

УДК 616.12 – 008.46 – 053.2:612,13- 085

©Коллектив авторов

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МИОКАРДА ПРИ КАРДИОМИОПАТИЯХ

*А.Г. Гасанов, Т.В. Бершова\*, Е.Н. Басаргина, М.И. Баканов*

Государственное Учреждение Научный Центр Здоровья Детей РАМН, 119261,  
Москва, Ломоносовский проспект, 2/62; тел.: 134-03-41; факс: 134-04-88;  
эл. почта: [bakanov@nczd.ru](mailto:bakanov@nczd.ru)

Обсуждаются вопросы перестройки сократительных и цитоскелетных белков миокарда при кардиомиопатиях (КМП). Анализируются роль генетических факторов, кодирующих сократительные белки саркомеров, белков входящих в структуры тонких и толстых филаментов, а также белков внеклеточного матрикса в процессах формирования и развития гипертрофической (ГКМП) и дилатационной (ДКМП) кардиомиопатий. Рассматриваются механизмы влияния изомерно-измененных белков на регуляцию генерации силы, её передачи, утилизацию АТФ, нарушение трансмембранных сигналов, что в конечном счете приводит к дисфункции кардиомиоцитов и может обуславливать различные фенотипические проявления КМП.

**Ключевые слова:** Хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, мутация генов.

**ВВЕДЕНИЕ.** Молекулярная диагностика наследственно обусловленных врожденных пороков является одной из важных задач медико-биологической науки. Изучение молекулярных механизмов генетических изменений в развитии кардиомиопатий (КМП) составляет сегодня одно из приоритетных направлений кардиологии. Актуальность изучения КМП определяется их высоким удельным весом в структуре сердечной заболеваемости и смертности [1-3]. КМП длительное время рассматривались как заболевания с неизвестной этиологией. Установление мутации гена тяжелых цепей  $\beta$ -миозина в качестве причины развития семейной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в 1989 г. открыло новую эру в изучении генетически обусловленных заболеваний миокарда и, в частности, КМП [4]. Генетическая природа КМП получила свое подтверждение в последовавших аналогичных исследованиях [5, 6]. В последние годы накоплены многочисленные данные, посвященные изучению полиморфных локусов кандидатных генов, вызывающие различные формы КМП [7, 8].

К настоящему времени известно, что большинство ГКМП и около 50% дилатационных кардиомиопатий (ДКМП) являются генетическими заболеваниями [9]. Обнаружено, что мутации генов, кодирующие сердечные белки, могут привести также к развитию рестриктивной (РКМП) [10], аритмогенной [11] и неклассифицированной кардиомиопатии [12].

Кардиомиопатии характеризуются полиморфизмом клинических проявлений, связанных с тяжестью нарушений функций сердца, обусловленных состоянием сердечной мышцы. Поскольку изменения силовых характеристик

---

\* - адресат для переписки

при КМП непосредственно связаны с перестройкой сократительного и структурного аппарата, наибольший интерес представляет изучение генетических изменений сократительных и цитоскелетных белков миокарда.

### 1. СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ БЕЛКОВ ЦИТОСКЕЛЕТА МИОКАРДА.

Контракционную функцию кардиомиоцитов можно разделить на 2 категории: внутреннюю, которая отвечает за сокращение и расслабление сердца и не зависит от внешних факторов, таких как влияние нейромедиаторов и гормонов, и модулирующую, определяющую способность миокарда изменять свою функцию при воздействии физиологических и физических стимулов (медиаторы, цитокины, гормоны и т.д.).

При кардиомиопатии имеют место изменения в экспрессии генов, отвечающих за обе вышеперечисленные функции миокарда. Изменение внутренней функции, возможно, связано с патологией сократительных белков или их регуляторных элементов, механизмами расщепления, с недостаточностью энергетических механизмов или возможно, с повреждением цитоскелета. Специфические нарушения, являющиеся причиной расстройств модулирующей функции миокарда, в основном обусловлены патологией  $\beta$ -адренергической системы, в частности, истощением  $\beta$ -адренергической стимуляции вследствие изменения количества рецепторов или нарушением ингибирующего компонента модулирующей функции по причине снижения парасимпатического влияния на миокард [13].

Сила сокращения кардиомиоцитов зависит от взаимодействия двух основных сократительных белков саркомера – миозина и актина. Сократительный процесс сопровождается гидролизом АТФ, который вызывает диссоциацию между поперечными мостиками миомесина и волокнами актина [14].

Саркомерный цитоскелет включает в себя также тайтин и миомесин, являющиеся опорой для толстых и тонких филаментов. Как основной белок саркомеров, тайтин наряду с  $\alpha$ -актином, миомесином, белками связывающими миозин и другими белками, обеспечивает структурную целостность саркомера, стабилизацию толстых филаментов и определяет эластичность сердечных миофибрилл. Миомесин является тайтин-связывающим белком. Белки Z-диска состоят из  $\alpha$ -актина, филамина, небулина, телетонина и миотилина. Z-диск определяет эластичность кардиомиоцитов [15].

