

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

© 2023 г. П. А. Сломинский<sup>1,\*</sup>, Е. В. Филатова<sup>1</sup>, А. Л. Класс<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

\*E-mail: paslominsky@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.10.2023 г.

После доработки 27.10.2023 г.

Принята к публикации 27.10.2023 г.

Семейная гипертрофическая кардиомиопатия (СГКМ) — частая форма наследственных заболеваний сердца, которая встречается в странах Европы и России с частотой ~1:500 и является главной причиной внезапной смерти от остановки сердца у лиц в возрасте до 50 лет (в том числе у лиц, активно занимающихся спортом). Для этого заболевания характерны фенотипическая и генетическая гетерогенность, в последние годы выявлен ряд генов, мутации в которых ведут к развитию заболевания. Разные мутации в различных генах СГКМ могут приводить к сходному клиническому фенотипу, характеризующемуся в первую очередь величиной толщины стенки левого желудочка, увеличением размера кардиомиоцитов и дезорганизацией структуры миофибрилл. Канализация фенотипа может быть обусловлена сходными нарушениями в молекулярном фенотипе кардиомиоцитов при разных первичных генетических дефектах. Молекулярное фенотипирование патологического миокарда с использованием полнотранскриптомного анализа мРНК и микроРНК, анализа протеома, анализа метилирования дифференциально экспрессирующихся при СГКМ генов позволит провести комплексную оценку молекулярного фенотипа гипертрофии миокарда у конкретного пациента с определенным генетическим бэкграундом, а совместный анализ данных при различных мутационных нарушениях позволит выявить молекулярные маркеры миокарда, характерные как для СГКМ в целом, так и для отдельных генетических вариантов СГКМ. Молекулярное фенотипирование миокарда при СГКМ позволит идентифицировать новые фармакологические мишени для направленной терапии гипертрофии миокарда, даст возможность выработать новые подходы к терапии заболевания с использованием генно-инженерных методов.

DOI: 10.56304/S2782375X2303018X

### ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. Клинические особенности СГКМ

2. Генетика СГКМ

3. Молекулярный фенотип миокарда при СГКМ

Заключение

### ВВЕДЕНИЕ

Семейная гипертрофическая кардиомиопатия (СГКМ) — наиболее частая форма наследственных заболеваний сердца, которая встречается в странах Европы и России с частотой ~1:500 и является главной причиной внезапной смерти от остановки сердца у лиц в возрасте до 50 лет (в том числе у лиц, активно занимающихся спортом). В настоящее время активно изучаются генетические причины развития СГКМ, идентифицирован ряд генов, мутации в которых ведут к развитию заболевания. Наиболее часто выявляют мутации в моторном домене тяжелой цепи  $\beta$ -миозина. Выяв-

лены патогенетически значимые мутации в генах других белков, связанных с функционированием миофиламент, и генах белков, участвующих в кальциевом обмене в кардиомиоцитах. Полный спектр генов СГКМ и мутаций в этих генах полностью не описан, выявлен ряд редких вариантов генов СГКМ, патогенетическая роль которых окончательно не доказана. При этом разные мутации в различных генах СГКМ могут приводить к сходному клиническому фенотипу, характеризующемуся в первую очередь увеличением толщины стенки левого желудочка, увеличением размера кардиомиоцитов и дезорганизацией структуры миофибрилл. Канализация фенотипа может быть обусловлена сходными нарушениями в молекулярном фенотипе кардиомиоцитов при разных первичных генетических дефектах. Кроме того, одна и та же мутация может приводить к различным фенотипическим проявлениям заболевания у разных пациентов. Поиск общих для разных первичных генетических дефектов молекулярных механизмов развития СГКМ на основании ком-

плексного анализа транскриптома миокарда (профилирование мРНК и микроРНК), изучения характера метилирования и экспрессии на белковом уровне отдельных дифференциально экспрессирующихся в гипертрофированном миокарде транскриптов позволит выявить характерные для мутаций в разных генах особенности транскрипционного паттерна гипертрофированного миокарда и проанализировать индивидуальные особенности молекулярного фенотипа гипертрофии миокарда при идентичных мутациях у разных пациентов. Молекулярное фенотипирование миокарда при СГКМ позволит также идентифицировать новые фармакологические мишени для направленной терапии гипертрофии миокарда, даст возможность выработать новые подходы к терапии заболевания с использованием генно-инженерных методов.

