

Е.В. Пеняева



Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

Генетические аспекты аномалии Эбштейна и связанных с ней заболеваний сердца

Аномалия Эбштейна — врожденный порок сердца, для которого характерно наличие атриализованной части в правом желудочке, сформированной в результате смещения створок трехстворчатого клапана в правый желудочек и частичного сращения их с подлежащим миокардом. Атриализованная часть в правом желудочке занимает пространство между фиброзным кольцом правого предсердно-желудочкового отверстия и функциональным кольцом трехстворчатого клапана, представляющим собой зону смыкания свободных (не сращенных с подлежащим миокардом) краев его створок. Аномалия Эбштейна очень редко бывает изолированной, может сочетаться с рядом болезней сердца и являться интегральной частью наследственных синдромов. В настоящее время возрастает роль генетических исследований в изучении этиологии заболеваний человека и понимании связи разных заболеваний друг с другом. В обзоре представлены данные литературы о сочетании аномалии Эбштейна с другими заболеваниями сердца (врожденными пороками сердца, синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта, кардиомиопатиями, включая некомпактный миокард левого желудочка), в том числе в рамках наследственных синдромов, таких как синдромы Noonan, делеции 8p, делеции 18q, делеции 1p36, Пьера Робена. Освещаются генетические факторы (генные и хромосомные мутации), лежащие в основе аномалии Эбштейна и сочетающихся с ней заболеваний сердца. Анализ литературы позволяет заключить, что в основе сочетания аномалии Эбштейна с другими заболеваниями сердца лежит их генетическая связь.

Ключевые слова: аномалия Эбштейна, генные мутации, хромосомные мутации, генетическая связь

Для цитирования: Пеняева Е.В. Генетические аспекты аномалии Эбштейна и связанных с ней заболеваний сердца. *Вестник РАМН.* 2021;76(1):67–74. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1228>

67

Введение

Аномалия Эбштейна (АЭ) — врожденный порок сердца, при котором за счет смещения в правый желудочек и частичного сращения створок трехстворчатого клапана с подлежащим миокардом формируется атриализованная часть правого желудочка, занимающая пространство от фиброзного кольца правого предсердно-желудочкового отверстия до функционального кольца трехстворчатого клапана, представляющего собой зону смыкания свободных (не сращенных с подлежащим миокардом) краев

его створок. Ввиду недостаточности аномально сформированного трехстворчатого клапана атриализованная часть правого желудочка беспрепятственно сообщается с правым предсердием. Для АЭ характерна дилатация правых отделов сердца. Тяжесть клинического течения АЭ зависит от выраженности анатомических изменений в сердце. Основным методом лечения АЭ — хирургический, кардиохирургические методики продолжают совершенствоваться. АЭ крайне редко бывает изолированной, она может сочетаться с рядом болезней сердца [1–14] и являться интегральной частью наследственных синдромов

E.V. Penyaeva

A.N. Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery,
Moscow, Russian Federation

Genetic Aspects of Ebstein Anomaly and Related Heart Diseases

Ebstein anomaly is a congenital heart disease, which is characterized by the presence of atrialized portion of the right ventricle, formed as a result of displacement of the tricuspid valve leaflets into the right ventricle and their partial adherence to the underlying myocardium. Atrialized portion in the right ventricle occupies the space between the fibrous annulus of the right atrioventricular orifice and the functional annulus of tricuspid valve, which represents a zone of closure of free (non-adherent to the underlying myocardium) edges of its leaflets. Ebstein anomaly is very rarely isolated, and can be combined with a number of heart diseases and be an integral part of hereditary syndromes. Currently, the role of genetic research in the investigation of the etiology of human diseases as well as understanding of the relationship between different diseases is increasing. The review presents literature data on the combination of Ebstein anomaly with other heart diseases (congenital heart diseases, Wolf–Parkinson–White syndrome, cardiomyopathies, including left ventricular noncompaction), inter alia, within the scope of hereditary syndromes (Noonan syndrome, 8p deletion syndrome, 18q deletion syndrome, 1p36 deletion syndrome, Pierre Robin syndrome). Genetic factors (gene and chromosomal mutations) lying at the core of Ebstein anomaly, as well as heart diseases combined with it, are highlighted. The analysis of published data suggests that the combination of Ebstein anomaly with other heart diseases is based on their genetic linkage.

Keywords: Ebstein anomaly, Gene Mutations, Chromosomal Mutations, Genetic Linkage

For citation: Penyaeva E.V. Genetic Aspects of Ebstein Anomaly and Related Heart Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(1):67–74. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1228>

[2, 10–14]. Впервые АЭ была описана в 1866 г. прусским патологоанатомом Вильгельмом Эбштейном (Wilhelm Ebstein) [1]. История изучения АЭ отражает эволюцию знаний в вопросах анатомии, клинической картины, лечения этого врожденного порока сердца, однако генетическим аспектам АЭ и сочетающейся с ней патологии сердца уделено недостаточно внимания. В последние десятилетия появляются данные исследований о выявлении ранее неизвестных генетических мутаций [4, 5, 8, 9], обнаруженных при АЭ и сочетающихся с ней заболеваниях сердца, однако данные всех имеющихся исследований по генетике АЭ полностью не систематизированы, в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man [15] по АЭ содержится информация лишь о некоторых хромосомных мутациях, вызывающих АЭ, а о генных мутациях вовсе отсутствует. Вместе с тем генетические исследования играют все большую роль в изучении этиологии болезней человека, понимании связи болезней друг с другом и разработке методов их диагностики и лечения на молекулярно-генетическом уровне. Цель данного обзора — анализ данных литературы о генетических факторах, лежащих в основе АЭ и сочетающихся с ней заболеваний сердца.

Для подготовки обзора были проанализированы данные опубликованных до апреля 2020 г. релевантных статей, найденные в следующих базах данных: Национальный цифровой ресурс «Руконт», eLIBRARY, Google Scholar, Pub Med, Scopus, Web of Science. При поисковых запросах использованы ключевые слова и их комбинации. Для русскоязычных публикаций в первой позиции: «аномалия Эбштейна», «врожденные пороки сердца», «кардиомиопатия(и)», «некомпактный миокард левого желудочка», «синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта»; во второй позиции: «генетика», «генетические аспекты», «мутация(и)», «генетический полиморфизм(ы)». Для англоязычных публикаций в первой позиции: «Ebstein anomaly», «Congenital Heart Disease(es)», «Cardiomyopathy(ies)», «Left Ventricular Non-compaction», «Wolf–Parkinson–White syndrome»; во второй позиции: «genetics», «genetic aspects», «mutation(s)», «genetic polymorphism(s)». Также использован материал двух монографий (по молекулярной биологии и клинической генетике).

