии у носителей патогенного варианта p.Arg870His гена *MYH7* // Бюл. сиб. медицины. 2022. Т. 21. № 3. С. 205–216. https://doi.org/10.20528/1682-0363-2022-3-205-216
24. *Кучер А.Н., Слепцов А.А., Назаренко М.С.* Генетический ландшафт дилатационной кардиомиопатии // Генетика. 2022. Т. 58. № 4. С. 371–387. https://doi.org/10.31857/S0016675822030080
25. *Menon S.C., Michels V.V., Pellikka P.A. et al.* Cardiac troponin T mutation in familial cardiomyopathy with variable remodeling and restrictive physiology // Clin. Genet. 2008. V. 74. Iss. 5. P. 445–454. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01062.x
26. *Norrish G., Cleary A., Field E. et al.* Clinical features and natural history of preadolescent nonsyndromic hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. 2022. V. 79. № 20. P. 1986–1997. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.347
27. *Wu W., Lu C.X., Wang Y.N. et al.* Novel phenotype–genotype correlations of restrictive cardiomyopathy with myosin-binding protein c (*MYBPC3*) gene mutations tested by next-generation sequencing // J. Am. Heart Assoc. 2015. V. 4. № 7. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001879
28. *Курушко Т.В., Вайханская Т.Г., Булгак А.Г. и др.* Ламин A/C ассоциированная дилатационная кардиомиопатия: вариабельность клинических проявлений // Кардиология в Беларуси. 2018. Т. 10. № 6. С. 892–903.
29. Simple ClinVar [Electronic resource]. URL: https://simple-clinvar.broadinstitute.org/. Accessed 03.2022.
30. *Pérez-Palma E., Gramm M., Nürnberg P. et al.* Simple ClinVar: An interactive web server to explore and retrieve gene and disease variants aggregated in ClinVar database // Nucl. Acids Res. 2019. V. 47. № W1. P. W99–W105. https://doi.org/10.1093/nar/gkz411
31. *Salman O.F., El-Rayess H.M., Abi Khalil C. et al.* Inherited cardiomyopathies and the role of mutations in non-coding regions of the genome // Front. Cardiovasc. Med. 2018. V. 5. № 77. https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00077

