

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ<sup>1</sup>

© 2022 г. А. Н. Кучер<sup>1</sup>, А. А. Слепцов<sup>1</sup>, М. С. Назаренко<sup>1, \*</sup>

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

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

Поступила в редакцию 06.08.2021 г.

После доработки 07.09.2021 г.

Принята к публикации 21.09.2021 г.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – одна из наиболее распространенных и клинически гетерогенных форм кардиомиопатий, для которой характерен высокий риск неблагоприятного течения и исхода. ДКМП имеет сложную этиологию, но как при семейных, так и при спорадических случаях существенный вклад в ее развитие вносят генетические факторы. В обзоре обобщается информация о роли генетических факторов в развитии ДКМП и в определении вариабельности ее клинического течения. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о высокой генетической гетерогенности ДКМП: известны многочисленные редкие патогенные варианты в более 100 генах, приводящие к развитию данного заболевания, а их тип, число и локализация могут влиять на клиническую картину болезни. Кроме того, идентифицированы распространенные генетические варианты, расположенные в различных локусах (включая регуляторные регионы генома и гены “моногенных форм” ДКМП), способные модифицировать патологический фенотип.

*Ключевые слова:* дилатационная кардиомиопатия, генетическая гетерогенность, патогенные генетические варианты, клинический полиморфизм.

DOI: 10.31857/S0016675822030080

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – прогрессирующее заболевание миокарда, характеризующееся дилатацией левого или обоих желудочков и систолической дисфункцией, возникающих при отсутствии аномальной гемодинамической нагрузки (артериальной гипертензии, болезни клапанов сердца) или патологии коронарных артерий (ишемической болезни сердца), и неблагоприятным прогнозом из-за развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, а также часто возникающих аритмий и внезапной смерти [1–3].

ДКМП относится к числу распространенных форм кардиомиопатий [4, 5]. По сравнению с гипертрофической, рестриктивной и другими формами кардиомиопатий при ДКМП чаще регистрируют такие неблагоприятные сосудистые события как сердечная недостаточность, инсульт, эмболия легочной артерии, эндокардит, остановка сердца, причем отмечается временная тенденция к увеличению частоты их выявления [5]. ДКМП является наиболее частой причиной трансплантации серд-

ца, имплантации кардиостимулятора и кардиовертера-дефибриллятора [5–8]. Поэтому не удивительно, что данной патологии уделяется такое большое внимание различными исследовательскими коллективами: в базе научных публикаций PubMed на запрос “dilated cardiomyopathy” выводится более 24.5 тыс. публикаций (в том числе более 700 работ за 2021 г.; дата обращения – 04 августа 2021 г.), на запрос “genetics of dilated cardiomyopathy” – более 5.7 тыс. работ (в том числе более 200 публикаций за 2021 г.; дата обращения – 04 августа 2021 г.). В отечественных изданиях проблемам ДКМП посвящено меньше публикаций: в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU на запрос “дилатационная кардиомиопатия” выводится 570 публикаций (дата обращения – 04 августа 2021 г.).

Генетические аспекты ДКМП обсуждаются в ряде отечественных и зарубежных обзоров [4, 9–16]. Несмотря на большой интерес к исследованию дилатационной кардиомиопатии, многие вопросы, касающиеся выявления причин развития данного заболевания и патогенетических механизмов, а также факторов, влияющих на клиническую картину ДКМП, все еще остаются до конца нерешенными.

<sup>1</sup> Дополнительная информация для этой статьи доступна по doi 10.31857/S0016675822030080 для авторизованных пользователей.

Цель настоящего обзора заключается в обобщении накопленных к настоящему времени данных о роли генетических факторов в развитии ДКМП, характеристике клинической гетерогенности заболевания, а также о значении молекулярно-генетических исследований в эпидемиологических работах. К рассмотрению привлекаются научные данные, полученные с использованием современных молекулярно-генетических технологий, позволившие как уточнить роль генетических факторов в этиологии ДКМП, расширить спектр значимых для развития данной патологии генов и патогенных вариантов, так и определить значимость генетических факторов в определении особенностей формирования патологических фенотипов.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ДКМП

Для ДКМП характерен широкий возрастной диапазон манифестации, но в разных возрастных когортах частота выявления данного заболевания различается. Крайне редко диагностируется ДКМП пренатально [17, 18], среди детей ДКМП регистрируется с частотой 1 на 100000 [19], и максимальная частота распространенности данной патологии установлена у взрослых — 1 на 250/500 индивидов [6]. Однако существует мнение, что последняя оценка, основанная на скрининговых исследованиях, выполненных в основном на выборках здоровых молодых людей, вероятно недооценивает истинную распространенность ДКМП и риск связанных с данным заболеванием осложнений [4].

Клинические особенности ДКМП различаются в зависимости от возраста манифестации патологии и пола пациента. Постановка данного диагноза у плодов и в раннем детском возрасте связана с неблагоприятным прогнозом [20]. Мужчины болеют чаще, чем женщины, регистрируются также гендерные различия по тяжести течения и прогнозу (более благоприятные течение и прогноз у женщин) [8, 21–23]. По сравнению с мужчинами для женщин характерны более тяжелая клиническая картина при манифестации ДКМП, но лучший отдаленный прогноз (с точки зрения поражения левого желудочка, общей и сердечно-сосудистой смертности или трансплантации сердца) [13]. Кроме того, при сходстве генетической предрасположенности у представителей разных полов в целом у женщин наиболее распространены такие причины развития ДКМП как воздействие кардиотоксических препаратов и стресс [13].

Выделяют семейные и спорадические ДКМП, первичные (в основе которых лежат генетические нарушения) и вторичные (вызванные средовыми факторами) формы, что отражает сложную этиологию данной патологии. В то же время патоген-

ные генетические варианты (далее по тексту — мутации) регистрируются у пациентов как при семейных, так и при спорадических и вторичных формах ДКМП [3]. Мутации при ДКМП могут быть как унаследованными, так и возникшими *de novo*. На долю семейных случаев по оценкам разных исследователей приходится от 20 до 50% ДКМП [3, 24–29]. По данным Е.В. Заклязьминской с соавт. [27] в России семейные формы ДКМП составляют 40% (в том числе 22% — достоверно подтвержденные), спорадические — 30%, еще для 30% случаев ДКМП определить происхождение заболевания не удалось. Существует мнение, что мутации *de novo*, приводящие к развитию кардиомиопатий (в том числе и ДКМП), могут протекать более тяжело, чем унаследованные: чаще в анамнезе регистрируется аритмия, внезапная остановка сердца, проводится трансплантация сердца [30].

При обследовании большой когорты пациентов из Европы (из числа включенных в проспективный регистр кардиомиопатий и миокардита ESC EORP, всего — 1260 пациентов) установлены различия между семейными и спорадическими случаями по клинической картине на момент постановки диагноза [31]. В частности, для семейных случаев был характерен более молодой возраст манифестации патологии, менее тяжелый фенотип, реже у таких пациентов регистрировались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, курение, употребление алкоголя и высокий индекс массы тела); они меньше принимали лекарственных препаратов, но группы с семейными и спорадическими формами не различались по краткосрочному прогнозу (по времени до первого сердечно-сосудистого события). Однако при семейных случаях ДКМП у непораженных членов семей значительно чаще регистрировалась систолическая и диастолическая дисфункция миокарда (независимо от возраста, пола, сопутствующих заболеваний и наличия патологического генотипа) [32, 33], а при регистрации в семье нескольких случаев кардиомиопатий характерен более неблагоприятный прогноз течения патологии [34].

По мере совершенствования методов диагностики оценка распространенности семейных форм ДКМП может уточняться. Доля семейных случаев ДКМП увеличилась с 11% при постановке диагноза на основании семейного анамнеза до 32% после клинического обследования родственников, причем у пятой части родственников пробандов была выявлена ДКМП и на момент постановки данного диагноза 60% из них уже имели симптомы сердечной недостаточности [28]. В другом исследовании семейный анализ сегрегации патогенных мутаций, выявленных у пробандов с ДКМП, позволил “перевести” почти половину

случаев (46%) из категории спорадических к семейным формам, а при генетическом тестировании пациентов с негенетическими факторами риска у 18% были выявлены патогенные варианты в генах ДКМП [3]. При семейных ДКМП мутации регистрируются чаще, чем в случае спорадических форм [24, 31, 35]. Однако при семейных ДКМП, как правило, чаще проводится генетическое тестирование, чем при спорадических случаях [31], поэтому оценки по значимости генетических факторов в развитии спорадических форм ДКМП могут быть занижены. Эти данные указывают на важность генетического тестирования как пациентов с ДКМП, так и членов их семей для своевременного выявления носителей патогенных мутаций.

Благодаря использованию современных молекулярно-генетических методов уточняются как спектр причинных генетических вариантов ДКМП, так и доля пациентов с установленным генетическим диагнозом. В целом по данным разных исследователей доля пациентов, у которых выявляются генетические нарушения, варьирует от 10–20 до 76% [3, 27–29, 36, 37]. На эти оценки влияют размер и особенности формирования выборок (критерии включения пациентов в группы для обследования), используемые для выявления генетических вариантов подходы (тестирование отдельных генов; использование диагностических панелей, которые могут различаться по спектру и числу включенных в панель генов/вариантов; проведение полноэкзомного секвенирования и т.д.). Так, размер выборок оказался значимым фактором, влияющим на долю выявленных носителей патогенных вариантов в гене титина (*TTN*) у пациентов с ДКМП [35].

В случае генетически обусловленных ДКМП часто выявляются такие осложнения (коморбидные патологические фенотипы) как фибрилляция предсердий, неустойчивая желудочковая тахикардия и атриовентрикулярная блокада, реже — блокада левой ножки пучка Гиса [3]. При этом даже в одной семье могут регистрироваться как бессимптомные носители патогенных мутаций, так и различные клинические проявления ДКМП или даже другие формы кардиомиопатий у носителей таких генетических вариантов [4, 27, 38, 39]. Вопросы о генетических факторах, связанных с “клиническим континуумом ДКМП”, который включает бессимптомное носительство патогенных мутаций, изолированную дилатацию желудочков, аритмическую кардиомиопатию, гипокинетическую кардиомиопатию без дилатации желудочков, а также ДКМП с гипокинезом и дилатацией желудочков, подробно рассмотрены в обзоре Т.Г. Вайханской с соавт. [12].