Аномалия Эбштейна и другие заболевания сердца

АЭ может сочетаться с рядом врожденных пороков сердца. Наиболее частое сочетание отмечается либо с открытым овальным окном, либо с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) [1–4]. Реже АЭ сочетается с другими врожденными пороками сердца: атрезией легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой (МЖП), с дефектом МЖП (ДМЖП), открытым артериальным протоком (ОАП), дисплазией и пролапсом митрального клапана, двустворчатым аортальным клапаном, дисплазией клапана и гипоплазией ствола легочной артерии, полной или частичной формой открытого атриовентрикулярного канала (ОАВК), персистенцией левосторонней верхней полой вены, тотальным или частичным аномальным дренажем легочных вен, общим артериальным стволом (ОАС), транспозицией магистральных артерий (ТМА) [1, 2, 4, 5]. Левосторонняя АЭ может наблюдаться при корригированной ТМА [2, 4]. В рамках наследственных синдромов АЭ сочетается с ДМЖП и ОАП [13], стенозом и атрезией легочной артерии, [10–12], стенозом правого атриовентрикулярного

и полулунных клапанов [4, 14]. АЭ может сочетаться не только с врожденными пороками сердца. У 34% больных АЭ имеет место синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ) [3]. АЭ может сочетаться и с кардиомиопатиями (КМП). В трех случаях при АЭ обнаружена гипертрофическая КМП (ГКМП) [4, 6, 14], в одном — дилатационная КМП (ДКМП) [7]. При АЭ некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) составляет 17,9% от всей врожденной патологии левого сердца [1]. АЭ может протекать с атриовентрикулярной блокадой 1-й степени, блокадой правой ножки пучка Гиса [8].

Гемодинамические нарушения при АЭ определяются степенью смещения створок и недостаточностью трехстворчатого клапана. При невыраженном смещении створок и умеренной недостаточности трехстворчатого клапана нарушения кровообращения минимальны, симптоматика может отсутствовать в течение долгих лет [1]. Если смещение створок и недостаточность трехстворчатого клапана значительны, развивается дилатация правого предсердия и правого желудочка, возможно появление аритмий. При сочетании АЭ с открытым овальным окном или вторичным ДМПП возникают шунтирование крови справа налево и симптоматика артериальной гипоксемии [1]. Артериальная гипоксемия усугубляется, если АЭ сопутствует стенозу легочной артерии, создающий обструкцию выводу крови из правого желудочка, что приводит к росту давления в желудочке [10]. Описанные гемодинамические нарушения выражены еще сильнее при отсутствии сообщения между правым желудочком и легочной артерией в том случае, если АЭ сочетается с ее атрезией [10]. Для выживания больного необходимо наличие открытого овального окна либо ДМПП или ОАП.

Тяжелые гемодинамические нарушения развиваются при сочетании АЭ с ТМА, для которой характерна желудочково-артериальная дискордантность. В этом случае правый желудочек, функция которого при АЭ может сильно нарушаться, обеспечивает приток венозной крови в малый круг кровообращения. Выживание пациента возможно при наличии открытого овального окна или вторичного ДМПП, либо ОАП, либо ДМЖП. При этом приток венозной крови в легкие осуществляется через ОАП, а артериальная кровь притекает в большой круг кровообращения через открытое овальное окно либо вторичный ДМПП или ДМЖП [5].

В случае сочетания АЭ с ГКМП нарушения гемодинамики зависят от наличия и выраженности обструкции выхода из левого желудочка. Для сохранения достаточного системного выброса давление в левом желудочке повышается [14], впоследствии это приводит к декомпенсации левожелудочкового миокарда. Развитие нарушения кровообращения при сочетании АЭ с НМЛЖ и бивентрикулярным некомпактным миокардом во многом зависит от сохранности функции миокарда [4]. При сочетании АЭ и синдрома ВПУ гемодинамические нарушения могут усугубляться в связи с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией [3].

Генетические факторы, лежащие в основе аномалии Эбштейна и сочетающихся с ней заболеваний сердца

К настоящему времени найдены генные [4, 8, 9] и хромосомные [5, 10, 12–14] мутации, ведущие к возникновению АЭ и сочетающихся с ней заболеваний сердца.

Мутации генов

У больных АЭ идентифицированы гетерозиготные миссенс-мутации гена *NKX2.5* с аутомно-доминантным путем передачи и варьирующей экспрессивностью: Asn188Lys [8], Ala42Pro [9]; причем у носителей первой мутации АЭ сочеталась с ДМПП, атриовентрикулярной блокадой 1-й степени, блокадой правой ножки пучка Гиса [8], у носителя 2-й мутации — с синдромом ВПУ, дисплазией митрального клапана [9]. Гетерозиготные мутации гена транскрипционного фактора *NKX2.5*, передающиеся аутомно-доминантным путем, найдены не только при АЭ, но и в семьях с ДМПП, ДМЖП, другими врожденными пороками трехстворчатого клапана, отхождением магистральных сосудов от правого желудочка, тетрадой Фалло (ТФ), семейной КМП, преимущественно сопровождающихся атриовентрикулярной блокадой 1–2-й степеней, идиопатической атриовентрикулярной блокадой 2–3-й степеней [8, 9], при некомпактном миокарде желудочков, синкопальных состояниях, внезапной сердечной смерти [16]. Авторы не уточняют особенности семейной КМП и пороков трехстворчатого клапана [8].

