

© Коллектив авторов, 2026
DOI: 10.21886/2712-8156-2026-7-2-6-13

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ОСНОВ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

О.О. Кузнецова^{1,2}, С.Ю. Никулина¹, А.А. Чернова^{1,4}, В.Н. Максимов³

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, Красноярск, Россия

²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Красноярск, Россия

³ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН,
Новосибирск, Россия

⁴Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск, Россия

Резюме. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — этиологически гетерогенное заболевание миокарда с распространенностью до 1:250, ассоциированное с мутациями более чем в 100 генах, однако патогенные варианты идентифицируются лишь в 30–40% случаев. Настоящий обзор систематизирует современные данные о генетическом ландшафте ДКМП. Согласно международным критериям, лишь 12 генов (включая *LMNA*, *TTN*, *MYH7*, *SCN5A*, *RBM20*, *DSP*, *FLNC*) обладают высокой доказательной базой, тогда как большинство коммерческих панелей содержат гены с минимальным уровнем доказательств. Помимо моногенных форм, важную роль играют однонуклеотидные полиморфизмы в генах *IL-32*, *CD247*, *MMP2*, *MBL2* и компонентах РААС, модулирующие риск развития заболевания через регуляцию воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса. Клиническая значимость генетического тестирования определяется возможностью стратификации риска внезапной сердечной смерти (особенно при мутациях в *LMNA*, *RBM20*, *FLNC*) и разработки персонализированных подходов к терапии. Таким образом, генетическое тестирование становится неотъемлемым инструментом современной кардиологии. Поиск литературных источников проводился в научных базах данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eLIBRARY.RU (<https://elibrary.ru/>), Embase ([embase.com](https://www.embase.com)), Web of science (<https://www.webofscience.com>), Google Scholar (scholar.google.com) за период 2005–2025 гг.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, генетика, стратификация риска, персонализированная медицина, *LMNA*, *TTN*, *SCN5A*, *RBM20*.

Для цитирования: Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Максимов В.Н. Современный взгляд на генетический ландшафт дилатационной кардиомиопатии: от фундаментальных основ к персонализированной терапии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2026;7(2):6-13. DOI: 10.21886/2712-8156-2026-7-2-6-13.

Контактное лицо: Оксана Олеговна Кузнецова, isachenko102@inbox.ru.

DILATED CARDIOMYOPATHY (DCM): A GENETIC LANDSCAPE AND CLINICAL IMPLICATIONS

О.О. Kuznetsova^{1,2}, S.Yu. Nikulina¹, A.A. Chernova^{1,4}, V.N. Maksimov³

¹V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia

³Research Institute of Therapy and Preventive Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

⁴Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russia

Abstract. Dilated cardiomyopathy (DCM) is an etiologically heterogeneous myocardial disease with a prevalence of up to 1:250 and is associated with mutations in more than 100 genes. However, pathogenic variants are identified in only 30–40% of cases. This review systematizes current data on the genetic landscape of DCM. According to international criteria, only 12 genes (including *LMNA*, *TTN*, *MYH7*, *SCN5A*, *RBM20*, *DSP*, *FLNC*) have a high level of evidence, whereas the majority of commercial gene panels include genes with minimal supporting data. In addition to monogenic forms, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes such as *IL-32*, *CD247*, *MMP2*, *MBL2*, and components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) play a significant role by modulating disease risk through the regulation of inflammation and extracellular

matrix remodeling. The clinical significance of genetic testing lies in its ability to stratify the risk of sudden cardiac death (especially in the presence of mutations in *LMNA*, *RBM20*, *FLNC*) and to develop personalized therapeutic approaches. Thus, genetic testing is becoming an indispensable tool in modern cardiology. The search for literary sources was carried out in scientific databases PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eLIBRARY.RU (<https://elibrary.ru/>), Embase (embase.com), Web of science (https://www.webofscience.com), Google Scholar (scholar.google.com) for the period 2005–2025.

Keywords: dilated cardiomyopathy, genetics, risk stratification, personalized medicine, *LMNA*, *TTN*, *SCN5A*, *RBM20*.

For citation: Kuznetsova O.O., Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Maksimov V.N. Dilated cardiomyopathy (DCM): a genetic landscape and clinical implications. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2026;7(2):6-13. DOI: 10.21886/2712-8156-2026-7-2-6-13.

Corresponding author: Oksana O. Kuznetsova, isachenko102@inbox.ru.

Введение

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) представляет собой этиологически гетерогенное заболевание миокарда, характеризующееся дилатацией левого или обоих желудочков и систолической дисфункцией, которая развивается при отсутствии гемодинамической перегрузки (артериальная гипертензия, клапанные пороки) или значимого коронарного атеросклероза [1]. Распространённость ДКМП в популяции достигает 1:250–500, при этом более 100 генов ассоциировано с её развитием. Однако, несмотря на значительные успехи в изучении генетики заболевания, патогенные варианты удается идентифицировать лишь в 30–40% клинических случаев, что подчёркивает сложность и многообразие его генетической архитектуры.