Кроме того, несмотря на то что критерий постановки диагноза ДКМП исключает наличие ишеми-

ческой болезни сердца как фактора риска, у 3.4% пациентов с сердечной недостаточностью регистрировали патогенную или вероятно патогенную мутацию (в общей сложности в 21 гене, включая ген *TTN*), а у 60% таких пациентов ишемическая болезнь сердца была указана как установленная этиология сердечной недостаточности [40]. Авторы процитированного исследования заключили, что менделевские генетические состояния могут представлять собой важную подгруппу сложных заболеваний с поздним началом (таких как сердечная недостаточность), независимо от клинической картины.

Развитие ДКМП может происходить также в результате воздействия на миокард инфекционных агентов (чаще — вирусов, таких как энтеровирусы, аденовирусы, вирусы герпеса и др.), лекарственных препаратов (доксорубицин, эпирубицин, идарубицин), химических веществ (этанол, кокаин), алергенов, при наличии у индивидов системных эндокринных или аутоиммунных заболеваний, а также при дефиците некоторых питательных веществ (в частности, витамина D) [22, 41, 42]. Однако и при вторичной ДКМП доля пациентов с патогенными мутациями в генах первичных форм кардиомиопатий регистрируется на уровне 10–20% [29, 43]. Известно также, что у индивидов с патогенными вариантами в генах ДКМП развитие заболевания (или более ранний возраст его манифестации) может произойти после воздействия внешних факторов, а также при изменении физиологического состояния организма (например, при беременности) [27, 43–45]. Могут регистрироваться одновременно и несколько провоцирующих факторов ДКМП: развитию послеродовой (перипартальной) кардиомиопатии иногда предшествуют анемия и вирусные инфекции [44]. Так как в ряде случаев в основе развития ДКМП лежат сложные взаимодействия между генетическими и средовыми факторами (в широком смысле этого слова), выявление модифицируемых сопутствующих заболеваний и/или особенностей образа жизни, которые усугубляют или защищают от развития данного заболевания у генетически предрасположенных лиц, рассматривается в качестве ключевого звена, необходимого для управления здоровьем, как на уровне популяций, так и в отдельных семьях и у конкретных индивидов [46].

Сложная этиология, высокая клиническая гетерогенность, варьирующая и возраст-зависимая экспрессивность, неполная пенетрантность причинных генетических вариантов затрудняют постановку правильного и своевременного диагноза, проведение собственно генетико-эпидемиологических исследований ДКМП по выявлению конкретных генетических нарушений и определению их патогенетической значимости [4, 41, 43]. Однако молекулярно-генетическая диагностика важна для выявления этиологии заболевания, что необ-

ходимо при разработке профилактических мероприятий для бессимптомных носителей патогенных мутаций и определения тактики ведения конкретных пациентов с ДКМП.

### ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С ДКМП

К настоящему времени выполнены многочисленные исследования, направленные на выявление генетических причин ДКМП с использованием различных подходов — от анализа единичных вариантов и/или генов до полноэкзомного и полногеномного секвенирования с помощью технологии массового параллельного секвенирования (Massively Parallel Sequencing — MPS) или секвенирования следующего поколения (Next-Generation Sequencing — NGS). В итоге установлены более 100 генов, мутации в которых могут приводить к развитию ДКМП [35, 47–59] (рис. 1; таблица Приложения, составлено по [39, 47–50]).

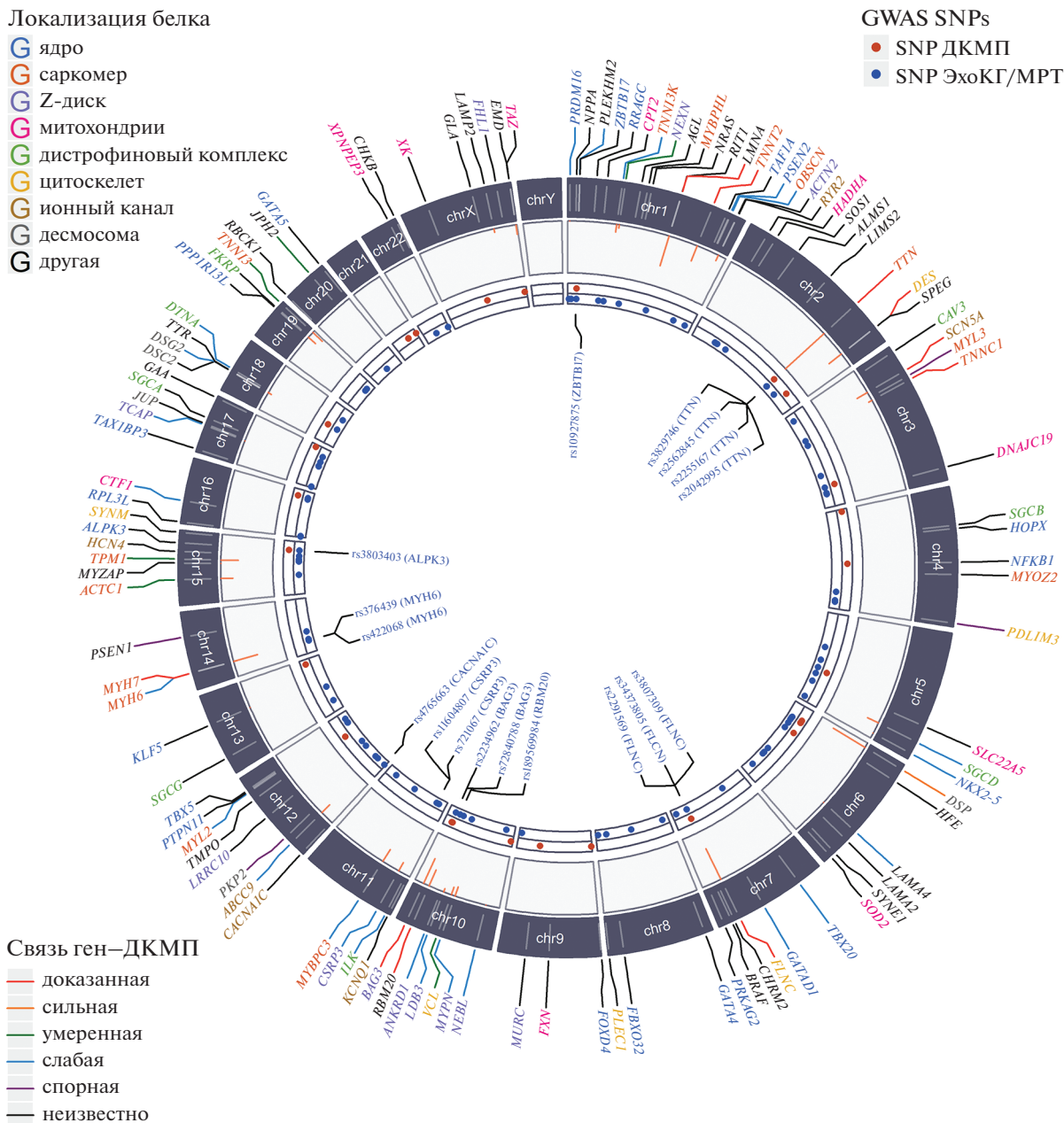
В базе “Online Mendelian Inheritance in Man” (OMIM) представлена информация о 38 формах ДКМП, каждая из которых связана с патогенными вариантами в отдельных генах, и еще о четырех дополнительных локусах [39]; а в базе данных редких орфанных заболеваний “Orphanet” указаны 40 генов, варианты в которых приводят к формированию семейных изолированных дилатационных кардиомиопатий [47]. Кроме того, известны наследственные заболевания и синдромы, для которых ДКМП рассматривается в качестве возможного симптома [39], что расширяет спектр генов, варианты в которых могут приводить к развитию заболевания. В базе “ClinVar” для ДКМП (с учетом синдромальных форм) приведены в качестве патогенных и вероятно патогенных 1431 генетических вариантов, локализованных в 46 генах [49], а в базе “MalaCards” обозначены 389 генов, из которых 45 надежно связаны с ДКМП [48]. Однако согласно курируемой экспертами базе данных “ClinGen” можно выделить гены, которые относятся к категориям с доказанной (10 генов: *TTN*, *FLNC*, *LMNA*, *BAG3*, *MYH7*, *RBM20*, *TNNT2*, *DES*, *SCN5A* и *TNNI3*), сильной (ген *DSP*) и умеренной (6 генов: *TPM1*, *TNNI3*, *ACTC1*, *VCL*, *NEXN* и *JPH2*) связью с ДКМП (рис. 1; таблица Приложения) [50].

Гены, патогенные варианты в которых приводят к развитию ДКМП, кодируют белки ядра (транскрипционные факторы); саркомерные белки миокарда (участвуют в генерации и передаче силы мышечного сокращения); Z-диск саркомера (определяют восприимчивость и передачу механического сигнала); белки митохондрий (отвечают за обеспечение и регуляцию энергетического метаболизма); дистрофиновый комплекс, который соединяет цитоскелет мышечных волокон с окружающим его внеклеточным матриксом, и собственно цитоскелет волокон (определяет структурную це-

лостность волокон и передачу механического сигнала); ионные каналы (регулируют проницаемость мембран для тех или иных ионов); десмосомы (участвуют в межклеточных контактах, обеспечивающих структурную целостность слоев клеток за счет связывания воедино их сетью промежуточных филаментов, в адгезии между клетками, передаче механического сигнала); белки, связанные с ядерной мембраной (определяют структурную целостность ядра, передачу механического сигнала); белки внеклеточного матрикса (определяют адгезию клеток и передачу механического сигнала); белки лизосом и др. (рис. 1; таблица Приложения).

