

СФЕРА КОМПЕТЕНЦИИ ГЕНОВ МЕНДЕЛЕВСКИХ КАРДИОМИОПАТИЙ

© 2024 А. Н. Кучер¹, М. С. Назаренко^{1,*}

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

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

Поступила в редакцию 15.06.2023 г.

После доработки 19.07.2023 г.

Принята к публикации 09.08.2023 г.

Обзор посвящен анализу сферы компетенции генов менделевских кардиомиопатий (КМП) – гипертрофической, дилатационной, аритмогенной и рестриктивной. По Simple ClinVar патогенные/вероятно патогенные варианты 75 генов приводят к развитию одного или нескольких типов КМП. В то же время для данных генов характерны экспрессия в различных тканях и органах (не только в сердце и сосудах, но и в различных отделах головного мозга, желудочно-кишечного тракта и др.), а также вовлеченность в разнообразные метаболические пути и биологические процессы. Эти данные в целом согласуются с результатами широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS). Варианты генов КМП ассоциированы с различными типами КМП и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также оказались информативными в отношении таких патологических состояний как ожирение, различные заболевания костно-мышечной и нервной систем, психические, онкологические, инфекционные заболевания и другие. Помимо патологических состояний полиморфизм генов КМП связан с вариабельностью широкого спектра количественных признаков, в том числе патогенетически значимых для различных многофакторных заболеваний. О неслучайности выявленных ассоциаций генов КМП с многофакторными заболеваниями свидетельствуют: коморбидность КМП с ассоциированными по GWAS заболеваниями или участие последних в качестве симптома, фактора риска развития патологии миокарда, модификатора клинической картины; перекрывание пораженных систем органов и спектра патологий, с которыми ассоциированы частые варианты (по GWAS) и к которым приводят редкие патогенные варианты (по OMIM) генов КМП; подтверждение вовлеченности генов КМП в патогенез патологий других систем органов на молекулярном уровне. Таким образом, представленные в обзоре данные свидетельствуют о широкой сфере компетенции генов первичных КМП, выходящей за рамки сердечно-сосудистой системы, что свидетельствует об актуальности проведения комплексных исследований, направленных на определение причинно-следственных отношений между КМП и патологиями других органов, в том числе и с привлечением молекулярно-генетических данных.

Ключевые слова: гены менделевских кардиомиопатий, плеiotропные эффекты генов кардиомиопатий, широкогеномные ассоциативные исследования, коморбидность кардиомиопатий и многофакторных заболеваний.

DOI: 10.31857/S0016675824010033

Исследования реализации генетической программы (путь от гена до фенотипа) выявили многогранность эффектов отдельных генов и сложность детерминации функциональных состояний организма и признаков. С одной стороны, фенотипически сходные патологические состояния могут детерминироваться многими генетическими факторами, различающимися по вкладу в конечный фенотип, а с другой, один и тот же ген, как правило, вовлечен в различные метаболические пути и может влиять на фенотипическую изменчивость нескольких признаков, а также определять риск развития разных заболеваний. Кардиомиопатии (КМП) являются ярким

примером сложности формирования патологического фенотипа.

Для первичных гипертрофической (ГКМП) и дилатационной (ДКМП) кардиомиопатий выявлены десятки генов, патогенные/вероятно патогенные (P/LP) варианты которых рассматриваются в качестве причинных, меньшее число таких генов известно для аритмогенной (АКМП) и рестриктивной (РКМП) кардиомиопатий [1]. Несмотря на то что типы КМП в целом различаются по патогенетической значимости отдельных генов, описаны также общие гены и даже патогенные варианты, лежащие в основе разви-

тия разных КМП [1]. При наследственных КМП иногда наблюдают перекрывающиеся фенотипы, изменение клинической картины по мере прогрессирования заболевания, неполную и связанную с возрастом экспрессивность и вариабельную пенетрантность даже в пределах одной семьи, у лиц с одним и тем же патогенным вариантом [2–5]. При этом в большинстве случаев КМП манифестируют в пожилом возрасте, когда у пациентов уже регистрируется бремя других заболеваний как связанных, так и не связанных с сердечно-сосудистой системой [6, 7]. Наличие сопутствующих заболеваний может не только осложнять течение КМП [8, 9], но и провоцировать развитие данной патологии миокарда.

Наряду с первичными известны и вторичные (диабетическая, стресс-индуцированная, лекарственно-индуцированная, перипортальная и др.) КМП [10–12], риск развития которых, как правило, имеет многофакторную природу. Однако патогенные варианты, характерные для первичных КМП, регистрируются также при их вторичных формах и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы [13–15], а ГКМП и ДКМП могут развиваться при полигенной детерминации или генетические варианты, относящиеся к категории полиморфных, могут выступать в качестве факторов, усугубляющих риск развития КМП или модифицирующих их клиническую картину [16].

В то же время остается недостаточно изученным вопрос о сфере компетенции генов КМП, в том числе об их потенциальной значимости в формировании факторов риска развития патологии миокарда и сопутствующих заболеваний. Описание плейотропных эффектов генов КМП может представить дополнительные сведения об информативных признаках для своевременной диагностики данной патологии и/или формирования групп риска развития КМП. Следует также отметить, что КМП недостаточно изучены с точки зрения клинических особенностей (проявляющихся, прежде всего, за пределами сердечно-сосудистой системы), что важно для понимания их патогенеза, но такие исследования начинают проводиться [17, 18].

Цель настоящего обзора заключается в анализе сферы компетенции генов первичных КМП с точки зрения их значимости в детерминации изменчивости различных признаков в норме и при развитии заболеваний.

ИСТОЧНИК ДАННЫХ И АНАЛИТИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ

Для достижения поставленной цели привлекались различные информационные и аналитические ресурсы и инструментарии, в том числе разработанные в рамках системной биологии и медицины. В качестве источника данных о генах, патогенные и вероятно патогенные варианты которых вносят вклад в развитие первичных КМП, использована база Simple ClinVar (<https://simple-clinvar.broadinstitute.org/>) [1], здесь и далее дата обращения – февраль 2023 г. Анализ сферы компетенции генов КМП проводился на основании их ассоциированности с заболеваниями многофакторной природы по данным GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) [19], для сравнения привлекались также данные OMIM Catalog (<https://www.omim.org/>) [20] о фенотипических проявлениях моногенных заболеваний, связанных с генами КМП. В ряде случаев при работе с аналитическими инструментами применялись другие источники, что будет указано в дальнейшем. Для визуализации данных и анализа выбранного для исследований перечня генов КМП использовали интернет-ресурсы: STRING (<https://string-db.org/>) [21], Monarch Initiative (<https://monarchinitiative.org/>) [22, 23], Metascape (<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>) [24], FUMA GWAS (<https://fuma.ctglab.nl/>) [25], HumanNet v3 (<https://staging2.inetbio.org/humannetv3/>) [26]. Поиск научных публикаций проведен в зарубежных (PubMed) и отечественных (eLibrary) электронных библиотеках. В качестве основных ключевых слов для поиска публикаций были использованы “гены менделевских кардиомиопатий”.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОВ ПЕРВИЧНЫХ КАРДИОМИОПАТИЙ

Согласно базе Simple ClinVar, патогенные/вероятно патогенные варианты 75 генов могут приводить к одной из форм первичных КМП: для ГКМП указаны 40 таких генов, для ДКМП – 50 генов, для правожелудочковой АКМП – 11 генов, для РКМП – 7 генов; среди данных генов есть как специфичные для одного типа КМП, так и общие для двух и более клинических типов (Приложение; табл. 1). Большинство генов КМП являются белок-кодирующими, только два относятся к категории генов некодирующих РНК – *FLNC-AS1* и *TTN-AS1*.



Рис. 1. Теплокарта, отражающая уровень экспрессии генов КМП (тканеспецифичные паттерны экспрессии, основанные на данных GTEx v6 RNA-seq8, проанализированы с использованием ресурса FUMA GWAS [25]). Приведены нормированные значения уровня экспрессии.

Включенные в исследование гены КМП локализованы на большинстве аутосом (за исключением хромосом 8, 16 и 21), а также на хромосоме X и на мтДНК. Наиболее “нагружены” генами КМП хромосомы 3 (9 генов), 1 и 10 (по семь генов), по пять генов расположено на хромосомах 6, 7, 12, 15 и X; в митохондриальном геноме локализованы два гена (MT-TG, MT-TI).

Согласно GTEx Consortium привлеченные к рассмотрению гены КМП экспрессируются в 54 тканях [27], но, как правило, на невысоком уровне, даже в миокарде и скелетных мышцах (рис. 1). На относительно высоком уровне экспрессия в сердце наблюдается для генов *MYBPC3*, *NKX2-5*, *MYH6*, *CSRP3* и некоторых других. Среди генов КМП есть и гены с низким уровнем экспрессии (например, гены *KLF5*, *MYO6*, *BRAF* и др.). С другой стороны, гены *NEBL* и *ACTN2* на уровне выше средних значений экспрессируются

в различных отделах головного мозга, а *HAND2*, *LAMA4*, *CACNA1C* — в тканях артерий и различных отделах кишечника и т.д.

Уровень экспрессии генов в клетках и тканях может меняться в ходе онтогенеза и при развитии патологических процессов. Например, в миокарде экспрессия генов *MYH6* и *MYH7* различается на разных стадиях онтогенеза и изменяется при развитии КМП [28, 29]; уровень экспрессии гена *BAG3* в центральной нервной системе (нейронах, коре головного мозга и гиппокампе) стабилен у мышей молодого и среднего возраста, но вариабелен у старых мышей [30]. Тот факт, что гены КМП экспрессируются в разных тканях, на разных этапах онтогенеза, предполагает, что нарушение (изменение) их структуры и/или функции может сказаться на физиологическом состоянии различных клеток и систем органов.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНОВ КМП

Ожидаемым является участие генов КМП в биологических процессах и метаболических путях, важных для развития и работы сердца и мышечной системы, но функциональная значимость данных генов шире (рис. 2). Гены КМП вовлечены в различные процессы (например, в регуляцию АТФ-зависимой активности (12% генов), транспорт ионов металлов (14.67%), в поддержание клеточного гомеостаза (16%), в фокальную (9.33%) и эпителиальную межклеточную (4%) адгезию, в негативную регуляцию локализации протеинов на клеточной поверхности и др.), значимы для таких процессов как рост, развитие и поддержание нормального функционирования организма (в частности, в поддержание гомеостаза глюкозы — 8% генов, в развитие органов чувств — 12%, а также в детерминацию роста, в сигнальный путь апелина и др.), регулируют ответ на стимулы (на ионы кальция, активные формы кислорода), значимы для развития патологических состояний (таких как пилоцитарная астроцитома).

