



Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: обзор

Юськив Ю. А.¹, Чернова А. А.^{1,2}, Никулина С. Ю.¹, Дробот Д. Б.^{1,3}, Сакович В. А.^{1,3}, Кардашова О. О.²

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — диагноз, устанавливающийся в каждом случае гипертрофии левого желудочка неясного генеза, когда стенка левого желудочка ≥ 15 мм в одном или более сегментах миокарда согласно данным визуализирующих методик. На сегодняшний день наследственный характер ГКМП уже ни у кого не вызывает сомнений, однако верификация ГКМП путем молекулярно-генетических методов успешна лишь в 60% случаев клинически и инструментально подтвержденного диагноза, данный факт дает право предположить, что необходим поиск новых генов-предикторов ГКМП. В обзоре представлены современные литературные данные о мутациях в генах, ассоциированных с гипертрофической кардиомиопатией.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, генетика, мутация, саркомерные белки.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск; ³ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск, Россия.

Юськив Ю. А.* — клинический ординатор кафедры факультетской терапии, ORCID: нет; Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии; руководитель отдела науки и инноваций, ORCID: 0000-0003-2977-1792,

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Дробот Д. Б. — д.м.н., профессор кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-9003-4818, Сакович В. А. — д.м.н., главный врач ФЦССХ, профессор кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-7743-8770, Кардашова О. О. — врач-терапевт, врач-кардиолог, зав. терапевтическим отделением, ORCID: 0009-0003-5453-8535.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yulya.yuskiv@mail.ru

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, SNP — single-nucleotide polymorphisms, однонуклеотидные полиморфизмы.

Рукопись получена 03.04.2024

Рецензия получена 02.06.2024

Принята к публикации 17.06.2024



Для цитирования: Юськив Ю. А., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Дробот Д. Б., Сакович В. А., Кардашова О. О. Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):5885. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5885. EDN HVYBNX 

Molecular genetic characteristics of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a review

Yus'kiv Yu. A.¹, Chernova A. A.^{1,2}, Nikulina S. Yu.¹, Drobot D. B.^{1,3}, Sakovich V. A.^{1,3}, Kardashova O. O.²

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a diagnosis established in each case of left ventricular hypertrophy of unknown origin when the left ventricular wall is greater than or equal to 15 mm in one or more myocardial segments according to imaging data. The hereditary nature of HCM is no longer in doubt. But successful verification of HCM using genetic tests is 60% of cases. This fact makes it possible to believe that a search for new predictor genes for HCM is necessary. The review presents current literature data on mutations in genes associated with hypertrophic cardiomyopathy.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, genetics, mutation, sarcomeric proteins.

Relationships and Activities: none.

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk; ³Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia.

Yus'kiv Yu. A.* ORCID: none, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Drobot D. B. ORCID: 0000-0001-9003-4818, Sakovich V. A. ORCID: 0000-0001-7743-8770, Kardashova O. O. ORCID: 0009-0003-5453-8535.

*Corresponding author:

yulya.yuskiv@mail.ru

Received: 03.04.2024 **Revision Received:** 02.06.2024 **Accepted:** 17.06.2024

For citation: Yus'kiv Yu. A., Chernova A. A., Nikulina S. Yu., Drobot D. B., Sakovich V. A., Kardashova O. O. Molecular genetic characteristics of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):5885. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5885. EDN HVYBNX

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — диагноз, устанавливающийся в каждом случае гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) неясного генеза, когда стенка ЛЖ ≥ 15 мм в одном или более сегментах миокарда согласно данным визуализирующих методик [1].

По мнению авторов, многих исследований частота встречаемости данного заболевания составляет $\sim 0,2\%$ [1]. Однако при использовании более

чувствительных методов визуализации (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография) и широком использовании генетического тестирования и каскадного скрининга для родственников первой линии родства распространенность ГКМП соответствует 0,6% (1:167). Частота в общей популяции превышает встречаемость ГКМП в кардиологической практике, связано это с тем, что

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Геномная медицина обеспечивает возможность идентифицировать молекулярные механизмы, лежащие в основе заболеваний, выделить латентные варианты болезней, которые не верифицируются клинически на определенном этапе жизни человека.

Что нового?

- В статье обсуждаются вопросы, касающиеся молекулярно-генетических предикторов гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Верифицировать данный диагноз путем молекулярно-генетических методов удается лишь в 60% случаев клинически и инструментально подтвержденной ГКМП, данный факт дает право предположить, что необходим поиск новых генов-предикторов ГКМП.

