

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-38-43>
УДК 616.12-008.46-092:574.24:575.04

Генетические факторы сердечной недостаточности (обзор)

А.Н. Кучер, М.С. Назаренко

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634050, Российская Федерация, Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

Аннотация

Сердечная недостаточность (СН) – широко распространенный синдром, характеризующийся этиологической и клинической гетерогенностью. Обзор посвящен рассмотрению генетических факторов, лежащих в основе развития этого патологического состояния. Результаты современных молекулярно-генетических исследований подтверждают этиологическую сложность и клиническую гетерогенность СН. Выявление носительства редких патогенных вариантов, лежащих в основе развития СН среди пациентов и их родственников, важны для своевременной корректировки образа жизни и разработки профилактических мероприятий по снижению риска данного синдрома и его осложнений.

Ключевые слова:	сердечная недостаточность, кардиомиопатии, генетические факторы.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования.
Для цитирования:	Кучер А.Н., Назаренко М.С. Генетические факторы сердечной недостаточности (обзор). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):38–43. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-38-43 .

Genetic factors of heart failure (review)

Aksana N. Kucher, Maria S. Nazarenko

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 10, Embankment Ushaiki str., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Heart failure (HF) is a highly prevalent syndrome characterized by etiological and clinical heterogeneity. This review highlights the genetic mechanisms underlying the development of this pathological condition. The results of recent genetic studies confirm the etiological complexity and clinical heterogeneity of HF. Identification of rare pathogenic variants underlying the development of HF among patients and their relatives is important for the timely adjustment of lifestyle and the implementation of preventive measures to reduce the risk of this syndrome and its complications.

Keywords:	heart failure, cardiomyopathies, genetic factors.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	this work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education.
For citation:	Kucher A.N., Nazarenko M.S. Genetic factors of heart failure (review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):38–43. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-38-43 .

Введение

Сердечная недостаточность (СН) – это клинический синдром с различной этиологией и патофизиологией [1, 2]. СН широко распространена во всем мире (страдает 64 млн человек), и в ряде регионов отмечается тенденция к

увеличению числа индивидов с данным патологическим состоянием [3–5].

В основе развития СН могут лежать первичные (менделевские, моногенные) и вторичные кардиомиопатии (КМП), когда поражение миокарда развивается в результате осложнений различных заболеваний (например,

✉ Назаренко Мария Сергеевна, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

ишемическая, диабетическая КМП) или внешнесредовых воздействий (инфекционная, лекарственно-индуцированная, стресс-индуцированная и др. КМП) [6]. И первичная, и вторичная КМП могут приводить к снижению фракции выброса (ФВ), что рассматривается как один из диагностических признаков СН [2]. Однако по разным эпидемиологическим оценкам у 19–55% пациентов с СН регистрируется сохраненная ФВ (цит. по [7]).

В настоящее время активно изучается молекулярная патогенетика СН, в том числе на уровне генетических механизмов [8–12].

Настоящий обзор посвящен обобщению данных о роли генетических факторов в развитии СН. Далее по тексту использована терминология, касающаяся нозологических форм сердечно-сосудистой патологии, согласно первоисточникам.

Генетические факторы СН: редкие варианты

СН часто регистрируется у пациентов с первичными КМП – гипертрофической (ГКМП), дилатационной (ДКМП), аритмогенной (АКМП), рестриктивной (РКМП) [13, 14], что предполагает общность генетического компонента для данных патологических состояний.

Для КМП известны десятки генов, в которых локализованы редкие патогенные/вероятно патогенные варианты (табл. 1). В базе данных Simple ClinVar [15, 16] указаны 76 генов, патогенные/вероятно патогенные варианты которых приводят к различным КМП; число генов увеличивается вдвое (до 159), если принять во внимание варианты с неопределенной/конфликтной значимостью.