Белок *NKX2.5* — член эволюционно-консервативного семейства транскрипционных факторов НК, действует как ДНК-связывающий активатор транскрипции [17]. *NKX2.5* регулирует экспрессию генов ряда факторов, необходимых для развития сердца: желудочковой изоформы кальцийсвязывающего саркомерного белка миозина легких цепей-2 *MLC2v*, предсердной (ANP) и мозговой (BNP) форм натрийуретического пептида, а также транскрипционных факторов: *eHAND/HAND1*, экспрессирующегося в левожелудочковом миокарде и регулирующего дифференцировку кардиоцитов и клеток трофобласта, ангиогенез желточного мешка; *MEF2-C*, необходимого для дифференцировки кардиоцитов; *N-tux* и *Msx2*, которые регулируют пролиферацию, апоптоз, дифференцировку клеток [18]. У гомозиготных, нокаутных по гену *NKX2.5* мышинных эмбрионов формировалась сокращающаяся прямая сердечная трубка, но эндокардиальные подушечки и трабекулярный слой миокарда не были сформированы. Мыши умирали на стадии развития E 9–11,5 в результате нарушения процесса образования петли сердечной трубки, являющегося началом формирования сердечных камер, нарушения ангиогенеза и гемопоэза в желточном мешке, задержки роста и развития организма [18]. В биохимических исследованиях показано, что обнаруженная у больных АЭ гетерозиготная миссенс-мутация гена *NKX2.5* Asn188Lys приводит к снижению его ДНК-связывающей способности, также показано, что измененный в результате этой мутации ген *NKX2.5* доминантно ингибирует ген *NKX2.5* дикого типа [19].

При АЭ также обнаружены гетерозиготные мутации гена *MYH7* с аутомно-доминантным путем передачи и варьирующей экспрессивностью — три миссенс-мутации (Tyr283Asp, Asn1918Lys, Glu1573Lys). У одного пробанда с мутацией Tyr283Asp АЭ сочеталась с вторичным ДМПП и НМЛЖ, у другого — с НМЛЖ и гипоплазией легочной артерии. У пробанда с мутацией Asn1918Lys АЭ сочеталась с НМЛЖ. У пробанда с мутацией Glu1573Lys имело место сочетание АЭ с ДМЖП и гипертрабекулярностью миокарда верхушки левого желудочка [4]. У родственников пробандов с АЭ и мутациями гена *MYH7* часто встречался НМЛЖ, в одном случае присутствовала неуточненная форма КМП; встречались врожденные пороки сердца: АЭ, ДМЖП, двустворчатый аортальный клапан, коарктация аорты [4]. В четырех спорадических случаях АЭ также обнаружены гетерозиготные му-

тации гена *MYH7*: три миссенс-мутации (Tyr350Asp, Leu390Pro, Lys1459Asn), одна делеция (1220delGlu). Мутация Tyr350Asp возникла de novo, у носителя этой мутации АЭ сочеталась с бивентрикулярным некомпактным миокардом. Члены семей других пробандов не проходили клинического и генетического обследования. У носителей мутаций Leu390Pro и 1220delGlu АЭ сочеталась с НМЛЖ. У носителя мутации Lys1459Asn сопутствующая АЭ патология сердца не выявлена [4].

Ген *MYH7* кодирует сердечный β-миозин тяжелых цепей. Две тяжелые цепи наряду с двумя легкими и двумя регуляторными являются субъединицами молекулы миозина — мышечного сократительного белка, образующего толстые филаменты саркомера [20]. Также с мутациями *MYH7* связано развитие ГКМП, ДКМП, рестриктивной КМП [21].

Делеция гена *BMPRIA* в кардиомиоцитах зоны атриовентрикулярного канала у трансгенных мышей приводила к формированию анатомической картины АЭ с нарушением целостности фиброзного кольца трехстворчатого клапана, пропускающего правосторонние дополнительные предсердно-желудочковые миокардиальные соединения, по которым происходила передача импульса для предвозбуждения миокарда правого желудочка [22], составляя суть синдрома ВПУ. Делеция гена *BMPRIA* описана у 17-летнего пациента с врожденным пороком сердца ОАВК и экстракардиальными признаками синдромального поражения (низкий рост, задержка полового созревания, дисморфизм лица) [23]. Ген *BMPRIA* кодирует фермент серин-треониновую киназу, являющуюся рецептором 1-го А типа к костным морфогенетическим белкам BMP (Bone Morphogenetic Protein) — сигнальным молекулам семейства трансформирующего фактора роста-бета TGF-β (Transforming Growth Factor beta). Рецепторы 1-го и 2-го типов к BMP составляют трансмембранный рецепторный комплекс, связывание с которым необходимо белкам семейства BMP для последующей передачи внутриклеточного сигнала [24], в результате которой осуществляется регуляция процессов клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, хемотаксиса, ангиогенеза, продукции межклеточного матрикса во время эмбрионального и постнатального развития [24]. Связывание молекулы экстрацеллюлярного стимулятора, выступающего в роли лиганда, с трансмембранным BMP-рецепторным комплексом инициирует передачу внутриклеточного сигнала по двум путям: «каноническому» с вовлечением белков SMAD (Similar to Mothers against Decapentaplegic), преобразующих внутриклеточные сигналы и регулирующих транскрипцию, и «неканоническому» — через сигнальный путь митоген-активируемых протеинкиназ MAPK (Mitogen-activated Protein Kinase). Путь передачи BMP-сигнала зависит от способа связывания лиганда с рецепторами: связывание с уже существующим трансмембранным рецепторным комплексом индуцирует передачу внутриклеточного сигнала через «канонический» BMP–SMAD-путь; связывание лиганда с рецептором 1-го типа с последующим вовлечением рецептора 2-го типа приводит к активации «неканонического» MAPK-опосредованного пути [25]. В каскад MAPK вовлечены ферменты протеинкиназы, осуществляющие фосфорилирование в ответ на действие экстрацеллюлярных стимулирующих факторов. Нарушение пути MAPK лежит в основе синдрома Noonan [26]. Патология сердца при этом синдроме включает ГКМП и врожденные пороки сердца, среди которых встречается АЭ, изолированная и сочетающаяся со стенозом легочной