Белки, кодируемые генами КМП, задействованы в различных метаболических процессах, связанных с ионами металлов. Согласно GO Ontology, гены КМП вовлечены в регуляцию транспорта ионов (GO:0010959 — 10 генов), в ответ на ионы металлов (GO:0010038 — 9 ге-

нов), гомеостаз ионов металлов (GO:0055065 — 10 генов), клеточный гомеостаз ионов металлов (GO:0006875 — 9 генов), всего — 20 генов. В целом, согласно UniProt (<https://www.uniprot.org/>) [31], практически 50% белков (35 из 72 белков), кодируемых генами КМП, так или иначе связаны с ионами металлов, в том числе используют их в качестве лигандов/кофакторов (Приложение). Наиболее часто белки, кодируемые генами КМП, связаны с ионами цинка и кальция, реже — магния, меди, натрия и калия. При нарушении структуры и/или функции генов КМП (соответственно кодируемых ими белков) может увеличиваться риск развития дисбаланса по уровню данных эссенциальных биометаллов или будет неэффективным функционирование белков вследствие недостатка лигандов/кофакторов, что, в свою очередь, увеличит риск развития широкого спектра заболеваний [32–34]. Как дефицит, так и избыток эссенциальных металлов может привести к возникновению различных патологических состояний в организме, в том числе к неврологическим патологиям (болезни Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона), расстройствам психики, сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям, диабету и др. [32, 33].

Согласно аналитическому инструменту STRING [21], гены КМП (анализ проведен для 71 гена, за исключением генов некодирующих РНК и генов мтДНК) вовлечены в 195 биологических процессов (в т.ч. обогащены в 114 про-



Рис. 2. Биологические процессы и метаболические пути, обогащенные генами КМП (визуализация с использованием Metascape [24]). Источники для оценки обогащения: GO — по GO Biological Processes; WP — по WikiPathways; hsa — по KEGG Pathway.

цессах) и 39 молекулярных функций (обогащены в 24 функциях), связаны с 48 компонентами клеток (по Gene Ontology) и 540 фенотипами человека, в т.ч. обогащены в 364 фенотипах (по Monarch).

Вовлеченность в широкий круг метаболических процессов белков, кодируемых генами КМП, также предполагает их участие в разнообразных патологических процессах. С этой целью проведен анализ участия генов КМП в формировании риска развития различных заболеваний многофакторной природы и в детерминации вариабельности признаков (в том числе патогенетически значимых).

РОЛЬ ГЕНОВ КМП В РАЗВИТИИ ПРИЗНАКОВ И ЗАБОЛЕВАНИЙ МНОГОФАКТОРНОЙ ПРИРОДЫ

В случае кандидатного подхода при изучении генетической компоненты различных заболеваний и признаков исходят из уже известных для некоторого белка/гена метаболических путей, особенностей функции в норме или при патологии. По сравнению с таким подходом широкогеномные ассоциативные исследования (GWAS) обладают тем преимуществом, что позволяют расширить спектр потенциально значимых генов для анализируемых фенотипов. При проведении GWAS среди генов КМП не изучались только гены мтДНК — *MT-TG* и *MT-TI*. В результате проведения GWAS 69 генов КМП были отнесены к категории ассоциированных с разными признаками (в том числе диагностическими и патогенетически значимыми) и заболеваниями различных систем органов, всего ассоциации зарегистрированы с более чем 600 признаками [19].

По данным GWAS гены КМП оказались по-разному “нагружены” ассоциациями. Не было зарегистрировано ассоциаций только для генов *FLNC-AS1*, *GLA*, *TAFAZZIN* и *PLN*. Для ряда генов зарегистрированы единичные ассоциации: для *EMD* — со средним объемом эритроцита, для *TNNI3* — с количеством моноцитов, для *TAX1BP3* — с уровнем Tax1-связывающего белка 3 при хронической болезни почек с артериальной гипертензией и без сахарного диабета.

В то же время для многих генов КМП выявлен широкий спектр заболеваний (и признаков) различных систем органов, с которыми были ассоциированы один или несколько SNP (Приложение). Среди таких генов — *CACNA1C*, *CASR*, *CTNNA3*, *EYA4*, *JPH2*, *MYBPC3*, *MYL2*, *MYPN*, *NEBL*, *PRDM16*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *RAF1*, *SGCD*, *TTN* и *TTN-AS1* (табл. 2). Для данных генов установлены ассоциации с заболеваниями и признаками, затрагивающими не только сердечно-сосудистую, но и другие системы органов.

SNP 25 из 73 проанализированных при проведении GWAS генов КМП были ассоциированы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (табл. 3). Прежде всего следует отметить ассоциированность ряда SNP с КМП (SNP генов *FLNC*, *TTN*, *TTN-AS1* — с ДКМП, гена *ALPK3* — с ГКМП, *BAG3* — с ДКМП, идиопатической ДКМП, ГКМП, саркомер-негативной ГКМП — всего пять генов). SNP 13 генов (*CTNNA3*, *EYA4*, *HAND2*, *MYH6*, *MYH7*, *MYZAP*, *NEBL*, *NKX2-5*, *PKP2*, *RBM20*, *SCN5A*, *TTN*, *TTN-AS1*) оказались информативными при исследовании различных аритмий. Для полиморфных вариантов 51 гена зарегистрированы ассоциации с другими патологиями сердечно-сосудистой системы: с сер-

Таблица 1. Гены, в которых зарегистрированы патогенные/вероятно патогенные варианты, приводящие к развитию различных КМП (по [1])

Тип КМП	Гены
ГКМП	<i>ALPK3</i> , <i>BRAF</i> , <i>CACNA1C</i> , <i>CASR</i> , <i>CAV3</i> , <i>GLA</i> , <i>JPH2</i> , <i>MT-TG</i> , <i>MYH7B</i> , <i>MYL2</i> , <i>MYL3</i> , <i>MYO6</i> , <i>MYOZ2</i> , <i>NCF1</i> , <i>PRKAG2</i> , <i>PTPN11</i> , <i>SLC30A5</i> , <i>TRIM63</i> , <i>UQCRC1</i>
ДКМП	<i>ABCC9</i> , <i>BAG3</i> , <i>DMD</i> , <i>EMD</i> , <i>EYA4</i> , <i>FKTN</i> , <i>HAND2</i> , <i>KLF5</i> , <i>LAMA4</i> , <i>LDB3</i> , <i>MYPN</i> , <i>MYZAP</i> , <i>NEBL</i> , <i>NKX2-5</i> , <i>PLEKHA3</i> , <i>PPP1R13L</i> , <i>PRDM16</i> , <i>RBM20</i> , <i>SCN5A</i> , <i>SCO2</i> , <i>SDHA</i> , <i>SGCD</i> , <i>TAFAZZIN</i> , <i>TNNI3K</i> , <i>TTN-AS1</i>
АКМП	<i>CTNNA3</i> , <i>DSC2</i> , <i>JUP</i> , <i>PKP2</i> , <i>TAX1BP3</i>
РКМП	<i>FLNC-AS1</i>
ГКМП, ДКМП	<i>ACTC1</i> , <i>CSRP3</i> , <i>LAMP2</i> , <i>MT-TI</i> , <i>MYBPC3</i> , <i>MYH6</i> , <i>NEXN</i> , <i>PLN</i> , <i>RAF1</i> , <i>TCAP</i> , <i>TNNC1</i> , <i>TPM1</i> , <i>VCL</i>
ДКМП, АКМП	<i>DSG2</i> , <i>DSP</i>
ДКМП, РКМП	<i>CRYAB</i> , <i>FLNC</i>
ГКМП, ДКМП, АКМП	<i>ACTN2</i> , <i>DES</i> , <i>LMNA</i> , <i>TMEM43</i>
ГКМП, ДКМП, РКМП	<i>MYH7</i> , <i>TNNI3</i> , <i>TNNT2</i> , <i>TTN</i>

Таблица 2. Примеры наиболее плейотропных генов КМП по данным GWAS

Гены	Число ассоциаций – число ассоциированных SNP по GWAS	Сердечно-сосудистая система	ЦНС	Костно-мышечная система	Аллергические и аутоиммунные болезни	Бронхологочная система	Органы зрения	Органы слуха	Эндокринная система и метаболические нарушения	Онкозаболевания	Мочевыделительная система	ЖКТ	Кожа и придатки	Биохимические маркеры	Показатели крови/ клеточные компоненты крови	Инфекции/микробиом	Ответ на прием лекарственных препаратов	Прочие
Всего ассо- циированных генов		52	45	50	18	21	11	2	23	19	24	21	6	55	28	24	22	17
<i>SACNAIC</i>	193–93	X	X	X	X	X	X			X				X	X	X	X	X
<i>CASR</i>	65–45	X	X	X	X				X		X		X	X	X	X	X	X
<i>CTNNA3</i>	139–115	X	X	X	X	X	X		X	X		X		X		X	X	X
<i>EYA4</i>	104–62	X	X	X	X	X		X			X	X		X	X		X	X
<i>JPH2</i>	53–21	X	X	X		X					X	X		X	X	X	X	
<i>MYBPC3</i>	108–23	X	X	X	X		X		X		X	X		X	X		X	X
<i>MYL2</i>	28–15	X	X						X	X	X	X		X	X	X	X	X
<i>MYPN</i>	65–38	X	X	X		X	X		X		X		X	X	X	X	X	
<i>NEBL</i>	62–49	X	X	X		X	X		X	X	X			X		X	X	X
<i>PRDM16</i>	178–86	X	X	X	X	X	X		X	X		X		X	X		X	X
<i>PRKAG2</i>	168–90	X	X				X		X	X	X	X		X	X	X	X	
<i>PTPN11</i>	113–26	X	X	X	X	X				X	X	X		X	X		X	X
<i>RAF1</i>	35–20	X	X	X	X				X			X	X	X	X	X		
<i>SGCD</i>	87–61	X	X	X	X	X	X		X	X				X	X	X	X	X
<i>TTN</i>	70–41	X	X	X		X			X	X	X			X		X	X	
<i>TTN-AS1</i>	58–33	X	X	X		X				X				X		X		

Примечание. Знаком “X” отмечены ячейки, когда для соответствующих генов выявлены ассоциации с признаками (в том числе патогенетически значимыми) соответствующих систем органов или групп патологий и признаков. Перечень ассоциированных SNP и признаков – см. GWAS Catalog [19].