В подавляющем большинстве случаев ДКМП наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, реже — по аутосомно-рецессивному типу или имеет X-сцепленное и митохондриальное наследование [60, 61]. При этом во многих генах ДКМП описаны многочисленные патогенные и вероятно патогенные варианты, число которых варьирует между генами (рис. 1, таблица Приложения) [49]. Например, в гене ламина А/С (*LMNA*) помимо 30 патогенных зарегистрированы еще 44 вероятно патогенных в отношении ДКМП генетических вариантов и 83 варианта, описанных у пациентов с данной патологией, отнесены к категории “с неопределенной значимостью” [49]. По количеству патогенных и вероятно патогенных вариантов гены ДКМП ранжируются в следующем порядке: *TTN* (837 вариантов), *DSP* (146), *FLNC* (102), *LMNA* (74), *BAG3* (46), *MYH7* (34), *DMD* (24), *RBM20* (14), *TPM1* (14), *TNNT2* (12) и т.д. (рис. 1; таблица Приложения) [49]. Такая высокая межлокусная и внутрилокусная генетическая гетерогенность ДКМП создает трудность в выявлении генетических причин развития данной патологии у конкретного индивида.

В настоящее время накапливаются данные об этно-географических различиях как в отношении генов, так и в отношении спектра мутаций, лежащих в основе развития ДКМП. В многоцентровом исследовании [29] в выборке пациентов с ДКМП из европейских стран (639 пациентов) наибольшее число известных патогенных генетических вариантов обнаружено в генах *PKP2*, *MYBPC3*, *DSP* и предполагаемых патогенных вариантов — в генах *TTN*, *PKP2*, *MYBPC3*, *DSP*, *RYR2*, *DSC2*, *DSG2*, *SCN5A*, при этом на долю таковых вариантов в гене *TTN* приходилось 13%, в гене *RYR2* — 7%, а в гене *MYBN* — 5% от общего числа выявленных вариантов (всего проанализированы 84 гена с использованием NGS). По данным метаанализа патогенные варианты в гене *TTN* регистрируются у 12.7–17% пациентов с ДКМП, у 21.4–23% пациентов с семейной формой ДКМП и у 16% со спорадической ДКМП [35, 62]. При проведении NGS 102 генов, отнесенных к категории причинных или генов-кандидатов ДКМП, у



**Рис. 1.** Гены/белки (всего – 126), связанные с ДКМП. Схематически отражена локализация генов в локусах на хромосомах (chrID). Цветом линий обозначена сила связи между 46 генами и ДКМП, по данным ClinGen: доказанная (красный, 10 генов), сильная (оранжевый, 1 ген), умеренная (зеленый, 6 генов), слабая (голубой, 25 генов) и спорная (фиолетовый, 4 гена). Цвет шрифта генов отражает локализацию кодируемых ими белков в клетке: ядро (27 белков), саркомер (16 белков), Z-диск (14 белков), митохондрии (14 белков), дистрофиновый комплекс (10 белков), цитоскелет (6 белков), ионный канал (6 белков), десмосома (5 белков) и другая (28 белков). В кругах от хромосом к центру: 1) высота линии отображает количество редких патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов в 46 генах, связанных с ДКМП, по данным ClinVar; 2) красные точки (SNP ДКМП) обозначают частые генетические варианты или однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), показавшие ассоциации с ДКМП при проведении GWAS; 3) синие точки – SNP, ассоциированные с эхокардиографическими параметрами сердца (SNP ЭхоКГ) или параметрами сердца, охарактеризованными с помощью магнитно-резонансного исследования (SNP ЭхоКГ/МРТ) при проведении GWAS. Внутри рисунка приведены идентификационные номера для 17 частых SNP (rsID), ассоциированных с ДКМП или ЭхоКГ/МРТ сердца и локализованных в тех же генах, в которых идентифицированы редкие патогенные варианты, связанные с ДКМП. При создании рисунка использованы данные из [34, 46–58]. Детальная информация представлена в таблице Приложения.

35% китайских пациентов с идиопатической ДКМП были выявлены 40 патогенных/вероятно патогенных вариантов, причем 32 из них были новыми (ранее не описанными); более половины таких вариантов приходилось на четыре гена — *TTN* (31.0%), *LMNA* (14.3%), *RBM20* (4.8%) и *NEXN* (4.8%) [63]. В Российской Федерации при выполнении пилотного проекта по выявлению генетических причин развития ДКМП у 56 взрослых с манифестацией заболевания после 18 лет с использованием панели из 81 гена с помощью технологии NGS были выявлены 16 патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов в генах *LMNA*, *TNNT2*, *TTN*, *DES*, *DSP*, *MYH7*, *MYBPC3*, *SCN5A*, *DMD*, *NEBL* и *COL4A5* [27]. В Беларуси при проведении массового параллельного секвенирования 174 генов у 75.5% из 53 обследованных пациентов с ДКМП выявлены 49 патогенных/вероятно патогенных генетических вариантов, большинство из которых зарегистрированы в генах *TTN* (24.5%) и *LMNA* (15.1%) [37].

В целом наиболее хорошо изученными и часто описываемыми генами, варианты в которых приводят к ДКМП, являются *TTN*, *LMNA*, *TNNT2*, *RYR2* и *MYPN*. Такое “лидерство” среди генов ДКМП объясняется их большим размером. Так, при нормировке на размер гена различия по вкладу 35 генов (определяющих 95% генетических причин ДКМП) в структуру генетической компоненты риска развития данной патологии варьируют не столь значительно — от 1 до 5% (вклад в 5% установлен для генов *TPM1*, *PSEN2*, *CASQ2* и *MYPN*) [29].

Следует также отметить, что спектр причинных генетических вариантов, приводящих к ДКМП у детей, может отличаться от такового у взрослых [26, 64]. Например, секвенирование гена *TTN* оказалось неинформативным для выявления генетических причин как при спорадических, так и при семейных формах ДКМП у детей [26].

В то же время известные патогенные генетические варианты ДКМП выявляются не у всех пациентов с данным заболеванием. J. Naas с соавт. [29] указали, что такие варианты зарегистрированы только у 46% всех пациентов с ДКМП. Причем специфичные для патологии варианты (на момент проведения исследований) обнаружены лишь у 16% пациентов, а у 23% выявлены ранее неаннотированные с высокой вероятностью патогенные варианты в 26 генах; кроме того, зарегистрированы еще новые (ранее не описанные) редкие варианты (всего — 141), которые определены как потенциально причинные для развития ДКМП у 221 (34.6%) пациента [29].

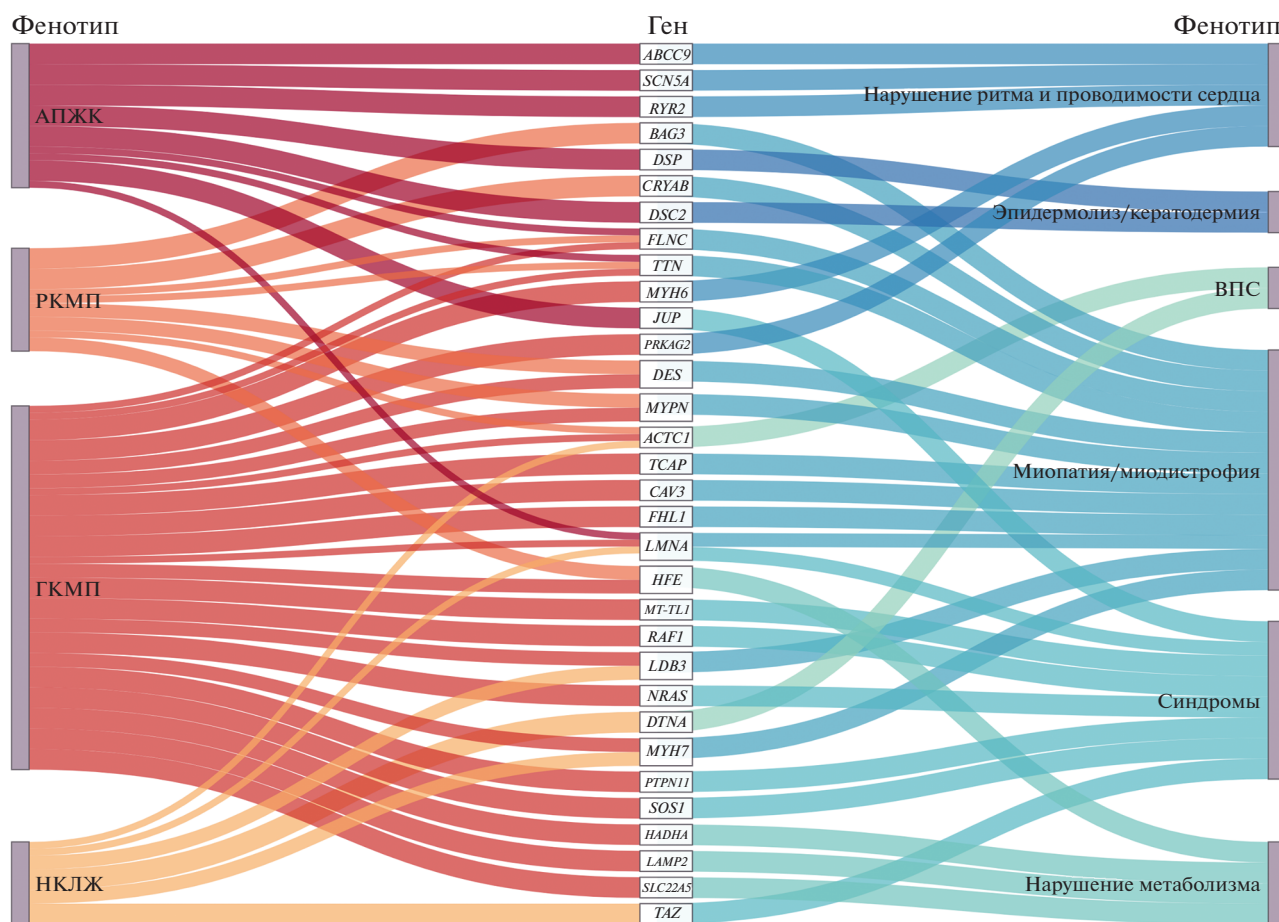
То, что редкие варианты могут объяснять значительную часть генетических причин ДКМП, подтверждается и другими исследованиями. Так, редкие варианты выявлены в 12 (*TTN*, *DSP*,

*MYH7*, *LMNA*, *BAG3*, *TNNT2*, *TNNC1*, *PLN*, *ACTC1*, *NEXN*, *TPM1* и *VCL*) из 56 проанализированных генов ДКМП, которые в общей сложности объясняли 17% случаев болезни в когорте амбулаторных пациентов и 26% — в когорте индивидов с высокой долей семейных форм и пациентов с ранним дебютом ДКМП [65]. Показано также, что редкие варианты в генах *TPM1* и *VCL* способствуют развитию ранних форм ДКМП [65].

