

Дилатационная кардиомиопатия: генетические и молекулярные аспекты развития заболевания

Д.В. Рябенко

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дилатационная кардиомиопатия, генетика, патогенез

За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании патогенетических механизмов кардиомиопатий (КМП). Внедрение новых технологий позволило уточнить и значительно расширить эту группу заболеваний [18]. При этом, среди всех видов КМП доминирует дилатационная КМП (ДКМП). По данным аутопсии (при 90-процентном показателе вскрытий), причиной 3,7 % всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний являются различного рода КМП, среди которых 60 % составляет ДКМП [1].

Истинная частота встречаемости ДКМП до настоящего времени точно не известна. По данным литературы, распространенность ДКМП может составлять от 5 до 10 случаев на 100 тыс. населения [1, 80].

До настоящего времени ДКМП представляет серьезную медико-социальную проблему. Прогноз больных с ДКМП остается неблагоприятным. Большинство таких пациентов умирает в течение первых трех лет от начала появления симптомов заболевания, еще 4–10 % пациентов умирает ежегодно в результате прогрессирования заболевания [2, 18, 37].

В настоящее время уже не вызывает сомнений, что ДКМП является интегральным финальным фенотипом гетерогенной группы заболеваний сердца [77].

Согласно современным представлениям выделяют две основные формы ДКМП:

1) спорадическую – заболевание, которое не является наследуемым. К развитию данной формы ДКМП могут приводить идиопатические миокардиты (до 12 % случаев), аутоиммунные заболевания, заболевания венечных артерий (до 11 % случаев), другие (около 31 %) факторы: метаболические нарушения, токсические воздействия (алкоголь, антрациклиновые антибиотики и др.);

2) наследственную (familial или семейную) – заболевание, которое является наследственным.

Внимание исследователей направлено на изучение семейных форм ДКМП. Во многих странах мира были созданы центры, которые изучают наследственные заболевания и проводят исследования по выявлению генетических мутаций, в том числе и при ДКМП. Это явилось одной из причин, обусловивших значительный рост частоты выявления семейных форм ДКМП за последние годы. Кроме того, данные, полученные в результате генетических исследований, позволяют утверждать, что в 20–30 % (по некоторым данным до 50 %) случаев идиопатическая ДКМП представляет собой заболевание, в основе которого лежат различные генетические нарушения. Идентификация генов, ответственных за развитие семейной ДКМП, представляет очень трудную задачу. Однако разработка и внедрение молекулярно-генетических методов исследования миокарда позволили не только выяснить вклад наследственных факторов и возникающих мутаций в развитие ДКМП, но и определить, что заболевание является генетически гетерогенным [72, 77].

На сегодняшний день установлено, что в основе развития ДКМП лежат мутации генов, кодирующих очень широкий спектр различных белков:

I. Гены, кодирующие структурные белки:

1) белки цитоскелета (дистрофин, ДАГ-комплекс, ламинина, саркогликановый комплекс; винкулин и его изоформа метавинкулин, десмин, титин, небулин, LIM-белок, Cypher/ZASP);

2) саркомерные белки (актин, β-миозин, тропонины T, I и C, миозин-связывающий белок C);

3) белки ядерной оболочки (ламини А и С).

II. Гены, кодирующие транскрипционные факторы (CREB белок).

III. Гены-модификаторы – гены, которые кодируют белки, принимающие участие в сигнальной трансдукции, репарации ДНК, регуляции метаболизма и ионного гомеостаза (гены HLA; гены, кодирующие ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), β -адренорецепторы, аденозинмонофосфатдеаминазу-1, гемохроматозассоциированный ген (HFE)).

Отдельную группу среди наследственных ДКМП составляют заболевания, обусловленные мутациями в митохондриальных ДНК (7,7–10 % случаев).

Мутации в генах, кодирующих структурные белки

Белки цитоскелета

На сегодняшний день известно, что развитие фенотипа ДКМП может быть обусловлено мутациями целого ряда генов, локализованных в X-хромосоме.

Дистрофин-ассоциированный гликопротеиновый комплекс

Основная функциональная роль дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса (ДАГ-комплекса) – обеспечение связи между актином, сарколеммой и внеклеточным матриксом миоцитов через ламинин- α 2 [45, 50, 51]. В состав ДАГ-комплекса входят дистрофин, кавеолин-3, синтрофин, дистробревин, саркоспан и несколько субкомплексов: дистрогликановый (α -дистрогликан и β -дистрогликан), саркогликановый (α -, β -, γ - и δ -саркогликаны).

Мутации гена дистрофина

Дистрофин – один из первых белков, мутации гена которого стали ассоциировать с развитием ДКМП. Дистрофин относится к группе цитоскелетных белков (соединяет цитоскелет с внеклеточным матриксом) и играет важную роль во внутриклеточной организации ультраструктур кардиомиоцитов (КМЦ), стабилизации сарколеммы и передаче сокращений.

На сегодняшний день известны несколько типов мутаций в разных областях гена дистрофина. Одной из первых была выявлена мутация в локусе Хр21 X-хромосомы [82]. Кроме того, идентифицированы дупликация области от экзона 2 до экзона 7, вставки в интроне 11, точечные мутации в экзонах 9 или 29, а также делеции в области от экзона 48 до экзона 51 [21]. Мутации гена дистрофина чаще всего ассоциируются с развитием мышечных дистрофий Дюшена и Беккера. В 65 % случаев обе

формы периферической миопатии обусловлены делециями в экзонах 48-49 и 49-51. В результате таких мутаций происходит снижение, а иногда и полное исчезновение, уровня белка в миоцитах [54, 57]. У части больных наряду с проявлениями периферических мышечных дистрофий выявляется поражение сердечной мышцы [56]. Это так называемая ДКМП при периферических миопатиях.

Однако в ряде случаев мутации в этом же локусе Хр21 ассоциируются с развитием изолированного фенотипа ДКМП, который называют X-сцепленная ДКМП [10]. При этом, до 25 % таких мутаций специфично нарушают экспрессию M-изоформы дистрофина. К таким мутациям относят вставку L1 в экзоне 1 M-изоформы, точечную мутацию в 3'-сплай-синговом сайте экзона 1 и делецию, в результате которой передвигаются M-промотор, экзон 1 и часть интрона 1 [53, 57, 88].

Субклинические признаки данного заболевания у подавляющего большинства больных выявляются в молодом возрасте (у 59 % больных в возрасте 6–10 лет) [3]. Заболевание чаще проявляется у мужчин и характеризуется быстро прогрессирующим течением. Однако различные проявления миокардиальной дисфункции (от незначительных нарушений до манифестирующих с исходом в ДКМП) могут быть и у женщин, которые являются носителями данной мутации [54, 65].

Сегодня, кроме вышеназванных вариантов ДКМП (ДКМП при периферических миопатиях и X-сцепленная ДКМП), выделяют также синдром Барта. Это заболевание значительно менее известно.

При синдроме Барта идентифицирован широкий спектр мутаций (делеции, вставки, нонсенс и смысловые мутации) в длинном плече X-хромосомы в локусе Хр28 гена G4.5, который кодирует семейство белков – тафаззинов [16]. Известно, что данные белки в большом количестве присутствуют в клетках миокарда и скелетной мускулатуры. Достаточно хорошо изучена характеристика их на молекулярном уровне, однако до сих пор окончательно не выяснены их функциональные особенности.

Мутации в гене G4.5, вызывающие синдром Барта, ассоциируются с тремя различными фенотипами:

1. *X-сцепленная инфантильная ДКМП*. Заболевание развивается в результате делеции,

которая затрагивает экзон 8 гена G4.5 и приводит к полному исчезновению белков семейства тафаззинов [16].

2. *X-сцепленный эндокардиальный фиброэластоз* [16]. Заболевание связывают с мутацией, затрагивающей консервативную область экзона 10 гена G4.5 и характеризуется развитием КМП, нейтропении и митохондриальных нарушений.