Возможный вклад в клиническую практику

- Изучение новых генов-предикторов ГКМП позволит выделять группы пациентов высокого риска развития неблагоприятного течения болезни задолго до клинической манифестации, что позволит своевременно диагностировать и применить новейшие варианты лечения ГКМП.

большая часть пациентов остается не идентифицированной ввиду длительного асимптомного течения [1, 2]. Смертность при ГКМП составляет 1-6% [3]. Известно, что большая часть случаев ГКМП наследственно обусловлены. Данное заболевание ассоциировано с мутациями в генах, кодирующих белки саркомеров, функциональных единиц миофибриллы, в которой происходит мышечное сокращение [4]. Около 80% мутаций были обнаружены в генах *MYH-7* и *MYP2C-3*, кодирующих тяжелую цепь 3-миозина и миозин-связывающий белок С. Примерно 12% случаев наследственной ГКМП обусловлены мутациями в генах *TNNT2*, *TNNI3* и *TRPM1*, кодирующих кардиальный тропонин Т, кардиальный тропонин I и альфа-тропомиозин [5].

Вышеназванные гены являются не единственными предикторами ГКМП. По данным различных исследований доказана связь ГКМП с мутациями генов, кодирующих другие белки: регулирующие Са-обмен, белки Z-дисков, а также иные белки сократительного аппарата. Кроме того, ГКМП может быть одним из проявлений некоторых метаболических и нейромышечных заболеваний, а также синдромов Нуна и LEOPARD [6].

Key messages

What is already known about the subject?

- Genomic medicine provides an opportunity to identify the molecular mechanisms underlying diseases, to identify latent variants of diseases.

What might this study add?

- The article discusses issues related to molecular genetic predictors of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). It is possible to verify this diagnosis by molecular genetic methods only in 60% of cases of clinically and paraclinically confirmed HCM. This fact rationales the search for new HCM predictor genes.

How might this impact on clinical practice?

- Studying new HCM predictor genes will allow identifying groups of patients at high risk of unfavorable course of the disease long before clinical manifestation, which will allow timely diagnosis and application of the latest HCM treatment options.

Необходимо добавить, что при наличии мутации выраженных клинических проявлений ГКМП может и не быть, а носители одинаковых патогенных мутаций могут различаться по многим параметрам: возрасту манифестации ГКМП и степени выраженности симптомов [7, 8].

Вследствие генетической разнородности данного заболевания существуют трудности в верификации ГКМП с помощью молекулярно-генетических методов исследования. Кроме этого, с внедрением высокопроизводительных методов секвенирования в клиническую практику происходит постепенная переоценка роли ранее описанных генетических вариантов в развитии данного заболевания [9].

Также в результате увеличения объемов и распространения генетического тестирования с каждым годом у пациентов выявляются новые мутации в ассоциированных с ГКМП генах [10], роль которых в развитии заболевания еще только предстоит установить. Все эти факторы на данный момент ограничивают возможности применения генетического тестирования для точной постановки диагноза, семейного анализа и прогнозирования течения заболевания.

Цель исследования — выявить наиболее распространенные молекулярно-генетические предикторы ГКМП путем анализа литературных данных.

Методология поиска источников

Поиск публикаций на русском и английском языках осуществляли по базам данных электронных ресурсов PubMed (MEDLINE), Scopus, eLIBRARY,