По мнению Solaro и соавт. [16], интегрированный контроль сердечной функции осуществляется саркомерными белками. Они не только генерируют силу сокращения, а также участвуют в трансдукции многих сигналов. Hanft и соавт. [17] постулируют, что целлюлярный механизм Франка-Стерлинга осуществляется на уровне саркомеров. По их мнению, последняя фаза сердечного выброса и изоволемическое расслабление миокарда управляются свойствами саркомеров.

Саркомеры соединяются с сарколеммой и внеклеточным матриксом с помощью экстрасаркомерных белков (десмина, ламина, дистрофина,  $\alpha$ -актина, тубулина и др.), которые поддерживают субцеллюлярную структуру, обеспечивающую передачу механических и химических сигналов как внутри, так и между клетками.

Десмин участвует в сохранении клеточной целостности и обеспечивает устойчивость клетки к механическому воздействию. Соединяясь с Z-дисками, он формирует продольные связи между ними, поддерживая длину саркомеров. Другой важной функцией десмина является взаимодействие с клеточными органеллами, что определяет их пространственное расположение.

Ламины располагаются внутри ядра, где образуют плотный матрикс, связанный с внутренней поверхностью ядерной мембраны. Эти белки обеспечивают структурную целостность ядра и придают ему механическую стабильность, а также осуществляют трансдукцию информации от мембраны клетки к ядру [18].

Экстрасаркомерные микрофиламенты, состоящие из цитоплазматического актина ( $\gamma$ -актина), также формируют сложную сеть и связывают саркомер

(через  $\alpha$ -актин) с различными компонентами костамеров. Тубулин - цитозольный белок - существует в двух формах: полимеризированной (как микроканалы) и неполимеризированной. Предполагается, что общие изменения тубулина и соотношение полимеризированной и неполимеризированной форм влияют на упругость цитоскелета и следовательно, на сократительную функцию [18].

Костамеры являются субсаркомерным доменом, расположенным с цитоплазматической стороны сарколеммы, обрамляя уровень линий Z и I полосы. Предполагается, что костамеры участвуют в взаимосвязи между различными цитоскелетными системами, связывая их с саркомером и сарколеммой. Они функционируют как “якорь” для стабилизации сарколеммы и для интеграции белков, вовлеченных в механическую трансдукцию силы. Костамеры обеспечивают передачу силы сокращения от саркомера к белкам межклеточного вещества. Основу костамера составляет дистрофин/дистрофин-ассоциированный гликопротеиновый комплекс. Дистрофин выполняет ряд важнейших функций: 1) мембраностабилизирующую; 2) передает сократительную энергию кардиомиоцита во внеклеточную среду; 3) обеспечивает мембранную дифференциацию, т.е. специфичность мембраны кардиомиоцита. К настоящему времени известно, что структура, состоящая из белка дистрофина и ассоциированного с ним трансмембранного гликопротеинового комплекса, является важным функциональным звеном. Нарушение их целостности вследствие генетических дефектов или воздействия вирусной инфекции может привести к запуску патологических процессов в миокарде [19].

## 2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРДИОМИОПАТИЙ.

В рамках активно развиваемого направления генетической кардиологии роль генетических факторов в возникновении ГКМП неопровержимо установлена. Идентификация более 450 мутаций 13 генов саркомерных белков, в качестве причины ГКМП, привела к определению её как болезни саркомеров (таблица) [20]. К ним относятся гены  $\beta$ -миозина, С белка связывающего миозин (БССМ),  $\alpha$ -актина, сердечного тропонина Т, С и I,  $\alpha$ -тропомиозина, тайтина и др. В качестве причины ГКМП описываются редкие мутации генов белков винкулина [21]. Большинство описанных генов кодируют сократительные белки саркомеров или белки, входящие в структуру тонких и толстых филаментов. В то же время поиск среди генов, кодирующих коллагены различных типов и других белков внеклеточного матрикса, был безуспешным и позволил исключить их из числа ответственных за развитие ГКМП.

Таблица. Мутации генов саркомера, вызывающие гипертрофическую кардиомиопатию.

| Гены                           | Символ | Хромосомальный | Мутации |
|--------------------------------|--------|----------------|---------|
| Тяжёлые цепи $\beta$ -миозина  | MYH7   | 14q12          | 194     |
| С белок связывающий миозин     | MYBPC3 | 11p11.2        | 149     |
| Тропонин Т                     | TNNT2  | 1q32           | 31      |
| Тропонин I                     | TNNI3  | 19q13.4        | 27      |
| Альфа-тропомиозин              | TMN1   | 15q22.1        | 11      |
| Регуляторы лёгких цепей        | MYL2   | 12q24/3        | 10      |
| Лёгкие цепи миозина            | MYL3   | 3p21           | 5       |
| Актин                          | ACTC   | 15q14          | 6       |
| Сердечный тропонин С           | TNNC1  | 3p             | 1       |
| Тайтин                         | TTN    | 2q24.3         | 2       |
| Тяжелые цепи $\alpha$ -миозина | MYN6   | 14q12          | 1       |
| LIM протеин                    | CRP3   | 11p15/1        | 1       |
| Телотонин                      | YCAP   | 17q12          | 1       |