32. *Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С.* Гипертрофическая кардиомиопатия: анализ связи генотипа и фенотипа у пациентов с высоким риском внезапной смерти // Мед. генетика. 2018. Т. 17. № 11. С. 34–42.
33. *Walsh R., Offerhaus J.A., Tadros R., Bezzina C.R.* Minor hypertrophic cardiomyopathy genes, major insights into the genetics of cardiomyopathies // Nat. Rev. Cardiol. 2022. V. 9. № 3. P. 151–167. https://doi.org/10.1038/s41569-021-00608-2
34. *Ingles J., Goldstein J., Thaxton C. et al.* Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes // Circ. Genom. Precis. Med. 2019. V. 12. № 2. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002460
35. *Zigova M., Bernasovska J., Boronova I. et al.* Finding the candidate sequence variants for diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in East Slovak patients // J. Clin. Lab. Anal. 2018. V. 32. № 3. https://doi.org/10.1002/jcla.22303
36. *Richmond C.M., James P.A., Pantaleo S. et al.* Clinical and laboratory reporting impact of ACMG-AMP and modified ClinGen variant classification frameworks in *MYH7*-related cardiomyopathy // Genet. Med. 2021. V. 23. Iss. 6. P. 1108–1115. https://doi.org/10.1038/s41436-021-01107-y
37. *Kubo T., Gimeno J.R., Bahl A. et al.* Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. V. 49. № 25. P. 2419–2426. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.061
38. *Vio R., Angelini A., Basso C. et al.* Hypertrophic cardiomyopathy and primary restrictive cardiomyopathy: similarities, differences and phenocopies // J. Clin. Med. 2021. V. 10. № 9. Article 1954. https://doi.org/10.3390/jcm10091954
39. *Li S., Wu B., Yin G. et al.* MRI characteristics, prevalence, and outcomes of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype // Radiol. Cardiothorac. Imaging. 2020. V. 2. № 4. P. e190158. https://doi.org/10.1148/ryct.2020190158
40. *Hershberger R.E., Jordan E.* Dilated Cardiomyopathy Overview. 2007 Jul 27 [updated 2022 Apr 7] // GeneReviews® [Internet] / Eds Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al. Seattle (WA): Univ. Washington, Seattle, 1993–2022.
41. *Towbin J.A., McKenna W.J., Abrams D.J. et al.* HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy // Heart Rhythm. 2019. V. 16. № 11. P. e301–e372. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007
42. *Groeneweg J.A., Bhonsale A., James C.A. et al.* Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members // Circ. Cardiovasc. Genet. 2015. V. 8. № 3. P. 437–446. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.001003
43. *Pugh T.J., Kelly M.A., Gowrisankar S. et al.* The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing // Genet. Med. 2014. V. 16. Iss. 8. P. 601–608. https://doi.org/10.1038/gim.2013.204
44. *Jordan E., Hershberger R.E.* Considering complexity in the genetic evaluation of dilated cardiomyopathy // Heart. 2021. V. 107. № 2. P. 106–112. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316658
45. *Morales A., Kinnamon D.D., Jordan E. et al.* Variant Interpretation for Dilated Cardiomyopathy: Refinement of the American College of Medical Genetics and Genomics/ClinGen Guidelines for the DCM Precision Medicine Study // Circ. Genom. Precis. Med. 2020. V. 13. № 2. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002480
46. *Lopes L.R., Zekavati A., Syrris P. et al.* Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing // J. Med. Genet. 2013. V. 50. № 4. P. 228–239. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101270
47. *Tran Vu M.T., Nguyen T.V., Huynh N.V. et al.* Presence of hypertrophic cardiomyopathy related gene mutations and clinical manifestations in Vietnamese patients with hypertrophic cardiomyopathy // Circ. J. 2019. V. 83. № 9. P. 1908–1916. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0190
48. *Harper A.R., Goel A., Grace C. et al.* Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity // Nat. Genet. 2021. V. 53. № 2. P. 135–142. https://doi.org/10.1038/s41588-020-00764-0
49. *Villard E., Perret C., Gary F. et al.* A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy // Eur. Heart J. 2011. V. 32. Iss. 9. P. 1065–1076. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr105
50. *Meder B., Rühle F., Weis T. et al.* A genome-wide association study identifies 6p21 as novel risk locus for dilated cardiomyopathy // Eur. Heart J. 2014. V. 35. Iss. 16. P. 1069–1077. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht251
51. *Xu H., Dorn G.W. 2nd, Shetty A. et al.* A Genome-wide association study of idiopathic dilated cardiomyopathy in African Americans // J. Pers. Med. 2018. V. 8. № 1. Article 11. https://doi.org/10.3390/jpm8010011
52. *de Denus S., Mottet F., Korol S. et al.* A genetic association study of heart failure: More evidence for the role of *BAG3* in idiopathic dilated cardiomyopathy // ESC Heart Fail. 2020. V. 7. № 6. P. 4384–4389. https://doi.org/10.1002/ehf2.12934
53. *Garnier S., Harakalova M., Weiss S. et al.* Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes 3p25.1 and 22q11.23 // Eur. Heart J. 2021. V. 42. Iss. 20. P. 2000–2011. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab030
54. *Deng X., Sabino E.C., Cunha-Neto E. et al.* Genome wide association study (GWAS) of Chagas cardiomyopathy in *Trypanosoma cruzi* seropositive subjects // PLoS One. 2013. V. 8. № 11. P. e79629. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079629
55. *Casares-Marfil D., Strauss M., Bosch-Nicolau P. et al.* A genome-wide association study identifies novel susceptibility loci in chronic chagas cardiomyopathy // Clin. Infect. Dis. 2021. V. 73. № 4. P. 672–679. https://doi.org/10.1093/cid/ciab090
56. *Eitel I., Moeller C., Munz M. et al.* Genome-wide association study in takotsubo syndrome – Preliminary results and future directions // Int. J. Cardiol. 2017. V. 236. P. 335–339. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.093
57. *López-Mejías R., Carmona F.D., Genre F. et al.* Identification of a 3'-untranslated genetic variant of *RARB* associated with carotid intima-media thickness in