Современные представления о патогенезе ДКМП базируются на концепции генетической предрасположенности, реализующейся через мутации в генах, кодирующих различные структурные и регуляторные белки кардиомиоцита: компоненты цитоскелета (*DMD*, *DES*), ядерной оболочки (*LMNA*), саркомера (*MYH7*, *TNNT2*, *TTN*), ионных каналов (*SCN5A*), а также белки, участвующие в регуляции транскрипции и РНК-сплайсинга (*RBM20*). Согласно актуальным рекомендациям Европейского общества кардиологов, носительство патогенных вариантов в ряде генов (включая *LMNA*, *FLNC*, *RBM20*, *PLN*) ассоциировано с высоким риском внезапной сердечной смерти, что делает генетическое тестирование неотъемлемой частью стратификации риска [2].

Настоящий обзор литературы ставит своей целью систематизацию современных данных о генетическом ландшафте ДКМП. В работе рассматриваются гены с подтверждённой и умеренной доказательной базой, роль редких генетических вариантов и однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в модуляции риска развития заболевания, а также обсуждаются перспективы трансляции этих знаний в клиническую практику — от диагностики до разработки персонализированных подходов к терапии, включая экспериментальные методы редактирования генома.

В российской и зарубежной литературе представлено много работ, в которых изучается вза-

имосвязь патогенных вариантов генов с ДКМП. Исследователей интересуют также и редкие генетические вариации у пациентов с ДКМП для выявления устойчивых ассоциаций с доминантными моногенными формами [2].

ДКМП возникает из-за множества генетических дефектов, затрагивающих разнообразные компоненты клетки: цитоскелет, ядерный скелет, митохондрии и систему кальциевого гомеостаза. Подобно гипертрофической кардиомиопатии, большинство мутаций при ДКМП носит частный характер и не образуют горячих точек или повторяющихся мутаций.

Отсутствие ярко выраженных клинических проявлений усложняет диагностику наследственной ДКМП, однако появляется всё больше свидетельств полезности генетического тестирования для выявления пациентов с повышенным риском быстрого прогрессирования заболевания, перехода в хроническую сердечную недостаточность и развития жизнеопасных аритмий.

Подходы к диагностике и лечению кардиомиопатий зависят от конкретного генетического фона каждого пациента. Глубокое понимание генетических механизмов обоих типов кардиомиопатий помогает врачам точнее оценивать риски и подбирать оптимальные лечебные мероприятия [3].

Классически выделяют три вида кардиомиопатий: гипертрофическую, дилатационную и аритмогенную правожелудочковую. Каждая из них характеризуется специфическим набором генетических аномалий. Если гипертрофическая и аритмогенная кардиомиопатии преимущественно ассоциируются с мутациями в белках саркомера и десмосом соответственно, то генетические основы ДКМП гораздо сложнее и разнообразнее. До сих пор обнаружено более 250 генов, относящихся к десяткам различных функциональных категорий, что создаёт сложность в понимании причин развития заболевания [4].

Для решения этой проблемы международное сообщество учёных провело систематический сбор доказательств, подтверждающих связь тех или иных генов с развитием ДКМП.

Международная комиссия экспертов в области генетики ДКМП оценивала доказательства наличия моногенной ассоциации генов с идио-

патической формой ДКМП. Применялась модификация классификации Клинического ресурса генома (Clinical Genome Resource), позволяющая разделить гены на категории в зависимости от силы имеющихся доказательств. Исследовались представленные на рынке панели генетического тестирования, используемые в клинической практике.

Гены с высокой и умеренной доказательной базой

Согласно систематическому анализу международной группы экспертов, из 51 гена, ассоциируемых с ДКМП, лишь 12 (23%) обладают «определённой» или «сильной» доказательной базой. К ним относятся гены, кодирующие белки саркомера, цитоскелета, ядерной оболочки и ионных каналов: *BAG3*, *DES*, *FLNC*, *LMNA*, *MYH7*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A*, *TNNC1*, *TNNT2*, *TTN* и *DSP* [3]. Еще семь генов (14%) — *ACTC1*, *ACTN2*, *JPH2*, *NEXN*, *TNNI3*, *TPM1*, *VCL* — классифицированы как имеющие «умеренную» доказательную базу, и ожидается, что дальнейшие исследования повысят уровень достоверности их связи с заболеванием [5]. Оставшиеся 32 гена (63%) характеризуются низким уровнем доказательств и требуют осторожной интерпретации при клиническом использовании [5].