Развитие ГКМП в значительной части случаев обусловлено миссенс-мутациями генов, контролирующих синтез сократительного белка  $\beta$ -миозина и БССМ. На их долю приходится 40 и 42% всех описанных к настоящему времени мутаций соответственно [22]. Идентифицировано более 40 различных мутаций гена тяжёлых цепей  $\beta$ -миозина. Большинство описанных дефектов кластируются в начальной части гена, что соответствует глобулярной головке  $\beta$ -миозина и подвижному региону. Мутации гена  $\beta$ -миозина связаны с высокой пенетрантностью, ранней манифестацией заболеваний, выраженной гипертрофией левого желудочка и высоким риском внезапной смерти [23]. ГКМП, возникающая вследствие мутации гена БССМ, характеризуется поздним началом и доброкачественным течением. Другой характерной чертой этой мутации является низкая частота внезапной смерти [24, 25].

Механизмы, с которыми мутации сократительных белков саркомера приводят к развитию ГКМП, полностью не ясны [26, 27]. Olson и соавт. предполагают, что сокращение мутантных белков не соответствует движению непораженных белков и оказывает противоположный эффект [28]. В результате этого несоответствия нарушается структура и совокупность саркомеров, что приводит к нескоординированному сокращению миофибрилл. Нарушения функций миофибрилл в свою очередь способствует нарушению кинетических свойств миозина, изменению сократительных свойств саркомера и развитию гипертрофии [29].

В последнее время большое внимание уделяется генетическим изменениям регуляторных белков (тропонина Т, С и I, а также  $\alpha$ -тропомиозина) саркомеров как факторов, определяющих тяжесть течения ГКМП. Тропонин I отвечает за ингибирование актомиозинового взаимодействия, чувствительного к  $\text{Ca}^{2+}$ . Он является ключевым звеном, обеспечивающим связь между изменениями внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  и процессом сокращения. Благодаря изучению биологических моделей и исследованиям *in vitro* удалось установить, что механизмы воздействия мутации ингибиторного региона и дистальной части приводят к различиям в клинической картине заболевания. При повреждении ингибиторного участка молекулы основным следствием является уменьшение ингибиторного влияния тропонина I на тонкие филаменты и миозиновую АТФ-азу, активированную актин-тропомиозином. Вследствие этого даже в процессе диастолы при низкой концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме тонкие филаменты частично остаются связанными с миозином. Это приводит к нарушению изоволюмической релаксации и раннего быстрого диастолического наполнения левого желудочка [30].

Iorga и соавт. определили, что мутации в области С-терминала TrpI незначительно нарушают кинетику расслабления саркомеров и не влияют на сокращение кардиомиоцитов [31]. В то же время Revera и соавт. показали, что ГКМП, развившиеся вследствие мутации TrpT, характеризуются значительным нарушением диастолической функции [32]. Авторы отмечают, что характер диастолических нарушений, помимо мутации тропонинов, связан с альтерацией кальциевой чувствительности филаментов. Следовательно, клинические проявления сопровождаются не только мутацией определенного гена, а также наличием изменений  $\text{Ca}^{2+}$  чувствительности. Miromoto предполагает, что при мутации регуляторных белков саркомеров, вызывающих ГКМП, повышаются активность АТФ-азы и кальциевая чувствительность сердечных филаментов [18]. По его мнению, повышение активности АТФ-азы и кальциевой чувствительности филаментов увеличивает утилизацию АТФ актомиозином и накопление  $\text{Ca}^{2+}$ , что ассоциируется с длительным взаимодействием актина и миозина, увеличением генерации силы, контрактильности кардиомиоцитов и ухудшением расслабления миокарда, которые являются важными патофизиологическими механизмами ГКМП. По данным Seidman, в результате этого процесса усиливается работа сердца и повышается потребление энергии, ведущие к её истощению, гибели кардиомиоцитов и развитию заместительного фиброза [26].

Таким образом, фенотип ГКМП при миссенс-мутациях определяется несоординированным сокращением сократительных белков миофибрилл, повышением активности АТФ-азы и  $\text{Ca}^{2+}$  чувствительности филаментов, увеличением генерации силы, истощением энергии и патологическим накоплением  $\text{Ca}^{2+}$ . Все эти процессы способствуют возникновению характерных симптомов для ГКМП – нарушению диастолического расслабления, повышению сократимости во время систолы и развитию интерстициального фиброза.

