

ОБЗОР

А.А.Костарева, А.Я.Гудкова, Е.Н.Семернин, Е.В.Шляхто

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ФОРМ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Рассматривается роль генов, мутации которых могут приводить к развитию гипертрофической кардиомиопатии - β -миозина, миозин-связывающего белка C, сердечного тропонина T, сердечного тропонина C, сердечного тропонина I, α -тропомиозина, легких цепей миозина (обязательных и регуляторных), сердечного α -актина, тайтина а также протеинкиназы A (γ -субъединицы) и гена калиевых потенциал-зависимых каналов.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, кардиомиоцит, сократительные белки, левый желудочек, внезапная смерть.

The role is considered of the genes, whose mutations can lead to the development of hypertrophic cardiomyopathy, namely the genes of: β -myosin, myosin-binding C-protein, cardiac troponin T, cardiac troponin C, cardiac troponin I, α -tropomyosin, light chains of myosin (obligatory and regulatory), cardiac α -actin, taitin, as well as protein kinase A (γ -subunit) and the gene of potassium potential-dependent channels.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, cardiomyocyte, contraction proteins, left ventricle, sudden death

Группа кардиомиопатий (КМП) длительное время считалась заболеваниями с неизвестной этиологией. Различные факторы, такие как нарушение метаболизма Ca^{++} в миокарде, патологическое воздействие инотропных агентов, нарушение структуры и функции адренорецепторов, изменение структуры внеклеточного матрикса и многие другие рассматривались в качестве возможных причин развития гипертрофической КМП (ГКМП). Однако, в 1990 году A. Geisterfer-Lowrance и соавт. описали мутацию гена тяжелых цепей β -миозина в качестве причины развития семейной формы ГКМП. Без преувеличения можно сказать, что данная работа открыла новую эру в изучении КМП и генетически обусловленных заболеваний миокарда в целом [6].

На данный момент идентифицировано 12 генов, мутации которых могут приводить к развитию ГКМП. К ним относятся гены β -миозина, миозин-связывающего белка C, сердечного тропонина T, сердечного тропонина C, сердечного тропонина I, α -тропомиозина, легких цепей миозина (обязательных и регуляторных), сердечного α -актина, тайтина а также протеинкиназы A (γ -субъединицы) и гена калиевых потенциал-зависимых каналов. Большинство описанных генов кодируют сократительные белки кардиомиоцитов (КМЦ) или белки, входящие в структуру толстых и тонких филаментов. Поэтому данный обзор посвящен молекулярно-генетическим основам и особенностям клинического течения ГКМП, вызванных мутациями генов белков саркомера.

 β -МИОЗИН ТЯЖЕЛЫЕ ЦЕПИ

Миозин является основным белком, входящим в состав толстых филаментов. На его долю в поперечно-полосатых мышечных клетках приходится до 40% белковой массы. Он участвует в процессе образования поперечных мостиков с молекулами актина, что, вслед за гидролизом АТФ, приводит к скольжению филаментов друг относительно друга и генерации сокращения. В организме человека существуют две изоформы тяжелых цепей

миозина - α и β . В желудочках взрослого человека доминирующей изоформой является β -миозин, который, также частично экспрессируется в предсердиях и медленных мышечных волокнах. Ген тяжелых цепей β -миозина расположен на 14 хромосоме и состоит из 43 экзонов, 38 из которых являются кодирующими. Мутация гена β -миозина была первой, описанной в качестве причины развития ГКМП в 1990 году [6]. К настоящему времени описано более 70 мутаций β -миозина и показано, что дефекты данного гена, наряду с дефектами миозинсвязывающего белка C, являются наиболее частой причиной развития ГКМП.