Таблица 1. Число генов с редкими патогенными/вероятно патогенными вариантами (P/LP) и вариантами с неопределенной значимостью (VUS) для различных первичных кардиомиопатий (по Simple ClinVar [15, 16])

Table 1. The number of genes with rare pathogenic/probably pathogenic (P/LP) variants and variants of uncertain significance (VUS) for different primary cardiomyopathies (by Simple ClinVar [15, 16])

КМП CMP	Число генов с вариантами The number of genes with variants			Наиболее значимые гены с P/LP вариантами Most significant genes with P/LP variants	
	P/LP	VUS	Всего Total	гены с часто регистрируемыми вариантами Genes with frequently reported variants	Прочие Others
ГКМП HCM	41	110	119	<i>MYBPC3, MYH7</i>	<i>TNNI3, TNNT2, MYL2, TPM1, LAMP2, PRKAG2, TCAP, GLA</i> и др., etc.
ДКМП DCM	50	110	116	<i>TTN</i>	<i>DSP, FLNC, LMNA, BAG3, MYH7, DMD, RBM20, TPM1, TNNT2</i> и др., etc.
ПЖ АКМП ARVC	11	35	37	<i>PKP2, DSG2, DSP, DSC2, JUP</i>	<i>ACTN2, CTNNA3, DES, LMNA, TAX1BP3, TMEM43</i>
РКМП RCM	7	22	24	<i>TNNT2, TNNI3</i>	<i>FLNC, MYH7, TTN, CRYAB, FLNC-AS1</i>

Примечание: КМП – кардиомиопатии, ГКМП – гипертрофическая КМП, ДКМП – дилатационная КМП, ПЖ АКМП – правожелудочковая аритмогенная КМП, РКМП – рестриктивная КМП.

Note: CMP – cardiomyopathy, HCM – hypertrophic cardiomyopathy, DCM – dilated cardiomyopathy, ARVC – arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, RCM – restrictive cardiomyopathy.

Типы КМП различаются по спектру генов, патогенные варианты в которых приводят к развитию заболеваний (см. табл. 1). Наибольший вклад в структуру генетического компонента ГКМП вносят гены саркомерных белков *MYH7* и *MYBPC3* (около 70% патогенных вариантов [17]), в ДКМП – варианты гена, кодирующего титин – *TTN* (15–20% патогенетически значимых вариантов [18]), в правожелудочковой АКМП (ПЖ АКМП) чаще приводят патогенные варианты в генах десмосом и интеркалированных дисков, причем до 50% выявляемых патогенных мутаций приходится на ген *PKP2* [19, 20]. При этом, с одной стороны, варианты в одном и том же гене могут являться причиной развития разных КМП (см. табл. 1), а также смешанного фенотипа КМП [21], с другой стороны, разные клинические формы одной и той же КМП могут различаться по значимости генетических факторов в их развитии (как это было показано, например, для ПЖ АКМП) [22].

СН при первичных КМП регистрируется в разных возрастных группах. Показано, что у 20% детей (в возрасте до 18 лет) с установленным диагнозом АКМП в течение 10 лет развивалась СН [14]. При этом 70% детей с данным заболеванием имели редкие патогенные варианты в генах КМП (*DSP, PKP2, DSG2, DES, SCN10A* и *LMNA*), но регистрировались различия между младшей (до 12 лет) и старшей (13–18 лет) подгруппами по генетическим причин-

ным факторам и клинической картине АКМП. В младшей подгруппе у 37% детей СН выступала в качестве первого клинического проявления, чаще регистрировалась левожелудочковая или бивентрикулярная АКМП, 33% перенесли трансплантацию сердца или умерли вследствие СН в течение периода наблюдения (9 ± 9 лет), патогенные варианты чаще отмечались в гене *DSP*. В старшей подгруппе чаще выявлялись патогенные варианты в гене *PKP2*, более эффективным было генетическое тестирование, преобладала правожелудочковая АКМП, реже регистрировались случаи смерти/трансплантации сердца (3%) [14].

В то же время у носителей даже одного и того же патогенного варианта возрастной диапазон манифестации СН может варьировать в широких пределах, как это наблюдали для патогенного варианта в гене *MYH7*, приводящего к аминокислотной замене p.Arg870His при ГКМП [23]. Причем СН (в том числе и III функционального класса (ФК) по классификации NYHA) диагностировали даже у молодых пациентов (в возрасте до 20 лет), что связано с их индивидуальными генетическими особенностями (гомозиготный генотип по патогенному варианту или носительство нескольких патогенных вариантов) [23].