rheumatoid arthritis: A Genome-Wide Association Study // Arthritis Rheumatol. 2019. V. 71. № 3. P. 351–360. https://doi.org/10.1002/art.40734
58. *Wang X., Sun C.L., Quiñones-Lombraña A. et al. CELF4* variant and anthracycline-related cardiomyopathy: A Children's Oncology Group Genome-Wide Association Study // J. Clin. Oncol. 2016. V. 34. Iss. 8. P. 863–870. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4550
59. *Horne B.D., Rasmusson K.D., Alharethi R. et al.* Genome-wide significance and replication of the chromosome 12p11.22 locus near the *PTHLH* gene for peripartum cardiomyopathy // Circ. Cardiovasc. Genet. 2011. V. 4. № 4. P. 359–366. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.959205
60. GWAS Catalog [Electronic resource]. URL: https://www.ebi.ac.uk/gwas/. Accessed 05.2022.
61. *Tadros R., Francis C., Xu X. et al.* Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect // Nat. Genet. 2021. V. 53. № 2. P. 128–134. https://doi.org/10.1038/s41588-020-00762-2
62. UCSC Genome Browser on Human (GRCh38/hg38) https://genome.ucsc.edu/.
63. VannoPortal Index [Electronic resource]. URL: http://www.mulinlab.org/vportal/index.html/. Accessed 05.2022.
64. National Center for Biotechnology Information Electronic resource]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/. Accessed 06.2022.
65. Genotype-Tissue Expression (GTEx) Portal [Electronic resource]. URL: https://gtexportal.org/home/. Accessed 06.2022.
66. *Ahn J., Wu H., Lee K.* Integrative analysis revealing human heart-specific genes and consolidating heart-related phenotypes // Front Genet. 2020. V. 11. https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00777
67. *Hammond C.M., Bao H., Hendriks I.A. et al.* DNAJC9 integrates heat shock molecular chaperones into the histone chaperone network // Mol. Cell. 2021. V. 81. № 12. P. 2533–2548.e9. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.03.041
68. *Кучер А.Н., Назаренко М.С.* Регуляторный потенциал ко-локализованных с генами кардиомиопатий некодирующих РНК // Генетика. 2023. Т. 59. № 4. С. 381–402.
69. *Кучер А.Н., Назаренко М.С.* Эпигенетика кардиомиопатий: модификации гистонов и метилирование ДНК // Генетика. 2023. Т. 59. № 3. С. 266–282.
70. *Scolari F.L., Faganello L.S., Garbin H.I. et al.* A systematic review of microRNAs in patients with hypertrophic cardiomyopathy // Int. J. Cardiol. 2021. V. 327. P. 146–154. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.11.004
71. *Gao J., Collyer J., Wang M. et al.* Genetic dissection of hypertrophic cardiomyopathy with myocardial RNA-Seq // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 9. https://doi.org/10.3390/ijms21093040
72. *Huang G., Liu J., Yang C. et al.* RNA sequencing discloses the genome wide profile of long noncoding RNAs in dilated cardiomyopathy // Mol. Med. Rep. 2019. V. 19. № 4. P. 2569–2580. https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9937
73. *Hailu F.T., Karimpour-Fard A., Toni L.S. et al.* Integrated analysis of miRNA-mRNA interaction in pediatric dilated cardiomyopathy // Pediatr. Res. 2022. V. 92. № 1. P. 98–108. https://doi.org/10.1038/s41390-021-01548-w
74. Ensembl Genome Browser [Electronic resource]. URL: https://www.ensembl.org/index.html/. Accessed 06.2022.
75. *Su X., Lv L., Li Y. et al.* lncRNA MIRF promotes cardiac apoptosis through the miR-26a-Bak1 axis // Mol. Ther. Nucl. Acids. 2020. V. 20. P. 841–850. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.05.002
76. *Liu Y., Liu N., Bai F., Liu Q.* Identifying ceRNA networks associated with the susceptibility and persistence of atrial fibrillation through weighted gene co-expression network analysis // Front. Genet. 2021. V. 12. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.653474
77. *Esslinger U., Garnier S., Korniat A. et al.* Exome-wide association study reveals novel susceptibility genes to sporadic dilated cardiomyopathy // PLoS One. 2017. V. 12. № 3. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172995
78. *Ochoa J.P., Sabater-Molina M., García-Pinilla J.M. et al.* Formin homology 2 domain containing 3 (*FHOD3*) is a genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. V. 72. № 20. P. 2457–2467. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.001
79. *Wu G., Ruan J., Liu J. et al.* Variant spectrum of formin homology 2 domain-containing 3 gene in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Heart Assoc. 2021. V. 10. № 5. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018236
80. *Fernlund E., Kissopoulou A., Green H. et al.* Hereditary hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults – the value of reevaluating and expanding gene panel analyses // Genes (Basel). 2020. V. 11. № 12. https://doi.org/10.3390/genes11121472
81. *Qin X., Li P., Qu H.Q. et al. FLNC* and *MYLK2* gene mutations in a Chinese family with different phenotypes of cardiomyopathy // Int. Heart J. 2021. V. 62. № 1. P. 127–134. https://doi.org/10.1536/ihj.20-351
82. *Brun F., Gigli M., Graw S.L. et al.* FLNC truncations cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // J. Med. Genet. 2020. V. 57. № 4. P. 254–257. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106394
83. *Xiao F., Wei Q., Wu B. et al.* Clinical exome sequencing revealed that FLNC variants contribute to the early diagnosis of cardiomyopathies in infant patients // Transl. Pediatr. 2020. V. 9. № 1. P. 21–33. https://doi.org/10.21037/tp.2019.12.02
84. *Phelan D.G., Anderson D.J., Howden S.E. et al.* ALPK3-deficient cardiomyocytes generated from patient-derived induced pluripotent stem cells and mutant human embryonic stem cells display abnormal calcium handling and establish that *ALPK3* deficiency underlies familial cardiomyopathy // Eur. Heart J. 2016. V. 37. Iss. 33. P. 2586–2590. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw160
85. *Herkert J.C., Verhagen J.M.A., Yotti R. et al.* Expanding the clinical and genetic spectrum of *ALPK3* variants: Phenotypes identified in pediatric cardiomyopathy patients and adults with heterozygous variants // Am. Heart. J. 2020. V. 225. P. 108–119. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.03.023
86. *Lopes L.R., Garcia-Hernández S., Lorenzini M. et al.* Alpha-protein kinase 3 (ALPK3) truncating variants are a cause of autosomal dominant hypertrophic car-