Таблица 1

Список основных генов, мутации в которых доказано ассоциированы с ГКМП

Ген	Белок	Хромосомная локализация	Частота встречаемости (%)	Статьи, упоминающие данный ген, ка ассоциированный с ГКМП
Компоненты толстых филаментов				
<i>MYH7</i>	Тяжелая цепь β-миозина	14q11.2	>30	[12-14]
<i>MYBPC3</i>	Миозин-связывающий белок С	11p11.2	>30	[11, 13, 14]
<i>MYL3</i>	Легкая цепь миозина	3p21.31	<1	[13-15]
<i>MYL2</i>	Регуляторная легкая цепь миозина	12q24.11	<2	[12-15]
<i>TTN</i>	Титин	2q31.2	<1	
<i>MYH6</i>	Тяжелая альфа-цепь миозина	14q11.2	<1	
Компоненты тонких филаментов				
<i>TNNT2</i>	Сердечный тропонин Т	1q32.1	<5	[13, 14]
<i>TPM1</i>	Тропомиозин	15q22.2	<5	[13, 14]
<i>TNNI3</i>	Сердечный тропонин I	19q13.42	<5	
<i>ACTC1</i>	Сердечный альфаактин	15q14	<1	[13, 14]
<i>TNNC1</i>	Сердечный тропонин С	3p21.1	<1	[14]
Компоненты Z-диска				
<i>ACTN2</i>	Альфа-актинин 2	1q43	<1	[24]
<i>MYOZ2</i>	Миозенин 2	4q26	<1	
<i>CSRP3</i>	LIM-белок	11p15.1	<1	[15, 24]
<i>TCAP</i>	Телетонин-2	17q12	<1	
<i>VCL</i>	Винкулин/метавинкулин	10q22.2	<1	
Гены, регулирующие кальциевый обмен				
<i>PLN</i>	Фосфоламбан	6q22.31	<1	[16, 24]
<i>CaSQ2</i>	Кальцийквестрин	1p13.1	<1	
<i>JPH2</i>	Юктофилин 2	20q13.12	<1	[24]

Сокращение: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

Google Scholar, используя ключевые слова: "гипертрофическая кардиомиопатия", "кардиомиопатия", "обструкция выводящего тракта левого желудочка", "гены", "молекулярно-генетическое исследование", "тяжелые цепи миозина". В представленном обзоре литературы рассмотрены только статьи с полным текстом в открытом доступе. При подготовке обзора литературы проведен анализ публикаций с 2000г. Дата последнего поиска — 01.02.2024. Всего было рассмотрено 23 статьи.

Результаты

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с ГКМП

ГКМП является крайне разнородным фенотипом, в основе развития которого могут лежать как мутация одного гена, так факторы среды (профессиональные спортсмены в некоторых видах спорта, гипертонии со стажем). Однако между этими крайностями находится множество олигогенных форм, ГКМП на фоне моногенных заболеваний (болезнь Фабри, синдром Нунан, LEOPARD-синдром, болезнь Помпе, синдром Гурлера, атаксия Фридрейха и др.).

Исследователи из Республики Беларусь Чакова Н. Н. и Ниязова С. С. представили таблицу, включающую

в себя список основных генов, мутации в которых доказано ассоциированы с ГКМП (табл. 1). Однако сами авторы подчеркивают необходимость продолжения генетического анализа пациентов, поскольку доля мутации в генах саркомеров составляет примерно 60% пациентов, у оставшихся 40% пациентов не удалось доказать достоверной связи ГКМП с мутациями в предложенных генах.

Компоненты толстых филаментов

Большинство мутаций, ассоциированных с ГКМП, являются "индивидуальными", т.е. распространяются в пределах одной семьи. Наряду с этим были выявлены наиболее распространенные. Среди них можно выделить замену р.Arg502Gtr в *MYBPC3*, которая была обнаружена у 2,4% не связанных между собой европеоидов [11].

У пациентов с ГКМП преимущественно отмечается носительство одного мутантного аллеля в гетерозиготном состоянии, однако при использовании метода автоматического секвенирования у 5-7% больных были обнаружены несколько гетерозиготных мутаций в одном и том же или в различных генах. Гомозиготные мутации выявляются довольно редко. [10, 11].

По результатам исследования Дементьевой Е. В. и др. [12]: только у 1 из 15 обследованных пациентов из

Новосибирского НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина с ГКМП диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Наряду с этим, мутации в генах *MYL2*, *LDB3*, *MYH7*, *MYBPC3*, *MYPN* были выявлены у 8 пациентов, однако достоверно судить об их значении в развитии ГКМП по ряду причин нам не представляется возможным. Потому определено направление дальнейших исследований на выяснение способности этих мутаций запускать развитие ГКМП.

Компоненты тонких филаментов

Дземешкевич С. Л. и др. в 2019г исследовали 21 пациента, прооперированных по поводу ГКМП. Изучалась ассоциация со следующими генами: *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *MYL2*, *MYL3*, *TPM1*, *TNNI3*, *ACTC1*, *LDB3*, *TAZ*. Патогенные мутации в генах саркомерных белков выявлены у 9 пациентов. У одного обследуемого верифицирован синдром LEOPARD. Следовательно, у 10 пациентов диагноз ГКМП был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Самой распространенной оказалась мутация в гене *MYBPC3* (50% от обследованных с подтвержденной генетической причиной заболевания) [13].