У пациентов с СН спектр генов КМП с редкими вариантами различается в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с разной степенью общности между данными клиническими фенотипами (табл. 2):

у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) выявлено 20 вариантов в 8 генах, с промежуточной ФВ ЛЖ (40–49%) – 15 вариантов в 4 генах, со сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$) – 169 вариантов в 20 генах [9]. Кроме того, спектр генетических вариантов различался у лиц с разной изначально определенной этиологией СН: при идиопатической ДКМП преобладали варианты в известных генах ДКМП, у двух пациентов были выявлены варианты в гене *MYBPC3* (является геном ГКМП); у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) регистрировались в основном варианты в генах ДКМП (*TTN*, *DSG2*, *BAG3*) или в генах, известных для нескольких типов КМП (*FLNC*, *TNNI2*); у пациентов с артериальной гипертензией – в гене *TTN* (вариант *TTNtv*) или миссенс варианты в гене *MYBPC3* [9]. Интересно, что среди пациентов с ПЖ АКМП, характеризующихся прогрессирующей хронической СН (ХСН, 87,5% из которых имели сопутствующий миокардит), 50% являлись носителями мутаций в генах КМП – *DSP*, *DSC*, *DSG2* и *FLNC*, но не было зарегистрировано патогенных вариантов в гене *PKP2*, которые преобладали среди больных с развернутой аритмической формой ПЖ АКМП [22] и в целом часто регистрировалось у пациентов с данной КМП (см. табл. 2).

Таблица 2. Гены кардиомиопатии, в которых были зарегистрированы редкие варианты у пациентов с сердечной недостаточностью и разным уровнем фракции выброса левого желудочка (по [9])

Table 2. CMP genes with rare variants in patients with heart failure and different types of left-ventricular ejection fraction (according to [9])

Группировка генов в зависимости от ФВ ЛЖ у пациентов с СН Groups of genes based on the LVEF in patients with HF	Гены Genes
Общие гены для всех типов ФВ ЛЖ Common genes for all types of LVEF	<i>MYH7</i> , <i>TTN</i>
Общие гены для промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ Common genes for midrange and reduced LVEF	<i>LMNA</i>
Общие гены для сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ Common genes for preserved and reduced LVEF	<i>DSG2</i> , <i>MYBPC3</i> , <i>FLNC</i> , <i>PLN</i> , <i>SCN5A</i> , <i>TTR</i>
Специфические гены для промежуточной ФВ ЛЖ Specific genes for midrange LVEF	<i>PKP2</i>
Специфические гены для сниженной ФВ ЛЖ Specific genes for reduced LVEF	<i>TNNI2</i> , <i>TMEM43</i> , <i>BAG3</i> , <i>DMD</i> , <i>DSP</i> , <i>VCL</i> , <i>TPM1</i> , <i>TNNI3</i> , <i>DSC2</i> , <i>DES</i> , <i>NKX2-5</i>

Редкие варианты с «потерей функции» в генах *DSP*, *FLNC* и *BAG3*, а также вариант *TTNtv* были выявлены при перипартальной КМП (вторичная КМП), диагностическим признаком которой является резкое снижение ФВ в позднем перипартальном или послеродовом периодах, а женщины с данной патологией и носители варианта *TTNtv* имели более низкую ФВ при поступлении в стационар [24]. Следует также отметить, что среди 127 пациентов с СН, имеющих вариант *TTNtv*, в качестве первичной этиологии в 55,9% рассматривалась ИБС, в 33,9% – идиопатическая ДКМП, в 5,5% – гипертоническая болезнь, в 4,7% – другие причины [9]. Более того, у здоровых индивидов анализ изображений сердца с высоким разрешением на основе машинного обучения показал, что вариант *TTNtv* связан с эксцентрическим ремоделированием сердца [25].

В основе различий по ФВ ЛЖ у пациентов с СН при наличии у них патогенных вариантов в генах КМП могут лежать разные молекулярные механизмы, влияющие на уровень экспрессии генов в клетках сердца. D. Reichart и соавт. [12] провели анализ транскриптома 880 000 ядер (использован метод snRNAseq) тканей сердца 18 пациентов контрольной группы и 61 пациента с СН (без ишемии миокарда), которые имели патогенные варианты в генах ДКМП (*LMNA*, *RBM20*, *TTN*) и гена АКМП (*PKP2*), или с идиопатическим заболеванием (патогенные варианты не выявлены). В результате были установлены характерные изменения экспрессии многих генов для групп образцов в зависимости от наличия патогенных вариантов (для миокарда с патогенными вариантами, для отдельных генотипов и подмножеств генотипов генов ДКМП и АКМП), а также различия по клеточному составу и экспрессии генов на уровне единичных клеток между ПЖ и ЛЖ (экспрессионные профили также имели специфику в зависимости от патогенных вариантов генов КМП). Причем при этих изменениях экспрессионных профилей генов происходит активация специфических путей развития СН [12].