diomyopathy // Eur. Heart J. 2021. V. 42. Iss. 32. P. 3063–3073. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab424

87. *Wooten E.C., Hebl V.B., Wolf M.J. et al.* Formin homology 2 domain containing 3 variants associated with hypertrophic cardiomyopathy // Circ. Cardiovasc. Genet. 2013. V. 6. № 1. P. 10–18. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.965277
88. *Kan-O M., Takeya R., Abe T. et al.* Mammalian formin Fhod3 plays an essential role in cardiogenesis by organizing myofibrillogenesis // Biol. Open. 2012. V. 1. № 9. P. 889–896. https://doi.org/10.1242/bio.20121370
89. *Fujimoto N., Kan-O M., Ushijima T. et al.* Transgenic expression of the formin protein Fhod3 selectively in the embryonic heart: Role of actin-binding activity of Fhod3 and its sarcomeric localization during myofibrillogenesis // PLoS One. 2016. V. 11. № 2. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148472
90. *Ushijima T., Fujimoto N., Matsuyama S. et al.* The actin-organizing formin protein Fhod3 is required for postnatal development and functional maintenance of the adult heart in mice // J. Biol. Chem. 2018. V. 293. Iss. 1. P. 148–162. https://doi.org/10.1074/jbc.M117.813931
91. *Matsuyama S., Kage Y., Fujimoto N. et al.* Interaction between cardiac myosin-binding protein C and formin Fhod3 // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2018. V. 115. Iss. 19. P. E4386–E4395. https://doi.org/10.1073/pnas.1716498115
92. *Arimura T., Takeya R., Ishikawa T. et al.* Dilated cardiomyopathy-associated *FHOD3* variant impairs the ability to induce activation of transcription factor serum response factor // Circ. J. 2013. V. 77. № 12. P. 2990–2996. https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-0255
93. *Myasnikov R., Bukaeva A., Kulikova O. et al.* A case of severe left-ventricular noncompaction associated with splicing altering variant in the *FHOD3* gene // Genes (Basel). 2022. V. 13. № 2. https://doi.org/10.3390/genes13020309
94. *Antoku S., Wu W., Joseph L.C. et al.* ERK1/2 phosphorylation of FHOD connects signaling and nuclear positioning alternations in cardiac laminopathy // Dev. Cell. 2019. V. 51. № 5. P. 602–616.e12. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.10.023
95. *Verdonschot J.A.J., Vanhoutte E.K., Claes G.R.F. et al.* A mutation update for the *FLNC* gene in myopathies and cardiomyopathies // Hum. Mutat. 2020. V. 41. Iss. 6. P. 1091–1111. https://doi.org/10.1002/humu.24004
96. *Ortiz-Genga M.F., Cuenca S., Dal Ferro M. et al.* Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies // J. Am. Coll. Cardiol. 2016. V. 68. № 22. P. 2440–2451. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.927
97. *Begay R.L., Tharp C.A., Martin A. et al.* FLNC gene splice mutations cause dilated cardiomyopathy // JACC Basic Transl. Sci. 2016. V. 1. № 5. P. 344–359. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.05.004
98. *Hall C.L., Gurha P., Sabater-Molina M. et al.* RNA sequencing-based transcriptome profiling of cardiac tissue implicates novel putative disease mechanisms in FLNC-associated arrhythmogenic cardiomyopathy // Int. J. Cardiol. 2020. V. 302. P. 124–130. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.12.002
99. *Goli R., Li J., Brandimarto J. et al.* Genetic and phenotypic landscape of peripartum cardiomyopathy // Circulation. 2021. V. 143. Iss. 19. P. 1852–1862. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052395