Начало изучения молекулярных основ семейных форм ДКМП было положено Olson и соавт, которые в 1998 г идентифицировали первую мутацию гена, кодирующего саркомерный белок -  $\alpha$ -актин у таких больных [33]. К настоящему времени идентифицированы по крайней мере 15 различных генов, мутации которых вызывают ДКМП [34, 35]. Эти гены вызывают деструкцию не только саркомерных белков, но и также белков цитоскелета (десмина, дистрофина и дистрофин-саркогликанового комплекса), Z-диска, ядерной мембраны (ламина А и С) [36] и фосфоламбана. Указанные белки отвечают за поддержание целостности КМЦ в процессе сокращения-растяжения, выполняя интегрирующую и модулирующую функцию между мембраной, различными частями клетки и другими КМЦ [37].

Примерно треть случаев идиопатических ДКМП определены как семейные, при которых преимущественно превалирует аутосомно-доминантное наследование. Наряду с аутосомно-доминантными описываются аутосомно-рецессивные, X-сцепленные, митохондриальные ДКМП.

Аутосомно-доминантные формы характеризуются клинической вариабельностью и генетической гетерогенностью. Эти формы ассоциируют с шестью различными локусами. Установлено, что мутации сердечного актина локализуются в локусах 9q13-22 и 1q32, а также в локусе 15q14 [33].

Митохондриальные ДКМП являются следствием аномалии митохондриальной структуры и дисфункции процесса окислительного фосфорилирования. Как известно, митохондрии имеют собственную ДНК, содержащую всего лишь 37 генов, и свои механизмы транскрипции и трансляции. В каждой митохондрии имеется одиночная хромосома, кодирующая ряд ферментов, участвующих в механизме окислительного фосфорилирования. Следовательно, вследствие мутации нарушается энергетический обмен кардиомиоцитов, что ведет к развитию ДКМП.

Описаны точечные мутации и множественные делеции в митохондриальных ДНК как при спорадических случаях ДКМП, как и при семейных. Многие митохондриальные миопатии ассоциируют с неврологическими нарушениями [38].

Среди молекулярных основ X-сцепленных ДКМП различают мутации разных участков гена, отвечающего за синтез белка дистрофина. Выявлены мутации, при которых происходит замена нуклеотидов, в результате чего синтезируются аминокислоты, которые нарушают полярность и другие свойства дистрофина как белка, поэтому теряется мембраностабилизирующее свойство последнего. Одной из проявлений X-сцепленной мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса является ДКМП, при которой выявлена мутация гена, отвечающего за синтез белка эмерина (X-хромосома, локус Xg28). Эмерин является компонентом оболочки ядра кардиомиоцита и скелетной мускулатуры, поэтому наряду с ДКМП заболевание характеризуется также наличием суставных контрактур [39].

Как показано в клинических и экспериментальных исследованиях, мутации белков, связанные с развитием ДКМП, ведут к различным метаболическим нарушениям и дисфункции кардиомиоцитов, что обуславливает разные фенотипические проявления болезни [40]. В отличие от ГКМП, мутации сократительных белков саркомеров при ДКМП вызывают дефицит в генерации силы вследствие нарушения взаимодействия актомиозина, уменьшая  $\text{Ca}^{2+}$ -чувствительность и утилизацию АТФ, что приводит к нарушению трансдукции

силы и ухудшению сократительной способности миокарда во время систолы. Вместе с тем, снижение кальциевой чувствительности филаментов способствует расслаблению миокарда во время диастолы, что в конечном счете приводит к дилатации желудочков [41].

Каким образом мутации одного и того же сократительного белка саркомера вызывают различные фенотипические формы КМП, остается предметом дискуссии. Учитывая характер региональных кластеров мутаций в специальных доменах кодирующих белков, Fatkin и соавт., предполагают, что разные локализации пораженного участка могут быть ответственными не только за манифестацию болезни, но и её клинические проявления [42]. Например, при ДКМП мутации в области хвоста тяжелой цепи  $\beta$ -миозина более вероятно могут быть вовлечены в сохранение структурной целостности толстых филаментов.

Agimura и соавт. считают, что мутации генов не только сократительных белков, а также структурных компонентов саркомера кодирующих тайтин и белки Z-диска, вызывают ДКМП [43]. Механизмы фенотипа в данном случае не до конца ясны. Возможно, изменения изомерного состава указанных белков приводят к нарушению структурной целостности саркомера, стабильности толстых филаментов и эластичности сердечных миофибрилл, что вызывает ослабление передачи усилия во время систолы. Это предположение было подтверждено в эксперименте, где отмечена связь нарушения растяжимости сердечной мышцы с развитием ДКМП и сердечной недостаточности [44]. По данным Duboscq-Bidot и соавт., мутация белка Z- диска миопаллидина, ответственного за эластичность кардиомиоцитов, составляет приблизительно 3-4% от всех ДКМП Европейского населения [45].