Таким образом, редкие патогенные варианты генов менделевских КМП могут определять риск развития СН, а спектр генов, в которых произошли приведшие к патологии изменения, значимы в определении клинической картины болезни. Факторы среды (гемодинамический стресс при беременности и др.) или другие генетические варианты являются триггерами для клинического проявления СН у носителей отдельных изначально охарактеризованных как редкие непатогенные генетические варианты, выявляемые в популяции у здоровых индивидов.

Полигенный контроль СН

Риск развития СН и специфичность патологического фенотипа при данном синдроме может зависеть и от полигенного генетического компонента. Это положение подтверждается, в частности, данными широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS). И для КМП, и для СН выявлено более 100 значимых локусов, обозначенных в GWAS Catalog [26]. Некоторые ассоциированные с КМП однонуклеотидные варианты (Single Nucleotide Polymorphism, SNPs) локализованы в генах моногенных КМП и/или регулируют гены КМП. Среди SNPs, ассоциированных по GWAS с КМП, высок процент (86 SNPs – 55%) обладающих регуляторным потенциалом в клетках миокарда, в том числе и на уровне эпигенетических модификаций: 34 SNPs влияют на уровень экспрессии генов (являются eQTL), 21 SNPs – на сплайсинг (sQTL); 86 SNPs локализованы в регионах эпигенетических меток. По данным GWAS, среди ассоциированных с КМП вариантов есть и связанные с изменчивостью параметров, отражающих функциональное состояние сердца и сердечно-сосудистой системы (ЭКГ и Эхо-КГ параметры, биохимические показатели) или с другими патологическими состояниями сердца и сосудов (фибрилляция предсердий, пролапс митрального клапана и др.), что указывает на неслучайность выявленных ассоциаций.

K.G. Aragam и соавт. [27] установили различия между связанными с СН вариантами в зависимости от этиологического фактора: в общей выборке пациентов большинство таких локусов были ассоциированы с ИБС (варианты в генах *CDKN2B-AS1* и *MAP3K7CL*) и фибрилляцией предсердий (*PITX2*), а при неишемической КМП

значимыми оказались локусы, характерные для ДКМП (в т. ч. *BAG3*, *CLCNKA-ZBTB17*). Причем последние из указанных ассоциаций воспроизводились в независимых (репликативных) исследованиях, сохранялись после корректировки на традиционные факторы риска СН и были связаны с показателями дисфункции ЛЖ у лиц без клинических проявлений СН.

Получены и экспериментальные подтверждения функциональной значимости локусов, ассоциированных по GWAS с КМП. По данным snRNAseq, для таких генов дифференциальная экспрессия в ЛЖ и ПЖ регистрировалась чаще, чем ожидалось при случайном событии, при этом спектр генов с измененной экспрессией зависел не только от камеры сердца, но и от типа клеток и от наличия редкого патогенного варианта в генах КМП [12]. Так, уровень экспрессии белка теплового шока *HSPB7* снижен в ЛЖ при наличии патогенных вариантов в гене *TTN*, а в ПЖ – в генах *LMNA* и *PKP2*; уровень переносчика таурина и аминокислот с кардиопротективным действием *SLC6A6* был увеличен как в ЛЖ, так и в ПЖ при всех патологических генотипах, кроме генотипов гена *PKP2* и в случае миокарда без патогенных вариантов; уровень экспрессии гена *CDKN1A*, регулятора клеточного цикла и модулятора апоптоза, увеличен в кардиомиоцитах с патогенными вариантами в гене *LMNA* из ЛЖ, но не из ПЖ [12].

Аналогичная ситуация в отношении выявленных при проведении GWAS ассоциаций наблюдается и для СН. В общей сложности установлена связь 105 SNPs с данным патологическим фенотипом [26]. Среди этих вариантов есть локализованные в генах КМП (в частности, в гене *BAG3*), а также ассоциированные с ИБС, фибрилляцией предсердий, диастолическим давлением, ФВ ЛЖ и др. [26, 28]. По данным GWAS, показана связь с параметрами ФВ ЛЖ вариантов, локализованных в (или вблизи) генах (генов) КМП (*BAG3*, *TTN*, *TTN-AS1*, *ACTN2*). В недавнем крупномасштабном исследовании установлена ассоциация морфологии трабекул сердца и внутрижелудочковой проводимости при СН смешанной этиологии и ДКМП с 16 локусами, белковые продукты которых непосредственно или через регуляцию экспрессии близлежащих генов отвечают за регуляцию арборизации цитоскелета кардиомиоцитов и гемодинамические фенотипы [29].