## 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СГКМ

СГКМ является одной из самых распространенных форм наследственных болезней сердца [1, 2]. Она характеризуется гипертрофией стенки левого и/или изредка правого желудочка. Первое морфологическое описание СГКМ было сделано в 1957–1958 гг. [3, 4]. В [4] дано первое патологоанатомическое описание заболевания и были выделены его основные гистологические характеристики, которые применяются для описания фенотипа СГКМ и в настоящее время: дезориентация кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз и гипертрофия кардиомиоцитов. Для СГКМ характерна очень гетерогенная клиническая картина, которая варьирует от полного отсутствия каких-либо симптомов до прогрессирующего течения с формированием целого комплекса клинических признаков, среди которых выделяют классическую триаду: прогрессирующая одышка, ангинозные боли и синкопальные состояния [5]. Отметим, что дебют СГКМ характеризуется медленным развитием неспецифической симптоматики: слабость, утомляемость, одышка, головокружения, которые у молодых людей часто трактуются как проявления вегетативной дисфункции [6]. Современные методы неинвазивного анализа миокарда с использованием сочетания эхокардиографии и кардиоваскулярного магнитного резонанса дают возможность с высокой точностью оценивать состояние миокарда и клапанного аппарата сердца [7]. Но, несмотря на достигнутые успехи в описании клинической картины СГКМ, многие вопросы патогенеза гипертрофии миокарда остаются не решенными [8].

Общепризнано, что СГКМ является самым распространенным вариантом кардиомиопатии и встречается в общей популяции с частотой 1:500 [9]. При отсутствии отечественных эпидемиологических исследований можно предположить, что в России этим недугом страдает не менее

300 000 чел., при этом в течение года умирает от 1 до 6% пациентов с СГКМ. СГКМ служит основной причиной внезапной сердечной смерти, в первую очередь в молодом возрасте, особенно у молодых спортсменов [10]. Внезапная сердечная смерть в большинстве случаев развивается у “здоровых людей”, без каких-либо заболеваний сердца в анамнезе. Кроме того, современные эпидемиологические исследования явно недооценивают распространенность СГКМ. Это связано прежде всего с тем, что даже в семьях с СГКМ наблюдаются сильно варьирующие пенетрантность и экспрессивность заболевания. Последние исследования показали, что у 20–50% носителей мутаций не выявляются клинические признаки заболевания. При этом необходимо учитывать тот факт, что при носительстве мутации проявление клинических признаков может наступить в любом возрасте и привести к развитию СГКМ [11]. С другой стороны, гипертрофия миокарда неясного генеза может быть обусловлена не только СГКМ, но и рядом других заболеваний, таких как болезни накопления, митохондриальные цитопатии. В связи с этим для выявления истинной распространенности СГКМ необходимы широкомасштабные исследования с использованием молекулярно-генетических методов диагностики.

## 2. ГЕНЕТИКА СГКМ

С генетической точки зрения СГКМ является аутосомно-доминантным заболеванием. В большинстве случаев встречается семейная форма заболевания, но иногда выявляются спорадические случаи [12]. Первое исследование по поиску генов, которые могут быть связаны с СГКМ, было проведено в 1989 г. Анализ большой семьи, состоящей из 102 членов, 44 из которых болели СГКМ, позволил картировать локус данного заболевания на хромосоме 14 (14q1) [13], но ген заболевания не был установлен. Дальнейшие исследования выявили мутации в генах тяжелой цепи миозина, в том числе в гене тяжелой цепи  $\beta$ -миозина (*MYH7*), расположенном на хромосоме 14 [14]. В настоящее время мутации выявлены во многих генах, кодирующих белки саркомера миокарда, ответственные за нормальное сокращение миоцитов: *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1*. Два из них — *MYBPC3* и *MYH7* — являются мажорными, в них выявляется до 70% всех мутаций, описанных при СГКМ [12]. Многочисленные исследования показали, что большинство мутаций являются крайне редкими и обнаруживаются в отдельных семьях [15]. В то же время существуют относительно частые мутации, такие как Arg403Gln, Arg453Cys, Arg663His в гене *MYH7*; Arg92Gln, Arg92Trp, Arg104Val в гене *TNNT2*; Arg495Gln, Arg502Trp и c.1928-2A>G в *MYBPC3* [12]. Кроме того, было обнаружено, что