Саркомерные и цитоскелетные белки

Наиболее часто мутации выявляются в гене *TTN*, кодирующем титин — гигантский белок, играющий ключевую роль в сборке саркомера и поддержании эластичности кардиомиоцита. Укорачивающие варианты *TTN* (*TTNtv*) являются одной из основных причин семейных и спорадических форм ДКМП [2, 5]. Ген *MYH7*, кодирующий β-тяжёлую цепь миозина, также вносит значительный вклад в развитие заболевания. Исследование корейских пациентов с помощью полногеномного секвенирования выявило ряд новых вариантов *MYH7*, патогенность которых была подтверждена компьютерным анализом с использованием инструментов SIFT, PolyPhen-2, CADD и др. [6, 7]. Мутации в гене *TNNT2*, кодирующем сердечный тропонин Т, демонстрируют фенотипическую вариабельность, в то время как одни варианты приводят к гипертрофической кардиомиопатии, другие вызывают ДКМП. Исследования на платформе функциональной геномики показали, что варианты *TNNT2*, ассоциированные с ДКМП, снижают сократимость кардиомиоцитов, что коррелирует с изменением кальциевого аффинитета миофиламентов и транскриптомными сдвигами, включая уровень *NPPB* [8].

Белки ядерной оболочки и десмосомы

Ген *LMNA*, кодирующий ламины А и С, является одним из ключевых в патогенезе семейной ДКМП. Мутации в этом гене не только приводят к ремоделированию миокарда, но и являются ассоциированными с высоким риском нарушений проводимости и жизнеопасных желудочковых тахикардий (ЖТА), что подчёркивает важность молекулярной диагностики *LMNA* для стратификации риска внезапной сердечной смерти [2, 6]. Ген *DSP*, кодирующий десмоплакин, также отнесён к категории с высокой доказательной базой, что подтверждает роль нарушений десмосом в развитии ДКМП наряду с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка [2].

Ионные каналы и регуляторы транскрипции

Ген *SCN5A*, кодирующий α-субъединицу натриевого канала, играет важную роль в генерации и проведении электрических импульсов. Помимо классических аритмических синдромов, его мутации являются доказанной причиной ДКМП. Исследование большой семьи с четырьмя поколениями выявило новый вариант *SCN5A* p.C335R у всех поражённых членов семьи. Функциональный анализ на индуцированных плюрипотентных стволовых клетках продемонстрировал, что данный вариант приводит к потере функции натриевого канала, снижению возбудимости и замедлению проводимости. Примечательно, что ко-локализация вариантов в генах каналов и структурных белков (например, *SCN5A* p.C335R и усечение *TTN*) может усиливать тяжесть клинических проявлений [9].

Ген *RBM20*, кодирующий белок, связывающий РНК и регулирующий сплайсинг мРНК структурных и сигнальных белков саркомера, является частой причиной наследственной ДКМП [10]. Мутации в этом гене, особенно в RS-домене, нарушают ядерную локализацию белка, приводя к образованию атипичных гранул в цитоплазме и аномальному альтернативному сплайсингу. Клинически это проявляется высокой пенетрантностью семейной кардиомиопатии, предрасположенностью к аритмиям и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [10].

Редкие варианты, гены-кандидаты и синдромальные формы ДКМП

Помимо генов с устоявшейся доказательной базой, существуют многочисленные гены, вносящие вклад в патогенез ДКМП, но встречающиеся реже или требующие дополнительного изучения. Многие из них были идентифициро-

ваны при скрининге пациентов с семейными и спорадическими формами заболевания.

Z-диск и цитоскелет. Ген *CSRP3* (11p15.1) кодирует белок, участвующий в формировании Z-диска — структуры, отвечающей за сократительные свойства мышцы. Этот ген является известным кандидатом для ДКМП и гипертрофической кардиомиопатии. При скрининге 100 пациентов с идиопатической ДКМП были обнаружены три синонимические вариации (с.96G>A, с.336G>A, с.354G>A) [11]. *In silico* анализ показал, что эти, казалось бы, «молчащие» варианты могут вызывать отклонения в конформации и стабильности мРНК, нарушать использование кодонов и влиять на сайты связывания микроРНК, что потенциально играет роль в патогенезе заболевания [11].

X-сцепленные формы. Особого внимания требуют X-сцепленные причины ДКМП. Ген *DMD* (Xp21.2-p21.1) кодирует дистрофин — важнейший цитоскелетный белок, соединяющий внеклеточный матрикс с цитоскелетом и стабилизирующий сарколемму. Мутации в *DMD* являются причиной мышечной дистрофии Дюшенна и Беккера, где кардиомиопатия выступает доминирующим проявлением у подростков и молодых взрослых, часто в виде ДКМП [12]. Нарушение стабильности мембраны приводит к дисбалансу кальциевого обмена, перегрузке кардиомиоцитов кальцием, их гибели, фиброзу и снижению сократительной функции [12]. Важнейшей задачей генетической диагностики является выделение X-сцепленных причин ДКМП от аутомсомных генов, что критически важно для корректного медико-генетического консультирования семьи.