Убедительные доказательства полигенного контроля СН получены S. Li и соавт. [30]. В проспективном исследовании анализ интегративного показателя полигенного риска (GRS – Genetic Risk Scores), рассчитанный на основании данных об аллелях риска ряда локусов (включают гены *AGXT*, *SLC25A13*, *HRG*, *APOB*, *SOD3*, *SYNM* и *TLN2*), оказался информативным для выделения как групп риска по развитию СН, так и прогноза риска трансплантации сердца и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Причем высокая информативность интегративного полигенного риска наблюдалась и после введения поправки на пол, возраст, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет, курение (на момент обследования) и лечение β-блокаторами. Кроме того, модель, сочетающая традиционные факторы риска, а также NT-proBNP и GRS, имела лучшую прогностическую способность в отношении СН по сравнению как с отдельными факторами риска, так и их сочетаниями без учета показателя интегративного генетического риска [30].

N. Aung и соавт. [31] установили полигенную детерминацию различных параметров, отражающих функциональное состояние ЛЖ: по 3 ассоциированных локуса

выявлено для конечно-диастолического объема ЛЖ, конечно-систолического объема ЛЖ и отношения массы ЛЖ к конечно-диастолическому объему; 4 локуса – для ФВ ЛЖ и один локус – для массы ЛЖ, всего – 14 локусов. Гены, локализованные в данных локусах, вовлечены в развитие сердца и регуляцию сократительного механизма ЛЖ, среди них есть и гены моногенных КМП (*TTN*, *BAG3*, *HSPB7* и др.). Кроме того, показатели полигенного риска фенотипов ЛЖ были прогностическими факторами для СН [31]. Значимость полиморфных вариантов, локализованных в генах моногенных КМП, в детерминации риска развития СН показана и в других исследованиях [32, 33]. Например, у пациентов с ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) значительно чаще, чем в контрольной группе регистрировали генотип ТТ и аллель Т rs1739843 гена *HSPB7* (для генотипа ТТ OR = 5,88), и аллель Т был ассоциирован с наличием двух и более синдромов, в составе которых есть ХСН, в том числе ХСН III-IV ФК (NYHA), фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть [33].

В целом полигенный генетический компонент может как определять риск развития СН, так и модифицировать эффекты редких патогенных вариантов, локализованных в генах моногенных КМП.

Результаты транскриптомных исследований миокарда при СН указывают на то, что при развитии данного патологического состояния изменяются многие метаболические пути, соответственно, значимым может быть и структурно-функциональная изменчивость большого числа генов. Так, S. Fan и соавт. [34] установили, что в миокарде при развитии СН изменяется экспрессия 315 генов (экспрессия 278 генов увеличивается, 37 – снижается). Для дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) идентифицированы «узловые» гены в сетях межбелковых взаимодействий (*BBS9*, *CHRD*, *BMP4*, *MYH6*, *NPPA* и *CCL5*) и выявлены новые потенциально значимые биомаркеры СН и терапевтические мишени. Интересно, что среди генов с высоким уровнем экспрессии были и локализованные на Y хромосоме (*EIF1AY*, *RPS4Y1*, *USP9Y*, *KDM5D* и *DDX3Y*) [34], что представляет интерес с точки зрения понимания межполовых различий в распространенности СН [35].

В то же время развитие СН – это динамический процесс, в ходе которого происходит каскад метаболических изменений в миокарде и организме в целом. При моделировании прогрессирующей ХСН на овцах выявлены различия в экспрессии генов в миокарде на разных стадиях развития данного патологического состояния: по сравнению с контролем (до начала эксперимента) на стадии дилатации изменялась экспрессия 73 генов, на стадии гипертрофии – 210 генов, при развитии СН – 56 генов [10]. Большинство генов с измененной экспрессией на разных стадиях были уникальными и лишь незначительная их часть – общими для разных стадий. При этом изменения в экспрессии носили обратимый характер, так как на стадии восстановления транскриптомные профили миокарда в значительной степени соответствовали таковым на стадии до начала проведения эксперимента [10]. Обратимость молекулярных изменений при развитии СН указывает на возможность управления данным патологическим процессом в случае выявления ключевых молекулярных событий.