дечной недостаточностью (*ACTN2*, *BAG3*, *FLNC*, *RAF1*, *TTN*, *TTN-AS1*), артериальной гипертензией (*CTNNA3*, *MYL2*, *MYO6*, *PRDM16*), инсультом (*NKX2-5*, *PRDM16*, *RBM20*, *TTN*, *TTN-AS1*), инфарктом миокарда (*NKX2-5*, *PRDM16*), ишемической болезнью сердца (*NEBL*, *LMNA*, *MYL2*, *SGCD*), синдромом слабости синусового узла (*TTN*), аневризмой коронарной артерии при болезни Кавасаки (*NEBL*), аневризмой грудного отдела аорты (*CTNNA3*), пролапсом митрального клапана (*ALPK3*, *BAG3*, *RBM20*), артериитом Такаясу (*CAV3*), ревмокардитом (*CTNNA3*), варикозным расширением вен (*JUP*), венозной тромбоэмболией (*NEBL*) и др. [19].

Помимо патологических состояний сердечно-сосудистой системы, полиморфные варианты генов КМП оказались значимыми в определении вариативности широкого спектра ЭКГ-параметров (SNP 28 генов) и Эхо-кардиографических показателей (SNP 16 генов), различных параметров артериального давления (SNP 28 генов), кардиологически информативных биохимических признаков, включая липидные показатели, уровни сердечных тропо-

нинов I и T (SNP 30 генов) (табл. 3). В целом на момент анализа данных GWAS для SNP 52 генов КМП зарегистрированы ассоциации с каким-либо фенотипом сердечно-сосудистой системы.

Кроме сердечно-сосудистой системы при проведении GWAS зарегистрированы ассоциации с фенотипами нервной (45 генов), костно-мышечной (50 генов) систем, с широким спектром биохимических показателей (55 генов), признаками и патологиями бронхо-легочной, иммунной, мочеполовой, эндокринной систем органов, желудочно-кишечного тракта, с компонентами клеточного состава крови, а также с ответом на прием лекарственных препаратов и некоторыми другими признаками (Приложение; табл. 2; см. также [19]).

SNP 49 генов были ассоциированы с разными антропометрическими показателями (в том числе с ростом – 34 гена, ожирением и антропометрическими показателями, значимыми для оценки ожирения – 34 гена, с аппендикулярной мышечной массой – семь генов), SNP 10 генов –

с патологией костно-мышечной системы (в том числе — с подростковым идиопатическим сколиозом, несиндромальной расщелиной губы и неба, с хронической распространенной мышечно-скелетной болью), SNP 9 генов — с минеральной плотностью костей [19]. При этом для двух из девяти ассоциированных с минеральной плотностью кости генов кальция выступает в качестве лиганда (*CACNA1C* и *TTN*) [19, 31]. Помимо ассоциаций с пороками развития лица (SNP четырех генов ассоциированы с расщелиной губы и неба — *ABCC9*, *PTPN11*, *SGCD* и *TPM1*), полиморфные варианты ряда генов КМП (*CTNNA3*, *DMD*, *EYA4*, *FKTN*, *HAND2*, *PRDM16*, *SCN5A*, *TTN* и *TTN-AS1*) оказались вовлечены в формирование изменчивости различных морфологических признаков лицевой области.

Среди признаков/патологий нервной системы ассоциации генов КМП (Приложение) наблюдали для структурных особенностей мозга и его отделов — девять генов (*ABCC9*, *CAV3*, *EYA4*, *MYZAP*, *PRDM16*, *PRKAG2*, *SGCD*, *TPM1*, *VCL*); биохимических маркеров, характеризующих функцию мозга и центральной нервной системы, — семь генов (*ACTC1*, *BRAF*, *EYA4*, *JPH2*, *MYBPC3*, *NEBL*, *VCL*); особенностей поведения, зависимостей (никотиновая, алкогольная, опиоидная), пищевых предпочтений/чувствительности к пищевым компонентам — 23 гена (*ACTN2*, *CACNA1C*, *CAV3*, *CTNNA3*, *MYH7B*, *MYL2*, *MYO6*, *RAF1* и др.); когнитивных способностей, интеллектуального и образовательного уровня — 24 гена (*ACTN2*, *CASR*, *DMD*, *DSP*, *FKTN*, *LMNA*, *UQCRC1* и др.); психических и неврологических нарушений, патологии головного мозга (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессия, шизофрения и др.) — 27 генов (*BAG3*, *CACNA1C*, *CAV3*, *CTNNA3*, *DMD*, *DSG2*, *JUP*, *LAMA4*, *NEBL*, *TTN* и др.); хронотипов и нарушения сна — девять генов (*CACNA1C*, *CAV3*, *CTNNA3*, *KLF5*, *NEBL* и др.) [19]. С большим числом неврологических заболеваний и признаков, связанных с разными (четырьмя и более) вышеперечисленными категориями, оказались ассоциированы гены *CACNA1C*, *CAV3*, *CTNNA3*, *EYA4*, *MYBPC3*, *NEBL*, *PRDM16* и *SGCD*.

С признаками других систем органов (бронхолегочной, мочевыделительной и эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, органов зрения и слуха) ассоциации генов КМП регистрировались реже. Например, SNP 18 генов (*BRAF*, *CASR*, *DMD*, *JUP*, *MYBPC3*, *MYOZ2*, *MYPN*, *PRDM16* и др.) были ассоциированы с

сахарным диабетом типа 2 и (чаще) клинически значимыми количественными признаками (уровень гликированного гемоглобина, глюкозы и др.) при данном заболевании. SNP генов *ACTC1*, *CACNA1C*, *CTNNA3*, *KLF5*, *LDB3*, *MYBPC3*, *MYPN*, *NEBL*, *PRDM16*, *PRKAG2* и *SGCD* показали ассоциации с различными параметрами и функциональными состояниями глаз [19]. Ряд генов КМП по GWAS показали ассоциации как с неалкогольной жировой болезнью печени (гены *MYL2*, *RAF1*), так и с биохимическими показателями, изменяющимися при развитии патологического процесса в печени (с аланинаминотрансферазой — *MYH7B*, *PLEKHA3*; с аспартатаминотрансферазой — *BAG3*, *MYBPC3*, *PLEKHA3*; с гамма-глутамилтранспептидазой — *KLF5*; со щелочной фосфатазой — *PTPN11*, *MYBPC3*; с уровнем билирубина — *ABCC9*, *PTPN11*) [19]. SNP ряда генов ассоциированы с признаками и патологией кожи и ее придатков, в том числе генов *CASR* и *MYPN* — с псориазом.

Биохимические признаки, с которыми установлены ассоциации с SNP генов КМП, представлены широким спектром показателей, отражающих функционирование разных систем органов: уровень различных фракций липидов; показатели углеводного обмена; признаки, отражающие функционирование почек, печени и др. Кроме того, зарегистрированы многочисленные ассоциации с форменными элементами крови: эритроцитами/ретикулоцитами, тромбоцитами, лейкоцитами (и их типами — эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами), а также функционально значимыми особенностями данных типов клеток [19].

Согласно GWAS, для генов КМП установлены ассоциации как с инфекционными патологиями (ген *CACNA1C* — с гепатитом В, гены *CTNNA3*, *TTN*, *TTN-AS1* — с числом копий вируса Эпштейна–Барр в лимфобластоидных клеточных линиях и др.), так и с лейкоцитами и их клеточными фракциями (ассоциированы варианты генов *EYA4*, *HAND2*, *JPH2*, *KLF5*, *LMNA*, *MYL2*, *NKX2-5*, *PRDM16*, *PTPN11*, *SGCD*, *TPM1*) [19]. SNP каждого третьего гена моногенных КМП были ассоциированы с инфекционными заболеваниями (в т.ч. COVID-19, грипп H1N1, гепатит В, ВИЧ-1) и параметрами микробиома кишечника [19].

С заболеваемостью COVID-19 были ассоциированы SNP генов *CTNNA3*, *DMD*, *LAMP2*, *MYL2*, *RAF1*, с тяжестью течения — *JUP*, с го-

Таблица 3. Схематическое представление ассоциации генов КМП с фенотипами сердечно-сосудистой системы по GWAS

Ген	КМП	Аритмии	Иная патология сердечно-сосудистой системы	Показатели артериального давления	ЭКГ-параметры	ЭхоКГ-параметры	Пороки развития сердечно-сосудистой системы	Клинически значимые для сердечно-сосудистой системы биохимические признаки
<i>ABCC9</i>				X		X		
<i>ACTN2</i>			X		X	X		
<i>ALPK3</i>	X		X		X	X		
<i>BAG3</i>	X		X	X	X	X		X
<i>CACNA1C</i>				X	X	X		
<i>CASR</i>				X	X			X
<i>CAV3</i>			X					X
<i>CRYAB</i>					X			X
<i>CSRP3</i>				X				
<i>CTNNA3</i>		X	X	X	X			X
<i>DES</i>				X	X			
<i>DSP</i>				X	X	X		X
<i>EYA4</i>		X		X				X
<i>FKTN</i>								X
<i>FLNC</i>	X		X					
<i>HAND2</i>		X						
<i>JPH2</i>			X	X				
<i>JUP</i>			X	X	X			
<i>LAMA4</i>								X
<i>LDB3</i>					X			X
<i>LMNA</i>			X	X				X
<i>MYBPC3</i>			X	X	X			X
<i>MYH6</i>		X	X	X	X	X		
<i>MYH7</i>		X			X	X		
<i>MYH7B</i>					X		X	
<i>MYL2</i>			X					X
<i>MYL3</i>				X	X			X
<i>MYO6</i>			X					
<i>MYOZ2</i>					X			X
<i>MYPN</i>				X				X
<i>MYZAP</i>		X						X
<i>NEBL</i>		X	X	X		X	X	X
<i>NEXN</i>				X				
<i>NKX2-5</i>		X	X	X	X	X		
<i>PKP2</i>		X			X			
<i>PLEKHA3</i>						X		
<i>PPP1R13L</i>								X
<i>PRDM16</i>			X	X	X			X
<i>PRKAG2</i>			X	X				X
<i>PTPN11</i>			X	X		X		X
<i>RAF1</i>			X		X			X
<i>RBM20</i>		X	X		X			

Окончание таблицы на стр. 50

Таблица 3 (окончание)

<i>SCN5A</i>		X	X	X	X			
<i>SGCD</i>			X	X				X
<i>TCAP</i>			X					X
<i>TNNC1</i>								X
<i>TNNT2</i>					X	X		X
<i>TPM1</i>				X				X
<i>TRIM63</i>					X			X
<i>TTN</i>	X	X	X	X	X	X		X
<i>TTN-AS1</i>	X	X	X	X	X	X		
<i>VCL</i>				X	X	X		X
ВСЕГО	5	13	25	28	28	16	2	30

спитализацией при COVID-19 – *ABCC9*, *DMD*, *MYZAP*, *RAF1*, со смертностью от данной инфекции – *CTNNA3*. В данном случае можно предположить, что структурно-функциональные особенности в генах КМП (прежде всего за счет регуляторных SNP) могут выступать в качестве важного фактора, определяющего ответ на такой экзогенный стимул, как кардиотропные вирусы, что может детерминировать риск развития КМП у пациентов, в том числе и не несущих патогенные варианты.