Другим примером X-сцепленной патологии является синдром Барта, обусловленный мутациями в гене *TAZ* (*tazzin*), который кодирует белок, участвующий в метаболизме кардиолипина. В клиническом случае трёхлетнего мальчика с дилатационной кардиомиопатией, нейтропенией и отставанием в росте был выявлен новый вариант в сайте сплайсинга гена *TAZ* (с.239-1_239delinsTT), который был квалифицирован как патогенный, подтверждая классический фенотип синдрома Барта [13].

Десминопатии. Ген *DES* (*Desmin*), кодирующий белок промежуточных филаментов, играет ключевую роль в поддержании цитоархитектуры кардиомиоцитов, соединяя сократительный аппарат с ядром и митохондриями. В клиническом случае у пациента 62 лет и его сестры с семейной ДКМП была выявлена новая гетерозиготная мутация с.1010C>T (р.Е439К) в гене *DES* [14]. Исследование на клеточных моделях показало, что мутация *DES*-Е439К вызывает не только изменения в размере и форме кардио-

миоцитов, но и глубокие нарушения в архитектуре митохондрий, снижение их дыхательной емкости и изменение метаболической активности. Примечательно, что перенос нормальных митохондрий в мутантные кардиомиоциты восстанавливал их функцию, что открывает новые терапевтические перспективы [14].

Новые гены-кандидаты и регуляторные механизмы. Современные методы исследования открывают гены, вовлечённые в патогенез ДКМП через нетрадиционные механизмы. Изучение роли длинной некодирующей РНК (*lncRNA*) *PRKAG2-AS*, расположенной в промоторной области гена *PRKAG2*, показало её критическое значение для функции кардиомиоцитов. *PRKAG2-AS* находится в ядре и регулирует транскрипцию изоформ *PRKAG2b* и *PRKAG2d* через взаимодействие с белком *PPARG*. Подавление *PRKAG2-AS* ведет к апоптозу кардиомиоцитов, а экспрессия повышена в сердцах пациентов с ДКМП, что указывает на её возможную роль в патогенезе сердечной недостаточности [15].

Секвенирование экзома у пациентов с ДКМП продолжает выявлять новые варианты в различных популяциях. Так, у вьетнамских пациентов были обнаружены три новых гетерозиготных варианта: с.284C>G (р.Pro95Arg) в гене *MYL2*, с.2356A>G (р.Thr786Ala) в гене *MYH7* и упомянутый выше с.1223T>A (р.Leu408Gln) в гене *DES*, а также ранее описанные патогенные варианты в генах *MYH7* и *PTPN11* [16].

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) как модификаторы риска развития ДКМП

Помимо редких патогенных вариантов с высокой пенетрантностью, всё большее внимание исследователей привлекают распространённые SNP, которые могут модулировать риск развития ДКМП, влиять на его течение и прогноз. В предоставленных материалах описаны ассоциации различных SNP с заболеванием в ряде популяционных исследований.

Полиморфизмы гена *SCN5A*

Ген *SCN5A*, кодирующий α -субъединицу натриевого канала, является не только причиной моногенных форм ДКМП, но и содержит распространённые полиморфизмы, влияющие на риск развития заболевания. Исследование, проведённое Mazzaccara С. и соавт., изучало возможную связь полиморфизма rs1805124 (с.1673A>G-р.Н558R) гена *SCN5A* с риском развития семейной формы ДКМП [17]. Результаты продемонстрировали наличие ассоциативной связи между семейной формой ДКМП и данным полиморфизмом, что позволяет предположить существова-

ние дополнительных генетических факторов предрасположенности к развитию этого мультифакторного заболевания [17].

Интерлейкин-32 (IL-32) и воспаление

Интерлейкины, в частности *IL-32*, участвуют в регуляции иммунных и воспалительных реакций. Полиморфизмы в гене *IL-32* могут изменять уровень экспрессии и биологической активности белка, влияя на развитие и течение ДКМП. В китайском исследовании Peng Y. и соавт. был проведён анализ, выявивший статистически значимую ассоциацию между двумя SNP гена *IL-32* (rs6762333 и rs10496501) и повышенной частотой развития ДКМП в популяции хань [17]. Аллель «С» полиморфизма rs6762333 имел положительную связь с заболеваемостью (повышая риск), в то время как аллель «А» полиморфизма rs10496501 выступал протективным фактором. Это первое крупное исследование, показавшее возможную генетическую связь между полиморфизмами *IL-32* и возникновением ДКМП [18].