К настоящему времени проведены GWAS (Genome-Wide Association Study — полногеномные ассоциативные исследования), в которых анализировалась связь частых генетических вариантов или однонуклеотидного полиморфизма (SNP) с ДКМП [53–55] и с морфофункциональными параметрами сердца, охарактеризованными с помощью эхокардиографии или магнитно-резонансного исследования (16 параметров структуры левого желудочка (ЛЖ); конечный систолический и диастолический объемы, ударный объем и фракция выброса ЛЖ; масса ЛЖ, размер левого предсердия и др.) [56–59]. Установлено, что распространенные варианты, локализованные в генах “моногоенных ДКМП” (*ZBTB17*, *TTN*, *FLNC*, *RBM20*, *BAG3*, *CSRP3*, *CACNA1C*, *MYH6*, *ALPK3*), повышают риск развития спорадических форм ДКМП (рис. 1; таблица Приложения). Возможно, что частые полиморфные варианты, которые локализованы в области других генов ДКМП или рядом с ними, также могут вносить вклад в предрасположенность к развитию полигенных форм ДКМП и/или выступать в качестве факторов, влияющих на клинические особенности течения болезни.

Следует отметить недостаточную изученность с точки зрения патогенетической значимости в отношении ДКМП регуляторных генетических вариантов (локализованных в регионах промоторов, энхансеров и др.) и вариаций числа копий участков ДНК — CNV (Copy Number Variation). Существуют методические трудности выявления таких вариантов, а также подтверждения их функциональной значимости, но такие исследования начали выполняться [64, 66].

ДКМП часто регистрируется как один из возможных симптомов различных наследственных заболеваний или синдромов (таблица Приложения; рис. 2). Однако гены, мутации в которых приводят к таким патологиям, также следует отнести к категории генов ДКМП, поскольку согласно клиническим наблюдениям ДКМП не только является одним из симптомов, но может выступать в качестве основного признака моногенного заболевания. Такая ситуация была описана для редкого аутосомно-доминантного синдрома Холта—Орама, для которого характерны пороки развития верхних конечностей в сочетании с различными аномалиями сердца, в том числе — ДКМП. Причина развития данного синдрома — патогенные



**Рис. 2.** Связь между генами ДКМП и другими кардиомиопатиями (гипертрофической (ГКМП), аритмогенной правожелудочковой (АПЖК), рестриктивной (РКМП), некомпактной кардиомиопатией левого желудочка (НКЛЖ)), а также другими фенотипами (миопатией/миодистрофией, наследственными синдромами, нарушениями ритма и проводимости сердца, нарушениями метаболизма, врожденными пороками сердца (ВПС), эпидермолизом/кератодермией). Детальная информация представлена в таблице Приложения.

варианты в гене *TBX5*, кодирующем транскрипционный фактор [39]. Описаны несколько семей, в которых мутации в гене *TBX5*, приводящие к синдрому Холта–Орама (в том числе – p.Arg279\* и p.Arg237Gln), сегрегировали с нетипичным клиническим проявлением данного синдрома: не регистрировались вообще или регистрировались незначительные пороки развития верхних конечностей (например, гипоплазия большого пальца левой руки), но при этом развивалась ДКМП [67]. ДКМП в качестве первого симптома иногда регистрируется и при синдроме Альстрема (у 17% пациентов), причиной которого являются патогенные варианты в гене *ALMS1* [68].

Таким образом, известен широкий спектр генов, патогенные варианты в которых могут приводить к развитию ДКМП, но наиболее информативные с диагностической точки зрения гены могут различаться в разных этно-территориальных группах, в разных возрастных когортах и также при семейных и спорадических формах дан-

ной патологии. Кроме того, даже у носителей одного и того же патогенного варианта в генах ДКМП фенотипические проявления могут различаться, что указывает на важность выявления модифицирующих клиническую картину болезни факторов.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ДКМП

Для ДКМП характерны широкий возрастной диапазон манифестации (от внутриутробного периода до (в большинстве случаев) зрелого возраста), неполная пенетрантность генетических вариантов и множественность эффектов одних и тех же вариантов в генах ДКМП (от бессимптомного носительства до различных клинических проявлений ДКМП и даже иных заболеваний сердечно-сосудистой системы) [24, 27, 29, 38, 46, 69]. Так, лишь у 60% носителей варианта *TTN*tv (с учетом семейных и спорадических случаев) раз-

вивалась ДКМП, причем пенетрантность данного патогенного варианта зависела от пола и возраста: у мужчин к 33 годам кумулятивный риск ДКМП составил 60.8% и к возрасту 61 год – 95.1%, а у женщин – 17.6 и 53.9% соответственно [24].

Вариант в гене *TXNRD2* (p.Pro352Thr) был причиной послеродовой ДКМП у женщины (пробанд) и ранней смерти ее сына; этот же вариант зарегистрирован у сестры пробанда, у которой не выявлено клинических проявлений заболевания [70]. У других членов семьи молекулярно-генетическая диагностика не проводилась, но отец пробанда умер от сердечной недостаточности, а брат умер в возрасте до одного года. Одни и те же патогенные варианты в гене *RBM20* (p.Arg636His и p.Ser637Gly) приводили к разным клиническим фенотипам ДКМП: с или без синдрома некомпактно-го миокарда левого желудочка (НКЛЖ) [71].

В семьях у носителей одних и тех же патогенных вариантов в гене *TNNT2* (p.Arg173Leu и p.Arg173Gln) фенотип варьировал от “мягких” или субклинических проявлений и стабильной клинической картины на протяжении многих лет до фульминантного развития сердечной недостаточности в молодом или даже младенческом возрасте [72]. Авторы отметили, что индивиды с тяжелым течением ДКМП часто подвергались воздействию какого-либо провоцирующего фактора (в том числе интоксикация, беременность) или имели дополнительные неблагоприятные генетические варианты. Иными словами, клинический полиморфизм ДКМП может быть обусловлен модифицирующими факторами как наследственной, так и ненаследственной природы.

Наряду с воздействием различных средовых факторов (в том числе и особенностей функционального состояния организма), которые могут способствовать пенетрантности генетических вариантов [22, 27, 41, 42], в основе клинической гетерогенности ДКМП могут лежать и генетические факторы (табл. 1). По мнению исследователей, различные фенотипические проявления или тяжесть ДКМП могут зависеть от гена, в котором регистрируется мутация, типа и количества генетических патогенных/неблагоприятных вариантов, особенностей генетического фона в целом (полигенный механизм модификаций).

Прежде всего обращает на себя внимание то, что патогенные варианты в ряде генов ДКМП могут приводить к развитию различных патологий сердечно-сосудистой системы, в том числе и разных форм кардиомиопатий (рис. 2; таблица Приложения). Например, варианты в генах *TTN* и *FLNC* являются причиной не только ДКМП, но гипертрофической (ГКМП), рестриктивной (РКМП) и аритмогенной правожелудочковой (АПЖК) кардиомиопатий, а в гене *LMNA* – ДКМП, ГКМП, АПЖК и НКЛЖ. В частности, в работе F. Xiao с

соавт. [73] из пяти редких вариантов (четыре из которых были описаны впервые) в гене *FLNC*, выявленных у пяти детей (средний возраст – 3 мес), два приводили к ДКМП (один ребенок унаследовал патогенный вариант от отца), еще два – к РКМП и один – к АПЖК (табл. 1).

Формирование патологического фенотипа (включая тип кардиомиопатии) может зависеть от локализации патогенных вариантов в гене ДКМП и соответственно от того, какой из участков кодируемого им белка будет изменен. К различным кардиомиопатиям могут приводить патогенные варианты в гене *MYPN*. Данный ген кодирует белок миопалладин, который выполняет структурную и регуляторную функции: отвечает за связывание различных белков на Z-диске саркомера вовремя миофибриллогенеза и за связь между саркомером и ядром в кардиомиоцитах и скелетных мышцах. В случае патогенных вариантов в гене *MYPN*, различные формы кардиомиопатий возникают из-за особенностей возникающих белок-белковых взаимодействий: при варианте p.Gln529X (выявляется у пациентов с РКМП) происходит нарушение миофибриллогенеза, тогда как в случае p.Tyr20Cys (регистрируется у пациентов с ДКМП и ГКМП) нарушается транспортировка *MYPN* в ядро, что приводит к аномальной сборке Z-диска саркомера [90].

В гене *MYPN7* известны патогенные варианты, приводящие к ДКМП, но непатогенные для кардиомиопатий варианты в этом гене, связанные с укорочением белка (*MYPN7tv*), часто выявляются при синдроме некомпактного миокарда левого желудочка [91]. Несмотря на то что патогенные варианты в гене *VCL* редко регистрируются у пациентов с кардиомиопатиями и характеризуются низкой пенетрантностью, у 85% носителей данных вариантов, приводящих к потере функции белка, регистрировали раннее начало ДКМП (табл. 1) [69].

Клиническая картина ДКМП может зависеть от типа замены даже в одной и той же позиции (в одном и том же кодоне) гена. Впервые описанный вариант p.Arg190Pro, возникший *de novo* в гене *LMNA*, был выявлен у женщины с ранней манифестацией и тяжелыми нарушениями проводимости сердца, причем клиническая картина течения заболевания у этой пациентки была тяжелее, чем для других описанных замен в этом 190-м кодоне [36]. Особенности клинической картины (возраст манифестации, тяжесть течения, клинические показатели) были выявлены и в случае вариантов p.Thr528Arg, p.Arg190Pro, p.Arg249Gly, p.Trp520Arg, p.Arg189Trp в гене *LMNA* (даже у членов одной семьи) [36, 38].