артерии. Также встречаются другие врожденные пороки сердца: септальные дефекты, ОАП, коарктация, кинкинг, клапанный и подклапанный стеноз аорты, подаортальная мембрана, атрезия легочной артерии с ДМЖП, отхождение магистральных сосудов от правого желудочка [11]. Синдром Noonan — аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутациями в генах *PTPN11* [27], *KRAS*, *NRAS*, *SOS1*, *RAF1* [26]. Белки, кодируемые генами *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *SOS1*, *RAF1*, являются участниками сигнального пути MAPK, последовательно взаимодействующими друг с другом. Ген *PTPN11* кодирует нерецепторную тирозин-фосфатазу SHP-2, выполняющую роль промежуточного белка, связывающего трансмембранный рецептор, получивший экстрацеллюлярный сигнал, с цитоплазматическими белками [28]. Образовавшийся комплекс из трансмембранного рецептора и тирозин-фосфатазы SHP-2 стимулирует белки семейства Ras, к которым относятся белки, кодируемые генами *KRAS* и *NRAS*. Белки Ras представляют собой гуанозинтрифосфатазы, связанные с мембраной клетки, участвующие в передаче внутриклеточного сигнала. Активация белков Ras обеспечивается белками SOS, являющимися гуанозинтрифосфатазами, относящимися к факторам, обменивающим гуаниннуклеотиды. Активация Ras запускает ферментативный каскад, в котором участвует несколько внутриклеточных MAPK, каждая предыдущая из них фосфорилирует и активирует последующую. Первая киназа, с которой взаимодействуют активированные белки Ras, — внутриклеточная серин-треонин-киназа RAF1, кодируемая одноименным геном. Последняя активированная MAPK фосфорилирует факторы транскрипции, изменяя активность генов [29, 30]. Активация сигнального пути MAPK связана с функционированием в клетке программ пролиферации, апоптоза, дифференцировки, иммунного ответа, транскрипции [29].

Мутации хромосом

Микродупликация 22q11.2 обнаружена у больного с АЭ, пороком конотрункуса D-ТМА и ДМЖП, а также экстракардиальными признаками синдромального поражения (уплощенная форма черепа, низкопосаженные уши, короткая шея, волчья пасть, ретрогнатия) [5]. В локусе 11.2 длинного плеча 22-й хромосомы размещен ген *ERK2*, кодирующий экстрацеллюлярную сигнал-регулируемую серин-треониновую киназу-2 (Extracellular Signal-regulated Kinase-2), которая относится к MAPK, задействованным в финале каскада MAPK-пути. С участием ERK2 в MAPK-пути осуществляются фосфорилирование и активация фактора сывороточного ответа SRF (Serum Response Factor) [31], который регулирует экспрессию гена *NKX2.5* [32]. В локусе 22q11.2 также идентифицирован ген транскрипционного фактора *TBX1*, принадлежащего эволюционно-консервативному семейству T-box. Мутации гена *TBX1* обнаружены у пациентов с клинической картиной синдрома делеции 22q11.2 [33] и несиндромальными формами врожденных пороков конотрункуса [34]. *TBX1* регулирует экспрессию гена *FGF8*, относящегося к семейству факторов роста фибробластов FGF (Fibroblastic Growth Factor) [35]. *FGF8* оказывает влияние на миграцию, выживание клеток нервного гребня — структуры раннего эмбриогенеза, состоящей из выделяющихся из замыкающейся нервной трубки клеток, активно перемещающихся по организму и дифференцирующихся в разные зрелые ткани, среди которых нервные ткани, эндокринные производные, хрящи и кости черепа, соединительная и мышечные ткани [36]. Мыши с мута-

цией гена *FGF8*, сопровождающейся недостаточностью *FGF8*, демонстрировали фенокопию синдрома 22q11.2 человека [37]. У эмбрионов птиц удаление экспрессирующей *FGF8* эндодермы, прилежащей к прекардиальной мезодерме, приводило к подавлению экспрессии *NKX2.5* [38], что указывает на регулирующее влияние *FGF8* на *NKX2.5*. Делеция 22q11.2 лежит в основе одноименного синдрома, включающего конотрункальные врожденные пороки сердца [33, 39].

Терминальная делеция 8p23.1 идентифицирована у двух пациентов с АЭ, сочетавшейся со стенозом легочной артерии в одном случае и с ДМЖП и ОАП — в другом. У обоих пациентов врожденный порок сердца был составляющим элементом синдрома делеции 8p. При данном синдроме встречаются и другие врожденные пороки сердца: ОАВК, отхождение магистральных сосудов от правого желудочка [12, 13]. Делетированный участок 8-й хромосомы содержит локус 8p23.1-p22, на котором картирован ген *GATA4* [40]. *GATA4* — транскрипционный фактор, являющийся кофактором *NKX2.5*, в частности, синергично с *NKX2.5* он активирует промотор гена предсердного натрийуретического пептида, регулируя экспрессию этого гена [41]. Мутации гена *GATA4* выявлены при несиндромальных формах врожденных пороков сердца: вторичном ДМПП, ДМЖП, ОАВК, стенозе легочной артерии, ОАП [42].

У трех пациентов с АЭ [12, 14], сочетающейся в одном случае со стенозом легочной артерии [12], во втором — с синдромом ВПУ [14], в третьем — со стенозом трехстворчатого, легочно-артериального, аортального клапанов, ДМЖП, ГКМП [14], при кариотипировании диагностирована терминальная делеция 18q21.3, 18q21.33, 18q21.2 соответственно [12, 14]. Во всех случаях патология сердца была интегральной частью синдрома делеции 18q. Также при данном синдроме могут встречаться ДМПП, атрезия легочной артерии с интактной МЖП, ОАП, аномальный дренаж легочных вен [14]. Среди генов, локализующихся на участке длинного плеча 18-й хромосомы, утраченном в результате терминальной делеции, представляет интерес ген *NFATC1*, кодирующий ядерный фактор активированных Т-клеток-1 (Nuclear Factor for Activated T-cell) [43], относящийся к семейству транскрипционных факторов NFAT, которые действуют в качестве посредников в процессе активации генов цитокинов в ответ на антигенную стимуляцию Т-клеток. Факторы NFAT участвуют в регуляции иммунного ответа, апоптоза, пролиферации, дифференцировки, миграции клеток, ангиогенеза [44]. *NFATC1* экспрессируется в сердце мышей со стадии E7,5 в эндотелии эндокарда, который дает начало клапанам сердца и принимает участие в формировании МЖП. Кальциевый сигналинг критичен для активации факторов NFAT. Повышение уровня внутриклеточного кальция сопровождается активацией кальцийсвязывающего белка кальмодулина, который активирует серин-треониновую фосфатазу кальцийневрин. Кальцийневрин дефосфорилирует *NFATC1*. В результате дефосфорилирования *NFATC1* активируется и перемещается из цитоплазмы, где он находился в покоящемся состоянии, в ядро эндотелиальных клеток эндокарда. Активация *NFATC1* является индуктивным стимулом к дифференцировке зачатка клапанов сердца. Мышиные эмбрионы с разрушенным геном *NFATC1* погибали на стадии E14,5 от сердечной недостаточности вследствие нарушения формирования клапанов сердца и МЖП [45]. Активация *NFATC1* в эндотелиальных клетках эндокарда ингибирована у эмбрионов, гомозиготных по нуль-мутации гена *NKX2.5* трансгенных мышей [46], что указывает на то, что *NFATC1* поддер-