100. *Ito S., Asakura M., Liao Y. et al.* Identification of the *Mtus1* splice variant as a novel inhibitory factor against cardiac hypertrophy // J. Am. Heart Assoc. 2016. V. 5. № 7. https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003521
101. *Parvatiyar M.S., Brownstein A.J., Kanashiro-Takeuchi R.M. et al.* Stabilization of the cardiac sarcolemma by sarcospan rescues DMD-associated cardiomyopathy // JCI Insight. 2019. V. 5. № 11. https://doi.org/10.1172/jci.insight.123855
102. *Stark K., Esslinger U.B., Reinhard W. et al.* Genetic association study identifies *HSPB7* as a risk gene for idiopathic dilated cardiomyopathy // PLoS Genet. 2010. V. 6. № 10. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001167
103. *Стрельцова А.А., Гудкова А.Я., Полякова А.А. и др.* Полиморфный вариант rs1739843 гена белка теплового шока 7 (*HSPB7*) и его связь с вариантами клинического течения и исходами у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (результаты 10-летнего наблюдения) // Рос. кардиол. журн. 2019. № 10. С. 7–15. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-10-7-15
104. *Clausen A.G., Vad O.B., Andersen J.H., Olesen M.S.* Loss-of-function variants in the *SYNPO2L* gene are associated with atrial fibrillation // Front. Cardiovasc. Med. 2021. V. 8. Article 650667. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.650667
105. *Hsu J., Gore-Panter S., Tchou G. et al.* Genetic control of left atrial gene expression yields insights into the genetic susceptibility for atrial fibrillation // Circ. Genom Precis. Med. 2018. V. 11. № 3. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002107
106. *Ma X., Mo C., Huang L. et al.* An robust rank aggregation and least absolute shrinkage and selection operator analysis of novel gene signatures in dilated cardiomyopathy // Front. Cardiovasc. Med. 2021. V. 8. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.747803
107. *Aragam K.G., Chaffin M., Levinson R.T. et al.* Phenotypic refinement of heart failure in a national biobank facilitates genetic discovery // Circulation. 2019. V. 139. P. 489–501. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035774
108. *Celeghin R., Cipriani A., Bariani R. et al.* Filamin-C variant-associated cardiomyopathy: A pooled analysis of individual patient data to evaluate the clinical profile and risk of sudden cardiac death // Heart Rhythm. 2022. V. 19. № 2. P. 235–243. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.09.029
109. *Finocchiaro G., Merlo M., Sheikh N. et al.* The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy // Eur. J. Heart Fail. 2020. V. 22. Iss. 7. P. 1097–1107. https://doi.org/10.1002/ejhf.1815
110. *Lee Y., Choi B., Lee M.S. et al.* An artificial intelligence electrocardiogram analysis for detecting cardiomyopathy in the peripartum period // Int. J. Cardiol. 2022. V. 352. P. 72–77. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.064
111. *Yoneda Z.T., Anderson K.C., Quintana J.A. et al.* Early-onset atrial fibrillation and the prevalence of rare vari-

ants in cardiomyopathy and arrhythmia genes // JAMA Cardiol. 2021. V. 6. № 12. P. 1371–1379. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3370

112. *Verweij N., Benjamins J.W., Morley M.P. et al.* The genetic makeup of the electrocardiogram // Cell Syst. 2020. V. 11. Iss. 3. P. 229–238.e5. https://doi.org/10.1016/j.cels.2020.08.005