Некоторые исследователи [74, 92] отмечают, что у пациентов с *TTNtv* чаще регистрировалась тяжелая форма ДКМП, по сравнению с пациентами, у которых нарушений в данном гене не выявлено



**Таблица 1.** Генетические факторы, влияющие на пенетрантность и клиническую картину ДКМП

Обследованные индивиды	Ген	Патогенный/вероятно патогенный вариант	Фенотип
Пациенты (дети в возрасте от 19 дней до 30 мес)	<i>FLNC</i>	c.2265+4del или p.Arg441Ile	ДКМП
		p.Ala1186Val или p.Cys1639Tyr	РКМП
		p.Ala2648Ser	АПЖК
Выборка пациентов с ДКМП, семьи	<i>VCL</i>	Варианты, приводящие к потере функции белка	Ранний (детский) возраст манифестации заболевания, но низкая пенетрантность вариантов (фактор риска)
Пациенты с ДКМП	<i>TTN</i>	Варианты, приводящие к укорочению белка (TTNtv)	При воздействии негенетических (экологических) факторов развивается тяжелая форма ДКМП, сердечная недостаточность
Семья	<i>TPM1</i>	p.Thr201Met	ДКМП
		p.Glu62Gln или p.Met281Thr	ГКМП
		p.Glu62Gln и p.Met281Thr	РКМП
Семья	<i>FLNC</i>	p.Ala1979Thr	ГКМП
	<i>FLNC/MYLK2</i>	p.Ala1979Thr/p.Glu380X	ДКМП
Пациенты с ДКМП	<i>RPL3L</i>	p.Asp308Val + p.Arg343Trp; p.Thr189Met + p.Asp308Asn; p.Arg161Trp + p.Gly27Asp	Тяжелая неонатальная форма
Пациенты с ДКМП	<i>LMNA</i>	Патогенные варианты в данном гене и/или дигенные варианты	Высокий риск внезапной сердечной смерти
Семья	<i>TNNC1</i>	p.Asp145Glu + p.Asp132Asn	Ранний дебют ДКМП
Пациенты с ДКМП	<i>DSP/FLNC</i>	25 вариантов/7 вариантов	Большее по площади нарушение региональной сократимости левого желудочка, высокий риск АПЖК
Пациент с ДКМП, семья	<i>TTN/PDLIM5</i>	p.Thr32477Asnfs*/p.Leu64Glyfs*15	Высокая пенетрантность заболевания
Дети с ДКМП (7–10 мес)	<i>LAMA4/MYH7</i>	p.Asp1309Asn/p.Glu924Lys	Тяжелое течение, манифестация в раннем детском возрасте (синергетический или дозовый эффект)
Семьи с ДКМП	<i>TTN/SOS1</i>	p.Val30827Serfs*22/p.Glu191Lys	Агрессивное раннее начало заболевания, аритмия
Пациенты с ДКМП	<i>RBM20</i>	Различные миссенс-варианты	Частота устойчивых желудочковых аритмий – 44%
	<i>TTN</i>	Различные патогенные варианты: нонсенс, миссенс, сплайсинг, со сдвигом рамки считывания	Частота устойчивых желудочковых аритмий – 5%
Семья	<i>SPEG</i>	p.Glu1680Lys	Несиндромальная ДКМП с ранним началом
Дети с ДКМП, семьи	<i>PPP1R13L</i>	p.*829Pheext*59 + p.Pro537Leufs*100; p.Val513Cysfs*124 + p.Gln407*	Тяжелое течение, манифестация в раннем детском возрасте

Таблица 1. Окончание

Обследованные индивиды	Ген	Патогенный/вероятно патогенный вариант	Фенотип
Ребенок с ДКМП, родившийся в кровнородственном браке	<i>SOD2</i>	p.Gly181Val	Летальная неонатальная форма
Семья	<i>MYBPC3</i>	p.2711_2737del	Смешанная кардиомиопатия (гипертрофия и дилатация сердца), осложненная миокардитом, эритроцитозом и рецидивирующим тромбозом
Пациенты с ДКМП, семья	<i>KLF5</i>	p.Leu367*	Полная пенетрантность ДКМП
Пациенты с ДКМП	<i>DMD</i>	p.Glu2934Ter	Сочетание с миопатией
	<i>NEBL</i>	p.Asn418MetfsTer3	

Примечание. Таблица составлена по публикациям [27, 73–89].

(табл. 1). По мнению авторов, носительство патогенных вариантов в гене *TTN*, приводящих к укорочению белка, связано с высоким риском фибрилляций предсердий и желудочковых аритмий, диагностика которых часто предшествовала диагностике собственно кардиомиопатий. Возможно, что у детей, имеющих патогенные варианты в генах ДКМП, выявление аритмий в раннем возрасте (как это было описано и для варианта в гене *FLNC* [73]) также лишь предшествует развитию ДКМП.

С другой стороны, у китайских пациентов с ДКМП не наблюдали различий по клинической картине и скорости достижения комбинированной конечной точки (трансплантация сердца и смерть от сердечных причин) между носителями и не носителями патогенного/вероятно патогенного варианта в разных генах (включая гены *TTN*, *LMNA*, *RBM20*, *NEXN*), а также между обладателями вариантов *TTN*tv и без них [63].

Развитие кардиомиопатии и/или разных ее типов, а также клинические особенности заболевания могут зависеть и от числа патогенных генетических вариантов как в генах ДКМП, так и в других генах, прежде всего функционально связанных с работой сердечно-сосудистой системы. Согласно результатам молекулярно-генетических исследований компаунд-гетерозиготы в генах ДКМП встречаются у 7% пациентов, варианты в нескольких генах — у 38% пациентов с данной патологией, а у 13% лиц с ДКМП регистрируются не менее трех вариантов [29].

Известно, что разные патогенные варианты и/или их сочетания в одном гене могут определять развитие разных патологических фенотипов (табл. 1). Так, L.M. Dorsch с соавт. [75] показали, что патогенный вариант в гене *TPM1*, приводя-

щий к замене p.Thr201Met, регистрируется у пациентов с ДКМП, тогда как члены одной семьи, имеющие варианты p.Glu62Gln или p.Met281Thr в этом же гене, страдали ГКМП, а сочетание этих двух вариантов у ребенка привело к развитию РКМП. В другом исследовании у плода на 31-й нед. гестации с диагнозом ДКМП были выявлены два варианта с неопределенной значимостью в гетерозиготном состоянии — в генах *MYH7* и *DSG2* [18]. В семье, отягощенной ГКМП, причиной которой являлся вариант p.Ala1979Thr в гене *FLNC*, у матери пробанда, обладавшей не только этим, но и другим вариантом — p.Glu380X в гене *MYLK2*, была диагностирована ДКМП [76].

Наличие нескольких патогенных вариантов в генах ДКМП может также влиять на возраст манифестации болезни (табл. 1). M. Ganapathi с соавт. [77] установили, что биаллельные патогенные варианты в гене *RPL3L* являются причиной тяжелой неонатальной формы ДКМП. Риск неблагоприятных исходов (внезапная сердечная смерть) был выше у пациентов с ДКМП при наличии у них дигенных вариантов и/или мутаций в гене *LMNA* [78]. Компаунд-гетерозиготы гена *TNNC1*, представленные вариантами p.Asp145Glu и p.Asp132Asn, унаследованными от здоровых родителей, способствовали раннему дебюту ДКМП у ребенка с данным генотипом [79].

На клиническую картину ДКМП, пенетрантность и возраст начала болезни могут влиять также сочетания мутаций, локализованных в разных генах (табл. 1). Варианты в генах *DSP* и *FLNC* у пациентов с ДКМП связаны с большим по площади нарушением региональной сократимости левого желудочка, а также с его субэпикардальным поздним контрастным усилением и кольцеобразным рисунком при магнитно-резонансной томографии

сердца, что считается диагностическим критерием АПЖК [80]. Варианты p.Leu64Glyfs\*15 в гене *PDLIM5* и p.Thr32477Asnfs\* в гене *TTN* у пациента с ДКМП способствовали высокой пенетрантности заболевания [81]. Сочетание двух гетерозиготных генотипов у одного индивида в генах ДКМП — нового варианта с предсказанной патогенной значимостью в гене *LAMA4* (p.Asp1309Asn) и известного патогенного варианта в гене *MYH7* (p.Glu924Lys) — приводило к тяжелой форме ДКМП, манифестирующей в раннем детском возрасте [82].

Зарегистрирована также сегрегация редкого варианта гена *SOS1* (p.Glu191Lys) вместе с патогенным вариантом в гене *TTN*, приводящим к укорочению кодируемого им белка, в родословной с ранним началом и тяжелым течением ДКМП, но не у членов семьи, унаследовавших только патологический вариант гена *TTN* [83]. Сегрегация с ДКМП и некоторых других патогенных вариантов гена *SOS1* описана авторами еще в нескольких семьях (в том числе в одном случае — с патогенным вариантом в гене *MYH7*). С учетом функциональной значимости выявленных патогенных вариантов в гене *SOS1* авторы процитированной работы заключили, что данные варианты в этом гене являются если не причинными, то усиливающими эффекты других известных мутаций, приводящих к ДКМП (т.е. выступают в роли генетических модификаторов).

На патологический фенотип при кардиомиопатиях также может влиять совокупность частых полиморфных вариантов [59, 93]. Так, при проведении GWAS для ГКМП, ДКМП и девяти параметров левого желудочка, полученных на основании магнитно-резонансной томографии сердца, выявлены соответственно 16, 13 и 23 ассоциированных локусов [93]. Кроме того, 8 из 16 локусов, ассоциированных с ГКМП, были ассоциированы также с ДКМП, и 12 локусов ДКМП — с ГКМП, но эти ассоциации были разнонаправленными при ГКМП и ДКМП (за исключением только локуса в гене *DCM4*, локализованного рядом с геном дилатационной кардиомиопатии *TTN*). Важным представляется также то, что эти маркеры были ассоциированы с морфологическими параметрами левого желудочка в популяционной выборке [93].

В другом исследовании GWAS для количественных показателей левого желудочка, полученных на основании магнитно-резонансной томографии сердца, также показано, что полигенные факторы, участвующие в контроле систолического объема левого желудочка, не только связаны с возникновением ДКМП в общей популяции, но и влияют на размер и функцию сердца у обладателей редких патогенных вариантов, ведущих к возникновению преждевременного стоп-кодона в гене

*TTN* (одна из самых частых из известных причин ДКМП) [59]. На основании полученных результатов авторы процитированного исследования сделали заключение об участии распространенных генетических вариантов в патогенезе ДКМП. В этой связи следует отметить, что в базе данных “DisGeNet” [94] приведена информация о нескольких сотнях генов, полиморфизм в которых может выступать в качестве факторов, повышающих риск развития ДКМП. Структурные особенности в этих генах также могут влиять на клинические признаки у пациентов, несущих патогенные варианты в генах ДКМП.