Полиморфизмы гена CD247

Ген *CD247* кодирует компонент Т-клеточного рецептора, играющий роль в иммунном ответе. Исследование Li C. и соавт. продемонстрировало, что два полиморфизма *CD247* (rs10484554 и rs2239704) статистически значимо различаются по распределению аллелей между группами пациентов с ДКМП и контрольной группой [19]. Аллель «G» полиморфизма rs10484554 оказался связанным с повышением риска развития ДКМП (OR=1.67), в то время как аллель «A» полиморфизма rs2239704 выполнял протекторную роль (OR=0.68) [20]. Эти данные свидетельствуют о роли полиморфизмов гена *CD247* в предрасположенности к ДКМП у китайцев ханьского происхождения.

Система ренин-ангиотензин (РААС) и ремоделирование

Мета-анализ, проведённый Jia X. и соавт., обобщил данные о влиянии полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы на риск развития кардиомиопатий [20]. Авторы заключили, что полиморфизмы ренин-ангиотензиновой системы оказывают заметное влияние на риск развития заболевания, и рекомендовали включение генетического тестирования на распространённые варианты ренин-ангиотензиновой системы в алгоритмы диспансерного наблюдения и скрининга лиц повышенного риска [20].

Маннозосвязывающий лектин (MBL2) и врождённый иммунитет

Маннозосвязывающий лектин (*MBL*) является ключевым элементом врождённого иммунитета. Активность *MBL* регулируется полиморфизмами гена *MBL2*, определяющими его концентрацию в сыворотке. Исследование Мао Y. и соавт. убедительно доказало, что полиморфизмы гена *MBL2* и низкий уровень сывороточного *MBL* тесно ассоциированы с повышенным риском развития ДКМП в китайской популяции хань [21]. Это подтверждает концепцию важности *MBL* в защите от инфекционных агентов и роли хронического воспаления в патогенезе ДКМП [21].

Матриксные металлопротеиназы (MMP2) и внеклеточный матрикс

Матриксные металлопротеиназы (*MMP*) играют ключевую роль в деградации внеклеточного матрикса, влияя на ремоделирование тканей. В исследовании Li S. и соавт. изучалась ассоциация полиморфизмов гена *MMP2* с риском развития ДКМП у китайской народности хань [22]. Полученные данные свидетельствуют о тесной ассоциации полиморфизмов *MMP2* с риском ДКМП. Авторы предполагают, что повышенное содержание *MMP2* и дисбаланс с его ингибитором *TIMP-2* усиливают процессы разрушения внеклеточного матрикса и провоцируют патологическое ремоделирование миокарда, лежащее в основе патогенеза ДКМП [22].

От генотипа к фенотипу: прогностическая значимость и персонализированные подходы к терапии

Выявление конкретного генетического дефекта при ДКМП имеет не только диагностическое, но и важнейшее прогностическое значение. Определённые генотипы ассоциированы с высоким риском жизнеопасных аритмий, быстрого прогрессирования сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти (ВСС), что требует дифференцированного подхода к ведению пациентов.

Согласно Европейским рекомендациям, пациенты с ДКМП, несущие патогенные варианты в генах *LMNA*, *TMEM43*, *DSP*, *RBM20*, *PLN* и укорачивающие варианты *FLNC*, имеют высокий риск внезапной сердечной смерти [2]. Это положение подтверждается рядом клинических наблюдений. В российском исследовании Вайханской Т.Г. и соавт. была подтверждена ассоциация мутаций в гене *LMNA* с развитием жизнеопасных желудочковых тахикардий (ЖТА) [23]. Авторы

подчеркивают, что фенотипы ДКМП с *TTNtv* значимо не различались по частоте развития ЖТА и неблагоприятных исходов от ген-негативной группы, тогда как ассоциация *LMNA* с ЖТА определена на уровне прогностической значимости, что подтверждает важность молекулярной диагностики *LMNA* как неотъемлемой части интегральной клинической оценки ДКМП для стратификации риска ВСС [234].

Исследование Robles-Mezcua A. и соавт., посвященное характеристике пациентов с мутациями в гене *RBM20*, также свидетельствует о наличии ярко выраженной предрасположенности к возникновению аритмий, высокой пенетрантности семейной кардиомиопатии и высоких рисках ВСС в данной группе [24].