Кроме того, SNP 22 генов КМП показали ассоциации с ответом на прием лекарственных препаратов, включая препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, блокаторы кальциевых каналов, бронхолитики, антидепрессанты, статины, а также лекарственные средства, используемые для лечения инфекционных, неврологических, онкологических заболеваний и др. SNP 12 генов КМП оказались ассоциированы либо с онкозаболеваниями, либо с ответом на лечение данных патологий, клиническими особенностями течения болезни или прогнозом. Так, SNP гена *CACNA1C* ассоциированы с ответом на гемцитабин и выживаемостью при раке поджелудочной железы; *CTNNA3*, *MYL3*, *NEBL* – с раком молочной железы, *DMD* – с раком молочной железы и выживаемостью без прогрессирования при эпителиальном раке яичников пациенток, получавших карбоплатин и паклитаксел, *JUP* – с раком пищевода и меланомой, *KLF5* – с колоректальным раком, *LMNA* – с раком желудка, раком яичников и раком легких у курильщиков, *MYH7B* – с меланомой и немеланомным раком кожи, *MYO6* – с раком простаты и т.д. [19].

Понятно, что данные GWAS не дают исчерпывающей информации о сфере компетенции генов КМП, она существенно шире. Так, с помощью инструментов Monarch Initiative [22, 23]

показано, что число фенотипов, с которыми ассоциированы отдельные гены КМП, варьирует от 0 до нескольких сотен. В частности для гена *LMNA* таких фенотипов зарегистрировано 450, для *BRAF* – 233, *MYH7* – 179, *SDHA* – 162, *PTPN11* – 160, *FKTN* – 132, *RAF1* – 125, *MYRN* – 113, *TTN* – 113, *NKX2-5* – 111, *MYBPC3* – 104, *ABCC9* – 100 и т.д.; в среднем на один ген КМП приходится 52.7 фенотипа.

Приведенные в текущем разделе данные свидетельствуют о потенциально широкой сфере компетенции генов КМП. Чтобы оценить неслучайность выявленных при проведении GWAS ассоциаций генов КМП с заболеваниями и признаками представляется целесообразным проанализировать, во-первых, значимость ассоциированных признаков/болезней в развитии КМП, во-вторых, возможную функциональную вовлеченность генов КМП (и кодируемых ими белков) в патогенез ассоциированных болезней и детерминацию ассоциированных признаков.

ЗНАЧИМОСТЬ ПАТОЛОГИЙ И ПРИЗНАКОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕНАМИ КМП, В ПАТОГЕНЕЗЕ КАРДИОМИОПАТИЙ

Гены КМП оказались ассоциированы со многими признаками/болезнями, которые рассматриваются в качестве факторов риска развития патологий миокарда, факторов, влияющих на клиническую картину (таких как воспаление, нарушение кальциевого обмена, избыточная масса тела, эндокринные нарушения, прием некоторых лекарственных препаратов и др.), а также осложнений КМП.

Сердечная недостаточность (СН), артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, нарушения ритма и проводимости часто регистрируются у пациентов с различными первичными

КМП [6, 35, 36]. Некоторые нарушения в работе сердечно-сосудистой системы (в частности нарушения сердечного ритма и другие патологические изменения в работе сердца, выявляемые на ЭКГ) предшествуют развитию классической картины КМП или проявляются в ходе развития клинической картины заболевания [37–39]. Иногда по данным ЭКГ и визуализации сердца с помощью магнитно-резонансной томографии удается выявить признаки субклинической и ранней стадии ДКМП (наиболее распространенными ранними признаками ДКМП являлись аритмии и нарушения проводимости) [40]. КМП, с одной стороны, являются частой причиной аритмий (фибрилляции предсердий, ФП), с другой – ФП может выступать в качестве осложнения КМП; наличие такого осложнения связано с ухудшением прогноза для ГКМП и ДКМП (но не РКМП) [37].

Нейрогенные нарушения могут выступать в качестве причины развития патологии сердца [41–43]. Благодаря нейровизуализации установлено, что изменения в областях островковой коры, передней поясной извилины и в миндалевидном теле (которые играют важную роль в регуляции центральной вегетативной нервной системы) связаны с аритмией, повреждением миокарда, более высокими уровнями в плазме натрийуретического пептида, катехоламинов и глюкозы [42]. “Влияние” мозга на сердце может проявляться не только в виде увеличения уровня сердечных маркеров, развития аритмии, но и нарушениями реполяризации на электрокардиограмме, некрозом миокарда и вегетативной дисфункцией [41].

Известно также, что кардиальные и/или нейрогенные нарушения могут сопровождать поражения мышц, а при расстройствах, в основном характеризующихся сердечными или нейрогенными отклонениями, регистрируют снижение количества или активности сателлитных клеток скелетных мышц [44]. Эти данные указывают на то, что между сердцем, мышцами и нервной системой существуют сложные структурно-функциональные взаимоотношения, регулируемые в том числе и на генном уровне, и нарушение гомеостаза в одной из систем может привести к патологии в другой системе.

Среди пациентов с КМП (в частности с ГКМП) распространено ожирение, которое оказывает существенное влияние на клиническую картину болезни [45], рассматривается как

основной неблагоприятный модификатор пенетрантности, тяжести и клинического течения заболевания ГКМП [46]. J. Robertson с соавт. отметили, что повышенный индекс массы тела у молодых женщин связан с увеличением вероятности развития у них в последующем КМП (особенно ДКМП), причем риск развития данной патологии наблюдается уже при умеренно повышенной массе тела, тогда как тяжелое ожирение приводит почти к 5-кратному увеличению риска [10]. В метаболические нарушения, в том числе и риск развития ожирения, вовлечены многочисленные гены, в том числе и гены КМП [19].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) коморбидна с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (с диабетической кардиомиопатией, аритмиями, ишемической болезнью сердца, ремоделированием сердца и аортального клапана, кальцификацией митрального кольца, диастолической сердечной дисфункцией) [47] и у пациентов с заболеваниями печени бремя сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза выше (2634.6 на 100 000 человек) по сравнению с лицами без заболеваний печени (1339.7 на 100 000 человек) [48].

Показано, что уровень смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы (в том числе и при КМП) положительно коррелирует с уровнем распространенности псориаза в различных странах [49]. Псориаз (по GWAS ассоциированы *CASR* и *MYRN*) часто сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и с ишемической ДКМП, и в случае выявления псориаза индивиды с атеросклерозом, артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 имеют более высокий риск развития множественных хронических заболеваний [49, 50]. Интересно, что оптимальный гликемический контроль оказался недостаточным для предотвращения диабетической КМП, возникающей в результате ремоделирования сердца и геометрических изменений, причем оба эти события инициируются изменениями, первоначально происходящими на уровне кардиомиоцитов [51]. При этом каждый четвертый ген КМП показал по данным GWAS (Приложение) связь либо с сахарным диабетом, либо с параметрами углеводного обмена.

Нарушения, связанные с кальцием, рассматриваются в качестве патофизиологических механизмов для различных патологий сердца, включая первичную ГКМП, диабетическую

КМП и катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию [52, 53]. Многие из генов КМП кодируют белки, функционально связанные с обменом металлов, в том числе и кальция, а также ассоциированы с уровнем минеральной плотности кости.

Кардиотоксичность часто наблюдается при использовании химиотерапии и нейролептиков [54, 55]. Кардиотоксичны химиопрепараты, используемые при лечении онкозаболеваний (например, применение антрациклинов для лечения рака молочной железы сопровождается развитием ДКМП) [11]. Некоторые исследователи отмечают, что кардиотоксичность при применении препаратов, используемых для лечения онкологических заболеваний, наблюдается в 50% случаев [56]. В то же время риск развития лекарственных осложнений у таких пациентов может зависеть и от генетических особенностей, в том числе и генов, определяющих структурно-функциональные особенности миокарда [57], и от наличия редких вариантов в генах КМП — таких как *BAG3*, *LMNA*, *MYH7*, *TNNT2* и *TTN* [11].

Иммунная дисфункция, и в частности, нарушение клеточного иммунитета рассматриваются в качестве важной составляющей патогенеза при ДКМП [58]. Инфекционные заболевания могут влиять на риск развития (или выступать в качестве провоцирующего фактора) заболеваний сердца, включая КМП [12]. Кардиотропные вирусы являются важными факторами окружающей среды в патогенезе “идиопатических” случаев ДКМП [59, 60]. Так, у 31 (54%) пациента с ДКМП был выявлен миокардит, а у 29 (52%) — кардиотропные вирусы (наиболее часто выявлялись парвовирус В19 и вирус герпеса человека типа 6, реже — вирус Эпштейна–Барр, энтеровирус, вирус гепатита С, вирус ветряной оспы), при этом была выявлена связь между воспалением, вызванным большим количеством Т-лимфоцитов, и неблагоприятным прогнозом [60].

Для COVID-19 отмечается взаимозависимость с патологией сердечно-сосудистой системы: ранее существовавшие болезни данной системы увеличивают заболеваемость и смертность от COVID-19, а вновь развивающиеся повреждения сердца возникают в условиях острого COVID-19 у пациентов без ранее существовавших изменений сердца и сосудов [61]. COVID-19 может провоцировать повреждение миокарда, перикардит, коагулопатию, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, аритмии и увеличивает риск

неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в пост-остром периоде; в определенном проценте случаев может развиваться миокардит после вакцинации против COVID-19 (в основном при использовании вакцин на основе РНК) [62, 63]. Отметим, что ряд генов КМП по GWAS ассоциированы с уровнем тромбоцитов, тромбоцитом и некоторыми тромбоцитарными параметрами (*CACNA1C*, *HAND2*, *JPH2*, *LMNA*, *MYBPC3*, *NEXN*, *PPP1R13L*, *PRDM16*, *TPM1*, *UQCRC1*). D.J. Hammersley с соавт. [64] установили, что заболеваемость COVID-19 пациентов с ДКМП и ГКМП не отличалась от общепопуляционной оценки, но данные пациенты чаще нуждались в госпитализации и у них отмечалось ухудшение физического здоровья после болезни. Есть сообщения о более низкой вероятности диагностики пост-ковидного синдрома или лечения в клинике с длительным COVID у лиц с такими сопутствующими заболеваниями, как КМП, психоз и деменция, а также при злоупотреблении психоактивными веществами [65].