мутации в генах белков саркомера чаще встречаются у женщин, приводят к более раннему дебюту заболевания и развитию асимметричной гипертрофии перегородки [16].

Мутации в перечисленных выше генах, кодирующих белки сердечного саркомера, являются причиной развития заболевания только в 30–60% семей с СГКМ [17]. На данный момент выявлен, в том числе с использованием методов полногеномного анализа, еще целый ряд генов, которые могут быть связаны с развитием СГКМ. Так, было показано, что в развитии СГКМ могут принимать участие и другие гены, кодирующие белки саркомера миокарда: *MYH6* и *MYLK2*. Патогенетические значимые варианты были обнаружены в генах *MYOZ2* и *ACTN2*, кодирующих белки, взаимодействующие с саркомером, но не принимающие непосредственного участия в регуляции силы сокращения миоцитов [18]. Были выявлены мутации в генах *CSRP3*, *ANKRD1*, *NEXN*, кодирующие белки Z-диска, необходимые для стабилизации саркомера и распределения сил внутри кардиомиоцита. Анализ генов, связанных с поддержанием нормального гомеостаза ионов кальция, таких как *TNNC1*, *PLN*, *JPH2*, показал, что мутации в них также могут приводить к развитию СГКМ [1]. В целом в настоящее время идентифицировано около 50 генов, мутации в которых могут вносить вклад в генетическую структуру при СГКМ. Показано, что мутации в одном и том же гене могут приводить к развитию различных форм наследственных болезней сердца. Например, мутации в гене *CSRP3* могут приводить и к развитию СГКМ, и к развитию дилатационной кардиомиопатии [19, 20]. При анализе спектра мутаций необходимо учитывать, что в редких случаях СГКМ может наследоваться по аутосомно-рецессивному типу, и возможно выявление компаунд гетерозигот, двойных гетерозигот и гомозигот по мутациям в анализируемых генах [12, 21, 22]. При верификации вновь выявленных патогенетически значимых вариантов с использованием метода семейной косегрегации надо помнить, что мутации могут обладать неполной пенетрантностью, связанной с возрастом дебюта заболевания. Ряд исследований по анализу генетических факторов риска развития СГКМ проведен и в российской популяции, но эти работы носят достаточно ограниченный характер. В основном анализируются мутации в отдельных генах (*MYH7* [23], *DES* [24]). В [25] проведены анализ клинического фенотипа и поиск мутаций у 18 молодых пациентов с СГКМ с использованием панели из 10 генов (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *LDB3*, *ACTC1*, *TAZ*), различные мутации (как патогенные, так и вероятно патогенные мутации) были выявлены у 10 пациентов. В [26] проведен поиск мутаций в восьми генах *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*,

*TNNT2*, *TPM1*, кодирующих белки саркомера миоцита, и в гене *CASQ2*, кодирующем белок кальсеквестрин. Была проанализирована очень небольшая выборка больных (25 человек) СГКМ с поздним возрастом клинического дебюта из России [26]. При этом не выявлено известных описанных в OMIM патогенетически значимых мутаций, описано несколько новых потенциально значимых для развития СГКМ вариантов. Но эта оценка была сделана для миссенс-мутаций на основании только двух предикторов (Polyphen 2 и SIFT), что представляется не достаточным.

Несмотря на, казалось бы, очень большую изученность генетики СГКМ, она продолжает активно изучаться [27]. Внимание все более сосредотачивается на анализе мутаций в генах не саркомерных белков [28, 29] и анализе роли этих белков в патогенезе как СГКМ, так и других кардиомиопатий (например, дилатационной). Например, мутации в гене филамина C (*FLNC*) могут вести к развитию не только кардиомиопатий, но и миофибриллярных миопатий скелетных мышц. Так, нонсенс-мутация в гене *FLNC* была выявлена в семьях с сочетанием кардиомиопатии и пояснично-конечностной мышечной дистрофии [30].