Полигенный контроль в детерминации патологических фенотипов при ДКМП подтверждается данными транскриптомного и протеомного анализов образцов тканей сердца [95, 96]. Так, были установлены различия по уровню экспрессии 590 генов в ткани сердца у пациентов с ДКМП в сочетании с желудочковой тахикардией по сравнению с образцами тканей непораженного сердца, но таких различий не наблюдали при сравнении образцов тканей сердца пациентов с этой же кардиомиопатией, но без желудочковой тахикардии [95]. В основе этих отличий могут быть как генетические варианты, обладающие регуляторным потенциалом, так и эпигенетические модификации, значимые для регуляции уровня экспрессии генов. Интересно, что в исследовании R. Lesurf с соавт. [64] при проведении полногеномного секвенирования у детей с кардиомиопатией помимо патогенных генетических вариантов, нарушающих структуру белков, в 5% случаев выявлялись варианты, приводящие к потере функции белков, значимых для функционирования сердца, а в 20% случаев они были локализованы в регионах промоторов и энхансеров генов кардиомиопатий, причем у 14% детей регистрировались несколько вариантов высокого риска.

На клиническую картину ДКМП могут влиять и эпигенетические факторы, что подтверждается рядом исследований [97–99]. Эпигенетические маркеры (метилование ДНК, микроРНК и др.) могут также обладать диагностической значимостью (в том числе — для выявления этиологических факторов ДКМП, уточнения стадии патологического процесса и т.д.) [100–104], а в некоторых случаях даже рассматриваются в качестве привлекательных терапевтических мишеней [105].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДКМП является широко распространенной патологией сердца, характеризующейся тяжелым течением и часто неблагоприятным прогнозом. ДКМП относится к генетически гетерогенным заболеваниям, к ее развитию могут приводить многочисленные варианты, локализованные в более 100 генах, однако патогенные варианты удается

выявить не у всех пациентов с данной кардиомиопатией. Наличие патогенных вариантов в генах ДКМП, с одной стороны, не всегда приводит к развитию заболевания, в ряде случаев патологический фенотип у носителей данных генетических вариантов развивается при изменении функционального состояния организма или воздействии неблагоприятных факторов, с другой стороны, даже при одном и том же патогенном варианте у их обладателей могут наблюдаться разные формы кардиомиопатий и/или регистрируются различия по клинической картине или тяжести течения болезни. Тяжесть течения ДКМП также может зависеть от генетических факторов: типа и локализации патогенных вариантов в гене, числа таких вариантов как в генах ДКМП, так и в других генах, а также от генетического фона (полигенных модификаторов).

Сложность выявления генетических факторов, лежащих в основе ДКМП, состоит в том, что к развитию данного патологического фенотипа могут приводить как отдельные патогенные варианты в генах ДКМП (моногенные формы, как правило, с доминантным типом наследования, но неполной пенетрантностью) и/или небольшое их число (олигогенный тип наследования), так и многочисленные полиморфные генетические варианты, а также эпигенетические механизмы, которые регулируют функциональную активность генов (модификаторы клинической картины заболевания).

Однако следует отметить, что уже на настоящем этапе доступны диагностические панели для молекулярно-генетического обследования пациентов с ДКМП и членов их семей, которые разработаны с учетом распространенности генетических вариантов и их популяционной специфичности [27, 47]. Согласно данным E. Jordan с соавт. [16], идентифицированные патогенные и вероятно патогенные варианты в 19 генах с высоким уровнем доказательности патогенетической значимости в отношении ДКМП (*BAG3*, *DES*, *FLNC*, *LMNA*, *MYH7*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A*, *TNNC1*, *TNNT2*, *TTN*, *DSP*, *ACTC1*, *ACTN2*, *JPH2*, *NEXN*, *TNNI3*, *TRPM1*, *VCL*) могут быть использованы для диагностических и предиктивных целей в семьях с ДКМП. Однако варианты в данных генах объясняют меньшее количество случаев заболевания, что указывает на необходимость накопления большего количества данных для лучшего понимания генетической основы ДКМП. Дальнейшее уточнение причинных генетических вариантов и генетических профилей, важных для манифестации ДКМП, установление корреляций между генотипом и патологическим фенотипом, выявление модифицирующих клиническую картину ДКМП факторов имеет значение для оптимизации работы как с пациентами, так и с членами их семей,

включая бессимптомных носителей патогенных генетических вариантов.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies // *Circulation*. 1996. V. 93. № 5. P. 841–842. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.841>
2. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.* 2016. V. 37. Iss. 23. P. 1850–1858. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv727>
3. Verdonschot J.A.J., Hazebroek M.R., Krapels I.P.C. et al. Implications of genetic testing in dilated cardiomyopathy // *Circ. Genom. Precis. Med.* 2020. V. 13. № 5. P. 476–487. <https://doi.org/10.1161/circgen.120.003031>
4. McKenna W.J., Judge D.P. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies // *Nat. Rev. Cardiol.* 2021. V. 18. № 1. P. 22–36. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0428-2>
5. Lannou S., Mansencal N., Couchoud C. et al. The public health burden of cardiomyopathies: Insights from a nationwide inpatient study // *J. Clin. Med.* 2020. V. 9. Iss. 4: 920. <https://doi.org/10.3390/jcm9040920>
6. McKenna W.J., Maron B.J., Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies // *Circ. Res.* 2017. V. 121. № 7. P. 722–730. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309711>
7. Чернявский А.М., Доронин Д.В., Фомичев А.В. и др. 10-летний опыт трансплантации сердца в Новосибирске // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018. Т. 20. № 1. С. 23–31.
8. Cannatà A., Fabris E., Merlo M. et al. Sex differences in the long-term prognosis of dilated cardiomyopathy // *Can. J. Cardiol.* 2020. V. 36. Iss. 1. P. 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.05.031>
9. Werner N., Nickenig G., Sinning J.M. Complex PCI procedures: challenges for the interventional cardiologist // *Clin. Res. Cardiol.* 2018. V. 107. Suppl. 2. P. 64–73. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1316-1>
10. Леонтьева И.В. Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии

- у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63. № 2. С. 7–15.  
<https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-7-15>
11. *Bondue A., Arbustini E., Bianco A. et al.* Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: Scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology // *Cardiovasc. Res.* 2018. V. 114. Iss. 10. P. 1287–1303.  
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvy122>
  12. *Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др.* Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему // *Рос. кардиологический журн.* 2019. Т. 24. № 4. С. 35–47.  
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-35-47>
  13. *De Bellis A., De Angelis G., Fabris E. et al.* Gender-related differences in heart failure: beyond the “one-size-fits-all” paradigm // *Heart Fail. Rev.* 2020. V. 25. № 2. P. 245–255.  
<https://doi.org/10.1007/s10741-019-09824-y>
  14. *Rosenbaum A.N., Agre K.E., Pereira N.L.* Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management // *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. V. 17. № 5. P. 286–297.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-019-0284-0>
  15. *Jordan E., Hershberger R.E.* Considering complexity in the genetic evaluation of dilated cardiomyopathy // *Heart.* 2021. V. 107. Iss. 2. P. 106–112.  
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316658>
  16. *Jordan E., Peterson L., Ai T. et al.* Evidence-based assessment of genes in dilated cardiomyopathy // *Circulation.* 2021. V. 144. № 1. P. 7–19.  
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.053033>
  17. *Sivasankaran S., Sharland G.K., Simpson J.M.* Dilated cardiomyopathy presenting during fetal life // *Cardiol. Young.* 2005. V. 15. Iss. 4. P. 409–416.  
<https://doi.org/10.1017/S1047951105000855>
  18. *Kuo K., Speranza R., Hackmon R.* Fetal dilated cardiomyopathy associated with variants of uncertain significance in *MYH7* and *DSG2* genes: A case report and review of the literature // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2020. V. 42. Iss. 9. P. 1147–1150.  
<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.11.002>
  19. *Cohen J.A., Almodovar M.C.* Dilated cardiomyopathy in children: moving beyond traditional pharmacologic therapy // *Curr. Opin. Cardiol.* 2020. V. 35. Iss. 1. P. 52–57.  
<https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000692>
  20. *Weng K.P., Lin C.C., Huang S.H., Hsieh K.S.* Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: A single medical center’s experience // *J. Chin. Med. Assoc.* 2005. V. 68. № 8. P. 368–372.  
[https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(09\)70177-7](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70177-7)
  21. *Halliday B.P., Gulati A., Ali A. et al.* Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* 2018. V. 20. Iss. 10. P. 1392–1400.  
<https://doi.org/10.1002/ehf2.1216>
  22. *Jammal Addin M.B., Young D., McCarrison S., Hunter L.* Dilated cardiomyopathy in a national paediatric population // *Eur. J. Pediatr.* 2019. V. 178. № 8. P. 1229–1235.  
<https://doi.org/10.1007/s00431-019-03404-w>
  23. *Huertas-Quiñones V.M., Mestra C.F., Peña-Trujillo V. et al.* Paediatric cardiomyopathies: echocardiographic diagnosis, clinical profile, and demographic characteristics: the experience of a tertiary referral centre for Latin American paediatric cardiology // *Cardiol. Young.* 2020. V. 30. Iss. 4. P. 462–467.  
<https://doi.org/10.1017/S1047951120000281>
  24. *Franaszczyk M., Chmielewski P., Truszkowska G. et al.* Titin truncating variants in dilated cardiomyopathy – prevalence and genotype-phenotype correlations // *PLoS One.* 2017. V. 12(1). e0169007.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169007>
  25. *Soares P., Rocha G., Pissarra S. et al.* Neonatal dilated cardiomyopathy // *Rev Port Cardiol.* 2017. V. 36. Iss. 3. P. 201–214.  
<https://doi.org/10.1016/j.repc.2016.10.007>
  26. *Михайлов В.С., Букаева А.А., Румянцева В.А. и др.* Молекулярно-генетический анализ гена *TTN* у детей с дилатационной кардиомиопатией // *Клин. и эксперим. хирургия. Журн. им. акад. Б.В. Петровского.* 2018. Т. 6. № 19. С. 70–76.
  27. *Заклязьминская Е.В., Букаева А.А., Шестак А.Г. и др.* Дилатационная кардиомиопатия: разнообразие генетических причин и стратегия ДНК-диагностики // *Клин. и эксперим. хирургия. Журн. им. акад. Б.В. Петровского.* 2019. Т. 7. № 3. С. 44–53.  
<https://doi.org/10.24411/2308-1198-2019-13005>
  28. *Hey T.M., Rasmussen T.B., Madsen T. et al.* Clinical and genetic investigations of 109 index patients with dilated cardiomyopathy and 445 of their relatives // *Circ. Heart Fail.* 2020. V. 13. № 10. e006701.  
<https://doi.org/10.1161/circheartfailure.119.006701>
  29. *Haas J., Frese K.S., Peil B. et al.* Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* 2015. V. 36. Iss. 18. P. 1123–1135.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu301>
  30. *Parrott A., Khoury P.R., Shikany A.R. et al.* Investigation of *de novo* variation in pediatric cardiomyopathy // *Am. J. Med. Genet. Part C. Semin. Med. Genet.* 2020. V. 184. Iss. 1. P. 116–123.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31764>
  31. *Asselbergs F.W., Sammani A., Elliott P. et al.* Differences between familial and sporadic dilated cardiomyopathy: ESC EORP Cardiomyopathy & Myocarditis registry // *ESC Heart Fail.* 2021. V. 8. Iss. 1. P. 95–105.  
<https://doi.org/10.1002/ehf2.13100>
  32. *Verdonschot J.A.J., Merken J.J., Brunner-La Rocca H.P. et al.* Value of speckle tracking-based deformation analysis in screening relatives of patients with asymptomatic dilated cardiomyopathy // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020. V. 13. Iss. 2. Pt. 2. P. 549–558.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.02.032>
  33. *Paldino A., De Angelis G., Dal Ferro M. et al.* High prevalence of subtle systolic and diastolic dysfunction in genotype-positive phenotype-negative relatives of