В ряде исследований отмечается наличие мультиморбидности у пациентов с КМП [6, 66]. У лиц с ГКМП чаще диагностировали несколько сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и почечная недостаточность по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по полу, возрасту и происхождению [9, 67]. Спектр коморбидных патологий различается в разных возрастных когортах пациентов с ГКМП: у лиц в возрасте старше 45 лет чаще, чем в более молодой выборке пациентов, регистрировались артериальная гипертензия (94.5 и 10.5% соответственно), ожирение (50.6 и 5.3%), сахарный диабет (27.1 и 2.6%), фибрилляция предсердий (29.4 и 2.6%), но у молодых пациентов чаще выявляли нарушение ритма и проводимости сердца и наблюдалась большая частота встречаемости обструктивной ГКМП [6]. Особенности структуры коморбидности могут влиять на риск развития осложнений при КМП [66]. E. Pögrán с соавт. в одноцентровом исследовании долгосрочного прогноза у пациентов с кардиомиопатией такоубо показали, что у этих пациентов более часто регистрировалась смертность от несердечных причин (71.4% всех смертей), особенно злокачественных новообразований (26.5% всех смертей) [68].

Приведенные данные указывают на то, что ассоциированные по GWAS с генами КМП заболевания и признаки находятся в определенной

взаимосвязи с кардиомиопатиями. Однако эти наблюдения не исключают вторичности (и соответственно случайности) ассоциаций в связи с частой сочетаемостью ассоциированных патологий/признаков с КМП. Важными представляются экспериментальные, клинические данные и результаты функциональных исследований, подтверждающих вовлеченность ассоциированных генов КМП в патогенез болезней других систем органов и изменчивость признаков, в том числе и не связанных с функционированием сердечно-сосудистой системы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ВОВЛЕЧЕННОСТИ ГЕНОВ КМП В ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМ ОРГАНОВ

Для некоторых генов КМП установлена вовлеченность в детерминацию не только заболеваний и признаков многофакторной природы, но и моногенных болезней с близкими фенотипическими проявлениями [19, 20]. Как ассоциированность с полиморфными вариантами, так и роль редких патогенных вариантов генов КМП оказались информативными при исследовании не только различных типов КМП, но и аритмий, пороков развития сердца и других органов (в частности лицевых дисморфий), патологий органов чувств (глаз и ушей), нарушений кожи и ее придатков. При этом по данным GWAS SNP генов КМП оказались вовлечены в детерминацию нормальной изменчивости признаков данных систем органов, в том числе — частота сердечного ритма, антропометрические параметры лица. Так, для SNP гена *SCN5A* известны патогенные варианты, приводящие к наследственным заболеваниям, проявляющимся аритмиями (фибрилляция желудочков, семейная, тип 1; Бругада синдром, тип 1; мерцательная аритмия, семейная, тип 10), и полиморфные варианты, ассоциированные с данными патологическими фенотипами и частотой сердечных сокращений [19, 20].

Полиморфные варианты генов КМП *CACNA1C* и *DSP* ассоциированы с мерцательной аритмией и частотой сердечных сокращений соответственно. С частотой сердечных сокращений ассоциированы и SNP других генов КМП (*DES*, *MYH6*, *NKX2-5*, *SCN5A*). При этом к одному и тому же или близкому фенотипу могут приводить редкие патогенные и частые полиморфные варианты одного и того же или разных генов КМП. Например, патогенные варианты

гена *EYA4* приводят к аутосомно-доминантной форме глухоты, тип 10 (OMIM 601316), а полиморфные варианты данного гена по GWAS — к возрастному ухудшению и потере слуха. Кроме того, по GWAS к потере слуха предрасполагают SNP гена *MYO6*.

Ряд генов КМП участвуют в формировании риска развития онкозаболеваний различных систем органов по GWAS (*CTNNA3*, *DMD*, *MYL3*, *NEBL* — к раку молочной железы, *JUP* — к раку пищевода, меланоме, *KLF5*, *MYL2* — к колоректальному раку, *LMNA* — к раку легких, желудка, яичников, *MYH7B* — к меланоме и немеланомному раку кожи, *MYO6* — к раку простаты и др.), но общим по OMIM и GWAS является только ген *PTPN11*, соматические мутации в котором приводят к ювенильному миеломоноцитарному лейкозу, а полиморфные варианты проявляют плейотропный эффект в отношении лейомиомы матки или рака молочной железы [19, 20]. Интересно, что некоторые из генов КМП, ассоциированных с онкозаболеваниями (*MYH7B*, *PTPN11*, *DMD*, *LMNA*, *KLF5*, *JUP*), экспрессируются в эмбриональных тканях [69]. Ассоциированность с онкозаболеваниями характерна для многих генов КМП и в ряде случаев была показана их включенность в патогенез болезней. Например, длинная некодирующая РНК *TTN-AS1*, связываясь с мРНК титина (*TTN*), может оказывать проонкогенное действие при многих видах рака, а сверхэкспрессия *TTN-AS1* коррелирует с плохим прогнозом при раке молочной железы, раке легкого, новообразованиях пищеварительной системы, раке репродуктивной системы и др. [70].

Тот факт, что в формирование определенных патологических фенотипов вносят вклад полиморфные варианты не только генов моногенных болезней с близким клиническим фенотипом, но и другие гены КМП, указывает на определенную структурно-функциональную общность данных генов. Действительно, белковые продукты генов КМП формируют функциональные сети межбелковых взаимодействий. По STRING [21] 71 ген КМП (узлы) формируют 683 различных типов связей (ребер) (в среднем на один ген приходится 19.2 связи) при ожидаемом числе взаимодействий 35 (т.е. регистрируется избыточность различных типов межбелковых взаимодействий по сравнению с ожидаемым — $p < 1.0e-16$), средний локальный коэффициент кластеризации равен 0.656. Близкий результат получен и при использовании алгоритмов HumanNet_v3 [26]: для 70 генов (не вошли в анализ гены *ALPK3*, *FLNC*—

ASI, MT-TG, MT-TI, TTN-ASI) в сети HumanNet-XC (составлена с учетом со-цитирования) выявлено 926 связей (по пермутационному тесту $p < 0.0001$, AUROC: 0.9598), в сети HumanNet-PI (сеть межбелковых взаимодействий) – 173 связи ($p < 0.0001$, AUROC: 0.8433), в сети HumanNet-FN (сеть функциональных межбелковых взаимодействий) – 278 связей ($p < 0.0001$, AUROC: 0.8599). Приведенные оценки свидетельствуют о том, что включенные в анализ гены КМП характеризуются более сильной связью между собой, чем такого же размера выборки рандомизированных наборов генов (для всех сетей моделей $p < 0.0001$ по пермутационному тесту), и высокой предсказательной силой согласно ROC-анализу. Это, в свою очередь, позволяет предположить и более широкую сферу компетенции генов, для поиска которых могут быть в дальнейшем использованы как структурные особенности, формируемые кодируемыми генами КМП белками, так и имеющаяся на настоящий момент информация о вовлеченности данных генов в формирование патологий и признаков, как на полигенной, так и на моногенной/олигогенной основе. Это предположение подтверждается клиническими и экспериментальными исследованиями.

Описаны редкие случаи сочетания у детей КМП (ДКМП, ГКМП, смешанный фенотип ДКМП/ГКМП, переходящий в ГКМП по мере прогрессирования), связанной с геном *ALPK3*, и черепно-лицевых скелетных аномалий [2], что не рассматривалось ранее в качестве характерных симптомов для КМП, вызванных патогенными вариантами в данном гене [19]. Ген *TTN* рассматривается в качестве нового кандидата для артрогрипоза 10 типа (врожденного заболевания опорно-двигательной системы, проявляющегося контрактурами суставов, недоразвитием мышц, поражением спинного мозга) на основании особенностей экспрессии и изучения сетей межбелковых взаимодействий *in silico* [71]. Нарушения структурно-функциональных параметров головного мозга (анатомические особенности – корковые и подкорковые объемы, детерминанты объема коркового серого вещества, площади поверхности и толщины коры, объемы билатерального полосатого тела, прецентральных извилин и первичной зрительной области; когнитивно-поведенческие данные) зарегистрированы у детей препубертатного возраста с синдромом Нунан, причем ряд изменений были связаны с увеличением экспрессии гена *PTPN11*, особенно в височной доле головного мозга [72].

Изменения уровня экспрессии генов КМП зарегистрированы при развитии патологий различных систем органов многофакторной природы, причем не только тех состояний/признаков, для которых установлены ассоциации по GWAS. Выявлено изменение уровня экспрессии гена *TTN* (по GWAS ассоциирован с параметрами функции легких) в легочной ткани мышей при развитии хронической обструктивной болезни, развившейся после воздействия никотином (изменения регистрировались на уровне транскриптов, белка и модификации белков ацетилированием) [73]. У человека в ткани легкого при аденокарциноме наблюдали снижение экспрессии *TNN* и более низкий уровень данного белка был связан с худшей выживаемостью (*TTN* рассматривается в качестве потенциального биомаркера для определения уровней иммунной инфильтрации у пациентов с данной онкопатологией) [74].

CRYAB относят к числу возможных маркеров, применимых для профилактики или лечения хронической обструктивной болезни легких, так как данный белок уменьшал вызванное сигаретным дымом воспаление, апоптоз и окислительный стресс в клетках нормального и пораженного бронхиального эпителия человека путем подавления сигнальных путей PI3K/Akt и NF-κappaB [75]. Экспрессия гена *CRYAB* увеличивается в коре головного мозга при черепно-мозговой травме и рассматривается в качестве возможного маркера реактивного астроглиоза в поврежденной ткани мозга [76]. Уровень экспрессии гена *UQCRC1* (по GWAS ассоциирован с самооценкой математических способностей) изменялся в крови с возрастом [77], в различных отделах головного мозга у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона [78], болезнью Альцгеймера и фатальной семейной бессонницей [79], в образцах крови пациентов с болезнью Альцгеймера [80], в тканях скелетных мышц пожилых здоровых людей при старении опорно-двигательного аппарата и при болезни Альцгеймера [81]. Экспрессия гена *RAF1* изменялась в крови у лиц с болезнью Крона, которая рассматривается в качестве фактора риска болезни Паркинсона, а у лиц с данным неврологическим заболеванием уровень транскрипции коррелировал с тяжестью течения болезни [82]. Примечательно, что в ряде процитированных исследований белки, экспрессия генов которых изменяется при неврологических заболеваниях, относятся к категории узловых (“хабовых”) при рассмотрении функционально значимых сетей межбелковых взаимодействий [78–82].