### 3. МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ФЕНОТИП МИОКАРДА ПРИ СГКМ

В настоящее время выявлен ряд генетических и молекулярно-генетических механизмов, связанных с развитием СГКМ, прослежены связи между нарушением функции мутантных белков кардиомиоцитов и каскадами компенсаторных клеточных реакций [31]. Так, было показано, что развитие СГКМ связано с нарушением механизмов, регулирующих внутриклеточное содержание кальция и рост мышечных клеток, что приводит к дезориентации и гипертрофии кардиомиоцитов, а также к развитию интерстициального фиброза [31–35]. Данные нарушения обуславливают формирование, в первую очередь, асимметричной гипертрофии левого желудочка с возможным возникновением обструкции выносяного тракта левого желудочка, что функционально выражается в нарушении диастолической функции миокарда и его первичной электрической нестабильности [36]. Важную роль в развитии патологии могут играть процессы, связанные с активацией экспрессии активных в эмбриогенезе генов, таких как гены натрийуретических факторов мозга и предсердий (BNP и ANP). Экспрессия этих генов в норме усиливается при повышении давления крови, но при СГКМ наблюдается постоянная активация их экспрессии [37]. Изменение экспрессии генов в кардиомиоцитах может стимулировать развитие фиброза, например, через активацию экспрессии в этих клетках проколлагена [38]. С другой стороны, фиброз может быть связан с не

мышечными клетками миокарда. Так, у трансгенных мышей с различными миссенс-мутациями в гене *MYH7* (R403Q, R719W) наблюдается активация экспрессии гена  $\alpha$ -TGF, что стимулирует рост интерстициальных соединительнотканых клеток миокарда [39]. Крайне важную роль играют и взаимодействия саркомера с компонентами внеклеточного матрикса, и передача сигнала от матрикса через систему интегринов в механочувствительные ионные каналы [40], что приводит к активации ряда метаболических процессов в саркомере. Главными при этом оказываются сигнальные пути, связанные с обменом кальция и процессами апоптоза. Например, активируемый эндотелином-1 и ангиотензином II через разные G-белки GPCR-зависимый сигнальный путь приводит к усилению выброса кальция из саркоплазматического ретикулюма. Так, у трансгенных мышей с усиленной экспрессией одного из G-белков ( $G_{q\alpha}$ ) наблюдаются признаки гипертрофии миокарда, сходные с гипертрофической кардиомиопатией [41]. Повышенный уровень кальция, в свою очередь, активирует кальмодулин и индуцирует активацию транскрипционных факторов MEF2 (энхансерный фактор миоцитов) и NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток), что приводит к изменению экспрессии генов-мишеней этих транскрипционных факторов [42]. С другой стороны, важную роль в развитии гипертрофии миокарда могут играть процессы апоптоза [43]: гибель терминально дифференцированных кардиомиоцитов приводит к замещению их фиброзной тканью с нарушением функции миокарда и компенсаторным развитием гипертрофии. Так, при терминальных стадиях гипертрофии миокарда уровень апоптоза может быть усилен более чем в 100 раз [44]. Важную роль в развитии заболевания может играть нарушение динамической конформации миозина, приводящее к усилению гидролиза АТФ, например, это играет важную роль при укорачивающих мутациях в гене *MYBPC3* [45]. Показано, что укорачивающие мутации (нонсенс-мутации и мутации со сдвигом рамки считывания) могут вести к развитию заболевания и по другому механизму, связанному со снижением уровня белка MYBPC3. При таких мутациях с образованием преждевременного стоп-кодона активируется процесс нонсенс-опосредованной деградации мРНК с нонсенс-мутацией, что приводит к снижению уровня белка без образования укороченных вариантов этого белка [46]. Таким образом, снижение уровня мРНК генов ключевых белков миофиламент может играть важную роль в патогенезе СГКМ. В последнее время был опубликован ряд работ, посвященных анализу экспрессии отдельных генов или групп генов в миокарде при СГКМ. Так, в большой когорте пациентов с СГКМ был проведен анализ возможного альтернативного сплайсинга гена *MYBPC3* при