3. *X-сцепленная форма изолированного «некомпактного» миокарда* [13]. Данная форма определяется мутацией (Gly197Arg) в консервативной области экзона 8 гена G4.5.

Первые два фенотипа заболевания проявляются в раннем детском возрасте и характеризуются частым развитием внезапной смерти. Патологические изменения сердца при третьем варианте синдрома Барта выявляются при эхокардиографическом исследовании плода уже на 24–30-й неделе гестационного периода. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте (до одного года) и характеризуется частым развитием нарушений сердечного ритма и внезапной смерти.

Помимо изменений в гене дистрофина, к развитию фенотипа ДКМП могут также приводить мутации в генах и других представителей ДАГ-комплекса.

Мутации генов саркогликанового комплекса (саркогликанопатии)

Мутации генов саркогликанового комплекса (саркогликанопатии) чаще всего обуславливают развитие тазово-плечевых мышечных дистрофий, однако в 10–30 % случаев у таких пациентов может развиваться фенотип ДКМП [9, 83].

Саркогликаны (α -, β -, γ - и δ -саркогликаны) – белки очень тесно связанные друг с другом. Поэтому мутации в гене, кодирующем один из протеинов данного комплекса, нередко вызывают частичный или тотальный дефицит всех четырех белков.

На сегодняшний день у больных с семейной ДКМП выявлены мутации гена α -саркогликана. Этот протеин еще называют адалином. Дефицит адалина (адалинопатия) может быть связан с мутациями в генах, картированных на разных хромосомах: на хромосоме 17, на хромосоме 13q12 (кодирует дистрофин-ассоциированный белок массой 35 кД или γ -саркогликан) и на хромосоме 4q12 (кодирует белок массой 43 кД или β -саркогликан). Обычно развитие ДКМП в таких

случаях ассоциируется с тяжелыми аутосомно-рецессивными мышечными дистрофиями (LGMD, SCARM).

В то же время у двух пациентов с мышечной дистрофией (LGMD) и фенотипом ДКМП были выявлены две разные мутации гена β -саркогликана.

У одного больного с 15-летнего возраста диагностирована мышечная дистрофия нижних конечностей, а в возрасте 23 лет – развитие ДКМП. У этого пациента была обнаружена дупликация 8 пар оснований (383^384 ins 376-383). Больной умер в результате острой сердечной недостаточности в возрасте 27 лет [9].

У второго больного наряду с вышеописанной мутацией была также выявлена делеция из 4 пар оснований (GAGT) в сплайсинговом донорном сайте интрона 2. У этого пациента первые признаки мышечной дистрофии были зарегистрированы в возрасте 4 лет, а снижение фракции выброса левого желудочка до 40 % – в возрасте 10 лет. К 15 годам были зафиксированы дальнейшее снижение фракции выброса ЛЖ до 15 % и развитие частых нарушений сердечного ритма. Смерть пациента наступила в результате прогрессирования сердечной недостаточности и развития отека легких.

При ДКМП также известны мутации, которые затрагивают ген δ -саркогликана (SGCD). У 4 пациентов со спорадической идиопатической ДКМП генетический анализ выявил делеции в экзоне 9 в кодоне 238 гена δ -саркогликана. Известно, что данный кодон кодирует лизин [83].

Кроме того, в экспериментальных исследованиях было выявлено, что развитие ДКМП у сирийских хомячков может быть обусловлено также делецией экзона 1 гена SGCD. Данный тип мутации приводил к полному исчезновению белка δ -саркогликана и развитию аутосомно-рецессивной ДКМП. Гибель экспериментальных животных наступала в результате прогрессирования сердечной недостаточности.

Винкулин и его изоформа метавинкулин

Мутации в генах цитоскелетного белка винкулина и его изоформе метавинкулине ассоциированы с развитием ДКМП [62]. Ген винкулина (VCL) картирован на хромосоме 10q22.1-q23. В КМЦ винкулин и метавинкулин локализируются в интеркалярных дисках и подсарколеммальных костамерах, то есть в участках трансмиссии сократительного импульса. В этих участках вин-

кулин и метавинкулин взаимодействуют с α -актенином, талином и γ -актином и формируют микрофиламентозную сеть, связывающую цитоскелет с сарколеммой.

При генетическом обследовании 350 неродственных пациентов с ДКМП было выявлено смысловую мутацию (Arg975Trp) и одну делецию из 3 пар оснований (Leu954del) в гене, который кодирует данные белки [62]. Результатом таких мутаций явилось изменение метавинкулин опосредованного поперечного соединения актиновых филаментов.

Десмин

При ДКМП выявлены мутации в гене, кодирующем десмин (DES) [30]. Десмин – белок цитоскелета, который участвует в формировании промежуточных филаментов III класса во всех типах мышечной ткани. Эти филаменты образуют соединение между ядерной и плазматической мембранами. Десмин также обнаружен в составе Z-дисков и интеркалярных дисков и играет существенную роль в прикреплении и стабилизации саркомеров.

При семейной ДКМП в экзоне 8 DES гена была выявлена смысловая мутация (Ile451Met) – нуклеотидная замена цитозина на гуанин [43]. Экспериментальные исследования показали, что при полном отсутствии экспрессии гена десмина, у мышей наблюдается дезорганизация миофибрилл, дегенерация КМЦ, прогрессирующая дилатация полости желудочков сердца и их систолическая дисфункция.

С развитием десмин-обусловленных ДКМП также связывают мутации гена $\alpha\beta$ -кристаллина (CRYAB) [30, 49, 89]. Альфа-бета-кристаллины образуют растворимые мультимеры, которые функционируют как шаперон, обеспечивая фолдинг и транслокацию белков.

При семейной аутосомно-доминантной форме десмин-обусловленной мышечной дистрофии, ассоциирующейся с развитием фенотипа ДКМП, в гене CRYAB была выявлена смысловая мутация (Arg120Gly). Эта мутация затрагивает высококонсервативную аминокислоту $\alpha\beta$ -кристаллинов, что приводит к изменению их первичной, вторичной, третичной и четвертичной структур. В результате этих изменений снижается шапероновая активность данных белков, что, в конечном итоге, приводит к появлению в миоцитах и КМЦ значительных отложений из десмина и $\alpha\beta$ -кристаллина. Экспериментальные животные с данным типом мутации погибали в

результате быстро прогрессирующей сердечной недостаточности [85, 86].

Титин

К генам-кандидатам, обуславливающим раннее развитие ДКМП, также относится ген титина (TTN).

Титин – гигантский белок цитоскелета саркомеров в миоцитах. У позвоночных его количество составляет до 10 % от всех белков цитоскелета в поперечно-полосатых мышцах. Наряду с процессами сборки и организации саркомеров, титин в значительной мере определяет эластичность миофибрилл и обеспечивает передачу сигналов к этим структурам. Ген TTN локализован в локусе CMD1G1 на хромосоме 2q31.

Скрининг в семьях с наследственной формой ДКМП выявил две мутации гена TTN. Первая – вставка 2 пар оснований, которая приводит к сдвигу транскрипции и образованию преждевременного стоп-кодона. Эти изменения обуславливают синтез усеченной формы титина. Вторая – смысловая мутация в последовательности иммуноглобулинов в переходной зоне Z-диск/I-полоса [29].

Белки MLP и Cyper/ZASP

В эксперименте было показано, что к развитию фенотипа ДКМП могут приводить мутации генов белков MLP и Cyper/ZASP.

MLP относится к большому семейству цинк-содержащих белков с LIM-доменом и участвует в процессах клеточной дифференцировки и пролиферации. У мышей, нокаутных по гену MLP, кодирующему LIM-белок, отмечалось увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле КМЦ и уменьшение Ca^{2+} -индуцированного укорочения мышечных волокон [79]. Такие мыши умирали от прогрессирующей хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение нескольких месяцев после рождения, и в их сердцах была выявлена морфологическая картина ДКМП.