Большинство описанных мутаций кластируются в начальной части гена, в области 3-23 экзонов, что соответствует глобулярной головке β -миозина, шейке молекулы и подвижному региону. Данные мутации затрагивают структуру и функциональные свойства важнейших участков молекулы: актин-связывающего центра, АТФ-связывающего центра, центра взаимодействия с легкими цепями миозина. Это приводит к уменьшению активности актин-активированной миозиновой АТФазы, а также нарушению кинетических свойств молекулы миозина и изменению сократительных свойств саркомера.

Мутации гена β -миозина является второй по частоте причиной развития ГКМП, после мутаций гена миозинсвязывающего белка C [20]. На их долю приходится 40 и 42% всех описанных к настоящему времени мутаций, соответственно. В большинстве случаев мутации гена β -миозина связаны с высокой пенетрантностью, ранней манифестацией заболевания, выраженной гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) и высоким риском внезапной смерти [9]. Показано, что в случае патологии β -миозина плохой прогноз заболевания напрямую зависит от степени гипертрофии миокарда. Мутация R403Q является одной из наиболее злокачественных, часто имеет 100% пенетрантность и связана с высоким риском внезапной смерти. Этим обусловлен тот факт, что большинство исследований β -миозина проводилось на примере

изучения именно этой мутации. Высокой степенью злокачественности, также, обладают замены R419W, R453C и R723G. Однако, ряд мутаций ассоциированы с достаточно благоприятным прогнозом и имеют невысокую степень пенетрантности. К ним относятся аминокислотные замены в положениях 256, 908, 606 и 513 [9].

Несмотря на наличие большого количества данных о мутациях β -миозина при ГКМП, проведение генотипическо-фенотипических корреляций и их трактовка остается сложной задачей. При этом необходимо учитывать, что полиморфизм множества генов модификаторов, таких, например, как ген эндотелина 1 и ген TNF α , способен в значительной мере влиять на фенотипические проявления заболевания [2, 17].

МИОЗИН-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК С (МСБС)

В организме человека экспрессируются три изоформы МСБС - две скелетные и одна кардиальная, имеющаяся только в сердечной ткани. Ген МСБС локализуется на 11 хромосоме (11p11) и состоит из 37 экзонов. К настоящему времени описано более 30 мутаций МСБС, которые являются причиной 40-42% случаев ГКМП [20]. Большинство мутаций по механизму являются делециями, инсерциями или сплайсинговыми мутациями, однако точечные мутации также встречаются. МСБС, входя в состав толстых филаментов, выполняет структурную и регуляторную функции. Конкретные механизмы, приводящие к нарушению сократительной функции миофибрилл и развитию ГКМП, остаются не уточненными.

ГКМП, возникающая вследствие мутации гена МСБС, имеет характерные клинические особенности. В большинстве случаев заболевание манифестирует поздно, и болезнь протекает относительно доброкачественно. В некоторых случаях пенетрантность заболевания в возрасте до 50 лет может составлять 50% по данным электрокардиографии (ЭКГ) и лишь 40% больных к этому возрасту могут иметь эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки ГКМП [8]. Это обуславливает относительно высокую длительность жизни таких больных, по сравнению с остальными случаями ГКМП. Однако, мутации по механизму делеции со сдвигом рамки считывания или сплайсинговые мутации, приводящие к синтезу неполных форм белка, имеют более выраженную клиническую картину заболевания [4].

Другой характерной чертой ГКМП на фоне мутаций МСБС является низкая частота синдрома внезапной смерти. Однако, по данным некоторых исследователей, ряд точечных мутаций МСБС ассоциирован с большей частотой внезапной смерти на фоне физической нагрузки [15]. Ещё одной чертой ГКМП на фоне мутаций гена МСБС является возможность развития со временем систолической дисфункции ЛЖ и переход ГКМП в дилатационную фазу. Такое развитие заболевания отмечается примерно у 10% всех больных с ГКМП. На сегодняшний момент показано, что мутации гена МСБС часто ассоциируются с развитием дилатационной фазы ГКМП, часто в пожилом возрасте. По данным некоторых авторов частота этого феномена на фоне мутаций МСБС может достигать 40% [8]. Учитывая доброкачественный вариант течения заболевания и позднюю манифестацию, таким больным может быть ошибочно поставлен диагноз дия-

тационной КМП (ДКМП). Проведение дифференциального диагноза осложняется тем, что при морфологическом исследовании миокарда больных с дилатационной фазой ГКМП на фоне мутации гена МСБС могут отсутствовать признаки гипертрофии миокарда и феномен дисконформации мышечных волокон (disarray). Поэтому, у пожилых больных с ДКМП необходимо исключать дилатационную фазу ГКМП, вызванную мутацией гена МСБС.