Использование генетического профиля для точного прогнозирования времени появления первых признаков кардиомиопатии позволит проводить своевременное консультирование и подготовку пациентов к возможным последствиям. Исследование Akinpinde O. и соавт. подчеркивает, что полезность генетического скрининга возрастает, особенно для детей, так как они склонны иметь больше тяжелых форм патологии [25]. Разработка персонализированных рекомендаций для профилактики и лечения должна учитывать возрастные и половые различия в генетических особенностях, что открывает перспективы для внедрения генотипирования в стандартную практику медицинского обследования и консультирования пациентов с подозрением на кардиомиопатию [25].

Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе генетически обусловленных форм ДКМП, стимулирует разработку таргетных терапий.

Множество мутаций в гене *RBM20* является частой причиной наследственной ДКМП. Исследование Nishiyama T. и соавт. продемонстрировало значительный потенциал использования техник редактирования генома для коррекции генетических мутаций как высокоэффективного терапевтического подхода при лечении дилатационной кардиомиопатии. Точное редактирование патогенных мутаций в гене *RBM20* позволило восстановить нормальную функцию кардиомиоцитов в экспериментальных моделях [10].

Как уже отмечалось ранее, мутация *DES-E439K* вызывает глубокие нарушения в архитектуре и функции митохондрий. В исследовании Novhannisyann Y. и соавт. был успешно продемонстрирован перенос нормальных митохондрий в мутантные кардиомиоциты, что способствовало восстановлению как митохондриальной, так и сократительной функции клеток [26]. Это открывает новые терапевтические перспективы для борьбы с десминопатиями.

Коррекция кальциевого обмена. При миодистрофии Дюшенна, ассоциированной с мутациями в гене *DMD*, нарушение стабильности сарколеммы приводит к дисбалансу кальциевого обмена и перегрузке кардиомиоцитов кальцием [12]. В обзоре Law ML и соавт. описываются перспективные экспериментальные подходы, направленные на устранение этих нарушений:

- применение лекарств, восстанавливающих стабильность сарколеммы и минимизирующих поступление кальция в клетку;
- использование соединений, регулирующих активность рианодинных рецепторов, для контроля над выбросом кальция из депо;
- активаторы комплекса SERCA2a/PLN, усиливающие вывод кальция из цитоплазмы обратно в саркоплазматический ретикулум;
- препараты, способные повышать буферизацию цитосоля, уменьшая концентрацию свободного кальция [27].

Хотя современные подходы лишь замедляют прогрессирование кардиомиопатии при миодистрофии Дюшенна, разработка инновационных методик, прямо нацеленных на устранение дефектов кальциевого обмена, остаётся важным направлением будущих исследований [27].

Биомаркеры для персонализации терапии.

Исследование Wei Y. и соавт. показало, что гены *CCL2*, *CXCL12*, *FKBP5* и *BMP2* могут использоваться как потенциальные биомаркеры для прогноза у пациентов с ДКМП после имплантации левожелудочкового аппарата вспомогательного кровообращения. Уровень экспрессии данных генов не коррелирует с основными гемодинамическими параметрами и продолжительностью работы левожелудочкового вспомогательного устройства, но может служить важным инструментом для оптимального выбора терапевтических решений и мониторинга состояния пациентов [28].

Заключение

Представленный обзор литературы обобщает современные данные о генетической гетерогенности дилатационной кардиомиопатии и демонстрирует стремительную эволюцию представлений об этом заболевании — от описания единичных семейных случаев до понимания сложной мультифакторной природы, включающей широкий спектр генетических дефектов [29].

Ключевым выводом работы международной комиссии экспертов является признание того, что, несмотря на значительный объём собранных данных, лишь небольшая доля известных генов (12 генов с «определенной/сильной» доказательной базой и 7 — с «умеренной») обла-

дает достаточной степенью надёжности, подтверждающей их роль в развитии ДКМП. Большинство коммерческих генетических панелей включают большинство генов с сильными доказательствами, но также содержат значительное количество генов с минимальным количеством доказательств, что требует осторожности при интерпретации результатов тестирования.

Клиническая значимость генетического тестирования выходит далеко за рамки подтверждения диагноза. Идентификация патогенных вариантов в генах *LMNA*, *FLNC*, *RBM20*, *PLN*, *DSP* позволяет стратифицировать пациентов по риску внезапной сердечной смерти и жизнеопасных аритмий, определяя необходимость превентивного вмешательства [1, 7, 24]. Кроме того, появляется всё больше свидетельств полезности генетического тестирования для выявления пациентов с повышенным риском быстрого прогрессирования заболевания и перехода в хроническую сердечную недостаточность [6].

Особый интерес представляют исследования, выходящие за рамки классических моногенных форм. Изучение однонуклеотидных полиморфизмов в генах *SCN5A*, *IL-32*, *CD247*, компонентов *РААС*, *MBL2* и *MMP2* открывает новую страницу в понимании ДКМП как мультифакторного заболевания, где генетическая предрасположенность может модулироваться распространёнными вариантами генов иммунного ответа, воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса [15-20]. Эти данные расширяют потен-

циальные мишени для терапевтического воздействия и профилактики.