Белок Cyper/ZASP является компонентом вставочных дисков и Z-дисков миофибрилл в миоцитах. У нокаутных по гену Cyper/ZASP мышей выявлена дезорганизация цитоскелета в КМЦ, что приводило к нарушению трансмиссии сократительных импульсов и развитию ДКМП [6, 84].

Наряду с экспериментальными данными большой интерес представляют результаты исследований в японской популяции. Так, у больных с ДКМП была выявлена мутация (D626N) в третьем LIM-домене белка Cyper/ZASP [6].

Тропомодулин

Развитие ДКМП также может быть обусловлено нарушениями в гене, кодирующем тропомодулин. Тропомодулин является важной составляющей комплекса тонких филаментов, который определяет и поддерживает длину актиновых филаментов в саркомере.

У трансгенных мышей с повышенной экспрессией гена данного белка отмечались дезорганизация и редукция миофибриллярных пучков и нарушение структуры Z-дисков в КМЦ. Фенотип ДКМП у таких животных развивался уже через 2–4 недели после рождения и характеризовался тяжелым клиническим течением [81].

Саркомерные белки

Саркомеры являются основной структурной и функциональной единицей миофибрилл – основного ультраструктурного компартмента КМЦ.

Мутации в генах, кодирующих белки саркомеров (актина, β -миозина, тропонинов T, I, C, миозин-связывающего белка C и др.) были первоначально выявлены при изучении идиопатической гипертрофической КМП [72]. Однако значительно позже было установлено, что развитие семейной ДКМП также может быть вызвано мутациями в генах, кодирующих данные белки. Результаты генетического анализа показали, что эти мутации затрагивают другие сайты. В связи с этим даже было высказано предположение, что фенотип КМП является «мутагеноспецифическим», а не «генспецифическим», то есть определяется видом и сайтами мутаций в генах [3, 42].

Актин

Генетические исследования в двух неродственных семьях с ДКМП выявили две смысловые мутации в гене кардиального *актина* (ACTC), который картирован в хромосоме 15q14. В экзоне 5 (кодон 312) была обнаружена замена Г на А (Arg312His), а в экзоне 6 (кодон 361) – замена А на Г (Glu361Gly). Выявленные мутации затрагивают субдомены 1 и 3 мономера актина, которые образуют иммобилизованный конец актинового филамента. Замена Glu361Gly находится в связывающем домене, общем для актина (входит в состав Z-дисков и интеркалярных дисков) и дистрофина (компонент ДАГ). Данные мутации изменяют функции актина и, вероятно, нарушают передачу сократительных импульсов. КМЦ с такими дефектами могут в большей степени подвергаться механическим повреждениям и гибнуть.

Миозин

При ДКМП также были выявлены две смысловые мутации (Ser532Pro) и (Phe764Leu) в локусе 14q11.2-13, в котором локализован ген, кодирующий кардиальный β -*миозин* (MYH7) [34]. Показано, что эти мутации (Ser532Pro) и (Phe764Leu) вызывают нарушение сократительной функции КМЦ.

Мутация Ser532Pro обусловлена заменой нуклеотидов Т на Ц, а Phe764Leu – Ц на Т. Мутация Ser532Pro картирована внутри α -спиральной структуры 50 кД домена миозина – эволюционно консервативного домена, обеспечивающего плотное соединение с актином. Замена серина на пролин в остатке 532 приводит к разрыву α -спирали и нарушению стереоспецифического взаимодействия между миозином и актином.

Аминокислотный остаток 764 β -миозина расположен в конвертированной области, которая подвергается конформационным изменениям во время сократительного цикла. Замена фенилаланина на лейцин в этом положении может менять степень и полярность передаваемого движения и снижать, таким образом, эффективность сокращения.

Большой интерес представляют экспериментальные данные, полученные К. Фреетан и соавт. [24]. У трансгенных мышей с мутацией R403Q (Arg403Gln) и делецией (468-527) в сегменте актинсвязывающего домена в возрасте 3 мес развивалась гипертрофическая КМП (ГКМП). В возрасте 8–11 мес у 30–50 % таких мышей (преимущественно самцов) отмечалась декомпенсация гипертрофированного сердца и развитие дилатации желудочков сердца, систолическая дисфункция, десенситизация адренорецепторов, то есть формировался фенотип ДКМП. Это позволило авторам высказать гипотезу о возможности прогрессирования ГКМП в ДКМП при мутации в саркомерных белках.

Также в эксперименте было показано, что к развитию ДКМП могут приводить нарушения экспрессии в КМЦ желудочковой изоформы легкой цепи миозина 2 (MLC-2v). Отсутствие экспрессии MLC-2v в КМЦ у нокаутной линии мышей (MLC-2v^{-/-}) сопровождалось значительным усилением экспрессии предсердной изоформы белка – MLC-2a. Однако, несмотря на это, у таких животных регистрировались значительные изменения ультраструктуры КМЦ, которые касались строения и расположения миофибрилл.

лярных пучков. У данных животных регистрировались морфологические и функциональные изменения в миокарде, подобные тем, что наблюдаются при ДКМП, а эмбрионы погибали чаще всего на 12-е сутки внутриутробного развития [15].

Тропонин Т

Тропонин Т – один из компонентов тропонинового комплекса (тропонины Т, С и I), который совместно с тропомиозином образуют регуляторную систему сократительного аппарата.

Известны 4 мутации гена кардиального тропонина Т (TNNT2), которые обуславливают развитие ДКМП. Мутации (Arg141Trp и Δ Lys210) вызывают развитие ДКМП в возрасте от 1 до 47 лет, клиническая картина которой характеризуется прогрессирующей сердечной недостаточностью [34, 42].

Смысловая мутация Arg141Trp в экзоне 10 гена TNNT2 картирована в локусе 1q32 у 14 пациентов с семейной ДКМП [42]. Обнаруженная мутация затрагивает тропомиозин-связывающий домен тропонина Т и изменяет заряд аминокислотного остатка, что приводит к нарушению сократимости КМЦ.

Мутация Δ Lys210 картирована в экзоне 13 гена TNNT2 и представляет собой делецию лизина. Аминокислотный остаток 210 в гене TNNT2 локализован в домене, который содержит 6 остатков лизина и несет ответственность за Ca^{2+} -опосредованное образование сильной связи с тропонином С и очень сильной связи с тропомиозином и тропонином I. Делеция лизина 210 в гене тропонина Т уменьшает эти ионные взаимодействия и снижает активацию Ca^{2+} -стимулированной актомиозиновой АТФазы без изменения стехиометрии трех тропониновых компонентов в саркомере [35].

У пациентов с выявленной делецией (Δ Lys210) в гене TNNT2 одним из основных механизмов развития миокардиальной дисфункции может быть значительное уменьшение чувствительности тонких филаментов к ионам Са и значительное снижение максимальной АТФазной активности [3, 55].

Две другие смысловые мутации Lys273Glu и Arg92Trp были выявлены при генетическом анализе пациентов с семейной формой ГКМП в японской популяции. У таких больных ГКМП со временем трансформировалась в фенотип ДКМП [26, 27].

Миозин-связывающий белок С

К развитию ДКМП могут приводить и мутации гена миозин-связывающего белка С (сМуВР-С). Этот протеин принимает участие в структурировании миофибриллярных пучков и регуляции сокращений [31]. Мутации гена данного белка главным образом выявлены при семейных формах ГКМП. Однако некоторые из этих мутаций могут обуславливать развитие и ДКМП [67]. Это подтверждают результаты экспериментальных исследований В.К. McConnell и соавторов, которые показали, что у гомозиготных мышей с мутантным аллелем сМуВР-С (кодирует усеченную форму белка) отмечается раннее развитие фенотипа ДКМП [52].