жен регулируемому влиянию NKX2.5. Экспрессия гена *NFATC1* также регулируется в сигнальном пути BMP [47]. У человека мутации гена *NFATC1* связывают с несиндромальными формами врожденных пороков сердца: ДМПП, ДМЖП, двустворчатого аортального клапана [48].

Терминальная делеция 1p36.32 верифицирована у пациентки с АЭ при синдроме делеции 1p36 [12]. Патология сердца при этом синдроме представлена врожденными пороками сердца, к которым кроме АЭ относятся: ДМПП, ДМЖП, двустворчатый аортальный клапан, стеноз, дисплазия и атрезия клапана легочной артерии, недостаточность митрального клапана, ТФ, коарктация аорты, стеноз выводящего отдела правого желудочка; а также КМП, среди последних преобладает НМЛЖ [49]. В локусе 1p36.23–p34.3 находится ген *HSPB1* [50]. Продуктом этого гена является белок HSPB1, относящийся к малым белкам теплового шока, не обладающим АТФ-азной активностью и выполняющим шапероноподобную функцию, заключающуюся в их способности предотвращать или замедлять агрегацию частично денатурированных белков, образующихся при неблагоприятных воздействиях, и переносить их на АТФ-зависимые шапероны. HSPB1 формирует олигомерный комплекс с другим малым белком теплового шока α B-кристаллином [51]. Ген α B-кристаллина *CRYAB* картирован на 11-й хромосоме человека в локусе 11q22.3–q23.1 [52], который при АЭ претерпевает мутации. Так, у больного, имевшего АЭ и стеноз легочной артерии, найдена интерстициальная делеция длинного плеча 11-й хромосомы, больной имел кариотип: 46, XY, del(11)(11q21q23). У пациентки с АЭ и атрезией легочной артерии диагностирована трисомия 11, причем дополнительная 11-я дериватная хромосома образовалась в результате сбалансированной транслокации участка 22-й материнской хромосомы на 11-ю, у больной был следующий кариотип: 47, XX, + der(22)t(q23;q11.2). У обоих больных врожденный порок сердца наблюдался в рамках синдрома Пьера Робена [10]. HSPB1 и α B-кристаллин, являясь кофакторами, сохраняют цитоскелетные белки кардиомиоцитов от повреждения. Показано, что в культуре крысиных кардиомиоцитов H9C2 белок HSPB1 ослабляет индуцированное доксорубицином ремоделирование F-актина [53], а α B-кристаллин предотвращает термоиндуцированную агрегацию F-актина [54]. В кардиомиоцитах взрослых крыс α B-кристаллин предупреждает ишемическое повреждение α -актинина [55]. Примечательно, что в кардиомиоцитах правых отделов сердца при АЭ выявлены изменения ультраструктуры, свидетельствующие о нарушении их цитоскелетных белков [56]. У пациентов нескольких многочисленных групп обнаружена статистически значимая положительная корреляция между идиопатической ДКМП и наличием однонуклеотидного полиморфизма гена *HSPB1* [57]. Мутации гена α B-кристаллина описаны у пациентов с ДКМП и отсутствием признаков синдромального поражения [58]. HSPB1 и α B-кристаллин активны в фосфорилированном состоянии, а фосфорилирование происходит в MAPK-пути [53–55].

Обсуждение

Анализ литературных данных, освещающих генетические аспекты АЭ и сочетающихся с ней заболеваний сердца, показывает, что в основе АЭ, а также ее связи с другими заболеваниями сердца лежат как генные, так и хромосомные мутации. Генные мутации ответственны

за несиндромальные формы АЭ [4, 8, 9], хромосомные — за синдромальные [5, 10, 12, 14]. Тип наследования АЭ, согласно данным литературы [4, 8, 9], — аутосомнодоминантный, экспрессивность — варьирующая [9, 4]. Однако нельзя исключить, что возможны и другие пути наследования АЭ, подобно тому, как это имеет место при синдроме Элерса–Данлоса, представляющего собой генетически гетерогенную группу заболеваний с разными путями наследования [60]. АЭ могут вызывать мутации разных генов [4, 8, 9]. Идентичность или значительное сходство фенотипических проявлений заболеваний, вызванных мутациями разных генов, могут объясняться единством механизмов, в которые вовлечены эти гены [59]. Так, мутантные гены, отвечающие за развитие АЭ и связанных с ней заболеваний сердца, кодируют разнообразные по механизму действия факторы, участвующие в обеспечении различных клеточных функций. Основные биологические функции клетки реализуются посредством взаимодействия внеклеточного стимула с рецептором на поверхности клетки и передачи сигналов внутрь клетки, которые в большинстве случаев представляют собой цепь последовательных биохимических реакций, осуществляемых ферментами [30]. Так, ген *BMPRIA* кодирует рецепторный фермент, участвующий в трансмембранной передаче сигнала после связи с внеклеточным стимулом, гены *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *ERK2* — ферменты, осуществляющие внутриклеточную передачу сигнала. По достижении сигналом клеточного ядра начинают действовать факторы транскрипции. Гены *NKX2.5*, *GATA4*, *NFATC1*, *TBX1* кодируют транскрипционные факторы — белки, регулирующие экспрессию других генов. Факторы транскрипции регулируют экспрессию генов таким образом, что синтез множества новых белков может быть ответом на единственный сигнал [30]. В процессе передачи внутриклеточного сигнала происходит также активация белков, обладающих защитными функциями, в том числе малых белков теплового шока, к последним относятся белки, кодируемые генами *HSPB1*, *CRYAB*, которые защищают цитоскелетные белки кардиомиоцитов от повреждения. Клеточная активация сопровождается по меньшей мере частичными изменениями цитоскелета, которые могут быть существенным или основным компонентом клеточного ответа. Процесс трансформации внеклеточного сигнала в собственную внутриклеточную активность, приводящий к определенному ответу клетки (например, пролиферации, смерти), называется сигнальным путем [30]. Координированная деятельность клеток многоклеточного организма обеспечивается различными сигнальными путями. В результате пересечения сигнальных путей происходит формирование сигнальных сетей. Мутантные гены, ответственные за формирование АЭ и сочетающихся с ней заболеваний сердца, являются участниками по меньшей мере трех сложнопереплетающихся молекулярно-генетических сигнальных путей — MAPK-пути, пути BMP, кальциевого сигнального пути, вовлеченных в процесс кардиогенеза и образующих сигнальную сеть (рис.).