К категории “хабовых” отнесен также ген *TNNT2*, уровень экспрессии которого был снижен в образцах ткани почечных клубочков пациентов с диабетической нефропатией по сравнению со здоровыми индивидами [83]. При использовании крысиной модели ген *Tmem43* охарактеризован в качестве нового молекулярного маркера патогенеза экспериментальной диабетической болезни почек [84]. Кроме того, экспрессия *TMEM43* увеличивалась в мононуклеарных клетках периферической крови при ревматоидном артрите [85].

Для ряда генов КМП установлена дифференциальная экспрессия сателлитных клеток скелетных мышц (обеспечивают гомеостаз мышечной ткани, предоставляют миобласты для роста, поддержания, восстановления и регенерации) [44]. Дифференциальная экспрессия наблюдалась для сателлитных клеток при разных категориях нервно-мышечных расстройств (в том числе с преимущественно нейрогенными и сердечными поражениями): при мышечной дистрофии — для *FKTN*, *LMNA*, *CAV3*, *TTN*; при врожденной мышечной дистрофии — для *FKTN*, *LMNA*, при врожденной миопатии — для *ACTN2*, *MYPN*, *TTN*; при дистальной миопатии — для *ACTN2*, *CAV3*, *FLNC*, *TTN*; при миотоническом синдроме — для *CAV3*; при наследственных кардиомиопатиях — для *ABCC9*, *EYA4*, *FKTN*, *JUP*, *NEXN*, *PRKAG2*, *SDHA*, *ACTN2*, *BAG3*, *CAV3*, *CRYAB*, *CTNNA3*, *FLNC*, *LMNA*, *MYPN*, *PKP2*, *TTN*, *VCL*; при заболеваниях двигательных нейронов — для *TTN*; при нейропатиях с поражениями двигательных и чувствительных нервов — для *BAG3*, *LMNA* и т.д. Иными словами, гены КМП могут выступать в качестве независимого маркера патологического процесса во внесердечных тканях.

Ряд генов КМП, в том числе связанных с ожирением или признаками ожирения, экспрессируется в жировой ткани [86–89]. Экспрессию гена *PRDM16* регистрировали в висцеральной белой жировой ткани, и уровень экспрессии увеличивался при ее “побурении” [87]. Ген *PRDM16* не только участвует в “побурении” жировой ткани, но может влиять на метаболизм липидов, а также связан с риском развития сахарного диабета [87, 90]. В жировой ткани индивидов с сахарным диабетом типа 2 уровень экспрессии гена *PRDM16* был значительно ниже, чем у лиц с преддиабетом [90]. В висцеральной жировой ткани у женщин с сахарным диабетом уровень белка *STAT5B* был ниже, чем у лиц без этой патоло-

гии [86]. У обезьян (яванских макак) с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, фруктозы и холестерина, регистрировали аномально высокую экспрессию *PTPN11* и снижение уровня тестостерона [89]. Уровень экспрессии гена *CaSR* изменялся в ткани паращитовидной железы при гиперпаратиреозе [91].

Изменение экспрессии генов КМП регистрировали при некоторых инфекционных и воспалительных заболеваниях. *TPM1* играет важную роль в регуляции провоспалительного фенотипа микроглии: при воздействии липополисахаридом вызывает воспаление и гибель нейронов в сетчатке через путь PKA/CREB (*TPM1* рассматривается в качестве потенциальной мишени для терапевтического вмешательства при некоторых заболеваниях головного мозга) [92]. Экспрессия *VCL* была снижена в Т-лимфоцитах у пациентов с иммунной тромбоцитопенией [93]. Дифференциально экспрессирующиеся при раке предстательной железы гены КМП *VCL*, *TPM1*, *FLNC* (экспрессия снижена в опухолевой ткани) были в числе девяти наиболее значимых (“хабовых”) генов, связанных с естественными клетками-киллерами, задействованными в модуляции иммунного ответа при данном онкологическом заболевании [94]. Наблюдали снижение уровня мРНК *PKP2* в биоптатах десен при пародонтите по сравнению с образцами здоровых индивидов, при этом, по мнению исследователей, уровень белка *PKP2*, по-видимому, имеет решающее значение для поддержания барьерной функции эпителия десны и подвержен деградации цистеиновыми протеазами, продуцируемыми *Porphyromonas gingivalis* [95].

Экспрессия *PTPN11* повышалась в тканях толстой кишки пациентов с язвенным колитом [96], а различия по уровню экспрессии *LAMA4* наблюдали между группами пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, по-разному отвечающими на противовоспалительную терапию препаратами анти-ФНО или антиинтегрином $\alpha 4\beta 7$ [97].

Вовлеченность генов КМП в функционирование различных систем органов может указывать на возможность системных нарушений при развитии кардиомиопатий. Действительно, продемонстрирована успешность комплексного подхода лечения воспалительной кардиомиопатии, приводящего к купированию симптомов хронической сердечной недостаточности и развития ДКМП, который включал блокаду ренин-ангио-

тензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, применение ингибиторов неприлизина и блокаторов поздних натриевых каналов кардиомиоцитов в сочетании с адекватной диуретической, антикоагулянтной/антиагрегантной и антиаритмической терапией [98].

Плейотропные эффекты генов КМП выявлены и при использовании других подходов. Так, Р.К. Chauhan и R. Sowdhamini [7] на основании анализа интерактома и методов сетевой медицины определили ряд молекулярных маркеров, лежащих в основе генетического взаимодействия между КМП и другими заболеваниями. Авторами процитированной работы показано, что гены КМП формируют связь с различными заболеваниями, среди которых преобладали патология мозга, онкозаболевания и метаболические нарушения. Эти данные согласуются с заключениями, которые можно сделать на основании анализа вовлеченности генов КМП в формирование риска развития различных заболеваний и вариативность широкого спектра количественных признаков по данным GWAS, представленных в настоящем сообщении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в настоящей статье данные свидетельствуют о том, что гены первичных КМП обладают выраженными плейотропными эффектами. Для полиморфных вариантов генов КМП зарегистрированы ассоциации с широким спектром параметров, отражающих функционирование сердечно-сосудистой системы (в том числе у здоровых индивидов), и с патологическими состояниями. В числе таких признаков — различные показатели артериального давления, ЭКГ- и ЭхоКГ-параметры сердца, кардиоспецифичные биохимические маркеры, среди патологий — не только КМП, но и аритмии, пороки сердца и др. Гены КМП в качестве полигенного компонента оказались вовлечены в формирование фенотипических особенностей, значимых для риска развития патологий сердечно-сосудистой системы, включая заболевания и признаки костно-мышечной и нервной систем, эндокринные, биохимические и другие показатели.

Структурно-функциональные особенности различных систем органов и метаболических путей могут определять спектр коморбидных заболеваний, предшествующих, сопутствующих КМП и развивающихся в качестве осложнений при разных типах патологии миокарда. Несмотря

на то что в настоящее время не всегда представляется возможным установить этап, на котором формируются различные гено-фенотипические связи (в том числе и причинно-следственные), накапливаются доказательства, что варианты генов первичных КМП могут выступать в качестве независимых факторов риска широкого спектра заболеваний (в т.ч. заболеваний сердца и сосудов, онкопатологий и инфекционных болезней, метаболических нарушений).

Одной из задач предстоящих исследований является решение вопроса о причинно-следственных отношениях коморбидных патологий, в том числе различных типов КМП, с помощью подхода менделевской рандомизации, данных GWAS и секвенирования геномов. Важным аспектом является проведение функциональных работ для определения биологической значимости выявленных ассоциаций вариантов генов КМП с заболеваниями различных систем и органов.

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. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M. et al. ClinVar: Improving access to variant interpretations and supporting evidence // Nucl. Acids Res. 2018. V. 46. № D1. P. D1062–D1067. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1153>
2. Ding W.W., Wang B.Z., Han L. et al. [ALPK3 gene-related pediatric cardiomyopathy with craniofacial-skeletal features: a report and literature review] [Article in Chinese] // Zhonghua Er Ke Za Zhi = Chinese J. Pediatrics. 2021. V. 59. № 9. P. 787–792. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20210222-00150>
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. Кучер А.Н., Валиахметов Н.Р., Салахов Р.Р. и др. Фенотипическая вариативность гипертрофической кардиомиопатии у носителей патоген-

- ного варианта p.Arg870His гена *MYH7* // Бюлл. Сиб. медицины. 2022. Т. 21. № 3. С. 205–216. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-205-216>
5. Salakhov R.R., Golubenko M.V., Valiakhmetov N.R. et al. Application of long-read nanopore sequencing to the search for mutations in hypertrophic cardiomyopathy // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 24. <https://doi.org/10.3390/ijms232415845>
 6. Бежанишвили Т.Г., Гудкова А.Я., Давыдова В.Г. и др. Факторы кардиометаболического риска и их связь с полиморфным вариантом rs2228145 гена рецептора интерлейкина-6 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // *Росс. кардиол. журн.* 2020. Т. 25. № 10. С. 4098. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4098>
 7. Chauhan P.K., Sowdhamini R. Integrative network analysis interweaves the missing links in cardiomyopathy disease // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 19670. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24246-x>
 8. Jex N., Chowdhary A., Thirunavukarasu S. et al. Coexistent diabetes is associated with the presence of adverse phenotypic features in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Diabetes Care.* 2022. V. 45. № 8. P. 1852–1862. <https://doi.org/10.2337/dc22-0083>
 9. Lee H.J., Kim H.K., Kim B.S. et al. Impact of diabetes mellitus on the outcomes of subjects with hypertrophic cardiomyopathy: A nationwide cohort study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022. V. 186. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109838>
 10. 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. 144. № 7. P. 520–529. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044056>
 11. Карпуть И.А., Снежицкий В.А., Курбат М.Н. и др. Роль полиморфизмов генов TTN, TTN-truncation, MMP-2, MMP-3 в развитии антрациклин-индуцированной кардиомиопатии // *Журн. Гродненского гос. мед. ун-та.* 2021. Т. 19. № 2. С. 135–140. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-5-135-140>
 12. Макаров И.А., Бородин К.О., Макарова Т.А., Митрофанова Л.Б. Изменение фенотипа кардиомиопатии на фоне миокардита // *MEDLINE.RU. Росс. биомед. журн.* 2022. Т. 23. № 1. С. 298–311
 13. 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. P. 379–386. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.6500>
 14. 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>
 15. 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>
 16. 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. 19. № 3. P. 151–167. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00608-2>
 17. Di Lorenzo F., Marchionni E., Ferradini V. et al. DSP-related cardiomyopathy as a distinct clinical entity? Emerging evidence from an Italian cohort // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 3. <https://doi.org/10.3390/ijms24032490>
 18. Parker L.E., Kramer R.J., Kaplan S., Landstrom A.P. One gene, two modes of inheritance, four diseases: A systematic review of the cardiac manifestation of pathogenic variants in JPH2-encoded junctophilin-2 // *Trends Cardiovasc. Med.* 2023. V. 33. № 1. P. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.11.006>
 19. Sollis E., Mosaku A., Abid A. et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledge-base and deposition resource // *Nucl. Acids Res.* 2022. V. 51. № D1. P. D977–D985. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1010>
 20. Hamosh A., Scott A.F., Amberger J.S. et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), A knowledgebase of human genes and genetic disorders // *Nucl. Acids Res.* 2005. V. 33 (Database Issue). P. D514–D517. <https://doi.org/10.1093/nar/gki033>
 21. Szklarczyk D., Franceschini A., Wyder S. et al. STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life // *Nucl. Acids Res.* 2015. V. 43 (Database Issue). P. D447–D452. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1003>
 22. McMurtry J.A., Köhler S., Washington N.L. et al. Navigating the phenotype frontier: The Monarch Initiative // *Genetics.* 2016. V. 203. № 4. P. 1491–1495. <https://doi.org/10.1534/genetics.116.188870>
 23. Shefchek K.A., Harris N.L., Gargano M. et al. The Monarch Initiative in 2019: An integrative data and analytic platform connecting phenotypes to genotypes across species // *Nucl. Acids Res.* 2020. V. 48. № D1. P. D704–D715. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz997>
 24. Zhou Y., Zhou B., Pache L. et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 1523. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6>
 25. Watanabe K., Taskesen E., van Bochoven A., Post-