Другой вероятный механизм развития ДКМП может быть связан с мутациями генов кастомерных и цитоскелетных белков (десмина, дистрофин-саркогликанового комплекса и метавинкулина), приводящими к дефициту в передаче силы от клетки к клетке. Эта гипотеза основывается, главным образом, на нарушении функции указанных белков в нескольких экспериментальных работах [46, 47]. При ДКМП обнаружены мутации генов двух взаимосвязанных белков – кардиомиоцитарного белка дистрофина и матриксного белка мерозина, что может сопровождаться нарушением передачи усилия с актиновых нитей кардиомиоцитов на матрикс и обратно. Дефицит этих белков сочетается с сердечной слабостью [48]. Обнаружены также дефекты молекул актина в местах их прикрепления к вставочным дискам, что ведет к нарушению межклеточных контактов [49].

Интригующий вопрос касается мутаций гена ламина, который служит причиной развития не менее 28 различных фенотипов наследственных заболеваний, включая ДКМП с нарушением проводимости [50, 51]. В настоящее время в гене ламина выявлено более 70 различных мутаций, которые приводят к нарушению дифференцировки, жизнедеятельности, репарации и регуляции в мезенхимальных клетках [52]. У больных с ДКМП генетические дефекты затрагивают стержневой глобулярный и C-терминальный домены ламина А и С. Клиническая картина заболевания характеризуется ранней манифестацией ДКМП, выраженным снижением фракции выброса (ФВ) и появлением сердечной недостаточности на первом году жизни. Отмечены признаки дисфункции синусового узла, желудочковые аритмии и фибрилляции предсердий.

Существует несколько гипотез, объясняющих возможные механизмы патогенеза, приводящие к этим заболеваниям. Регуляторная гипотеза основана на данных о вовлечении ламина в регуляцию генов. Структурную гипотезу связывают со снижением устойчивости клеточных ядер к механическому стрессу вследствие мутации ламина. Обсуждается также гипотеза о роли эндоплазматического ретикулума, как о структуре, представляющей собой основное место аккумуляции аномальных белков ядерной мембраны. Однако ни одна отдельно взятая гипотеза не дает исчерпывающего объяснения разнообразию фенотипических проявлений разных мутаций в гене ламина [53].

Нет и определенного объяснения основным механизмам сердечных и несердечных нарушений, вследствие дефекта гена ламина. Экспериментальные модели мутации ламина у мышей дают возможность предполагать, что нарушение структуры белка приводит к потере его связи с десмином, что могло бы вызвать уменьшение в цитоскелетах кардиомиоцитов напряженности и последующие изменения в передаче силы [54].

Недавно была продемонстрирована роль фосфоламбана в развитии ДКМП. В эксперименте показано, что экспрессия мутантного фосфоламбана способствует снижению саркоплазматического запаса  $\text{Ca}^{2+}$  и сократимости миокарда и, в конечном счете, ведет к расширению полостей сердца [37].

Таким образом, в развитии ДКМП мутации подвергаются не только саркомерные, а также цитоскелетные белки. В основе клинических проявлений ДКМП лежит совокупность патофизиологических факторов, к которым относят: снижение  $\text{Ca}^{2+}$  чувствительности филаментов и утилизации АТФ, нарушение трансмембранных сигналов и уменьшение саркоплазматического запаса  $\text{Ca}^{2+}$ , что приводит к возникновению клинической картины ДКМП.

Как считается, в отличие от ГКМП большинство форм ДКМП не могут быть связаны только с генетическими изменениями. В патогенезе этих заболеваний немаловажную роль играют вирусные, воспалительные и иммунологические факторы. Однако, даже в этих многофакторных формах ДКМП генетические факторы имеют ключевое значение в этиологии и патогенезе, а также существенно влияют на развитие и на степень тяжести заболевания [55]. По мнению Alida и соавт. [56], у генетически предрасположенных людей миокардиты и ДКМП представляют различные стадии органоспецифической аутоиммунной патологии. Показано, что некоторые гены повышают риск заболевания ДКМП, а другие, такие, как гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или адренорецепторов, могут быть модификаторами, определяющими тяжесть и прогноз заболевания.

Выявление мутации гена саркомерных белков – тяжёлых цепей  $\beta$ -миозина и тропонина Т в качестве причины не только ГКМП, а также ДКМП и РКМП, обнаружение мутации гена тропомиозина у больных с семейной формой ДКМП, случаи развития некомпактного миокарда у больных с мутацией тяжёлых цепей  $\beta$ -миозина вследствие ГКМП, ДКМП и РКМП а также трансформация ГКМП в ДКМП, стимулировали более детальное изучение генетических изменений при данных заболеваниях [57, 58]. Предполагается, что вариации в локализации мутаций в пределах определенных функциональных доменов генов саркомерных белков могут привести к различным клиническим фенотипам. Эти факты поддерживают гипотезу о том, что развитие фенотипического варианта КМП определяется не собственно геном, а участком молекулы белка, который становится неполноценным в результате каждой конкретной мутации. Возможно, дефекты, нарушающие генерацию силы сокращения приводят к развитию ГКМП, в то время как дефекты, нарушающие передачу силы сокращения, вызывают ДКМП.