Альфа-тропомиозин

Еще одним из потенциальных генов-кандидатов, мутации которого могут обуславливать развитие ДКМП, является ген α -тропомиозина (TRM1) [63, 68]. При генетическом обследовании 350 пациентов с семейной и sporadicкой ДКМП были выявлены две смысловые мутации гена TRM1, которые затрагивают высококонсервативные остатки и вызывают изменение поверхностного заряда α -тропомиозина, что приводит к изменению его структурной целостности и способности данного протеина взаимодействовать с актином [63].

Еще одна мутация в гене TRM1 была выявлена при генетическом анализе больной, у которой отмечалась трансформация ГКМП в фенотип ДКМП. У этой пациентки первоначально была диагностирована необструктивная ГКМП, которая к 40 годам трансформировалась в ДКМП. В этом случае установлена нуклеотидная замена A595T – отрицательно заряженной глутаминовой кислоты (Glu) на нейтральную аминокислоту валин (Val) [68].

В настоящее время мутациям генов вышеперечисленных групп белков придают очень большое значение. Согласно современным представлениям, одними из наиболее вероятных механизмов патогенеза ДКМП являются:

- 1) снижение генерации силы сокращений саркомерами в результате мутаций в генах саркомерных белков;
- 2) нарушение трансмиссии силовых импульсов в результате мутаций в генах цитоскелетных белков.

Сокращение КМЦ инициируется связыванием Ca^{2+} с Ca^{2+} -специфическим регуляторным сайтом на тропонине С и Ca^{2+} -связывающей

субъединицей тропонинового комплекса. Процесс сокращения начинается с АТФ-опосредованного взаимодействия актиновых филаментов с миозиновыми. Это взаимодействие регулируется тропомиозин-тропоминовым комплексом при участии Ca^{2+} . Поэтому считается, что снижение чувствительности к Ca^{2+} при генерации сокращений также может играть определенную роль в формировании дилатации полостей сердца. Ряд авторов полагает, что дилатация желудочков сердца является компенсаторной реакцией, направленной на уменьшение ударного объема из-за снижения силы сокращений сердца [55].

Белки ядерной оболочки

Ламины А и С

Значительный интерес представляют данные о роли мутаций в генах LMNA, которые кодируют белки ламины А и С [14, 20, 71].

Ламины А и С являются компонентами ядерной оболочки и локализуются в мультимерной структуре – пластинке (*lamina*), которая прилежит к внутренней поверхности ядерной мембраны. Ламины обеспечивают структурную целостность ядерной оболочки, механическое закрепление ядра в клетке, взаимодействие с компонентами ядра. В делящихся клетках ламины участвуют в организации интерфазного хроматина и в сборке ядерной мембраны после митотического деления [25]. В неделящихся клетках ламины могут принимать участие в перемещениях молекул между ядром и цитоплазмой [38]. Эти высококонсервативные белки кодируются одним геном, расположенным в локусе 1q21.1-q21.3.

Ламины являются структурными аналогами промежуточных филаментов и представлены центральным палочкообразным доменом, по краям которого располагаются глобулярные аминокислотные и карбоксильные домены. Ламины А и С экспрессируются в разных тканях, в том числе в миокарде и скелетных мышцах [3].

Всего при аутосомно-доминантной форме семейной ДКМП выявлены 19 мутаций в гене LMNA: смысловые мутации, делеции, мутации, приводящие к транскрипционному сдвигу и образованию преждевременного стоп-кодона [20, 28]. У больных с ДКМП выявлены мутации, которые затрагивают α -спиральный палочкообразный домен ламин: замены Arg60Gly и Leu85Arg в экзоне 1, и замены Asn195Lys и

Glu203Gly – в экзоне 3. Также были выявлены мутации, которые затрагивают хвостовой домен, специфичный для ламина С – замену Arg571Ser в экзоне 10. В результате таких замен в консервативных последовательностях происходит замена заряда аминокислотных остатков и, как следствие, значительные нарушения структуры ламин.

ДКМП может быть ассоциирована и с другими мутациями в гене LMNA – единичной нуклеотидной делецией (в экзоне 6, кодоне 959) и вставками нуклеотидов (28insA) [14, 71]. Первая мутация приводит к сдвигу нуклеотидных последовательностей и появлению новых аминокислот на карбоксильном конце белка, что обуславливает нарушение структуры домена, вовлеченного в процесс димеризации. Другая мутация (нуклеотидная вставка) приводит к образованию преждевременного стоп-кодона, что вызывает функциональную недостаточность транскриптов.

Интерес к мутациям генов данных белков обусловлен тем, что каждая из таких мутаций, наряду с фенотипом ДКМП, также ассоциирована с развитием различных нарушений сердечного ритма и проводимости.

Роль структурных дефектов ламин в развитии ДКМП и нарушениях сердечного ритма остается до сих пор неустановленной. Предполагается, что различные мутации в гене данных протеинов могут приводить к нарушению функционирования ядра и, как следствие, к гибели КМЦ.

Мутации в генах, кодирующих транскрипционные факторы

В эксперименте было показано, что к развитию ДКМП могут приводить мутации в генах, которые кодируют транскрипционные факторы, контролирующие экспрессию генов КМЦ.

Одним из генов-кандидатов является ген CREB белка. Данный протеин является основным лейцин-замковым ядерным транскрипционным фактором, который играет важную роль в связывании с цАМФ и регулирует экспрессию генов, отвечающих на широкий спектр внешних сигналов.

У трансгенных мышей с повышенной экспрессией доминантно негативной формы CREB в КМЦ фенотип ДКМП развивался в возрасте от 2 до 20 нед. При этом около 40 % животных погибали от прогрессирующей сердечной недостаточности [39].

В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что разрушение сплайсингового фактора SC53 в КМЦ также сопровождается развитием ДКМП [17]. У трансгенных мышей с такой мутацией фенотип ДКМП регистрируется через 3–5 нед после рождения. Интересно, что в КМЦ этих животных отсутствие экспрессии SC53 ассоциировалось со снижением экспрессии рианодиновых рецепторов-2.

Мутации в генах белков, принимающих участие в сигнальной трансдукции, регуляции метаболизма и ионного гомеостаза

Доказано, что фенотипическая изменчивость КМЦ определяется уровнем экспрессии большого количества генов, которые регулируют процессы развития (пролиферацию, дифференцировку), рецепторные взаимодействия, интенсивность процессов метаболизма, ионного гомеостаза и т. д.

Генетический полиморфизм (изменение экспрессии) генов-модификаторов влияет на предрасположенность к развитию ДКМП. К таким генам, например, относятся гены, кодирующие АПФ, HLA, β -адренорецепторы, аденозинмонофосфатдеаминазу-1, гемохроматоз-ассоциированный ген (HFE) и ряд других [12, 46, 36, 47].

Так, в 1993 г. M.V. Reynolds и соавт. показали, что концентрация циркулирующего АПФ коррелирует с полиморфизмом гена АПФ и является независимым предиктором риска развития ХСН. По их данным, у пациентов с идиопатической ДКМП частота генотипа DD гена АПФ была на 48 % выше, чем в контроле.

Дилатацию левого желудочка и ХСН достаточно часто выявляют у пациентов с врожденными гемохроматозами. Одна из мутаций, выявленных в гене HFE (His63Asp), ассоциируется с развитием ДКМП. Это дает основание рассматривать ген HFE, как один из генов-кандидатов, вовлеченных в патогенез ДКМП или, по крайней мере, модифицирующих течение заболевания [47].