В исследовании на мышах при моделировании СН с перегрузкой давлением в миокарде были выявлены различия по уровню мРНК, а также некодирующих кольцевых РНК (non-coding circular RNAs, circRNAs, circ-PHK) на разных стадиях развития СН (стадии гипертрофии, ди-

латации, с сохраненной и сниженной ФВ) [36]. В этом исследовании, по сравнению с контролем (до начала эксперимента) в общей сложности на 2-й нед. после поперечного сужения аорты зарегистрировано 199 ДЭГ (экспрессия 42 генов была увеличена, 157 – снижена), на 4-й нед. – 336 ДЭГ (экспрессия 241 генов была увеличена, 95 – снижена) и на 8-й нед. – 376 ДЭГ (экспрессия 249 генов была увеличена, 127 – снижена); между разными стадиями регистрировали незначительное перекрытие по перечню ДЭГ. В частности, экспрессия генов *Myh7* и *Pdk4* повышалась, а экспрессия *Ucp1* подавлялась на гипертрофической стадии, экспрессия *Col1a1*, *Mmp2* и *Spp1* повышалась на стадии с сохраненной ФВ, экспрессия *Ndufa5*, *Uqcrcq* и *Atp5g1* снижалась на стадии со сниженной ФВ. Тот факт, что между стадиями с сохраненной и сниженной ФВ регистрировались различия по ДЭГ и вовлеченными в патологический процесс метаболическими путями [36], интересен с точки зрения объяснения различий в ответе на терапию пациентов с этими двумя подтипами СН.

Результаты транскриптомного анализа миокарда могут различаться и в зависимости от этиологического фактора, вызвавшего СН. Так, в общей сложности в миокарде пациентов с СН различной этиологии (вызванной РКМП, ИБС и патологией клапанов сердца) зарегистрировано 983 ДЭГ по сравнению с интактным сердцем [37]. Больше всего ДЭГ выявлено при РКМП – 543 генов, при ИБС – 329 генов, а при патологии клапанов – 400 генов. Только 66 генов были общими для подгрупп с разной этиологией, причем

для них зарегистрировано однонаправленное изменение экспрессии, что в данном случае указывает на наличие единообразных процессов при развитии СН вне зависимости от ее причины. К категории ДЭГ отнесены как белок-кодирующие гены, так и гены регуляторных РНК (длинных некодирующих РНК (lncRNA, днРНК), кольцевых РНК (circРНК) и микроРНК) [37]. При этом на основании анализа коэкспрессии генов установлена согласованная изменчивость уровней ряда днРНК, мРНК, микроРНК и circРНК, что свидетельствует о наличии в патогенезе СН регуляторной сети, в которую вовлечены молекулы различных функциональных классов [37]. Динамичность транскриптомных профилей миокарда, обратимость патологического процесса, а также изменение экспрессии генов с регуляторным потенциалом и их коэкспрессия как между собой, так и с белок-кодирующими генами указывают на значимость эпигенетических событий в развитии СН.

Проведенные к настоящему времени исследования, посвященные изучению генетической компоненты СН, свидетельствуют о значимости генетических факторов в формировании как риска развития данного патологического синдрома, так и его различных клинических форм. Выявление генетических факторов, лежащих в основе развития СН и/или определяющих клиническую картину течения болезни, важны для разработки персонализированных подходов к тактике ведения таких пациентов, а каскадный скрининг родственников пробанда позволит своевременно выявлять группы риска по развитию СН.