Gomes и соавт. [59] высказали предположение о том, что мутации гена тропонина I в одном и том же коде R145 могут вызвать как ГКМП, так и РКМП. Выяснение механизмов, каким образом мутации в одном и том же коде саркомерного белка приводят к различным кардиомиопатиям является одной из самых существенных проблем в понимании наследственных миокардиальных нарушений.

В работе Tsoutsman и соавт. [60] приводится клинический и экспериментальный материал трансформации ГКМП в ДКМП. Авторы обнаружили, что в 5% случаев семейная ГКМП имеет мутации 2-х генов – TrI и тяжёлой цепи  $\beta$ -миозина. Клинические проявления заболевания у этих больных характеризовались более ранними манифестациями болезни, быстрым развитием дисфункции сердца и более высоким процентом внезапной смерти. Авторами разработана экспериментальная модель двойной мутации этих генов у крыс, фенотипическими

проявлениями которых являлись ГКМП. На начальных стадиях заболевания клиническая картина характеризовалась увеличением соотношения массы миокарда к массе тела и значительным интерстициальным фиброзом, характерными для ГКМП. В дальнейшем на 16-18 день появились признаки ДКМП, сердечной недостаточности и желудочковой аритмии, которые закончились гибелью всех крыс к 21-у дню. Kubo и соавт. также обнаружили мутации генов двух белков у 2,3% больных с ГКМП, имеющих очень плохой прогноз [6]. Авторы высказали предположение, что наличие мутации двух белков, возможно, способствует трансформации одной формы КМП в другую и может предрасположить людей к большему риску развития тяжелой сердечной недостаточности, чем КМП, вызванная миссенсной генной мутацией.

Влияние количества и характера мутаций на клиническую картину и течение заболевания получило свое подтверждение в работах Morita и соавт. [61], впервые обследовавших 84 ребенка с ГКМП. У этих больных выявлено 2 варианта мутации генов: миссенсная мутация, которая характеризуется заменой одной аминокислоты на другую и трансационная (усеченная) мутация, для которой характерно укорочение мутантного белка. Авторы предполагают, что фенотип ГКМП может быть вызван обоими типами мутаций. При этом миссенсные мутации больше влияют на функциональные способности, а трансационные - на структурную целостность пораженного белка.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Подытоживая выше перечисленные факты, можно предположить, что фенотип КМП определяется локализацией, количеством и характером мутаций; нарушением функции и/или структуры пораженного белка; альтерацией  $\text{Ca}^{2+}$ -чувствительности филаментов и активности АТР-азы; изменением саркоплазматической концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , модуляцией нейромедиаторов и гормонов, а также факторами внешней среды. Сложная комбинация указанных и, возможно, еще неизвестных факторов может определять манифестации различных фенотипов КМП.

Несмотря на множество описанных к настоящему времени генов, ответственных за развитие КМП, большая их часть все еще остается не изученной. А также ни одна отдельно взятая гипотеза не дает исчерпывающего объяснения разнообразию фенотических проявлений. Вероятнее всего, наряду с описанными механизмами, имеют значение и дополнительные эффекты, специфичные для конкретной мутации, или сосуществование других факторов. Для уточнения механизмов, определяющих развитие того или иного фенотипа, необходимо дальнейшее изучение механизмов сигнальной трансдукции и влияния генов-модификаторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Richard P., Villard E., Charron P., Isnard R. (2006) J. Am. Coll. Cardiol., **48**(9), A79-A89.
2. Connuck D.M., Sleeper L.A., Colan S.D., Cox G.F., Towbin J.A., Lowe A.M., Wilkinson J.D., Orav E.J., Cunierti L., Salbert B.A., Lipshultz S.E.; Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group (2008) Am. Heart J., **55**(6), 998-1005.
3. Olshansky B., Poole J.E., Johnson G., Anderson J., Hellkamp A.S., Packer D., Mark D.B., Lee K.L., Bardy G.H.; SCD-HeFT Investigators (2008) J. Am. Coll. Cardiol., **51**(13), 1277-1282.
4. Jarcho J., McKenna W., Pare J. (1989) N. Engl. J. Med., **321**, 1372-1378.
5. Geisterfer-Lowrance A.A., Kass S., Tanigawa G. (1990) Cell., **62**, 999-1006.
6. Kubo T., Gimeno J.R., Bahl A., Steffensen U., Steffensen M., Osman E., Thaman R., Mogensen J., Elliott P.M., Doi Y., McKenna W.J. (2007) J. Am. Coll. Cardiol., **49**, 2419-2426.