Вместе с тем различные мутации одних и тех же генов могут вызывать как АЭ, так и другие заболевания сердца, с которыми может сочетаться АЭ. Фенотипические проявления заболеваний, обусловленных мутациями одного гена, зависят от типа мутации, ее локализации в гене, определяющих нарушение функции белка, кодируемого геном. Механизмы возникновения клинических различий заболеваний, вызванных мутациями одного гена, являются менее изученными. Рассматривается нарушение

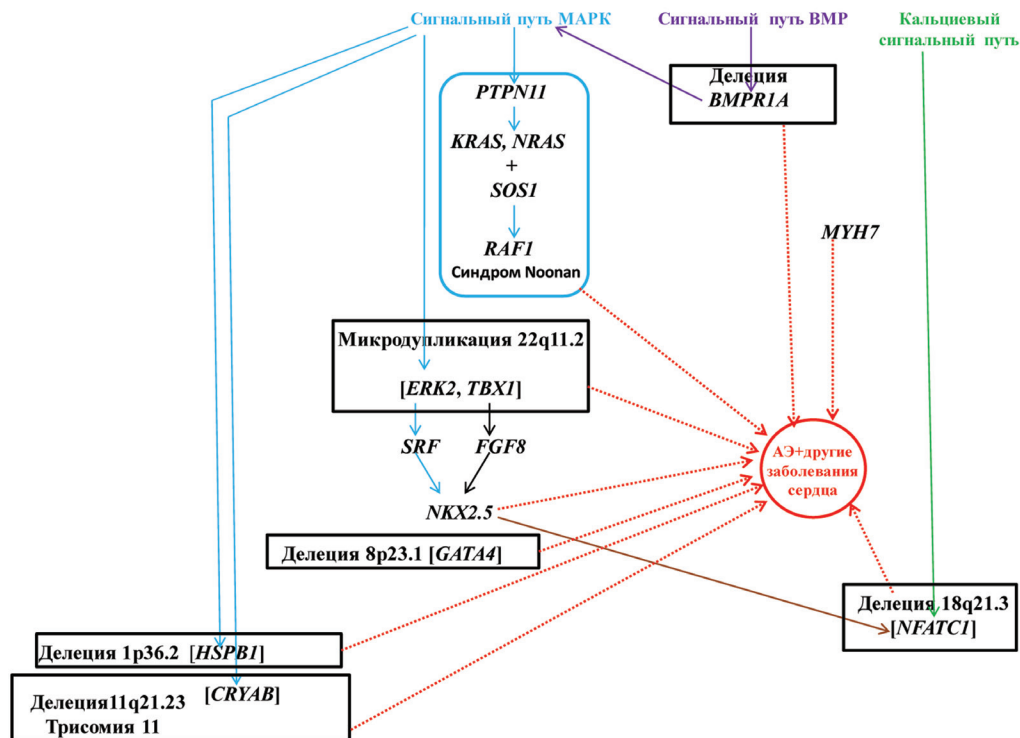


Рисунок. Схема молекулярно-генетических сигнальных путей, ответственных за формирование АЭ и сочетающихся с ней заболеваний сердца

альтернативного сплайсинга гена — явления, заключающегося в том, что из одного первичного РНК-транскрипта в процессинге РНК в разных тканях образуется несколько мРНК-транскриптов различающейся длины. Соответственно, синтезированные полипептидные цепи белков также будут различаться, а следовательно, одна и та же ДНК-последовательность может кодировать несколько разнообразных белковых продуктов. В основе клинического полиморфизма, в том числе семейного, лежит воздействие генов-модификаторов и полиморфных аллелей генов со сходными функциями [59]. Интегративный характер взаимодействия генотипа и фенотипа может значительно затруднять диагностику наследственной патологии.

Заключение

Понимание генетических нарушений, ответственных за формирование фенотипической картины АЭ и ее связи с другими заболеваниями сердца, может быть

важным шагом в развитии диагностических стратегий, направленных на молекулярную диагностику мутаций с выявлением первичных биохимических нарушений и последующей попыткой воздействия на продукты мутантных генов как терапевтические мишени. Перспективной представляется возможность изучения методов генотерапии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства автора.

Конфликт интересов. Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Е.В.Пеняева — концепция и дизайн обзора, поиск и разработка критериев отбора источников литературы, анализ литературных данных, создание и редактирование текста, создание рисунка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Dearani JA, et al. Ebstein’s anomaly. *Circulation*. 2007;16;115(2):277–285. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.619338>
2. Frescura C, Angelini A, Daliento L, Thiene G. Morphological aspects of Ebstein’s anomaly in adults. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;48(4):203–208. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2000-6893>
3. Khositseth A, Danielson GK, Dearani JA, et al. Supraventricular tachyarrhythmias in Ebstein anomaly: management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(6):826–833. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.02.12>
4. Postma AV, van Engelen K, van de Meerakker J, et al. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(1):43–50. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.957985>
5. Laitenberger G, Donner B, Gebauer J, Hoehn T. D-transposition of the great arteries in a case of microduplication 22q11.2. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(6):1104–1106. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-007-9150-7>
6. de Agustín JA, Perez de Isla L, Zamorano JL. Ebstein anomaly and hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2008;29(20):2525. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn186>
7. Areias JC, Valente I. Congenital heart malformations associated with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1987;17(1):83–88. doi: [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(87\)90035-0](https://doi.org/10.1016/0167-5273(87)90035-0)
8. Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A, et al. Mutations in the cardiac transcription factor NKX 2.5 affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest*. 1999;104(11):1567–1573. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI8154>