- dilated cardiomyopathy patients // *Int. J. Cardiol.* 2021. V. 324. P. 108–114.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.036>
34. Marume K., Noguchi T., Tateishi E. et al. Prognosis and clinical characteristics of dilated cardiomyopathy with family history via pedigree analysis // *Circ. J.* 2020. V. 84. Iss. 8. P. 1284–1293.  
<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-1176>
  35. Fang H.J., Liu B.P. Prevalence of *TTN* mutations in patients with dilated cardiomyopathy: A meta-analysis // *Herz.* 2020. V. 45. Suppl. 1. P. 29–36.  
<https://doi.org/10.1007/s00059-019-4825-4>
  36. Сивицкая Л.Н., Вайханская Т.Г., Даниленко Н.Г. и др. Мутации в гене *LMNA*, приводящие к конформационным изменениям ламин А/С и развитию дилатационной кардиомиопатии // *Мол. и прикл. генетика.* 2017. Т. 23. С. 67–74.
  37. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Левданский О.Д. и др. Дилатационная кардиомиопатия: генетические предикторы в оценке риска внезапной смерти // *Кардиология в Беларуси.* 2019. Т. 11. № 4. С. 590–602.
  38. Курушко Т.В., Вайханская Т.Г., Булгак А.Г. и др. Ламин А/С ассоциированная дилатационная кардиомиопатия: варибельность клинических проявлений // *Кардиология в Беларуси.* 2018. Т. 10. № 6. С. 892–903.
  39. Online Mendelian Inheritance in Man [Electronic resource]. <https://omim.org/>. Accessed 01.2021.
  40. Povysil G., Chazara O., Carss K.J. et al. Assessing the role of rare genetic variation in patients with heart failure // *JAMA Cardiol.* 2021. V. 6. № 4. e206500.  
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.6500>
  41. Schultheiss H.P., Fairweather D., Caforio A.L.P. et al. Dilated cardiomyopathy // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019. V. 5(1): 32.  
<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0084-1>
  42. Hunter L., Ferguson R., McDevitt H. Vitamin D deficiency cardiomyopathy in Scotland: A retrospective review of the last decade // *Arch. Dis. Child.* 2020. V. 105. Iss. 9. P. 853–856.  
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317794>
  43. Marstrand P., Picard K., Lakdawala N.K. Second Hits in Dilated Cardiomyopathy // *Curr. Cardiol. Rep.* 2020. V. 22(2): 8.  
<https://doi.org/10.1007/s11886-020-1260-3>
  44. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А., Мирзарахимова С.Т., Марданов Б.У. Послеродовая (перипартальная) кардиомиопатия: некоторые особенности клинической картины и течения заболевания // *Кардиология.* 2012. Т. 52. № 6. С. 35–39.
  45. Robertson J., Lindgren M., Schaufelberger M. et al. Body mass index in young women and risk of cardiomyopathy: A long-term follow-up study in Sweden // *Circulation.* 2020. V. 141. № 7. P. 520–529.  
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.044056>
  46. Peters S., Johnson R., Birch S. et al. Familial dilated cardiomyopathy // *Heart Lung Circ.* 2020. V. 29. Iss. 4. P. 566–574.  
<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.11.018>
  47. The portal for rare diseases and orphan drugs [Electronic resource]. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>. Accessed 01.2021.
  48. MalaCards: The human disease database [Electronic resource]. <https://www.malacards.org/>. Accessed 04.2021.
  49. ClinVar [Electronic resource]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>. Accessed 04.2021.
  50. Clinical Genome Resource: ClinGen [Electronic resource]. <https://clinicalgenome.org/>. Accessed 04.2021.
  51. UniProt [Electronic resource]. URL: <https://www.uniprot.org/>. Accessed 04.2021.
  52. Protein Atlas [Electronic resource]. <https://www.proteinatlas.org/>. Accessed 01.2021.
  53. Villard E., Perret C., Gary F. et al. A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* 2011. V. 32. Iss. 9. P. 1065–1076.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr105>
  54. Meder B., Rühle F., Weis T. et al. A genome-wide association study identifies 6p21 as novel risk locus for dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* 2014. V. 35. Iss. 16. P. 1069–1077.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh251>
  55. Esslinger U., Garnier S., Korniat A. et al. Exome-wide association study reveals novel susceptibility genes to sporadic dilated cardiomyopathy // *PLoS One.* 2017. V. 12(3). e0172995.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172995>
  56. Vasan R.S., Glazer N.L., Felix J.F. et al. Genetic variants associated with cardiac structure and function: A meta-analysis and replication of genome-wide association data // *JAMA.* 2009. V. 302. № 2. P. 168–178.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2009.978-a>
  57. Wild P.S., Felix J.F., Schillert A. et al. Large-scale genome-wide analysis identifies genetic variants associated with cardiac structure and function // *J. Clin. Invest.* 2017. V. 127. № 5. P. 1798–1812.  
<https://doi.org/10.1172/JCI84840>
  58. Aug N., Vargas J.D., Yang C. et al. Genome-wide analysis of left ventricular image-derived phenotypes identifies fourteen loci associated with cardiac morphogenesis and heart failure development // *Circulation.* 2019. V. 140. № 16. P. 1318–1330.  
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.041161>
  59. Pirruccello J.P., Bick A., Wang M. et al. Analysis of cardiac magnetic resonance imaging in 36,000 individuals yields genetic insights into dilated cardiomyopathy // *Nat. Commun.* 2020. V. 11(1): 2254.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-15823-7>
  60. Alila-Fersi O., Tabebi M., Maalej M. et al. First description of a novel mitochondrial mutation in the *MT-TI* gene associated with multiple mitochondrial DNA deletion and depletion in family with severe dilated mitochondrial cardiomyopathy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. V. 497. Iss. 4. P. 1049–1054.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.173>