деяти предсказанных при анализе *in silico* мутациях сплайсинга. Было показано, что в четырех случаях эти мутации *in vivo* вели к образованию аномальных транскриптов, кодирующих патогенетически значимые варианты белка MYBPC3 [47]. Аномальные транскрипты этого гена также были описаны в [48] у больного СГКМ с использованием технологии нанопорового секвенирования. Показано, что точковая мутация в интроне между экзонами 19 и 20 приводит к генерации целого спектра аномальных транскриптов с делецией экзона 20 и сохранением фрагментов интрона между экзонами 20 и 21 и снижению уровня полноразмерной мРНК *MYBPC3*. Ведутся работы по полнотранскриптомному профилированию миокарда при СГКМ и биоинформатическому анализу получаемых данных [49, 50]. Так, в [51] проведен анализ экспрессии белок-кодирующих генов и длинных некодирующих РНК в образцах миокарда, полученных от пациентов с СГКМ, охарактеризованных по мутациям. Полученный в результате набор данных может стать основой для дальнейшего изучения молекулярных механизмов развития гипертрофии. Очевидно, что требуется дальнейшее расширение работ такого типа с включением в анализ новых когорт пациентов с идентифицированными мутациями, расширением спектра анализируемых видов РНК за счет включения в анализ в первую очередь микроРНК, длинных некодирующих РНК, circРНК [52–54] и совместным анализом уровня белковых продуктов, мРНК, микроРНК, circРНК, lncРНК, связанных с наиболее интересными дифференциально экспрессирующимися в процессе гипертрофии миокарда генов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на все достигнутые при изучении СГКМ успехи, необходимо продолжение исследований данного заболевания. Фенотипирование и генотипирование миокарда пациентов с СГКМ с использованием комплексного молекулярно-биологического анализа биоптатов миокарда позволит лучше понять весь комплекс происходящих при развитии СГКМ молекулярных изменений, выявить наиболее общие и значимые патогенетические механизмы развития гипертрофии и конкретные особенности патологического процесса при мутациях в разных генах, связанных с развитием заболевания. В конечном итоге это позволит связать в единое целое биологические механизмы развития гипертрофии миокарда, клинические проявления заболевания и различные подходы к медикаментозному и хирургическому лечению СГКМ [55].