113. *Weng L.C., Hall A.W., Choi S.H. et al.* Genetic determinants of electrocardiographic P-wave duration and relation to atrial fibrillation // Circ. Genom. Precis. Med. 2020. V. 13. № 5. P. 387–395. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002874

114. *Liao W.C., Juo L.Y., Shih Y.L. et al.* HSPB7 prevents cardiac conduction system defect through maintaining intercalated disc integrity // PLoS Genet. 2017. V. 13. № 8. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006984

115. *Ke L., Meijering R.A., Hoogstra-Berends F. et al.* HSPB1, HSPB6, HSPB7 and HSPB8 protect against RhoA GTPase-induced remodeling in tachypaced atrial myocytes // PLoS One. 2011. V. 6. № 6. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020395

116. *Adriaens M.E., Lodder E.M., Moreno-Moral A. et al.* Systems genetics approaches in rat identify novel genes and gene networks associated with cardiac conduction // J. Am. Heart Assoc. 2018. V. 7. № 21. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009243

117. *Pirruccello J.P., Bick A., Wang M. et al.* Analysis of cardiac magnetic resonance imaging in 36,000 individuals yields genetic insights into dilated cardiomyopathy // Nat. Commun. 2020. V. 11. № 1. Article 2254. https://doi.org/10.1038/s41467-020-15823-7

118. *Biddinger K.J., Jurgens S.J., Maamari D. et al.* Rare and common genetic variation underlying the risk of hypertrophic cardiomyopathy in a National Biobank // JAMA Cardiol. 2022. V. 7. № 7. P. 715–722. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1061

119. *Marian A.J.* Oligogenic cardiomyopathy // J. Cardiovasc. Aging. 2022. V. 2. Article 3. https://doi.org/10.20517/jca.2021.27

120. *Pourebrahim K., Marian J.G., Tan Y. et al.* A combinatorial oligogenic basis for the phenotypic plasticity between late-onset dilated and arrhythmogenic cardiomyopathy in a single family // J. Cardiovasc. Aging. 2021. V. 1. Article 12. https://doi.org/10.20517/jca.2021.15

121. *Баулина Н.М., Киселёв И.С., Чумакова О.С., Фаворова О.О.* Гипертрофическая кардиомиопатия как олигогенное заболевание: аргументы транскриптомики // Мол. биология. 2020. Т. 54. № 6. С. 955–967. https://doi.org/10.31857/S0026898420060026

122. *Alimohamed M.Z., Johansson L.F., Posafalvi A. et al.* Diagnostic yield of targeted next generation sequencing in 2002 Dutch cardiomyopathy patients // Int. J. Cardiol. 2021. V. 332. P. 99–104. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.02.069

Pathogenetics of Cardiomyopathy

A. N. Kucher[a], A. A. Sleptcov[a], and M. S. Nazarenko[a, *]

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

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

This review summarizes the current state of knowledge on the genetic factors of both primary or Mendelian cardiomyopathies (CMPs) and some of its secondary forms. Dozens of genes with pathogenic/probably pathogenic variants have been described for primary CMPs. In most cases, the spectrum of causal genetic variants is specific for different CMPs, but shared genes and variants are also discovered. On the one hand genetic causes of diseases have not been established for all cases of primary CMPs, but on the other hand pathogenic variants in Mendelian disease genes are also found for its secondary forms. The genetic component in the development of both primary and secondary CMPs was also established during genome-wide association studies (GWAS). Single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with both primary and secondary CMPs are in most cases specific for different types of disease and make a small contribution to an individual's overall risk. The link between some SNPs and electro- or echocardiogram features of the normal heart has been reported in the population. Most of the CMPs-associated SNPs are localized in non-coding regions of the genome, but they have a regulatory potential, acting in the heart as loci that affect the level of expression (eQTL), splicing (sQTL) or epigenetic modifications. It is noteworthy that the effects of the eQTL and sQTL genotypes in some cases are not equivalent for different anatomical regions of the heart. The phenotype and clinical presentation of CMPs in general can be determined by a wide range of rare pathogenic/probably pathogenic variants with a strong effect and common polymorphisms with a small effect and modified by epigenetic factors.

Keywords: cardiomyopathy, pathogenetics, genes of monogenic cardiomyopathies, genome-wide association studies.