Критическая роль симпатoadреналовой системы, и в частности β -адренергических сигнальных путей, в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы известна достаточно давно. Еще в 90-х годах прошлого столетия было доказано, что нарушения функционирования β -адренорецепторов являются одним

из основных патогенетических механизмов нарушения сократительной способности миокарда и развития ХСН. У пациентов с ДКМП выявлено снижение плотности β -адренорецепторов, главным образом β_1 -рецепторов. В основе данного уменьшения могут лежать длительная стимуляция этих рецепторов норадреналином и/или наличие антител к β_1 -адренорецепторным структурам [3, 4, 46].

Наряду с изменениями непосредственно β -адренорецепторов при ДКМП также выявлены нарушения со стороны других компонентов β -адренергических сигнальных путей. Например, было показано, что у трансгенных мышей с экспрессией каталитической субъединицы протеинкиназы А отмечается хроническая активация протеинкиназы в КМЦ в отсутствие сигнальной трансдукции от β -адренорецепторов. Данные изменения ассоциируются с гиперфосфорилированием рианодиновых рецепторов и фенотипически проявляются ДКМП, нарушениями сердечного ритма и внезапной смертью экспериментальных животных [5, 44].

В экспериментальных исследованиях показано, что экспрессия в миокарде Gi-сопряженного рецептора приводит к развитию ДКМП у взрослых трансгенных мышей [66]. Усиление сигнальной трансдукции через Gi-сопряженные рецепторы приводит к снижению активности аденилатциклазы в миокарде и как следствие – к нарушению процессов сокращения и расслабления сердечной мышцы [7]. В клинических исследованиях также было продемонстрировано, что ДКМП может ассоциироваться с увеличением уровня мРНК Gi-белка и появлением специфических антител, в результате чего происходит изменение сигнальной трансдукции через систему G-белков [70].

Важную патогенетическую роль при ДКМП также отводят нарушениям со стороны α -адренорецепторного аппарата, в первую очередь, его α_1 -субтипу. Известно, что α_1 -агонисты являются эффективными активаторами фосфолипазы С в миокарде и индуцируют образование таких вторичных мессенджеров, как инозитолтрифосфат и диацилглицерол, которые, в свою очередь, влияют на концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} и активность протеинкиназы С. Альфа₁-адренорецепторы также стимулируют митоген-активируемые протеинкиназные каскады, а стимуляция этих клеточных путей приводит к развитию гипертрофии клеток.

В эксперименте было показано, что усиление экспрессии $\alpha_{1\beta}$ -адренорецепторов дикого типа в миокарде трансгенных мышей обуславливает прогрессивное расширение камер сердца и снижение функции левого желудочка – то есть развитие фенотипа ДКМП [40]. При этом у таких мышей было выявлено сдвиг в соотношении изоформ миозина в сторону β -миозина, что способствует снижению сократимости КМЦ, поскольку АТФазная активность данной изоформы в 3 раза ниже, чем α -миозина. Кроме того, гиперэкспрессия $\alpha_{1\beta}$ -адренорецепторов в конечном итоге сопровождается снижением содержания титина в КМЦ. Как отмечалось выше, нарушение экспрессии этого белка имеет существенное значение, поскольку этот протеин определяет эластические свойства саркомеров и служит матрицей, на которой происходит сборка вновь синтезированных филаментов.

При усилении экспрессии $\alpha_{1\beta}$ -адренорецепторов отмечается снижение уровня и активности Ca^{2+} -АТФазы (SERCA2) и увеличение отношения фосфоламбана к SERCA2a, что сопряжено со снижением сократительной способности миофиламентов.

Трансгенные мыши с гиперэкспрессией $\alpha_{1\beta}$ -адренорецепторов погибают в возрасте 9 мес от прогрессирующей ХСН.

J.P. Schmitt и соавторы выявили смысловую мутацию гена фосфоламбана (Arg9Cys) у больных с ДКМП [69]. Мутантная форма фосфоламбана не может ингибировать SERCA2a. Кроме того, мутантный фосфоламбан «захватывает» протеинкиназу А, что приводит к блокированию фосфорилирования фосфоламбана дикого типа и уменьшению перемещений Ca^{2+} в КМЦ.

В экспериментальных исследованиях также было продемонстрировано, что развитие ДКМП у трансгенных мышей может быть сопряжено с мутациями в генах рецепторов ErbB2 (HER2), брадикинина- B_2 и серотонина-2В [58–60, 64].

ErbB2 (HER2) – рецепторная тирозинкиназа, которая первоначально вызвала интерес в связи с тем, что было отмечено значительное увеличение ее экспрессии в опухолях [8, 87]. В ходе проведенных исследований было выявлено, что лечение антрациклинами и транстузумабом (Herceptin), который представляет собой антитела к рецепторам ErbB2, вызывает развитие миокардиальной дисфункции у 27–29 % пациентов с онкологическими заболеваниями [75, 76]. При этом монотерапия транстузумабом приво-

дила к нарушению функции сердечной мышцы лишь у 1 % таких пациентов. Эти клинические данные позволили предположить, что активация рецептора ErbB2 способствует усилению повреждающего эффекта кардиотоксических препаратов, а следовательно сам рецепторный путь может играть существенную роль в функционировании КМЦ. Кроме того, оказалось, что длительное воздействие на первичную культуру КМЦ антителами к ErbB2 вызывает атрофию клеток и снижение их сократимости [64]. Исследования показали, что рецептор ErbB2 функционирует как корецептор при передаче сигналов от неурегулина, принимает участие сигналов от рецептора эпидермального фактора роста, gp130/цитокиновых рецепторов и рецепторов, сопряженных с G-белками [32, 87]. Рецепторы ErbB2 и ErbB4 и неурегулин-1 играют критическую роль в морфогенетических процессах в КМЦ. У мышей с мутантными формами ErbB2/4 и неурегулина-1 отмечаются нарушения трабекулярности сердечной мышцы и в возрасте 2 мес развивается ДКМП [64].

Получены экспериментальные доказательства того, что разрушение гена брадикинина B_2 приводит к развитию миокардиальной дисфункции. У нокаутных мышей (B_2 -/-) в возрасте от 6 до 12 мес развивался выраженный периваскулярный и интерстициальный фиброз, что сопровождалось увеличением массы сердца и дилатацией его полостей [19]. Считается, что повреждение рецептора брадикинина B_2 обуславливает нарушение кининовой регуляции КМЦ, которая играет существенную роль в протекции клеток от повреждающих факторов.

В эксперименте также было показано, что мутации гена серотонинового рецептора 5-НТ_{2В}, сопряженного с Gq-белком, могут быть еще одной причиной развития ДКМП [59]. Связывание серотонина с рецепторами 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2В} и 5-НТ_{2С} вызывает активацию фосфолипазы С, высвобождение инозитолтрифосфата и повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} . Непосредственно 5-НТ_{2В} рецептор также вовлечен в серотонин-опосредованный митогенез, активацию синтеза NO, а также в перекрестные реакции с рецептором 5-НТ_{1В/1D} через активацию фосфолипазы А [48, 60]. У мышей с мутантным рецептором 5-НТ_{2В} отмечается истончение стенки желудочков сердца и уменьшение массы сердца, в основе которого лежит элиминация КМЦ и их атрофия. При этом ультраструктурные

изменения КМЦ у таких мышей заключаются в дезорганизации сократительных структур.

На развитие прогрессирующего ремоделирования сердца значительное влияние оказывают изменение процессов регуляции биосинтеза и деградации макромолекул. Деградация макромолекул в клетках осуществляется с помощью различных пептидаз, нуклеаз, гликозидаз, липаз, фосфатаз и т. д., которые локализируются преимущественно в лизосомальном/эндосомальном компартменте.

В эксперименте было показано, что изменение активности лизосомальной цистеиновой пептидазы катепсина L (CTSL) может влиять на морфогенез и функционирование миокарда [78]. У CTSL-дефицитных мышей развиваются фенотип ДКМП, нарушения сердечного ритма и проводимости.