9. Gioli-Pereira L, Pereira AC, Mesquita SM, et al. NKX 2.5 mutations in patients with non-syndromic congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2010;138(3):261–265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.08.035>
10. de Lonlay-Debeney P, de Blois MC, Bonnet D, et al. Ebstein anomaly associated with rearrangements of chromosomal region 11q. *Am J Med Genet.* 1998;80(2):157–159. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19981102\)80:2<157::AID-AJMG12>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19981102)80:2<157::AID-AJMG12>3.0.CO;2-U)
11. Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Михайлова А.А. Особенности течения ближайшего послеоперационного периода у пациентов, страдающих синдромом Noonan, при выполнении хирургической коррекции врожденных пороков сердца // *Детские болезни сердца и сосудов.* — 2010. — № 1. — С. 33–40. [Bockeria LA, Shatalov KV, Mikhailova AA. Close postoperative course peculiarities in patients with Noonan syndrome after surgical correction of congenital heart defects. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov.* 2010;(1):33–40. (In Russ.)]
12. Digilio MC, Bernardini L, Lepri F, et al. Ebstein Anomaly: Genetic Heterogeneity and association with Microdeletions 1p36 and 8p23.1. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(9):2196–2202. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34131>
13. Hutchinson R, Wilson M, Voullaire L. Distal 8p deletion (8p23.1→8pter): a common deletion? *J Med Genet.* 1992;29(6):407–411. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.29.6.407>
14. Van Trier DC, Feenstra I, Bot P, et al. Cardiac anomalies in individuals with the 18q deletion syndrome; report of a child with Ebstein anomaly and review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2013;56(8):426–431. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.05.002>
15. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) Ebstein anomaly 224700. Baltimore (MD): McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University. [cited 02.12.2019]. Available from: <http://www.ncbi.nih.gov>
16. Ouyang P, Saarel E, Bai Y, et al. A de novo mutation in NKX 2.5 associated with atrial septal defects, ventricular noncompaction, syncope and sudden death. *Clin Chim Acta.* 2011;412(1–2):170–175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.09.035>
17. Harvey RP. NK-2 homeobox genes and heart development. *Developmental Biology.* 1996;178(2):203–216. doi: <https://doi.org/10.1006/dbio.1996.0212>
18. Tanaka M, Chen Z, Bartunkova S, et al. The cardiac homeobox gene *Csx/Nkx2.5* lies genetically upstream of multiple genes essential for heart development. *Development.* 1999;126(6):1269–1280.
19. Kasahara H, Lee B, Schott JJ, et al. Loss of function and inhibitory effects of human CSX/NKX2.5 homeoprotein mutations associated with congenital heart disease. *J Clin Invest.* 2000;106(2):299–308. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI9860>
20. Никитина Л.В., Копылова Г.В., Щепкин Д.В., и др. Исследование молекулярных механизмов актин-миозинового взаимодействия в сердечной мышце // *Успехи биологической химии.* — 2015. — № 55. — С. 255–288. [Nikitina LV, Kopylova GV, Shchepkin DV, et al. The study of molecular mechanisms of actin-myosin interaction in the heart muscle. *Uspekhi biologicheskoy khimii.* 2015;55:255–288. (In Russ.)]
21. Walsh R, Rutland C, Thomas R, Loughna S. Cardiomyopathy: a systematic review of disease-causing mutations in myosin heavy chain 7 and their phenotype manifestations. *Cardiology.* 2010;115(1):49–60. doi: <https://doi.org/10.1159/000252808>
22. Gaussin V, Morley GE, Cox L, et al. Alk3/Bmpr1a Receptor is required for Development of the Atrioventricular Canal into Valves and Annulus Fibrosus. *Circ Res.* 2005;97(3):219–226. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000177862.85474.63>
23. Breckpot J, Tranchevent LC, Thienpont B, et al. BMPR1A is candidate gene for congenital heart defects associated with therecurrent 10q22q23 deletion syndrome. *Eur J Med Genet.* 2012;55(1):12–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2011.10.003>
24. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors.* 2004;22(4):233–241. doi: <https://doi.org/10.1080/08977190412331179890>
25. Nohe A, Keating E, Knaus P, Petersen NO. Signal transduction of bone morphogenetic protein receptors. *Cell Signal.* 2004;16(3):291–299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2003.08.011>
26. Kratz CP, Franke L, Peters H, et al. Cancer Spectrum and Frequency among Children with Noonan, Costello and Cardio-facio-cutaneous Syndrome. *Br J Cancer.* 2015;112(8):1392–1397. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.75>
27. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, et al. Grouping of Multiple-Lentines/LEOPARD and Noonan Syndromes on the PTPN11 Gene. *Am J Hum Genet.* 2002;71(2):389–394. doi: <https://doi.org/10.1086/341528>
28. Koch CA, Anderson D, Moran MF, et al. SH2 and SH3 domains: Elements that control interactions of cytoplasmic signaling proteins. *Science.* 1991;252(5006):668–674. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1708916>
29. Yang SH, Sharrocks AD, Whitmarsh AJ. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene.* 2013;513(1):1–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.10.033>
30. Фаллер Д.М., Шилдс Д. *Молекулярная биология клетки.* — М.: Бином, 2017. — 256 с. [Faller DM, Shields D. *Molekulyarnaya biologiya kletki.* Moscow: Binom; 2017. 256 p. (in Russ.)]
31. Newbern J, Zhong J, Wickramasinghe RS, et al. Mouse and human phenotypes indicate a critical conserved role for ERK2 signaling in neural crest development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(44):17115–17120. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0805239105>
32. Balza RO Jr, Misra RP. Role of the serum response factor in regulating contractile apparatus gene expression and sarcomeric integrity in cardiomyocytes. *J Biol Chem.* 2006;281(10):6498–6510. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M509487200>
33. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003;362(9393):1366–1373. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14632-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14632-6)
34. Xu YJ, Chen S, Zhang J, et al. Novel TBX1 loss-of-function mutation cause isolated conotruncal heart defects in Chinese patients without 22q11.2 deletion. *BMC Med Genet.* 2014;(15):78. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-15-78>
35. Hu T, Yamagishi H, Maeda J, McAnally J. Tbx1 regulates fibroblast growth factors in the anterior heart field through a reinforcing autoregulatory loop involving forkhead transcription factors. *Development.* 2004;131(21):5491–5502. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.01399>
36. Macatee TL, Hammond BP, Arenkiel BR, et al. Ablation of specific expression domains reveals discrete functions of ectoderm- and endoderm-derived FGF8 during cardiovascular and pharyngeal development. *Development.* 2003;130(25):6361–6374. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.00850>
37. Frank DU, Fotheringham LK, Brewer JA, et al. An Fgf8 mouse mutant phenocopies human 22q11 deletion syndrome. *Development.* 2002;129:4591–4603.
38. Alsan BH, Schultheiss TM. Regulation of avian cardiogenesis by Fgf8 signaling. *Development.* 2003;130(25):6361–6374.
39. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet.* 2000;9(4):489–501. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/9.4.489>
40. Huang WY, Heng HH, Liew CC. Assignment of the human GATA4 gene to 8p23.1–p22 using fluorescence in situ hybridisation analysis. *Cytogenet Cell Genet.* 1996;72(2–3):217–218. doi: <https://doi.org/10.1159/000134194>
41. Durocher D, Charron F, Warren R, et al. The cardiac transcription factors Nkx2-5 and GATA4 are mutual cofactors. *EMBO J.* 1997;16(18):5687–5696. doi: <https://doi.org/10.1093/emboj/16.18.5687>