- huma D.* Functional mapping and annotation of genetic associations with FUMA // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. № 1. P. 1826. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01261-5>
26. *Kim C.Y., Baek S., Cha J. et al.* HumanNet v3: An improved database of human gene networks for disease research // *Nucl. Acids Res.* 2022. V. 50. № D1. P. D632–D639. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1048>
 27. GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project // *Nat. Genet.* 2013. V. 45. № 6. P. 580–585. <https://doi.org/10.1038/ng.2653>
 28. Han P., Li W., Yang J. et al. Epigenetic response to environmental stress: Assembly of BRG1-G9a/GLP-DNMT3 repressive chromatin complex on Myh6 promoter in pathologically stressed hearts // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. V. 1863. № 7 Pt B. P. 1772–1781. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.03.002>
 29. *Forini F., Nicolini G., Kusmic C. et al.* T3 critically affects the Mhrt/Brg1 axis to regulate the cardiac MHC switch: role of an epigenetic cross-talk // *Cells.* 2020. V. 9. № 10. <https://doi.org/10.3390/cells9102155>
 30. *Li X., Lin G., Liu T. et al.* Postnatal development of BAG3 expression in mouse cerebral cortex and hippocampus // *Brain Struct. Funct.* 2021. V. 226. № 8. P. 2629–2650. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02356-y>
 31. UniProt Consortium. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023 // *Nucl. Acids Res.* 2023. V. 51. № D1. P. D523–D531. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052>
 32. *Jomova K., Makova M., Alomar S.Y. et al.* Essential metals in health and disease // *Chem. Biol. Interact.* 2022. V. 367. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110173>
 33. *Zhang Y., He J., Jin J., Ren C.* Recent advances in the application of metallomics in diagnosis and prognosis of human cancer // *Metallomics.* 2022. V. 14. № 7. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfac037>
 34. *Zhang Y., Huang B., Jin J. et al.* Recent advances in the application of ionomics in metabolic diseases // *Front. Nutr.* 2023. V. 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1111933>
 35. *Brownrigg J.R., Leo V., Rose J. et al.* Epidemiology of cardiomyopathies and incident heart failure in a population-based cohort study // *Heart.* 2022. V. 108. № 17. P. 1383–1391. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320181>
 36. *Surget E., Maltret A., Raimondi F. et al.* Clinical presentation and heart failure in children with arrhythmogenic cardiomyopathy // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2022. V. 15. № 2. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010346>
 37. *Buckley B.J.R., Harrison S.L., Gupta D. et al.* Atrial fibrillation in patients with cardiomyopathy: Prevalence and clinical outcomes from real-world data // *J. Am. Heart Assoc.* 2021. V. 10. № 23. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021970>
 38. *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>
 39. *Yoneda Z.T., Anderson K.C., Quintana J.A. et al.* Early-onset atrial fibrillation and the prevalence of rare variants in cardiomyopathy and arrhythmia genes // *JAMA Cardiol.* 2021. V. 6. № 12. P. 1371–1379. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3370>
 40. *Shah R.A., Asatryan B., Sharaf Dabbagh G. et al.* Frequency, Penetrance, and variable expressivity of dilated cardiomyopathy-associated putative pathogenic gene variants in UK Biobank Participants // *Circulation.* 2022. V. 146. № 2. P. 110–124. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058143>
 41. *Osteraas N.D., Lee V.H.* Chapter 4 – Neurocardiology // *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier, 2017. P. 49–65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63600-3.00004-0>
 42. *Gopinath R., Ayya S.S.* Neurogenic stress cardiomyopathy: What do we need to know // *Ann. Card. Anaesth.* 2018. V. 21. № 3. P. 228–234. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_176_17
 43. *Ripoll J.G., Blackshear J.L., Díaz-Gómez J.L.* Acute cardiac complications in critical brain disease // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2018. V. 29. № 2. P. 281–297. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2017.11.007>
 44. *Ganassi M., Zammit P.S.* Involvement of muscle satellite cell dysfunction in neuromuscular disorders: Expanding the portfolio of satellite cellopathies // *Eur. J. Transl. Myol.* 2022. V. 32. № 1. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2022.10064>
 45. *Shi K., Huang S., Li X. et al.* Effect of obesity on left ventricular remodeling and clinical outcome in chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy: Assessed by cardiac MRI // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2023. V. 57. № 3. P. 800–809. <https://doi.org/10.1002/jmri.28306>
 46. *Nollet E.E., Westenbrink B.D., de Boer R.A. et al.* Unraveling the genotype–phenotype relationship in hypertrophic cardiomyopathy: Obesity-related cardiac defects as a major disease modifier // *J. Am. Heart. Assoc.* 2020. V. 9. № 22. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018641>
 47. *Chen B., Tang W.H.W., Rodriguez M. et al.* NAFLD in cardiovascular diseases: A contributor or comorbidity? // *Semin. Liver Dis.* 2022. V. 42. № 4. P. 465–474. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757712>

48. *Chang W.H., Mueller S.H., Chung S.C. et al.* Increased burden of cardiovascular disease in people with liver disease: Unequal geographical variations, risk factors and excess years of life lost // *J. Transl. Med.* 2022. V. 20. № 1. P. 2. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03210-9>
49. *Liu S., Yan Z., Liu Q.* The Burden of psoriasis in China and global level from 1990 to 2019: A systematic analysis from the global burden of disease study 2019 // *Biomed. Res. Int.* 2022. V. 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/3461765>
50. *Gupta A., Madke B.* Psoriasis a cause of cardiovascular diseases: A review article // *Cureus.* 2022. V. 14. № 8. <https://doi.org/10.7759/cureus.27767>
51. *Filardi T., Ghinassi B., Di Baldassarre A. et al.* Cardiomyopathy associated with diabetes: The central role of the cardiomyocyte // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 13. P. 3299. <https://doi.org/10.3390/ijms20133299>
52. *Sanganalmath S.K., Dubey S., Veeranki S. et al.* The interplay of inflammation, exosomes and Ca²⁺ dynamics in diabetic cardiomyopathy // *Cardiovasc. Diabetol.* 2023. V. 22. № 1. P. 37. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01755-1>
53. *Zaffran S., Kraoua L., Jaouadi H.* Calcium handling in inherited cardiac diseases: A focus on catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and hypertrophic cardiomyopathy // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 4. <https://doi.org/10.3390/ijms24043365>
54. *Волков В.* К вопросу о сроке развития нейролептической кардиомиопатии // *Врач.* 2019. Т. 30. № 9. С. 31–34. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-09-05>
55. *Osterlund P., Kinos S., Pfeiffer P. et al.* Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: A multicentre retrospective observational cohort study // *ESMO Open.* 2022. V. 7. № 3. P. 100427. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100427>
56. *Thomas S.D., Jha N.K., Jha S.K. et al.* Pharmacological and molecular insight on the cardioprotective role of apigenin // *Nutrients.* 2023. V. 15. № 2. P. 385. <https://doi.org/10.3390/nu15020385>
57. *Li M.Y., Peng L.M., Chen X.P.* Pharmacogenomics in drug-induced cardiotoxicity: Current status and the future // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. V. 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.966261>
58. *Harding D., Chong M.H.A., Lahoti N. et al.* Dilated cardiomyopathy and chronic cardiac inflammation: Pathogenesis, diagnosis and therapy // *J. Intern. Med.* 2023. V. 293. № 1. P. 23–47. <https://doi.org/10.1111/joim.13556>
59. *Poller W., Kühl U., Tschöpe C. et al.* Genome-environment interactions in the molecular pathogenesis of dilated cardiomyopathy // *J. Mol. Med. (Berl).* 2005. V. 83. № 8. P. 579–586. <https://doi.org/10.1007/s00109-005-0664-2>
60. *Kazukauskienė I., Baltrūnienė V., Jakubauskas A. et al.* Prevalence and prognostic relevance of myocardial inflammation and cardiotropic viruses in non-ischemic dilated cardiomyopathy // *Cardiol. J.* 2022. V. 29. № 3. P. 441–453. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0088>
61. *Welty F.K., Rajai N., Amangurbanova M.* Comprehensive review of cardiovascular complications of coronavirus disease 2019 and beneficial treatments // *Cardiol. Rev.* 2022. V. 30. № 3. P. 145–157. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000422>
62. *Akhtar Z., Trent M., Moa A. et al.* The impact of COVID-19 and COVID vaccination on cardiovascular outcomes // *Eur. Heart J. Suppl.* 2023. V. 25. № Suppl. A. P. A42–A49. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac123>
63. *Goyal M., Ray I., Mascarenhas D. et al.* Myocarditis post-SARS-CoV-2 vaccination: A systematic review // *QJM: An Intern. J. Medicine.* 2023. V. 116. № 1. P. 7–25. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac064>
64. *Hammersley D.J., Buchan R.J., Lota A.S. et al.* Direct and indirect effect of the COVID-19 pandemic on patients with cardiomyopathy // *Open Heart.* 2022. V. 9. № 1. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001918>
65. *Hill E., Mehta H., Sharma S. et al.* Risk factors associated with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 in an EHR cohort: A National COVID Cohort Collaborative (N3C) analysis as part of the NIH RECOVER program [Preprint] // *medRxiv.* 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.08.15.22278603>
66. *Lu J.F., Fan Z.X., Li Y. et al.* Risk factors, clinical features, and outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy complicated by ischemic stroke: A single-center retrospective study // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. V. 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1054199>
67. *Gyftopoulos A., Chen Y.J., Wang L. et al.* Identification of Novel Genetic Variants and Comorbidities Associated With ICD-10-based diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy using the UK Biobank Cohort // *Front. Genet.* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.866042>
68. *Pogran E., Abd El-Razek A., Gargiulo L. et al.* Long-term outcome in patients with takotsubo syndrome: A single center study from Vienna // *Wien Klin. Wochenschr.* 2022. V. 134. № 7–8. P. 261–268. <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01925-9>
69. *Palasca O., Santos A., Stolte C. et al.* TISSUES 2.0: An integrative web resource on mammalian tissue expression // *Database (Oxford).* 2018. V. 2018. № 7.