В работе Richard P, et al. (Франция) были проанализированы полные кодирующие последовательности 9 генов (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *MYL2*, *MYL3*, *TPM1*, *ACTC* и *TNNC1*) в 197 случаях ГКМП. Генетическое подтверждение заболевания выявлено у 124 пациентов (приблизительно 63%), и было идентифицировано 97 различных мутаций, включая 60 новых. Наиболее распространенными мутациями явились *MYBPC3* и *MYH7*, которые были обнаружены в 82% семей, принявших участие в исследовании (*MYBPC3* — 42% и *MYH7* — 40%). Распределение генов варьировалось в зависимости от прогноза ($P=0,036$). Более того, мутация была обнаружена в 15 из 25 индексных случаев со "спорадической" ГКМП, что составило ~60%. Важно отметить, что выявлено 6 семей с наличием нескольких мутаций [14].

Компоненты Z-диска

Allouba M, et al. изучали этнические особенности наследования ГКМП на примере 514 пробандов из Египта. В результате исследования обнаружено, что наиболее распространенные гомозиготы (4,1% vs 0,1%, $P=2 \times 10^{-7}$) обнаружались в минорных генах ГКМП *MYL2*, *MYL3* и *CSRP3*, что может свидетельствовать о их низкой пенетрантности [15].

Гены, регулирующие кальциевый обмен

Askerman MJ, et al. в 2011г изучали влияние гена кодирующего фосфоламбан (*PLN*) на развитие ГКМП. Исследователями была обнаружена одна нонсенс-мутация L39X фосфоламбана в 1 из 1064 случаев пробандов с ГКМП. Данная мутация ранее была признана отрицательной для текущей панели генетических тестов ГКМП. Учеными было доказано, что общая частота мутаций *PLN* в 0,65% при обследовании пациентов с ГКМП.

Авторы подчеркивают ассоциацию *PLN* с ГКМП, несмотря на довольно редкую встречаемость [16].

Не вошедшие в классификацию

В результате поиска информации о возможных генетических предикторах ГКМП были обнаружены гены, которые не вошли в классификацию белорусских ученых [11].

По результатам Cui Y, et al. на китайской популяции было исследовано 37 образцов генетического материала пациентов с ГКМП. Были выделены ключевые гены: *CIQB*, *F13A1*, *CD163*, *FCN3*, *PLA2G2A* и *CHRD2L*. Самую высокую частоту мутаций в образцах пациентов с ГКМП имел *PRMT5*, что указывает на важную роль его мутации в патогенезе ГКМП. Тем не менее это исследование все еще нуждается в большом количестве экспериментов для проверки результатов анализа [17].

Стрельцова А. А. и др. из Санкт-Петербурга обследовали 161 пациента с ГКМП, генетический анализ проводился 106 пациентам в возрасте старше 45 лет. Исследователи отмечают, что у больных ГКМП в сочетании с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса ЛЖ ($\geq 50\%$), а также у больных с малосимптомной ГКМП наблюдается достоверное увеличение встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*, по сравнению с группой контроля [18].

Agarwal R, et al. изучали роль мутации гена *ALPK3* α -kinase в патогенезе кардиомиопатий. В лабораторных условиях было показано, что *ALPK3* локализуется совместно с белками миомезина (*MYOM1*, *MYOM2*) в саркомере. *ALPK3*-мутации приводили к неправильной локализации белков миомезина, а также нарушали регуляцию нескольких дополнительных белков М-диапазона, участвующих в обороте белка саркомера, что в конечном итоге нарушало структуру и функцию кардиомиоцитов. Исследователи заключают: мутации гена *ALPK3* вызывают дилатацию желудочков, вызванную недостаточной буферизацией силы, опосредованной миомезином, и гипертрофию из-за нарушения белкового обмена саркомера. Данное суждение косвенно подтверждает роль данной мутации в развитии ГКМП [19].

Ochoa JP, et al. изучали ассоциацию мутации *FHOD3* с ГКМП. Учеными была проанализирована выборка из 6539 пробандов, имеющих доказанный или предположительный диагноз ГКМП. Выборка состояла преимущественно из европеоидов (90%) из США, Германии, Великобритании, Дании и Аргентины. При оценке генетического профиля у 5493 пробандов достоверно доказана ассоциация ГКМП с *FHOD3*, в сравнении с группой контроля (2973 пробандов без структурного поражения сердца) [20].