Литература / References

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Bozkurt B., Coats A.J.S., Tsutsui H., Abdelhamid C.M., Adamopoulos S., Albert N. et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(3):352–380. DOI: 10.1002/ehfj.2115.
3. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
4. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(8):7–13. [Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7–13. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
5. DeFilippis E.M., Beale A., Martyn T., Agarwal A., Elkayam U., Lam C.S.P. et al. Heart failure subtypes and cardiomyopathies in women. *Circ. Res.* 2022;130(4):436–454. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319900.
6. Snipelisky D., Chaudhry S.P., Stewart G.C. The many faces of heart failure. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2019;11(1):11–20. DOI: 10.1016/j.ccep.2018.11.001.
7. Teramoto K., Teng T.K., Chandramouli C., Tromp J., Sakata Y., Lam C.S. Epidemiology and clinical features of heart failure with preserved ejection fraction. *Card. Fail. Rev.* 2022;8:e27. DOI: 10.15420/cfr.2022.06.
8. Roger V.L. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circ. Res.* 2021;128(10):1421–1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
9. Povysil G., Chazara O., Carss K.J., Deevi S.V.V., Wang Q., Armisen J. et al. Assessing the role of rare genetic variation in patients with heart failure. *JAMA Cardiol.* 2021;6(4):379–386. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.6500.
10. Qutainah M., Raveendran V.V., Saleh S., Parhar R., Aljoufan M., Moorjani N. et al. Transcriptomic insights of heart failure from normality to recovery. *Biomolecules*. 2022;12(5):731. DOI: 10.3390/biom12050731.
11. Rocca A., Heeswijk R.B.V., Richiardi J., Meyer P., Hullin R. The Cardiomyocyte in heart failure with preserved ejection fraction-victim of its environment? *Cells*. 2022;11(5):867. DOI: 10.3390/cells11050867.
12. Reichart D., Lindberg E.L., Maatz H., Miranda A.M.A., Viveiros A., Shvetsov N. et al. Pathogenic variants damage cell composition and single cell transcription in cardiomyopathies. *Science*. 2022;377(6606):eabo1984. DOI: 10.1126/science.abo1984.
13. Brownrigg J.R., Leo V., Rose J., Low E., Richards S., Carr-White G. et al. Epidemiology of cardiomyopathies and incident heart failure in a population-based cohort study. *Heart*. 2022;108(17):1383–1391. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320181.
14. Surget E., Maltret A., Raimondi F., Fressart V., Bonnet D., Gandjbakhch E. et al. Clinical presentation and heart failure in children with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2022;15(2):e010346. DOI: 10.1161/CIRCEP.121.010346.
15. Simple ClinVar [Electronic resource]. URL: <https://simple-clinvar.broadinstitute.org/> (09.2022.).
16. Pérez-Palma E., Gramm M., Nürnberg P., May P., Lal D. Simple ClinVar: an interactive web server to explore and retrieve gene and disease variants aggregated in ClinVar database. *Nucleic. Acids Res.* 2019;47(W1):W99–W105. DOI: 10.1093/nar/gkz411.
17. Ommen S.R., Mital S., Burke M.A., Day S.M., Deswal A., Elliott P. et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e558–e631. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000937.
18. Hershberger R.E., Jordan E. Dilated cardiomyopathy overview. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al. (ed.). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2007. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1309/> (22.12.2022).
19. Towbin J.A., McKenna W.J., Abrams D.J., Ackerman M.J., Calkins H., Darrieux F. et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301–e372. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
20. Groeneweg J.A., Bhonsale A., James C.A., te Riele A.S., Dooijes D., Tichnell C. et al. Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes

- of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2015;8(3):437–446. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.001003.
21. Blagova O., Alieva I., Kogan E., Zaytsev A., Sedov V., Chernyavskiy S. et al. Mixed hypertrophic and dilated phenotype of cardiomyopathy in a patient with homozygous in-frame deletion in the *MyBPC3* gene treated as myocarditis for a long time. *Front. Pharmacol.* 2020;11:579450. DOI: 10.3389/fphar.2020.579450.
22. Лутوخина Ю.А., Благова О.В., Недоступ А.В., Александрова С.А., Евсеева Е.В., Шестак А.Г. и др. Вклад сопутствующего миокардита в формирование различных клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):2781. [Lutokhina Yu.A., Blagova O.V., Nedostup A.V., Alexandrova S.A., Evseeva E.V., Shestak A.G. et al. Contribution of concomitant myocarditis to the development of various clinical types of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2781. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2781.
23. Кучер А.Н., Валиахметов Н.Р., Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Павлюкова Е.Н., Назаренко М.С. Фенотипическая вариабельность гипертрофической кардиомиопатии у носителей патогенного варианта p.Arg870His гена *MYH7*. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(3):205–216. [Kucher A.N., Valiakhmetov N.R., Salakhov R.R., Golubenko M.V., Pavlyukova E.N., Nazarenko M.S. Phenotype variation of hypertrophic cardiomyopathy in carriers of the p.Arg870His pathogenic variant in the MYH7 gene. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022;21(3):205–216. (In Russ.).] DOI: 10.20538/1682-0363-2022-3-205-216.
24. Goli R., Li J., Brandimarto J., Levine L.D., Riis V., McAfee Q. et al. Genetic and phenotypic landscape of peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;143(19):1852–1862. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052395.
25. Schafer S., de Marvao A., Adami E., Fiedler L.R., Ng B., Khin E. et al. Titin-truncating variants affect heart function in disease cohorts and the general population. *Nat. Genet.* 2017;49(1):46–53. DOI:10.1038/ng.3719.
26. GWAS Catalog [Electronic resource]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> (09.2022).
27. Aragam K.G., Chaffin M., Levinson R.T., McDermott G., Choi S.H., Shoemaker M.B. et al. Phenotypic refinement of heart failure in a National Biobank Facilitates Genetic Discovery. *Circulation.* 2018. 11:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035774. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035774.
28. Shah S., Henry A., Roselli C., Lin H., Sveinbjörnsson G., Fatemifar G. et al. Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure. *Nat. Commun.* 2020;11(1):163. DOI: 10.1038/s41467-019-13690-5.
29. Meyer H.V., Dawes T.J.W., Serrani M., Bai W., Tokarczuk P., Cai J. et al. Genetic and functional insights into the fractal structure of the heart. *Nature.* 2020;584(7822):589–594. DOI: 10.1038/s41586-020-2635-8.
30. Li S., Sun Y., Hu S., Hu D., Li C., Xiao L. et al. Genetic risk scores to predict the prognosis of chronic heart failure patients in Chinese Han. *J. Cell Mol. Med.* 2020;24(1):285–293. DOI: 10.1111/jcmm.14722.
31. Aung N., Vargas J.D., Yang C., Cabrera C.P., Warren H.R., Fung K. et al. Genome-wide analysis of left ventricular image-derived phenotypes identifies fourteen loci associated with cardiac morphogenesis and heart failure development. *Circulation.* 2019;140(16):1318–1330. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041161.
32. Cappola T.P., Li M., He J., Ky B., Gilmore J., Qu L. et al. Common variants in *HSPB7* and *FRMD4B* associated with advanced heart failure. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010;3(2):147–154. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.898395.
33. Стрельцова А.А., Гудкова А.Я., Полякова А.А., Пыко С.А., Костарева А.А. Полиморфный вариант rs1739843 гена белка теплового шока 7 (*HSPB7*) и его связь с вариантами клинического течения и исходами у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (результаты 10-летнего наблюдения). *Российский кардиологический журнал.* 2019;(10):7–15. [Streltsova A.A., Gudkova A.Y., Poliakova A.A., Pyko S.A., Kostareva A.A. Polymorphic variant rs1739843 of heat shock protein beta-7 (*HSPB7*) gene and its relationship with on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (results of a 10-year follow-up). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(10):7–15. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-7-15.
34. Fan S., Hu Y. Integrative analyses of biomarkers and pathways for heart failure. *BMC Med Genomics.* 2022;15(1):72. DOI: 10.1186/s12920-022-01221-z.
35. Morgan H., Sinha A., McEntegart M., Hardman S.M., Perera D. Evaluation of the causes of sex disparity in heart failure trials. *Heart.* 2022;108(19):1547–1552. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320696.
36. Li X., Tan W., Zheng S., Pyle W.G., Zhu C., Chen H. et al. Differential mRNA expression and circular RNA-based competitive endogenous RNA networks in the three stages of heart failure in transverse aortic constriction mice. *Front. Physiol.* 2022;13:777284. DOI: 10.3389/fphys.2022.777284.
37. Zhu M., Zhang C., Zhang Z., Liao X., Ren D., Li R. et al. Changes in transcriptomic landscape in human end-stage heart failure with distinct etiology. *iScience.* 2022;25(3):103935. DOI: 10.1016/j.isci.2022.103935.

Информация о вкладе авторов

Кучер А.Н. – сбор информации, систематизация и написание текста обзора, редакционная и научная правка.

Назаренко М.С. – создание основной концепции, редакционная и научная правка.

Все авторы ознакомлены со статьей и согласны с ее опубликованием.

Information on author contributions

Kucher A.N. – data collection and systematization, writing the manuscript, editorial and scientific editing.

Nazarenko M.S. – contribution to the research design, editorial and scientific editing.

All authors are familiar with the manuscript and agree with its publication.

Сведения об авторах

Кучер Аксана Николаевна, д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3824-3641.

E-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.

Назаренко Мария Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории популяционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0673-4094.

E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Information about the authors

Aksana N. Kucher, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Leading Research Scientist, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center. ORCID 0000-0003-3824-3641.

E-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.

Maria S. Nazarenko, Dr. Sci (Med), Professor, Head, Laboratory of Population Genetics, Scientific Research Institute for Medical Genetic, Tomsk National Research Medical Center. ORCID 0000-0002-0673-4094.

E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

✉ **Maria S. Nazarenko**, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Received October 25, 2022

✉ **Назаренко Мария Сергеевна**, e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru.

Поступила 25.10.2022