Наконец, стремительное развитие технологий редактирования генома и клеточной терапии приближает эру персонализированного лечения. Экспериментальные работы по коррекции мутаций в генах *RBM20* и *DES*, а также попытки восстановления кальциевого гомеостаза при ДКМП, ассоциированной с мутациями в *DMD*, демонстрируют принципиальную возможность таргетного воздействия на молекулярные механизмы заболевания [11, 13].

Таким образом, генетическое путешествие от прошлых представлений о причинах ДКМП к современному пониманию её сложной природы обещает улучшить подход к лечению и профилактике этого заболевания. Следующие этапы исследований должны быть направлены на расширение списка генетических маркеров, позволяющих прогнозировать риск развития ДКМП и выбирать оптимальную тактику ведения пациента, разработку таргетных терапий, воздействующих на выявленные генетические дефекты, и интеграцию данных генетического профиля в национальные программы здравоохранения для активного выявления групп риска и своевременного вмешательства [25, 26, 29].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кучер А.Н., Слепцова А.А., Назаренко М.С. Генетический ландшафт дилатационной кардиомиопатии. *Генетика*. 2022;58(4):371-387.
Kuchera A.N., Sleptcova A.A., Nazarenko M.S. Genetic Landscape of Dilated Cardiomyopathy. *Russian Journal of Genetics*. 2022;58(4):371-387. (In Russ.)
DOI: 10.31857/S0016675822030080
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-3626.
DOI: 10.1093/eurheartj/ehad194
3. Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Whiffin N, et al. Reevaluating the Genetic Contribution of Monogenic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(5):387-398.
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.037661
4. Rubiś P. Charting the genetic landscape of dilated cardiomyopathy in Poland: first insights from a national perspective. *Pol Arch Intern Med*. 2025;135(9):17125.
DOI: 10.20452/pamw.17125
5. Jordan E, Peterson L, Ai T, Asatryan B, Bronicki L, Brown E, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;144(1):7-19.
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033
6. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013;123(1):19-26.
DOI: 10.1172/JCI62862
7. Kim OH, Kim J, Kim Y, Lee S, Lee BH, Kim BJ, et al. Exploring novel MYH7 gene variants using in silico analyses in Korean patients with cardiomyopathy. *BMC Med Genomics*. 2024;17(1):225.
DOI: 10.1186/s12920-024-02000-8
8. Pettinato AM, Ladha FA, Mellert DJ, Legere N, Cohn R, Romano R, et al. Development of a Cardiac Sarcomere Functional Genomics Platform to Enable Scalable Interrogation of Human TNNT2 Variants. *Circulation*. 2020;142(23):2262-2275.
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047999
9. Sedaghat-Hamedani F, Rebs S, El-Battrawy I, Chasan S, Krause T, Haas J, et al. Identification of SCN5a p.C335R Variant in a Large Family with Dilated Cardiomyopathy and Conduction Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12990.
DOI: 10.3390/ijms222312990
10. Nishiyama T, Zhang Y, Cui M, Li H, Sanchez-Ortiz E, McAnally JR, et al. Precise genomic editing of pathogenic mutations in *RBM20* rescues dilated cardiomyopathy. *Sci Transl Med*. 2022;14(672):eade1633.
DOI: 10.1126/scitranslmed.ade1633
11. Giri P, Jain D, Kumar A, Mohapatra B. Identification and in silico characterization of CSRP3 synonymous variants in dilated cardiomyopathy. *Mol Biol Rep*. 2023;50(5):4105-4117.
DOI: 10.1007/s11033-023-08314-7
12. Johnson R, Otway R, Chin E, Horvat C, Ohanian M, Wilcox JAL, et al. DMD-Associated Dilated Cardiomyopathy: Genotypes, Phenotypes, and Phenocopies. *Circ Genom Precis Med*. 2023;16(5):421-430.
DOI: 10.1161/CIRCGEN.123.004221