7. *Klaassen S., Probst S., Oechslin E., Gerull B., Krings G., Schuler P., Greutmann M., Hurlimann D., Yegitbasi M., Pons L., Gramlich M., Drenckhahn J., Heuser A., Berger F., Jenni R., Thierfelder L.* (2008) *Circulation*, **117**(22), 2893–2901.
8. *Pinto J.R., Parvatiyar M.S., Jones M., Liang A.J., Potter J.D.* (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**(4), 2156–2166.
9. *Nguyen T.P., Wang D.W., Rhodes T.H., George A.L. Jr.* (2008) *Circ. Res.*, **102**(3), 364–371.
10. *Ware S.M., Quinn M.E., Ballard E.T., Miller E., Uzark K., Spicer R.L.* (2008) *Clinical Genetics*, **73**(2), 165–170.
11. *Sen-Chowdhry S., Syrris P., McKenna W. J.* (2007) *J. Am. Coll. Cardiol.*, **50**(19), 1813–1821.
12. *Hoedemaekers Y.M., Caliskan K., Majoer-Krakauer D., van de Laar I., Michels M., Witsenburg M., ten Cate F.J., Simoons M.L., Dooijes D.* (2007) *Eur. Heart J.*, **28**(22), 2732–2737.
13. *Терещенко С.Н., Джауани Н.А., Мусеев В.С.* (2000) *Тер. архив*, № 4, 75–77.
14. *Herron T.J., Devaney E.J., Metzger J.M.* (2008) *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, **1123**(1), 96–104.
15. *Flashman E., Redwood C., Moolman-Smook J., Watkins H.* (2004) *Circ. Res.*, **94**, 1279–1289.
16. *Solaro R.J., de Tombe P.P.* (2008) *Cardiovasc. Res.*, **77**(4), 616–618.
17. *Hanft L.M., Korte S.F., McDonald K.S.* (2008) *Cardiovasc. Res.*, **77**(4), 627–636.
18. *Morimoto S.* (2008) *Cardiovasc. Res.*, **77**(4), 659–666.
19. *Ortiz-Lopez R., Li H., Su J., Goytia V., Towbin J.A.* (1997) *Circulation*, **95**, 2434–2440.
20. *Alcalai R., Seidman J.G., Seidman C.E.* (2008) *Cardiovasc. Electrophysiol.*, **19**(1), 104–110.
21. *Vasile V.C., Ommen S.R., Edwards W.D., Ackerman M.J.* (2006) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **345**, 998–1003.
22. *Шляхто Е.В., Гудкова А.Я., Костарева А.А., Семерин Е.Н.* (2005) *Тер. архив*, №12, 77–83.
23. *Marian A.J., Roberts R.* (2001) *J. Mol. Cell Cardiol.*, **33**, 655–670.
24. *Erdman J., Raidle J., Maki-Abadi J.* (2001) *J. Am. Coll. Cardiol.*, **38**, 322–330.
25. *Van Driest S.L., Vasile V.C., Ommen S.R., Will M.L., Tajik A.J., Gersh B.J., Ackerman M.J.* (2005) *J. Am. Coll. Cardiol.*, **46**(2), 380–381.
26. *Seidman J.G., Seidman C.* (2001) *Cell*, **104**, 557–567.
27. *Morita H., Seidman J., Seidman C.E.* (2005) *J. Clin. Invest.*, **115**, 518–526.
28. *Olsson M.C., Palmer B.M., Stauffer B.L., Leinwand L.A., Moore R.L.* (2004) *Circ. Res.*, **94**, 201–207.
29. *Nagueh S.F., Chen S., Patel R.* (2004) *J. Mol. Cell Cardiol.*, **36**, 663–673.
30. *Liang B., Chung F., Qu Y., Pavlov D., Gillis T.E., Tikunova S.B., Davis J.P., Tibbits G.F.* (2008) *Physiol. Genomics*, **33**(4), 257–266.
31. *Iorga B., Blaudeck N., Solzin J., Neulen A., Stehle I., Davila A.J.L., Pfitzer G., Stehle R.* (2008) *Cardiovasc. Res.*, **77**(4), 676–686.
32. *Revera M., van der Merwe L., Heradien M., Goosen A., Corfield V.A., Brink P.A.* (2008) *Cardiovasc. Res.*, **77**(4), 687–694.
33. *Olson T.M., Michels V.V., Thibodeau S.N., Tai Y.S., Keating M.T.* (1998) *Science*, **280**, 750–752.
34. *Villard E., Duboscq-Bidot L., Charron P.* (2005) *Eur. Heart J.*, **26**, 794–803.
35. *Osterziel K.J., Perrot A.* (2005) *Eur. Heart J.*, **26**, 751–754.
36. *Fatkin D., MacRae C., Sasaki T.N.* (1999) *N. Engl. J. Med.*, **341**, 1715–1724.
37. *Schmitt J.P., Kamisago M., Asahi M.* (2003) *Science*, **299**, 1410–1413.
38. *Bachinski L., Roberts R.* (1998) *Cardiol. Clinics*, **16**, 321–338.
39. *Leiden J.M.* (1999) *N. Engl. J. Med.*, **337**, 1080–1081.
40. *Morimoto S., Lu Q.W., Harada K.* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 913–918.
41. *Robinson P., Mirza M., Knott A.* (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 40710–40716.

## МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ КАРДИОМИОПАТИЯХ

42. *Fatkin D., Graham R.M.* (2002) *Physiol. Rev.*, **82**, 945-980.
43. *Arimura T., Hayashi T., Terada H.* (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 6746-6752.
44. *Gerull B., Gramlich M., Atherton J.* (2002) *Nat. Genet.*, **30**, 201-204.
45. *Duboscq-Bidot L., Xu P., Charron P., Neyroud N., Dilanian G., Millaire A., Bors V., Komajda M., Villard E.* (2008) *Cardiovasc. Res.*, **77**(1), 118-125.
46. *Tsubata S., Bowles K.R., Vatta M.* (2000) *J. Clin. Invest.*, **106**, 655-662.
47. *Olson T.M., Illenberger S., Kishimoto N.Y., Huttelmaier S., Keating M.T., Jockusch B.M.* (2002) *Circulation*, **105**, 431-437.
48. *Bies R.D., Maeda M., Roberds S.L.* (1997) *J. Mol. Cell Cardiol.*, **29**, 3175-3188.
49. *Fujio Y., Yamada-Honda F., Sato N.* (1995) *Cardiovasc. Res.*, **30**, 899-904.
50. *Benedetti S., Menditto I., Degano M., Rodolico C., Merlini L., D'Amico A., Palmucci L., Berardinelli A., Pegoraro E., Trevisan C.P., Morandi L., Moroni I., Galluzzi G., Bertini E., Toscano A., Olivu M., Bonne G., Mari F., Caldara R., Fazio R., Mammì I., Carrera P., Toniolo D., Comi G., Quattrini A., Ferrari M., Previtali S.C.* (2007) *Neurology*, **69**(12), 1285-1292.
51. *Dreuillet C., Harper M., Tillit J., Kress M., Ernoult-Lange M.* (2008) *Biology of the Cell*, **100**, 51-61.
52. *Заклязьминская Е.В., Чухрова Л.М., Тверская С.М., Руденская Г.Е., Трешкур Т.В., Гудкова А.Я., Пармон Е.В., Котлукова Н.П., Чапурных А.В., Серебренникова Т.Е., Поляков А.В.* (2005) *Кардиология*, **45**(2), 47-52.
53. *Worman H.J., Courvalin J.C.* 2004. *J. Clin. Invest.*, **113**(3), 349-351.
54. *Nikolova V., Leimena C., McMahon A.C.* (2004) *J. Clin. Invest.*, **113**(3), 357-369.
55. *Kärkkäinen S., Peuhkurinen K.* (2007) *Ann. Med.*, **39**(2), 91-107.
56. *Alida L.P.C., Sabino I.* (2008) *Current Opinion in Cardiology*, **23**(3), 219-226.
57. *Stacie B. Peddy, Luca A. Vricella, Crosson J.E., Oswald G.L., Cohn R.D., Cameron D.E., Valle D., Loeys B.L.* (2006) *Pediatrics*, **117**(5), 1830-1833.
58. *Robinson P., Griffiths P.J., Watkins H., Redwood C.S.* (2007) *Circ. Res.*, **101**, 1266-1273.
59. *Gomes A.V., Potter J.D.* (2004). *Cardiac Engineering*, **1015**, 214-224.
60. *Tsoutsman T., Kelly M., Dominic C.H., Tan J.E., Tu E., Lam L., Bogoyevitch M.A., Seidman C., Seidman J.G., Semsarian C.* (2008) *Circulation*, **117**, 1820-1831.
61. *Morita H., Rehm H.L., Menesses A., McDonough B., Roberts A.E., Kucherlapati R., Towbin J.A., Seidman J.G., Seidman C.* (2008) *N. Engl. J. Med.*, **358**(18), 1899-1908.

Поступила: 19. 05. 2008.

## MOLECULAR MECHANISMS OF GENETIC DAMAGES OF THE MYOCARDIUM IN CARDIOMYOPATHY

*A.G. Hasanov, T.V. Bershova, E.N. Basargina, M.I. Bakanov*

Scientific Center of Children's Health of Russian Academy of Medical Sciences, pr. Lomonosova, 2/62, Moscow, 119261 Russia; tel.: 134-03-41; fax: 134-04-88; e-mail: [bakanov@nczd.ru](mailto:bakanov@nczd.ru)

The review highlighted problems of reorganization of myocardial contractile and cytoskeletal proteins in cardiomyopathy (CM). The role of the genetic factors coding contractile proteins, proteins of thin and thick filaments, and also extracellular matrix proteins in processes of formation and development of hypertrophic (HCM) and dilated (DCM) cardiomyopathy are analyzed. The mechanisms responsible for the changes in cardiac proteins on regulation involved into force generation, its transfer, recycling ATP, impairments in transmembranal signals, that finally lead to cardiac cell dysfunction determining various manifestations of CM are considered.

**Key words:** chronic heart failure, cardiac disease, hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, mutation of genes.