61. Govindaraj P., Rani B., Sundaravadivel P. et al. Mitochondrial genome variations in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Mitochondrion*. 2019. V. 48. P. 51–59.  
<https://doi.org/10.1016/j.mito.2019.03.003>
62. Peña-Peña M.L., Ochoa J.P., Barriales-Villa R. et al. Prognostic implications of pathogenic truncating variants in the *TTN* gene // *Int. J. Cardiol.* 2020. V. 316. P. 180–183.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.086>
63. Zhang X.L., Xie J., Lan R.F. et al. Genetic basis and genotype-phenotype correlations in Han Chinese patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Sci. Rep.* 2020. V. 10(1): 2226.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-58984-7>
64. Lesurf R., Said A., Akinrinade O. et al. Whole genome sequencing delineates regulatory and novel genic variants in childhood cardiomyopathy // medRxiv. The preprint server for Health Sciences. 2020.  
<https://www.medrxiv.org/>.  
<https://doi.org/10.1101/2020.10.12.20211474>
65. Mazzarotto F., Tayal U., Buchan R.J. et al. Reevaluating the genetic contribution of monogenic dilated cardiomyopathy // *Circulation*. 2020. V. 141. № 5. P. 387–398.  
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.037661>
66. Herkert J.C., Abbott K.M., Birnie E. et al. Toward an effective exome-based genetic testing strategy in pediatric dilated cardiomyopathy // *Genet. Med.* 2018. V. 20. № 11. P. 1374–1386.  
<https://doi.org/10.1038/gim.2018.9>
67. Patterson J., Coats C., McGowan R. Familial dilated cardiomyopathy associated with pathogenic *TBX5* variants: Expanding the cardiac phenotype associated with Holt-Oram syndrome // *Am. J. Med. Genet. A.* 2020. V. 182. Iss. 7. P. 1725–1734.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61635>
68. Rethanavelu K., Fung J.L.F., Chau J.F.T. et al. Phenotypic and mutational spectrum of 21 Chinese patients with Alström syndrome // *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2020. V. 182. Iss. 2. P. 279–288.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61412>
69. Hawley M.H., Almontashiri N., Biesecker L.G. et al. An assessment of the role of vinculin loss of function variants in inherited cardiomyopathy // *Hum. Mutat.* 2020. V. 41. Iss. 9. P. 1577–1587.  
<https://doi.org/10.1002/humu.24061>
70. Rajapreyar I., Sinkey R., Pamboukian S.V., Tita A. Did a shared thioredoxin-reductase gene mutation lead to maternal peripartum cardiomyopathy and fatal dilated cardiomyopathy in her son? A case report // *Case Rep. Womens Health*. 2020. V. 26. e00196.  
<https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00196>
71. Sun Q., Guo J., Hao C. et al. Whole-exome sequencing reveals two de novo variants in the *RBM20* gene in two Chinese patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy // *Pediatr. Investig.* 2020. V. 4. Iss. 1. P. 11–16.  
<https://doi.org/10.1002/ped4.12183>
72. Букаева А.А., Заключьминская Е.В., Домбровская А.В. и др. Вклад мутаций в гене *TNNT2* в спектр генетических причин ДКМП у российских больных // *Мед. генетика*. 2020. Т. 19. № 5(214). С. 14–15.  
<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.05.14-15>
73. Xiao F., Wei Q., Wu B. et al. Clinical exome sequencing revealed that *FLNC* variants contribute to the early diagnosis of cardiomyopathies in infant patients // *Transl. Pediatr.* 2020. V. 9. № 1. P. 21–33.  
<https://doi.org/10.21037/tp.2019.12.02>
74. Anderson J.L., Christensen G.B., Escobar H. et al. Discovery of *TITIN* gene truncating variant mutations and 5-year outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* 2020. V. 137. P. 97–102.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.026>
75. Dorsch L.M., Kuster D.W.D., Jongbloed J.D.H. et al. The effect of tropomyosin variants on cardiomyocyte function and structure that underlie different clinical cardiomyopathy phenotypes // *Int. J. Cardiol.* 2021. V. 323. P. 251–258.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.101>
76. Qin X., Li P., Qu H.Q. et al. *FLNC* and *MYLK2* gene mutations in a Chinese family with different phenotypes of cardiomyopathy // *Int. Heart J.* 2021. V. 62. Iss. 1. P. 127–134.  
<https://doi.org/10.1536/ihj.20-351>
77. Ganapathi M., Argyriou L., Martínez-Azorín F. et al. Bi-allelic missense disease-causing variants in *RPL3L* associate neonatal dilated cardiomyopathy with muscle-specific ribosome biogenesis // *Hum. Genet.* 2020. V. 139. № 11. P. 1443–1454.  
<https://doi.org/10.1007/s00439-020-02188-6>
78. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г. и др. Дилатация камер сердца, вызванная мутацией гена ламина (*LMNA*) // *Кардиология*. 2016. Т. 56. № 5. С. 85–96.  
<https://doi.org/10.18565/cardio.2016.5.85-96>
79. Landim-Vieira M., Johnston J.R., Ji W. et al. Familial dilated cardiomyopathy associated with a novel combination of compound heterozygous *TNNC1* variants // *Front. Physiol.* 2020. V. 10: 1612.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01612>
80. Augusto J.B., Eiros R., Nakou E. et al. Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: A comprehensive genotype-imaging phenotype study // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging*. 2020. V. 21. Iss. 3. P. 326–336.  
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jez188>
81. Verdonschot J.A.J., Robinson E.L., James K.N. et al. Mutations in *PDLIM5* are rare in dilated cardiomyopathy but are emerging as potential disease modifiers // *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2020. V. 8. Iss. 2. e1049.  
<https://doi.org/10.1002/mgg3.1049>
82. Abdallah A.M., Carlus S.J., Al-Mazroea A.H. et al. Digenic inheritance of *LAMA4* and *MYH7* mutations in patient with infantile dilated cardiomyopathy // *Medicina (Kaunas)*. 2019. V. 55. Iss. 1: 17.  
<https://doi.org/10.3390/medicina55010017>

83. Cowan J.R., Salyer L., Wright N.T. et al. *SOS1* gain-of-function variants in dilated cardiomyopathy // *Circ. Genom. Precis Med.* 2020. V. 13. № 4. e002892. <https://doi.org/10.1161/circgen.119.002892>
84. van den Hoogenhof M.M.G., Beqqali A., Amin A.S. et al. *RBM20* mutations induce an arrhythmogenic dilated cardiomyopathy related to disturbed calcium handling // *Circulation.* 2018. V. 138. № 13. P. 1330–1342. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.031947>
85. Levitas A., Muhammad E., Zhang Y. et al. A novel recessive mutation in *SPEG* causes early onset dilated cardiomyopathy // *PLoS Genet.* 2020. V. 16(9). e1009000. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009000>
86. Robinson H.K., Zaklyzminskaya E., Povolotskaya I. et al. Biallelic variants in *PPP1R13L* cause paediatric dilated cardiomyopathy // *Clin. Genet.* 2020. V. 98. Iss. 4. P. 331–340. <https://doi.org/10.1111/cge.13812>
87. Almomani R., Herkert J.C., Posafalvi A. et al. Homozygous damaging *SOD2* variant causes lethal neonatal dilated cardiomyopathy // *J. Med. Genet.* 2020. V. 57. № 1. P. 23–30. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106330>
88. Blagova O., Alieva I., Kogan E. 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. V. 11: 579450. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.579450>
89. Di R.M., Yang C.X., Zhao C.M. et al. Identification and functional characterization of *KLF5* as a novel disease gene responsible for familial dilated cardiomyopathy // *Eur. J. Med. Genet.* 2020. V. 63. Iss. 4: 103827. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103827>
90. Purevjav E., Arimura T., Augustin S. et al. Molecular basis for clinical heterogeneity in inherited cardiomyopathies due to myopalladin mutations // *Hum. Mol. Genet.* 2012. V. 21. Iss. 9. P. 2039–2053. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds022>
91. Mazzarotto F., Hawley M.H., Beltrami M. et al. Systematic large-scale assessment of the genetic architecture of left ventricular noncompaction reveals diverse etiologies // *Genet. Med.* 2021. V. 23. № 5. P. 856–864. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01049-x>
92. Vissing C.R., Rasmussen T.B., Dybro A.M. et al. Dilated cardiomyopathy caused by truncating titin variants: long-term outcomes, arrhythmias, response to treatment and sex differences // *J. Med. Genet.* 2021. V. 58. Iss. 12. P. 832–841. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107178>
93. Tadros R., Francis C., Xu X. et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect // *Nat. Genet.* 2021. V. 53. № 2. P. 128–134. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00762-2>
94. DisGeNET – a database of gene-disease associations [Electronic resource]. <https://www.disgenet.org/>. Accessed 01.2020.
95. Haywood M.E., Cocciolo A., Porter K.F. et al. Transcriptome signature of ventricular arrhythmia in dilated cardiomyopathy reveals increased fibrosis and activated TP53 // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2020. V. 139. P. 124–134. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.12.010>
96. Li M., Parker B.L., Pearson E. et al. Core functional nodes and sex-specific pathways in human ischaemic and dilated cardiomyopathy // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. № 1: 2843. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16584-z>
97. Yu J., Zeng C., Wang Y. Epigenetics in dilated cardiomyopathy // *Curr. Opin. Cardiol.* 2019. V. 34. Iss. 3. P. 260–269. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000616>
98. Calderon-Dominguez M., Belmonte T., Quezada-Feijoo M. et al. Emerging role of microRNAs in dilated cardiomyopathy: evidence regarding etiology // *Transl. Res.* 2020. V. 215. P. 86–101. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.08.007>
99. Mansueto G., Benincasa G., Della Mura N. et al. Epigenetic-sensitive liquid biomarkers and personalised therapy in advanced heart failure: A focus on cell-free DNA and microRNAs // *J. Clin. Pathol.* 2020. V. 73. № 9. P. 535–543. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206404>
100. Haas J., Frese K.S., Park Y.J. et al. Alterations in cardiac DNA methylation in human dilated cardiomyopathy // *EMBO Mol. Med.* 2013. V. 5. № 3. P. 413–429. <https://doi.org/10.1002/emmm.201201553>
101. Koczor C.A., Torres R.A., Fields E.J. et al. Thymidine kinase and mtDNA depletion in human cardiomyopathy: Epigenetic and translational evidence for energy starvation // *Physiol. Genomics.* 2013. V. 45. Iss. 14. P. 590–596. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00014.2013>
102. Glezeva N., Moran B., Collier P. et al. Targeted DNA methylation profiling of human cardiac tissue reveals novel epigenetic traits and gene deregulation across different heart failure patient subtypes // *Circ. Heart Fail.* 2019. V. 12. № 3. e005765. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.118.005765>
103. Belmonte T., Mangas A., Calderon-Dominguez M. et al. Peripheral microRNA panels to guide the diagnosis of familial cardiomyopathy // *Transl. Res.* 2020. V. 218. P. 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.01.003>
104. Aleshcheva G., Pietsch H., Escher F., Schultheiss H.P. MicroRNA profiling as a novel diagnostic tool for identification of patients with inflammatory and/or virally induced cardiomyopathies // *ESC Heart Fail.* 2021. V. 8. Iss. 1. P. 408–422. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13090>
105. LaRocca T.J., Seeger T., Prado M. et al. Pharmacological silencing of microRNA-152 prevents pressure overload-induced heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2020. V. 13. № 3. e006298. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.119.006298>



## Genetic Landscape of Dilated Cardiomyopathy

A. N. Kucher<sup>a</sup>, A. A. Sleptcov<sup>a</sup>, and M. S. Nazarenko<sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup>*Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center  
of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia*

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

Dilated cardiomyopathy (DCM) is one of the most common and clinically heterogeneous form of cardiomyopathy, that is characterized by a high risk of unfavorable course and outcome. A complex etiology has been established for DCM. Genetic factors contribute to both familial and sporadic cases of DCM. The review summarizes information on the role of genetic factors for clinical variability of DCM. Much of the data accumulated to date indicate a high genetic heterogeneity of DCM. There are numerous rare pathogenic variants in more than 100 genes that lead to the disease. The type, number and localization of these genetic variants can affect the clinical course of DCM. Furthermore, there are common genetic variants that are localized in various loci, including genomic regulatory regions and genes of “monogenic forms” of DCM, acting as factors modifying the pathological phenotype.

**Keywords:** dilated cardiomyopathy, genetic heterogeneity, pathogenic genetic variants, clinical polymorphism.