Кучер А. Н. и др., изучая вопросы патогенетики кардиомиопатий, определили, что общими для ГКМП и дилатационной кардиомиопатии были следующие

гены: *BAG3*, *FHOD3*, *PKD1*, *SMARCB1*, *PRKCA*. Среди данных генов ассоциированы с ГКМП следующие: интронные варианты rs17099139 *BAG3* и rs72840788 *BAG3*, интронные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) — rs503274 *FHOD3*, rs118060942 *FHOD3*, rs4799426 *FHOD3* и rs617207 *FHOD3*, интронные SNP rs9928278 *PKD1*, rs7210446 *PRKCA*. С ДКМП, в свою очередь, ассоциированы экзонный вариант rs2234962 *BAG3*, экзонный вариант rs2303510 *FHOD3*, интронные SNP rs2519236 *PKD1*, интронный вариант rs7284877 *SMARCB1* [21].

По данным Ntelios D, et al. (2021) rs2910164 в гене *MIR146A* ассоциирован с ГКМП. Основным и минорным аллелями, наблюдаемыми при rs2910164, были G и C, соответственно. Было проанализировано 140 пациентов с ГКМП, из них 84 (60%), 48 (34,3%) и 8 (5,7%) имели генотипы GG, GC и CC, соответственно [22].

Во многих случаях ввиду трудностей дифференциальной диагностики, диагноз первичной ГКМП может маскировать другую группу наследственных заболеваний, одним из проявлений которых является поражение сердца. Так, в результате анализа методами NGS расширенных панелей >100 генов было доказано, что ≥5% обследованных с направляющим диагнозом ГКМП являются носителями мутаций в генах, отвечающих за другие группы заболеваний [23]. Данный факт в очередной раз доказывает трудности молекулярно-генетических методов тестирования пациентов с ГКМП.

В статье Чумаковой О. С. и др. в 2023г авторами подчеркивается важность расширения генетической панели, с включением в нее генов-кандидатов, для тестирования пациентов с ГКМП. Описывается ассоциация ГКМП с мутациями в "минорных" генах *SVIL*, *TRIM63*, *KLHL24*, *PLN*, *KLHL24*, *JPH2*, *FLNC*, *FHOD3*, *CSRP3*, *ALPK3* и *ACTN2*. Примечательно, что для генов *TRIM63* и *KLHL24* был характерен исключительно аутосомно-рецессивный тип наследования [24].