42. Garg V, Kathiriyi IS, Barnes R, et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature*. 2003;424(6947):443–447. doi: <https://doi.org/10.1038/nature01827>
43. Li X, Ho SN, Luna J, et al. Cloning and chromosomal localization of the human and murine genes for the T-cell transcription factors NFATc and NFATp. *Cytogenet Cell Genet*. 1995;68(3–4):185–191. doi: <https://doi.org/10.1159/000133910>
44. Müller MR, Rao A. NFAT, immunity and cancer: a transcription factor comes of age. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(9):645–656. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2818>
45. de la Pompa JL, Timmerman LA, Takimoto H, et al. Role of the NF-ATc transcription factor in morphogenesis of cardiac valves and septum. *Nature*. 1998;392(6672):182–186. doi: <https://doi.org/10.1038/32419>
46. Dupays L, Jarry-Guichard T, Mazurais D, et al. Dysregulation of connexins and inactivation of NFATc1 in the cardiovascular system of Nkx2-5 null mutants. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;38(5):787–798. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2005.02.021>
47. Horsley V, Aliprantis AO, Polak L, et al. NFATc1 balances quiescence and proliferation of skin stem cells. *Cell*. 2008;132(2):299–310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.047>
48. Han ZQ, Chen Y, Tang CZ, et al. Association between nuclear factor of activated T cells 1 gene mutation and simple congenital heart disease in children. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2010;38(7):621–624.
49. Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. *Pediatrics*. 2008;121(2):404–410. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0929>
50. Krief S, Faivre JF, Robert P, et al. Identification and characterization of cvHsp. A novel human small stress protein selectively expressed in cardiovascular and insulin-sensitive tissues. *J Biol Chem*. 1999;274(51):36592–36600. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.274.51.36592>
51. Mymrikov EV, Daake M, Richter B, et al. The shaperone activity and substrate spectrum of human heat small shock proteins. *J Biol Chem*. 2017;292(2):672–684. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.760413>
52. Ngo JT, Klisak I, Dubin RA, et al. Assignment of the alpha B crystallin gene to human chromosomy 11. *Genomics*. 1989;5(4):665–669.
53. Venkatakrisnan CD, Tewari AK, Moldovan L, et al. Heat shock protects cardiac cells from doxorubicin-induced toxicity by activating p38 MAPK and phosphorylation of small heat shock protein 27. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(6):H2680–H2691. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00395.2006>
54. Singh BN, Rao KS, Ramakrishna T, et al. Association of alpha B-crystallin, a small heat shock protein, with actin: role in modulating actin filament dynamics *in vivo*. *J Mol Biol*. 2007;366(3):756–767. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2006.12.012>
55. Golenhofen N, Ness W, Koob R, et al. Ischemia-induced phosphorylation and translocation of stress protein alpha B-crystallin to Z lines of myocardium. *Am J Physiol*. 1998;274(5 Pt 2):H1457–64.
56. Егорова И.Ф., Пеняева Е.В., Бокерия Л.А. Изменения Z-дисков миофибрилл в кардиомиоцитах у больных с аномалией Эбштейна // *Архив патологии*. — 2015. — Т. 77. — № 6. — С. 3–8. [Egorova IF, Penyaeva EV, Bockeria LA. Altered Z-disks of myofibrils in the cardiomyocytes from patients with Ebstein's anomaly. *Arkhiv patologii*. 2015;77(6):3–8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/patol20157763-8>
57. Stark K, Esslinger UB, Reinhard W, et al. Genetic association study identifies HSPB7 as risc gene for idiopathic dilated cardiomyopathy. *PLoS Genet*. 2010;6(10):e1001167. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001167>
58. Inagaki N, Hayashi T, Arimura T, et al. Alpha B-crystallin mutation in dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;342(2):379–386. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.01.154>
59. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. *Клическая генетика*. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2018. — 582 с. [Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnichina SA. *Klicheskaya genetika*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 582 p. (In Russ.)]
60. Курникова М.А., Блинная Е.О., Мутовин Г.Р., и др. Современные представления о синдроме Элерса–Данлоса // *Медицинская генетика*. — 2004. — Т. 3. — № 4. — С. 10–17. [Kurnikova MA, Blinnikova EO, Mutovin GR, et al. Modern concept of Ehlers-Danlos syndrome. *Meditinskaya genetika*. 2004;3(1):10–17. (In Russ.)]

74

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пеняева Елена Владимировна, с.н.с. [*Elena V. Penyaeva*, MD, Senior Research Associate]; **адрес:** 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135 [**address:** 135 Rublevskoe shosse, 121552, Moscow, Russia]; **e-mail:** penyaeva7@yandex.ru, **SPIN-код:** 4958-8933, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9692-2322>