Работа выполнена в рамках государственного задания НИЦ “Курчатовский институт”.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dadson K., Hauck L., Billia F.* // Clin. Sci. (Lond). 2017. V. 131. № 13. P. 1375.  
<https://doi.org/10.1042/CS20160170>
2. *Maron B.J., Rowin E.J., Maron M.S.* // JACC Heart Fail. 2018. V. 6. № 5. P. 376.  
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.004>
3. *Brock R.* // Guys Hosp. Rep. 1957. V. 106. № 4. P. 221.
4. *Teare D.* // Br Heart J. 1958. V. 20. № 1. P. 1.  
<https://doi.org/10.1136/hrt.20.1.1>
5. *Jacoby D.L., DePasquale E.C., McKenna W.J.* // CMAJ. 2013. V. 185. № 2. P. 127.  
<https://doi.org/10.1503/cmaj.120138>
6. *Adabag A.S., Kuskowski M.A., Maron B.J.* // Am. J. Cardiol. 2006. V. 98. № 11. P. 1507.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.07.029>
7. *Rowin E.J., Maron B.J., Maron M.S.* // JACC Cardio-vasc Imaging. 2020. V. 13. № 9. P. 2002.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.09.020>
8. *Muresan I.D., Agoston-Coldea L.* // Heart Fail Rev. 2021. V. 26. № 5. P. 1023.  
<https://doi.org/10.1007/s10741-020-09931-1>
9. *Maron B.J., Gardin J.M., Flack J.M. et al.* // Circulation. 1995. V. 92. № 4. P. 785.  
<https://doi.org/10.1161/01.cir.92.4.785>
10. *Maron B.J., Haas T.S., Ahluwalia A. et al.* // Am. J. Med. 2016. V. 129. № 11. P. 1170.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.02.031>
11. *Maron M.S., Hellawell J.L., Lucove J.C. et al.* // Am. J. Cardiol. 2016. V. 117. № 10. P. 1651.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.02.044>
12. *Sabater-Molina M., Perez-Sanchez I., Hernandez Del Rincon J.P., Gimeno J.R.* // Clin. Genet. 2018. V. 93. № 1. P. 3.  
<https://doi.org/10.1111/cge.13027>
13. *Jarcho J.A., McKenna W., Pare J.A. et al.* // N. Engl. J. Med. 1989. V. 321. № 20. P. 1372.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM198911163212005>
14. *Seidman C.E., Seidman J.G.* // Mol. Biol. Med. 1991. V. 8. № 2. P. 159.
15. *Pan S., Caleshu C.A., Dunn K.E. et al.* // Circ. Cardio-vasc. Genet. 2012. V. 5. № 6. P. 602.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.963421>
16. *Lopes L.R., Rahman M.S., Elliott P.M.* // Heart. 2013. V. 99. № 24. P. 1800.  
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303939>
17. *Burke M.A., Cook S.A., Seidman J.G., Seidman C.E.* // J. Am. Coll. Cardiol. 2016. V. 68. № 25. P. 2871.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.079>
18. *Chiu C., Bagnall R.D., Ingles J. et al.* // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. V. 55. № 11. P. 1127.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.016>
19. *Geier C., Gehmlich K., Ehler E. et al.* // Hum. Mol. Genet. 2008. V. 17. № 18. P. 2753.  
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddn160>
20. *Knoll R., Hoshijima M., Hoffman H.M. et al.* // Cell. 2002. V. 111. № 7. P. 943.  
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)01226-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)01226-6)
21. *Ho C.Y., Charron P., Richard P. et al.* // Cardiovasc. Res. 2015. V. 105. № 4. P. 397.  
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvv025>
22. *Bonaventura J., Polakova E., Vejtasova V., Veselka J.* // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 19. P. 10401.  
<https://doi.org/10.3390/ijms221910401>
23. *Seleznev D.M., Gabrusenko S.A., Parfenova E.V. et al.* // Kardiologiya. 2005. V. 45. № 4. P. 15.
24. *Kostareva A., Gudkova A., Sjoberg G. et al.* // Acta Myol. 2006. V. 25. № 3. P. 109.
25. *Дземешкевич С.Л., Мотрева А.П., Калмыкова О.В. и др.* // Клини. и эксперимент. хир. журн. им. акад. Б.В. Петровского. 2019. V. 7. № 3. P. 54.  
<https://doi.org/10.24411/2308-1198-2019-13006>
26. *Glotov A.S., Kazakov S.V., Zhukova E.A. et al.* // Clin. Chim. Acta. 2015. V. 446. № P. 132.  
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.04.014>
27. *Kim K.H., Pereira N.L.* // Korean Circ. J. 2021. V. 51. № 10. P. 797.  
<https://doi.org/10.4070/kcj.2021.0154>
28. *Chou C., Chin M.T.* // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 16. P. 8933.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22168933>
29. *Walsh R., Offerhaus J.A., Tadros R., Bezzina C.R.* // Nat. Rev. Cardiol. 2022. V. 19. № 3. P. 151.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-021-00608-2>
30. *Song S., Shi A., Lian H. et al.* // Heart Fail. Rev. 2022. V. 27. № 4. P. 1373.  
<https://doi.org/10.1007/s10741-021-10172-z>
31. *Harvey P.A., Leinwand L.A.* // J. Cell. Biol. 2011. V. 194. № 3. P. 355.  
<https://doi.org/10.1083/jcb.201101100>
32. *Ramaraj R.* // Cardiol. Rev. 2008. V. 16. № 4. P. 172.  
<https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e318178e525>
33. *Yotti R., Seidman C.E., Seidman J.G.* // Annu. Rev. Genom. Hum. Genet. 2019. V. 20. P. 129.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-015306>
34. *Maron B.J., Maron M.S., Maron B.A., Loscalzo J.* // J. Am. Coll. Cardiol. 2019. V. 73. № 15. P. 1978.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.061>
35. *Santini L., Coppini R., Cerbai E.* // Cells. 2021. V. 10. № 10. P. 2789.  
<https://doi.org/10.3390/cells10102789>
36. *Marian A.J.* // Lancet. 2000. V. 355. № 9197. P. 58.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)06187-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)06187-5)
37. *Kuwahara K., Saito Y., Takano M. et al.* // EMBO J. 2003. V. 22. № 23. P. 6310.  
<https://doi.org/10.1093/emboj/cdg601>
38. *Schram K., De Girolamo S., Madani S. et al.* // Cell. Mol. Biol. Lett. 2010. V. 15. № 4. P. 551.  
<https://doi.org/10.2478/s11658-010-0027-z>
39. *Teekakirikul P., Eminaga S., Toka O. et al.* // J. Clin. Invest. 2010. V. 120. № 10. P. 3520.  
<https://doi.org/10.1172/JCI42028>
40. *de Jonge H.W., Dekkers D.H., Tilly B.C., Lamers J.M.* // Clin. Sci. (Lond). 2002. V. 103 Sup. 48. P. 148S.  
<https://doi.org/10.1042/CS103S148S>
41. *Sakata Y., Hoit B.D., Liggett S.B. et al.* // Circulation. 1998. V. 97. № 15. P. 1488.  
<https://doi.org/10.1161/01.cir.97.15.1488>