Заключение

Изучение генетических ассоциаций ГКМП — возможность проведения ранней диагностики заболевания. Развитие исследований молекулярно-генетических предикторов ГКМП позволит выделять группы пациентов высокого риска развития неблагоприятного течения болезни задолго до клинической манифестации, что позволит своевременно диагностировать и применить новейшие варианты лечения ГКМП. Кроме того, выявление новых генов-предикторов ГКМП ляжет в основу разработки новых терапевтических подходов, включая генную терапию, целью которой станет эффективное ингибирование экспрессии мутантных аллелей.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
- Gabrusenko SA, Gudkova AYa, Koziołova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С. А., Гудкова А. Я., Козилова Н. А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
- Chumakova OS. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly: causes, diagnosis, treatment. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(9):63-9. (In Russ.) Чумакова О. С. Гипертрофическая кардиомиопатия у пожилых: причины, диагностика, лечение. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):63-9. doi:10.26442/00403660.2020.09.000558.
- Salakhov RR, Golubenko MV, Pavliukova EN, et al. Experience in genetic testing of hypertrophic cardiomyopathy using nanopore DNA sequencing. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4673. (In Russ.) Салахов Р. Р., Голубенко М. В., Павлюкова Е. Н. и др. Опыт молекулярно-генетической диагностики гипертрофической кардиомиопатии с использованием нанопорового секвенирования ДНК. Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4673. doi:10.15829/1560-4071-2021-4673.
- Pasipoularides A. Challenges and Controversies in Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical, Genomic and Basic Science Perspectives. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(3):132-8. doi:10.1016/j.rec.2017.07.003.
- Akhtar M, Elliott P. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018;2018(3):36. doi:10.21542/gcsp.2018.36.
- Van Driest SL, Ackerman MJ, Heaman SR, et al. Prevalence and severity of "benign" mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;106(24):3085-90. doi:10.1161/01.cir.0000042675.59901.14.
- Oliva-Sandoval MJ, Ruiz-Espejo F, Monserrat L, et al. Insights into genotype-phenotype correlation in hypertrophic cardiomyopathy. Findings from 18 Spanish families with a single mutation in MYBPC3. *Heart*. 2010;96(24):1980-4. doi:10.1136/hrt.2010.200402.
- Walsh R, Thomson KL, Ware JS, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med*. 2017;19(2):192-203. doi:10.1038/gim.2016.90.
- Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):705-15. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.068.
- Chakova NN, Niazova SS, Komissarova SM. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical and genetic diagnosis and family screening. *Meditsinskie novosti*. 2017;1:14-8. (In Russ.) Чакова Н. Н., Ниязова С. С., Комиссарова С. М. Гипертрофическая кардиомиопатия: клинико-генетическая диагностика и семейный скрининг. *Медицинские новости*. 2017;1:14-8.
- Dementeva EV, Viatkin IUV, Kretov EI, et al. Genetic analysis of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Genes & Cells*. 2020;15(3):68-73. (In Russ.) Дементьева Е. В., Вяткин Ю. В., Кретов Е. И. и др. Генетический анализ пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Гены и Клетки*. 2020;15(3):68-73. doi:10.23868/202011011.
- Dzemeshevich SL, Motreva AP, Kalmykova OV, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in young: phenotype, genotype and treatment options. Clinical and experimental surgery. *Petrovsky journal*. 2019;7(3):54-62. (In Russ.) Дземешкевич С. Л., Мотрева А. П., Калмыкова О. В. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия у молодых: фенотип, генотип и варианты лечебной тактики. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал имени академика Б. В. Петровского*. 2019;7(3):54-62. doi:10.24411/2308-1198-2019-13006.
- Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107(17):2227-32. doi:10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54. Erratum in: *irculation*. 2004;109(25):3258.
- Allouba M, Walsh R, Afify A, et al. Ethnicity, consanguinity, and genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2023 ;44(48):5146-58. doi:10.1093/eurheartj/ehad372.
- Ackerman MJ. PLN-encoded phospholamban mutation in a large cohort of hypertrophic cardiomyopathy cases: summary of the literature and implications for genetic testing. *Am Heart J*. 2011;161(1):165-71. doi:10.1016/j.ahj.2010.08.001.

17. Cui Y, Liu C, Luo J, et al. Dysfunctional Network and Mutation Genes of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Healthc Eng.* 2022;2022:8680178. doi:10.1155/2022/8680178.
18. Streltsova AA, Gudkova AY, Poliakova AA, et al. Polymorphic variant rs1739843 of the heat shock protein 7 (HSPB7) gene and its relationship with on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (results of 10-year follow-up). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(10):7-15. (In Russ.) Стрельцова А.А., Гудкова А.Я., Полякова А.А. и др. Полиморфный вариант rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7) и его связь с вариантами клинического течения и исходами у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (результаты 10-летнего наблюдения). *Российский кардиологический журнал.* 2019;(10):7-15. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-7-15.
19. Agarwal R, Wakimoto H, Paulo JA, et al. Pathogenesis of Cardiomyopathy Caused by Variants in ALPK3, an Essential Pseudokinase in the Cardiomyocyte Nucleus and Sarcomere. *Circulation.* 2022;146(22):1674-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059688.
20. Ochoa JP, Lopes LR, Perez-Barbeito M, et al. Deletions of specific exons of FHOD3 detected by next-generation sequencing are associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet.* 2020;98:86-90. doi:10.1111/cge.13759.
21. Kucher AN, Sleptcov AA, Nazarenko MS. Pathogenetics of Cardiomyopathy. *Russ J Genet.* 2023;59:527-43. doi:10.1134/S1022795423050101.
22. Ntelios D, Efthimiadis G, Zegkos T, et al. Correlation of miR-146a-5p plasma levels and rs2910164 polymorphism with left ventricle outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol.* 2021;62(5):349-54. doi:10.1016/j.hjc.2020.04.015.
23. Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet.* 2013;50(4):228-39. doi:10.1136/jmedgenet-2012-101270.
24. Chumakova OS, Baulina NM. Advanced searching for hypertrophic cardiomyopathy heritability in real practice tomorrow. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1236539. doi:10.3389/fcvm.2023.1236539.