ДКМП также может развиваться в результате нарушения функционирования АТФ-чувствительных калиевых каналов (К-АТФ-каналов) [11]. Были идентифицированы две мутации в гене ABCG9, который кодирует субъединицу SUR2A К-АТФ-канала. Эти мутации (одна – смысловая, другая – обуславливающая сдвиг рамки транскрипции) картированы в эволюционно консервативном домене вблизи каталитического АТФазного участка. В результате мутаций происходят конформационные изменения белков SUR2A, вследствие чего отмечается нарушения распознавания метаболических сигналов в КМЦ с аномальным фенотипом К-АТФ-каналов. При таких мутациях ДКМП ассоциируются с нарушениями сердечного ритма.

Фенотип ДКМП выявлен также у мышей, нокаутных по гену теломеразы (Terc-/-) [41]. Теломераза и другие ассоциированные с теломерами белки необходимы для сохранения длины теломеров – специализированных ДНК-белковых структур, расположенных на концах хромосом [74]. Обычно укорочение теломера происходит в процессе старения организма. Однако, эти же изменения могут наблюдаться при манифестировании таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, атеросклероз.

В эксперименте было выявлено, что у мышей с генотипом (Terc-/-) укорочение теломера сопровождается снижением пролиферации КМЦ, усилением апоптоза, развитием дилатации полостей сердца и снижением сократительной способности миокарда. При

этом в КМЦ таких мышей отмечается усиление экспрессии гена p53.

В настоящее время считается, что мутации в генах-модификаторах в значительной степени могут определять развитие и прогрессирование несемейных (спорадических) форм ДКМП [36]. Эти гены могут быть либо непосредственно вовлечены в патогенез заболевания, либо влиять на тяжесть его течения.

В большинстве (56 %) случаев ДКМП наследуется как аутосомно-доминантное. При ДКМП с данным типом наследования установлены более 15 локусов (1p1-1q21, 1q32, 2q31, 2q35, 6q12-q16, 6q23 и др.), мутации в которых ассоциируются с дисфункцией миокарда. Этот вариант заболевания диагностируется, как правило, в возрасте от 20 до 40 лет. Клиническая картина при данном типе наследования характеризуется прогрессирующей сердечной недостаточностью, развитием нарушений сердечного ритма и проводимости, часто отмечаются нарушения иммунного ответа. В некоторых семьях зарегистрированы случаи внезапной смерти, которая может наступить в любом возрасте независимо от функционального состояния миокарда.

Аутосомно-рецессивные формы ДКМП

Аутосомно-рецессивный тип наследования при ДКМП встречается значительно реже – лишь в 16 % случаев заболевания. Описаны несколько случаев семейной ДКМП с данным типом наследования, которая развивалась в детском возрасте, главным образом, у потомков двоюродных братьев и сестер [73]. При этом у новорожденных младенцев признаки сердечной недостаточности обычно отсутствовали, а через 2,5 года у 95 % детей развивался фенотип ДКМП.

Еще один вариант ДКМП с аутосомно-рецессивной формой наследования был описан у пациентов с гомозиготной мутацией (7901delG) в гене десмоплакина [61]. При этом наряду с дилатацией левого желудочка отмечается развитие генерализованной кератодермии и повреждения структуры волос (так называемые «шерстяные волосы»). Сердечная недостаточность при таком варианте заболевания развивается в подростковом возрасте.

«Митохондриальные» формы ДКМП

Митохондриальный геном состоит из 16 569 пар оснований и кодирует 13 полипепти-

дов, участвующих в процессах окислительного фосфорилирования, а также 2 зРНК и 22 тРНК, необходимых для процесса трансляции в митохондриях [Florentz C., Sissler M., 2001]. У больных с ДКМП встречаются мутации митохондриальной ДНК (мтДНК). Митохондриальная ДНК (мтДНК) реплицируется независимо от ядерной, при этом скорость накопления спонтанных мутаций в ней выше примерно в 5–100 раз. Более высокая скорость накопления мутаций в мтДНК может быть обусловлена тем, что в митохондриях определяется более высокая концентрация свободных радикалов [3].

Характерной особенностью «митохондриальных» болезней является наследование генома только по материнской линии и их значительная фенотипическая вариабельность [22, 33]. Количество мутировавших мтДНК может динамично меняться с возрастом и в зависимости от типа ткани. В таких тканях, как скелетные мышцы, миокард, головной мозг, то есть тканях с высоким уровнем потребления энергии, мутантные формы митохондрий могут накапливаться быстрее.

Мутации в митохондриальном геноме обычно представлены в виде делеций и точечных мутаций. Делеции в мтДНК возникают спорадически и частота их увеличивается с возрастом. В настоящее время идентифицированы 43 точечные мутации, которые встречаются только у больных с ДКМП. Выявлены мутации генов таких эволюционно консервативных белков, как I субъединица цитохром-с-оксидазы, NADH-дегидрогеназы, тРНК аланина и аргинина. В общем, количество мутаций мтДНК у больных с ДКМП примерно в 3 раза превышает таковое у больных с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. При этом для ДКМП характерно явление «гетероплазии» – наличие в одной клетке гетерогенной популяции митохондрий, состоящей из органелл с нормальным и мутантным геном [23]. У пациентов с гетероплазией выявлены мутации мтДНК, которые затрагивают не только высококонсервативные нуклеотидные последовательности (например, A5600T тРНК^{Ala}), но и умеренно (A4315G тРНК^{Ile}) и слабоконсервативные участки (например, T7581C тРНК^{Asp} или A15902G тРНК^{Thr}).

Кроме того, развитие «митохондриальных» ДКМП могут обуславливать мутации генов транскрипционных факторов, кодируемых ядерной ДНК и необходимых для репликации и

транскрипции мтДНК (например mtTFA или Tfam).

В заключение хочется еще раз подчеркнуть, что ДКМП является скорее финальным фенотипом (а возможно и синдромом) гетерогенной группы заболеваний сердечной мышцы. При этом в основе около половины из них лежат различные генетические нарушения. К сожалению, в Украине генетических исследований по изучению семейной формы ДКМП и идентификации мутаций при данном фенотипе миокардиальной дисфункции проводится очень мало. Отсутствие исследований по изучению семей, в которых выявлены случаи развития КМП, обусловлено несколькими причинами. С одной стороны, это слабая информированность практических врачей поликлинического звена. С другой стороны, существуют серьезные технические и финансовые проблемы по обеспечению широкого внедрения молекулярно-генетических методов исследования в медицине. Кроме того, остается много нерешенных вопросов при попытках идентифицировать гены, ответственные за развитие семейных форм ДКМП. В большинстве случаев изучались главным образом, моногенные формы ДКМП – заболевания, вызванные мутациями в одном гене. На сегодняшний день уже доказано, что мутации в разных локусах одного гена могут приводить к развитию заболеваний с различными фенотипическими проявлениями. И наоборот, развитие «одного» фенотипа может быть обусловлено мутациями в нескольких генах.

Все вышесказанное указывает на необходимость широкого использования молекулярно-генетических исследований у больных с ДКМП. Это позволит не только уточнить и расширить формы и варианты ДКМП, но и приблизиться к новым подходам в лечении таких пациентов. На современном этапе развития медицинской науки перспективным направлением может быть разработка генно-инженерных технологий для коррекции выявленных мутаций при различных формах ДКМП.

Литература

1. Барт Б.Я., Беневская В.Ф. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога (лекция) // Терапевт. арх. – 2004. – № 1. – С. 12-17.
2. Гуревич М.А., Сисакян А.С. Вопросы патогенеза и лечения сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии // Клин. мед. – 2001. – № 10. – С. 4-8.
3. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Розенберг В.Д.