- <https://doi.org/10.1093/database/bay003>
70. Zheng Q.X., Wang J., Gu X.Y. et al. TTN-AS1 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for multiple cancers // *Biomed. Pharmacother.* 2012. V. 135. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111169>
 71. Biswas A., Nath S.D., Ahsan T. et al. TTN as a candidate gene for distal arthrogryposis type 10 pathogenesis // *J. Genet. Eng. Biotechnol.* 2022. V. 20. № 1. P. 119. <https://doi.org/10.1186/s43141-022-00405-5>
 72. Rai B., Naylor P., Sanchez M.S. et al. Novel effects of Ras-MAPK pathogenic variants on the developing human brain and their link to gene expression and inhibition abilities [Preprint] // *Res. Sq.* 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2580911/v1>
 73. Gao J., Liu H., Wang X. et al. Associative analysis of multi-omics data indicates that acetylation modification is widely involved in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease // *Front. Med. (Lausanne).* 2023. V. 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1030644>
 74. Chen J., Wen Y., Su H. et al. Deciphering prognostic value of TTN and its correlation with immune infiltration in lung adenocarcinoma // *Front. Oncol.* 2022. V. 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.877878>
 75. Xie S., Wang X. CRYAB reduces cigarette smoke-induced inflammation, apoptosis, and oxidative stress by retarding PI3K/Akt and NF- κ B signaling pathways in human bronchial epithelial cells // *Allergol. Immunopathol. (Madr.).* 2022. V. 50. № 5. P. 23–29. <https://doi.org/10.15586/aei.v50i5.645>
 76. Becerra-Hernández L.V., Escobar-Betancourt M.I., Pimienta-Jiménez H.J., Buriticá E. Crystallin alpha-B overexpression as a possible marker of reactive astrogliosis in human cerebral contusions // *Front. Cell Neurosci.* 2022. V. 16. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.838551>
 77. Parnell L.D., Magadmi R., Zwanger S. et al. Dietary responses of dementia-related genes encoding metabolic enzymes // *Nutrients.* 2023. V. 15. № 3. <https://doi.org/10.3390/nu15030644>
 78. Yao L., Lin K., Zheng Z. et al. Bioinformatic analysis of genetic factors from human blood samples and postmortem brains in Parkinson's disease // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/9235358>
 79. Liang L., Yan J., Huang X. et al. Identification of molecular signatures associated with sleep disorder and Alzheimer's disease // *Front. Psychiatry.* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.925012>
 80. Rahman M.R., Islam T., Zaman T. et al. Identification of molecular signatures and pathways to identify novel therapeutic targets in Alzheimer's disease: Insights from a systems biomedicine perspective // *Genomics.* 2020. V. 112. № 2. P. 1290–1299. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.07.018>
 81. Giannos P., Prokopidis K., Raleigh S.M. et al. Altered mitochondrial microenvironment at the spotlight of musculoskeletal aging and Alzheimer's disease // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 11290. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15578-9>
 82. Zheng H., Qian X., Tian W., Cao L. Exploration of the common gene characteristics and molecular mechanism of Parkinson's disease and Crohn's disease from transcriptome data // *Brain Sci.* 2022. V. 12. № 6. P. 774. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060774>
 83. Chen S., Chen L., Jiang H. Integrated bioinformatics and clinical correlation analysis of key genes, pathways, and potential therapeutic agents related to diabetic nephropathy // *Dis. Markers.* 2022. V. 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/9204201>
 84. Diao M., Wu Y., Yang J. et al. Identification of novel key molecular signatures in the pathogenesis of experimental diabetic kidney disease // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.843721>
 85. Wu C., Tan S., Liu L. et al. Transcriptome-wide association study identifies susceptibility genes for rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2022. V. 23. P. 38. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02419-9>
 86. Carruthers N.J., Strieder-Barboza C., Caruso J.A. et al. The human type 2 diabetes-specific visceral adipose tissue proteome and transcriptome in obesity // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 17394. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96995-0>
 87. Gou W., Wei H., Swaby L. et al. Deletion of spinophilin promotes white adipocyte browning // *Pharmaceuticals (Basel).* 2023. V. 16. № 1. P. 91. <https://doi.org/10.3390/ph16010091>
 88. Xiao M., Zhang Y., Xu X. Calorie restriction combined with high-intensity interval training promotes browning of white adipose tissue by activating the PPAR γ /PGC-1 α /UCP1 pathway // *Altern. Ther. Health Med.* 2023. V. 29. № 3. P. 134–139.
 89. Zhang Y., Qi J., Zhao J. et al. Effect of dietetic obesity on testicular transcriptome in *Cynomolgus* Monkeys // *Genes (Basel).* 2023. V. 14. № 3. <https://doi.org/10.3390/genes14030557>
 90. Mishra B.K., Madhu S.V., Aslam M. et al. Adipose tissue expression of UCP1 and PRDM16 genes and their association with postprandial triglyceride metabolism and glucose intolerance // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021. V. 182. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109115>
 91. Li X., Lu Y., Zhang L., Song A. et al. Primary and secondary hyperparathyroidism present different expressions of calcium-sensing receptor // *BMC Surg.* 2023. V. 23. № 1. P. 31. <https://doi.org/10.1186/s12893-023-01928-5>

92. Li R., Zhang J., Wang Q. *et al.* TPM1 mediates inflammation downstream of TREM2 via the PKA/CREB signaling pathway // *J. Neuroinflammation*. 2022. V. 19. № 1. P. 257. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02619-3>
93. He X., Wang T., Ran N. *et al.* MicroRNA-21-5p regulates CD3+T lymphocytes through VCL and LTF in patients with immune thrombocytopenia // *Clin. Lab*. 2022. V. 68. № 7. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.210907>
94. Wang R., Xiao Y., Pan M. *et al.* Integrative analysis of bulk RNA-Seq and Single-Cell RNA-Seq unveils the characteristics of the immune microenvironment and prognosis signature in prostate cancer // *J. Oncol*. 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/6768139>
95. Yu N., Zhang J., Phillips S.T. *et al.* Impaired function of epithelial plakophilin-2 is associated with periodontal disease // *J. Periodontal. Res*. 2021. V. 56. № 6. P. 1046–1057. <https://doi.org/10.1111/jre.12918>
96. Wang M., Li J., Yin Y. *et al.* Network pharmacology and in vivo experiment-based strategy to investigate mechanisms of JingFangFuZiLiZhong formula for ulcerative colitis // *Ann. Med*. 2022. V. 54. № 1. P. 3219–3233. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2095665>
97. Iacucci M., Jeffery L., Acharjee A. *et al.* Computer-aided imaging analysis of probe-based confocal laser endomicroscopy with molecular labeling and gene expression identifies markers of response to biological therapy in IBD patients: The Endo-Omics Study // *Inflamm. Bowel Dis*. 2022. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac233>
98. Цыгвинцев А.А., Лишук А.А., Сторожилов В.А., Иванов Д.В. (2019) Обратимая дилатация полостей сердца как маркер новых возможностей в терапии воспалительной и дилатационной кардиомиопатии // *Вестник новых мед. технологий*. 2019. Т. 26. № 4. С. 29–34. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2019-16526>

The Scope of Mendelian Cardiomyopathies Genes

© 2024 A. N. Kucher¹, M. S. Nazarenko^{1, *}

¹Research Institute of Medical Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk 63405 Russian Federation

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

Abstract. The review is devoted to the analysis of the scope of the genes of Mendelian cardiomyopathies (CM), specifically hypertrophic, dilatational, arrhythmogenic, and restrictive cardiomyopathy. According to Simple ClinVar, pathogenic/probably pathogenic variants of 75 genes lead to the development of one or more types of CM. At the same time, these genes are characterized by their expression in various tissues and organs (not only in the heart and blood vessels, but also in various parts of the brain, gastrointestinal tract, etc.), as well as by their involvement in a variety of metabolic pathways and biological processes. These data are generally consistent with the results of genome-wide association studies (GWAS). Polymorphisms of the CM genes are associated with various types of CM and other cardiovascular diseases, as well as obesity, various diseases of the musculoskeletal and nervous systems, mental, oncological, infectious diseases, and others. In addition to pathological conditions, common variants of the CM genes contributed to the variability of a wide range of quantitative traits, including pathogenetically significant for various multifactorial diseases. The non-randomness of the identified associations of CM genes with a wide range of diseases is evidenced by: comorbidity of CM with GWAS-associated diseases or the involvement of the latter as a symptom, a risk factor for the development of myocardial pathology, a modifier of the clinical presentation; overlapping of the affected organ systems and the spectrum of pathologies associated with common variants (according to GWAS) and to which rare pathogenic variants (according to OMIM) of the CM genes lead; confirmation of the involvement of CM genes in the pathogenesis of pathologies of other organ systems at the molecular level. Thus, the data presented in the review indicate the wide scope of the genes of primary CM, which goes beyond the cardiovascular system. That indicates the relevance of conducting comprehensive studies aimed at determining the cause-and-effect relationships between the CM and pathologies of other organs, including with the involvement of molecular genetic data.

Keywords: genes of Mendelian cardiomyopathies, pleiotropic effects of cardiomyopathies genes, genome-wide association studies, comorbidity of cardiomyopathies and multifactorial diseases.