13. Sivitskaya L, Danilenko N, Motuk I, Zhelev N. Splicing mutation in TAZ gene leading to exon skipping and Barth syndrome. *Acta Myol.* 2021;40(2):88-92. DOI: 10.36185/2532-1900-047
14. Huang YS, Xing YL, Li HW. Heterozygous desmin gene (DES) mutation contributes to familial dilated cardiomyopathy. *J Int Med Res.* 2021;49(4):3000605211006598. DOI: 10.1177/03000605211006598
15. Song XW, Su T, Li B, Huang YJ, He WX, Jiang LL, et al. Abnormal expression of PRKAG2-AS results in dysfunction of cardiomyocytes through regulating PRKAG2 transcription by interacting with PPARG. *Clin Epigenetics.* 2023;15(1):178. DOI: 10.1186/s13148-023-01591-w
16. Tran DD, Lien NTK, Tung NV, Huu NC, Nguyen PT, Tien DA, et al. Three Novel Pathogenic Variants in Unrelated Vietnamese Patients with Cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(23):2709. DOI: 10.3390/diagnostics14232709
17. Mazzaccara C, Limongelli G, Petretta M, Vastarella R, Pacileo G, Bonaduce D, et al. A common polymorphism in the SCN5A gene is associated with dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2018;19(7):344-350. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000670
18. Peng Y, Zhong X, Wang Y, Zhou B, Song Y, Su M, et al. Genetic Association between Polymorphisms of Interleukin-32 and Dilated Cardiomyopathy in Chinese Han Population. *Dis Markers.* 2022;2022:5946290. DOI: 10.1155/2022/5946290
19. Li C, Xie X, Li K, Rao L. Polymorphisms of CD247 gene is associated with dilated cardiomyopathy in Chinese Han population. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):487. DOI: 10.1186/s12872-024-04160-y
20. Jia X, Meng L, Tang W, Sun L, Peng F, Zhang P. Impact of the gene polymorphisms in the renin-angiotensin system on cardiomyopathy risk: A meta-analysis. *PLoS One.* 2024;19(1):e0295626. DOI: 10.1371/journal.pone.0295626
21. Mao Y, Wei H, Gong Y, Peng L, Chen Y. Association of MBL2 gene polymorphisms and MBL levels with dilated cardiomyopathy in a Chinese Han population. *BMC Med Genomics.* 2024;17(1):11. DOI: 10.1186/s12920-023-01787-2
22. Li S, Zeng X, Wang S, Xie X, Lan J. Association between MMP2 gene polymorphisms and dilated cardiomyopathy in a Chinese Han population. *ESC Heart Fail.* 2023;10(3):1793-1802. DOI: 10.1002/ehf2.14333
23. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Левданский О.Д., Курушко Т.В., Даниленко Н.Г. Генетические факторы риска дилатационной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(10):4628. Vaikhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Levdansky O.D., Kurushko T.V., Danilenko N.G. Genetic risk factors for dilated cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(10):4628. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4628
24. Robles-Mezcua A, Rodríguez-Miranda L, Morcillo-Hidalgo L, Jiménez-Navarro M, García-Pinilla JM. Phenotype and progression among patients with dilated cardiomyopathy and RBM20 mutations. *Eur J Med Genet.* 2021;64(9):104278. DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104278
25. Akinrinade O, Lesurf R; Genomics England Research Consortium; Loughheed J, Mondal T, Smythe J, et al. Age and Sex Differences in the Genetics of Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res.* 2023;16(6):1287-1302. DOI: 10.1007/s12265-023-10411-8
26. Hovhannisyan Y, Li Z, Callon D, Suspène R, Batoumeni V, Canette A, et al. Critical contribution of mitochondria in the development of cardiomyopathy linked to desmin mutation. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):10. DOI: 10.1186/s13287-023-03619-7
27. Law ML, Cohen H, Martin AA, Angulski ABB, Metzger JM. Dysregulation of Calcium Handling in Duchenne Muscular Dystrophy-Associated Dilated Cardiomyopathy: Mechanisms and Experimental Therapeutic Strategies. *J Clin Med.* 2020;9(2):520. DOI: 10.3390/jcm9020520
28. Wei Y, Cao H, Peng YY, Zhang B. Altered gene expression in dilated cardiomyopathy after left ventricular assist device support by bioinformatics analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1013057. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1013057
29. Newman NA, Burke MA. Dilated Cardiomyopathy: A Genetic Journey from Past to Future. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21):11460. DOI: 10.3390/ijms252111460

Информация об авторах

Кузнецова Оксана Олеговна, к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики ИПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; врач-кардиолог, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Красноярск, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2247-4242>, isachenko102@inbox.ru.

Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н., проф., заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6968-7627>, nicoulina@mail.ru.

Чернова Анна Александровна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; руководитель отдела науки и инноваций, Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2977-1792>, anechkachernova@yandex.ru.

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., проф., заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>, medik11@mail.ru.

Information about the authors

Oksana O. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; cardiologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2247-4242>, isachenko102@inbox.ru.

Svetlana Yu. Nikulina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; Head of the Department of Faculty Therapy, V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6968-7627>, nicoulina@mail.ru.

Anna A. Chernova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Science and Innovation Department, Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2977-1792>, anechkachernova@yandex.ru.

Vladimir N. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>, medik11@mail.ru.

Получено / Received: 17.04.2026

Принято к печати / Accepted: 14.05.2026