- Морфологические и молекулярно-генетические основы дилатационной кардиомиопатии. – М.: Издательство РАМН, 2004. – 192 с.
4. Рулева Н.Ю., Домогатский С.П., Апарин И.С. и др. Роль аутоантител к β_1 -адренорецепторам при идиопатической дилатационной кардиомиопатии у человека // Кардиология. – № 5. – С. 79-81.
 5. Antos C.L., Frey N., Marx S.O. et al. Dilated cardiomyopathy and sudden death resulting from constitutive activation of protein kinase A // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 997-1004.
 6. Arimura T., Hayashi T., Terada H. et al. A Cypher/ZASP mutation associated with dilated cardiomyopathy alters the binding affinity to protein kinase C // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 6746-6752.
 7. Baker A.J., Redfern C.H., Harwood M.D. et al. Abnormal contraction caused by expression of Gi-coupled receptor in transgenic model of dilated cardiomyopathy // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 1653-1659.
 8. Bange J., Zwick E., Ullrich A. Molecular targets for breast cancer therapy and prevention // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 548-552.
 9. Barresi R., Di Blasi C., Negri T. et al. Disruption of heart sarcoglycan complex and severe cardiomyopathy caused by sarcoglycan mutation // *J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 37. – P. 102-107.
 10. Bestianutto C., Bestard J.A., Lahnakoski K. et al. Dystrophin muscle enhancer 1 is implicated in the activation of non-muscle isoforms in the skeletal muscle of patients with X-linked dilated cardiomyopathy // *Hum. Mol. Genet.* – 2001. – Vol. 10. – P. 2627-2635.
 11. Bienengraeber M., Olson T.M., Selivanov V.A. et al. ABCC9 mutations identified in human dilated cardiomyopathy disrupt catalytic KATP channel gating // *Nat. Genet.* – 2004. – Vol. 36. – P. 382-387.
 12. Bisognano J.D., Weinberger H.D., Bohlmeier T.J. et al. Myocardial-directed overexpression of human β_1 -adrenergic receptor in transgenic mice // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 1-14.
 13. Bleyl S.B., Mumford B.R., Thompson V. et al. Neonatal, lethal, noncompaction of the left ventricular myocardium is allelic with Barth syndrome // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 61. – P. 868-872.
 14. Brodsky G.L., Muntoni F., Micioc S. et al. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 473-476.
 15. Chen J., Kubalak S.W., Minamisawa S. et al. Selective requirement of myosin light chain2v in embryonic heart function // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 1252-1256.
 16. d'Adamo P., Fassone L., Gedeon A. et al. The X-linked gene G4.5 is responsible for different infantile dilated cardiomyopathy // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 61. – P. 862-867.
 17. Ding J.-H., Xu X., Yang D. et al. Dilated cardiomyopathy caused by tissue-specific ablation of SC53 in the heart // *EMBO J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 885-896.
 18. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart. J.* – 2008. – Vol. 29 (2). – P. 270-276.
 19. Emanuelli C., Maestri S., Corradi D. Dilated and failing cardiomyopathy in bradykinin B2 receptor knockout mice // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 2359-2365.
 20. Fatkin D., MacRae C., Sasaki T. et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1715-1724.
 21. Ferlini A., Sewry C., Melis M.A. et al. X-linked dilated cardiomyopathy and dystrophin gene // *Neuromusc. Disord.* – 1999. – Vol. 9. – P. 339-346.
 22. Finsterer J. Mitochondriopathies // *Eur. J. Neurol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 163-186.
 23. Florentz C., Sissler M. Disease-related versus polymorphic mutations in human mitochondrial tRNAs // *EMBO Rep.* – 2001. – Vol. 21. – P. 481-486.
 24. Freeman K., Colon-Rivera C., Olsson M.C. et al. Progression from hypertrophic to dilated cardiomyopathy in mice that express a mutant myosin transgene // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 151-159.
 25. Fuchs E., Cleveland D.W. A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease // *Science.* – 1998. – Vol. 279. – P. 514-519.
 26. Fujino N., Shimizu M., Ino H. et al. A novel mutation Lys273Glu in the cardiac troponin T gene shows high degree of penetrance and transition from hypertrophic to dilated cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 29-33.
 27. Fujino N., Shimizu M., Ino H. et al. Cardiac troponin T Arg92Trp mutation and progression from hypertrophic to dilated cardiomyopathy // *Clin. Cardiol.* – 2001. – Vol. 24. – P. 397-402.
 28. Genschel J., Schmidt H.H.J. Mutations in the LMNA gene encoding lamin A/C // *Hum. Mutat.* – 2000. – Vol. 16. – P. 451-459.
 29. Gerull B., Gramlich M., Atherton J. et al. Mutation of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol. 30. – P. 201-204.
 30. Golgfarb L.G., Vicart P., Goebel H.H., Dalakas M.C. Desmin myopathy // *Brain.* – 2004. – Vol. 127. – P. 723-734.
 31. Gruen M., Gautel M. Mutation in beta-myosin S2 that cause familial hypertrophic cardiomyopathy (FHC) abolishes the interaction with the regulatory domain of myosin binding protein-C // *J. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 286. – P. 922-949.
 32. Gschwind A., Zwick E., Prenzel N. et al. Cell communication networks: Epidermal growth factor receptor transactivation as the paradigm for interreceptor signal transmission // *Oncogene.* – 2001. – Vol. 20. – P. 1594-1600.
 33. Jacobs H.T. Disorders of mitochondrial protein synthesis // *Hum. Mol. Genet.* – 2003. – Vol. 12. – P. 293-301.
 34. Kamisago M., Sharma S.D., DePalma S.R. et al. Mutation in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1688-1696.
 35. Kobayashi T., Zhao X., Wade R., Collins J.H. Involvement of conserved acidic residues in the N-terminal domain of troponin C in calcium-dependent regulation // *Biochemistry.* – 1999. – Vol. 38. – P. 5386-5391.
 36. Komajda M. Genetics of dilated cardiomyopathy: A molecular maze? // *Heart.* – 2000. – Vol. 84. – P. 463-464.
 37. Komajda M., Jais J.P., Reeves F. et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* – 1990. – Vol. 11. – P. 824-831.
 38. Ku N.-O., Lia J., Chou C.-F., Omary M.B. Implications of intermediate filament protein phosphorylation // *Cancer Metastasis Rev.* – 1996. – Vol. 15. – P. 429-444.
 39. Leiden J.M. The genetics of dilated cardiomyopathy – emerging clues to the puzzle // *New Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 1080-1081.
 40. Lemire I., Ducharme A., Tardif J.-C. et al. Cardiac-direct overexpression of wild-type α_{1B} -adrenergic receptor induces dilated cardiomyopathy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 931-938.
 41. Leri A., Franco S., Zacheo A. et al. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation // *EMBO J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 131-139.
 42. Li D., Czernuszewicz G.Z., Gonzales O. et al. Novel cardiac troponin T mutation as a cause of familial dilated cardiomyopathy // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2188-2193.
 43. Li D., Tapscoff T., Gonzalez O. et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 461-464.
 44. Liggett S.B., Tepe N.M., Lorenz J.N. et al. Early and delayed consequences of β_2 -adrenergic receptor overexpression in mouse hearts // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1707-1714.
 45. Lim L.E., Campbell K.P. The sarcoglycan complex in limb-