42. *Molkentin J.D., Lu J.R., Antos C.L. et al.* // Cell. 1998. V. 93. № 2. P. 215.  
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81573-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81573-1)
43. *Gill C., Mestrlil R., Samali A.* // FASEB J. 2002. V. 16. № 2. P. 135.  
<https://doi.org/10.1096/fj.01-0629com>
44. *Olivetti G., Abbi R., Quaini F. et al.* // N. Engl. J. Med. 1997. V. 336. № 16. P. 1131.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM199704173361603>
45. *Toeffer C.N., Wakimoto H., Garfinkel A.C. et al.* // Sci. Transl. Med. 2019. V. 11. № 476. P. eaat1199.  
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat1199>
46. *Seeger T., Shrestha R., Lam C.K. et al.* // Circulation. 2019. V. 139. № 6. P. 799.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034624>
47. *Singer E.S., Ingles J., Semsarian C., Bagnall R.D.* // Circ. Genom. Precis. Med. 2019. V. 12. № 1. P. e002368.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002368>
48. *Dainis A., Tseng E., Clark T.A. et al.* // Circ. Genom. Precis. Med. 2019. V. 12. № 5. P. e002464.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002464>
49. *Ren C.W., Liu J.J., Li J.H. et al.* // Mol. Med. Rep. 2016. V. 14. № 6. P. 5573.  
<https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5931>
50. *Shi H., Li J., Song Q. et al.* // J. Cell. Mol. Med. 2019. V. 23. № 1. P. 306.  
<https://doi.org/10.1111/jcmm.13928>
51. *Liu X., Ma Y., Yin K. et al.* // Sci. Data. 2019. V. 6. № 1. P. 90.  
<https://doi.org/10.1038/s41597-019-0094-6>
52. *Chiti E., Paolo M.D., Turillazzi E., Rocchi A.* // Diagnostics (Basel). 2021. V. 11. № 9. P. 1720.  
<https://doi.org/10.3390/diagnostics11091720>
53. *Shahzadi S.K., Naidoo N., Alsheikh-Ali A. et al.* // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 17. P. 9378.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22179378>
54. *Ding L., Li M., Yang F., Wang J.* // J. Cardiovasc. Transl. Res. 2022. V. 15. № 3. P. 571.  
<https://doi.org/10.1007/s12265-021-10176-y>
55. *Weldy C.S., Ashley E.A.* // Nat. Rev. Cardiol. 2021. V. 18. № 11. P. 745.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-021-00566-9>