- girdle muscular dystrophy // *Curr. Opin. Neurol.* – 1998. – Vol. 11. – P. 443-452.
46. Limas C.J. Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy. A pathogenic role? // *Circulation.* – 1997. – Vol. 11. – P. 1979-1980.
47. Mahon N.G., Coonar A.S., Jeffery S. et al. Haemochromatosis gene mutations in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Heart.* – 2000. – Vol. 84. – P. 541-547.
48. Manivet P., Mouillet-Richard S., Callebert J. et al. PDZ-dependent activation of nitric-oxide synthases by the serotonin 2B receptor // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 9324-9331.
49. Marin A.J. On genetics of dilated cardiomyopathy and transgenic models. All is not crystal clear in myopathic hearts // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 3-5.
50. Matsumora K., Saito F., Yamada H. et al. Sarcoglycan complex: A muscular supporter of dystroglycan-dystrophin interplay? // *Cell. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 45. – P. 751-762.
51. Matsumora K., Saito F., Yamada H. et al. Sarcoglycan complex: A muscular supporter of dystroglycan-dystrophin interplay? // *Cell. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 45. – P. 751-762.
52. McConnell B.K., Jones K.A., Fatkin D. et al. Dilated cardiomyopathy in homozygous myosin-binding protein-C mutant mice // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 104. – P. 1235-1244.
53. Milasin J., Muntoni F., Severini G.M. et al. A point mutation in the 5' splice site of the dystrophin gene first intron responsible for X-linked dilated cardiomyopathy // *Human. Mol. Genet.* – 1996. – Vol. 5. – P. 73-79.
54. Mirabella M., Servidei G., Manfredi G. et al. Cardiomyopathy may be the only clinical manifestation in female carriers of Duchenne muscle dystrophy // *Neurology.* – 1993. – Vol. 43. – P. 2342-2345.
55. Morimoto S., Lu Q.-W., Harada K. et al. Ca²⁺-desensitizing effect of a deletion mutation Δ K210 in cardiac troponin T that causes familial dilated cardiomyopathy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 913-918.
56. Muntoni F., Cau M., Ganau A. et al. Deletion of the dystrophin muscle-promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy // *New Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 921-925.
57. Muntoni F., Di Lenarda A., Porcu M. et al. Dystrophin gene abnormalities in two patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Heart.* – 1997. – Vol. 78. – P. 608-612.
58. Nebigil C.G., Hickel P., Messaddeq N. et al. Ablation of serotonin 5-HT_{2B} receptor in mice leads to abnormal cardiac structure and function // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2973-2979.
59. Nebigil C.G., Hickel P., Messaddeq N. et al. Ablation of serotonin 5-HT_{2B} receptor in mice leads to abnormal cardiac structure and function // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2973-2979.
60. Nebigil C.G., Launay J.M., Hickel P. et al. 5-Hydroxytryptamine 2B receptor regulates cell-cycle progression: Cross talk with tyrosine kinase pathways // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 2591-2596.
61. Norgett E.E., Harsell S.J., Carvajal-Huerta L. et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediated filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9. – P. 2761-2766.
62. Olson T.M., Illenberger S., Kishimoto N.Y. et al. Metavinculin mutations alter actin interaction in dilated cardiomyopathy // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 431-437.
63. Olson T.M., Kishimoto N.Y., Whitby F.G., Michels V.V. Mutation that alter the surface charge of α -tropomyosin are associated with dilated cardiomyopathy // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2001. – Vol. 33. – P. 723-732.
64. Ozcelik C., Erdmann B., Pilz B. et al. Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 99. – P. 8880-8885.
65. Politano L., Nigro V., Nigro G. et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies // *JAMA.* – 1996. – Vol. 275. – P. 1335-1338.
66. Redfern C.H., Degtyarev M.Y., Kwa A.T. et al. Conditional expression of a G_i-coupled receptor causes ventricular conduction delay and lethal cardiomyopathy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 4826-4831.
67. Regitz-Zagrosek V., Daehmlow S., Knueppel T. et al. Novel mutations in the β -myosin heavy chain and myosin binding protein C gene are associated with dilated cardiomyopathy // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. (Suppl. II). – P. II-572.
68. Regitz-Zagrosek V., Erdmann J., Wellnhofer E. et al. Novel mutation in the α -tropomyosin gene and transition from hypertrophic to hypercontractile dilated cardiomyopathy // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 112-114.
69. Schmitt J.P., Kamisago M., Asahi M. et al. Dilated cardiomyopathy and heart failure caused by mutation in phospholamban // *Science.* – 2003. – Vol. 299. – P. 1410-1413.
70. Schwartz K., Mercadier J.-J. Molecular and cellular biology of heart failure // *Curr. Opin. Cardiol.* – 1996. – Vol. 11. – P. 227-236.
71. Sebillon P., Bouchier C., Bidot L.D. et al. Expanding the phenotype of LMNA mutations in dilated cardiomyopathy and functional consequences of these mutations // *J. Med. Genet.* – 2003. – Vol. 40. – P. 560-567.
72. Seidman C.E., Seidman J.G. Molecular genetic studies of familial hypertrophic cardiomyopathy // *Basic Res. Cardiol.* – 1998. – Vol. 92. – P. 13-16.
73. Seleim M.A., Mansara K.B., Palileo M. et al. Evidence for autosomal recessive inheritance of infantile dilated cardiomyopathy: Studies from the eastern province of Saudi Arabia // *Pediatr Res.* – 2000. – Vol. 48. – P. 770-775.
74. Serrano A.L., Andres V. Telomeres and cardiovascular diseases. Does size matter? // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 575-584.
75. Slamon D.J., Letland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 783-792.
76. Sparano J.A. Cardiac toxicity of trastuzumab (Herceptin): Implications for the design of adjuvant trials // *Semin. Oncol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 20-27.
77. Startari U., Taylor M.R., Sinagra G. et al. Dilated cardiomyopathy: Etiology, clinical criteria for diagnosis and screening of the familial form // *Ital. Heart J.* – 2002. – Vol. 3. – P. 378-385.
78. Stypmann J., Glaser K., Roth W. et al. Dilated cardiomyopathy in mice deficient for the lysosomal cysteine peptidase cathepsin L // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 6234-6239.
79. Su Z., Yao A., Zubair I. et al. Effects of deletion of muscle LIM protein on myocyte function // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 2665-2673.
80. Sugrue D.D., Rodeheffer R.J., Codd M.B. et al. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy: A population-based study // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 117. – P. 117-123.
81. Sussman M.A., Welch S., Cambon N. et al. Myofibril degeneration caused by tropomodulin overexpression leads to dilated cardiomyopathy in juvenile mice // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101. – P. 51-61.
82. Towbin J.A., Hejtmancik J.F., Brink P. et al. X-linked dilated cardiomyopathy: Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the X21 locus // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 1854-1865.
83. Tsubata J.A., Bowles K.R., Vatta M. et al. Mutation in the human δ -sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 655-662.
84. Vatta M., Mohapatra B., Jimenez S. et al. Mutation in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular noncompaction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 2014-2027.
85. Wang X., Klevitsky R., Haung W. et al. α B-Crystallin modulates protein aggregation of abnormal desmin // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 93. – P. 998-1005.

86. Wang X, Osinska H., Klevitsky R. et al. Expression of R120G α B-crystallin causes aberrant desmin and α B-crystallin aggregation and cardiomyopathy in mice // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 84-91.
87. Yarden Y., Slivkowsky M.X. Untangling the ErbB signaling network // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 127-137.
88. Yoshida K., Nakamura A., Yazaki M. et al. Insertion mutation by transposable element, L1, in the DMD gene results in X-linked dilated cardiomyopathy // *Hum. Mol. Genet.* – 1998. – Vol. 7. – P. 1129-1132.
89. Zobel A.T.C., Loranger A., Marceau N. et al. Distinct chaperone mechanisms can delay the formation of aggresomes by the myopathy-causing R120G α B-crystallin mutation // *Hum. Mol. Genet.* – 2003. – Vol. 12. – P. 1609-1620.

Поступила 02.03.2010 г.

Dilated cardiomyopathy: genetic and molecular aspects of disease development

D.V. Ryabenko

The questions of role of genetic and molecular-biological disturbances in pathogenesis of familial (inherited) and sporadic forms of dilated cardiomyopathy are considered in the review. The features of development and clinical course of disease at different genetic disorders are discussed.