ТРОПОНИН Т

Сердечный тропонин Т экспрессируется в эмбриональном и взрослом сердце человека, а также в развивающихся скелетных мышцах. Путём альтернативного сплайсинга в миокарде синтезируется несколько различных изоформ сердечного тропонина Т. Ген сердечного тропонина Т (сTrT) располагается на длинном плече 1 хромосомы (1q32) и состоит из 17 экзонов. Среди больных с ГКМП мутации гена сTrT обнаруживаются в 5-10%.

Несмотря на большое количество описанных мутаций и их различный механизм, большинство случаев ГКМП, связанных с сTrT, имеют сходную клиническую картину. Ее особенностями является незначительно выраженная гипертрофия ЛЖ, сочетающаяся с высоким риском внезапной смерти [24]. Большинство описанных мутаций, в особенности, локализованных в N-концевой части молекулы, имеют плохой прогноз. Заболевание имеет низкую пенетрантность, которая по данным ЭхоКГ и ЭКГ может составлять 40% и 60%, соответственно. При этом признаки гипертрофии миокарда могут быть очень незначительными либо полностью отсутствовать. Синдром внезапной смерти является наиболее частой причиной гибели таких больных. Кумулятивная смертность в семьях с дефектами гена сTrT может достигать 50% и быть особенно высокой у мужчин до 28 лет, составляя 64% [14]. При этом средний возраст гибели больных по причине синдрома внезапной смерти в некоторых семьях может составлять 17 \pm 9 лет. Необходимо отметить, что признаки застойной сердечной недостаточности на фоне мутаций сTrT развиваются редко. Также заслуживает внимания тот факт, что после 30 лет смертность больных на фоне данной патологии может снижаться.

Отмечено, что средняя масса миокарда и степень фиброза при ГКМП на фоне мутаций сTrT значительно ниже, чем в случаях ГКМП, не связанных с сTrT. Однако, степень феномена disarray на фоне мутаций сTrT, значительно выше [24]. Этот факт заставляет предполагать, что морфологическим субстратом синдрома внезапной смерти при патологии сTrT является не собственно гипертрофия ЛЖ, а феномен дисконформации мышечных волокон. Другим выводом, основанным на этом наблюдении, является то, что феномен disarray на фоне мутаций сTrT не является субстратом развития гипертрофии ЛЖ. Это согласуется с данными В. Maron о том, что у больных ГКМП толщина стенки ЛЖ не коррелирует со степенью феномена disarray [10].

Важно отметить, что ряд мутаций сTrT, ведущих к развитию ДКМП, а не ГКМП, также ассоциирован с повышенным риском внезапной смерти. Учитывая изложенное выше, генетический скрининг с целью исключе-

ния мутаций сTrT в семьях с описанными случаями синдрома внезапной смерти должен являться необходимой частью диагностических мероприятий.

ТРОПОНИН I

Тропонин I является одним из компонентов тропонин-тропомиозинового комплекса и отвечает за Ca^{++} - чувствительное ингибирование актомиозинового взаимодействия. Он является ключевым звеном, обеспечивающим связь между изменениями внутриклеточной концентрации ионов Ca^{++} и процессом сокращения. В организме человека существуют две изоформы тропонина T - скелетная и сердечная. Ген сердечного тропонина I располагается на 19 хромосоме (19p13.2 – q13.2) и содержит девять экзонов, кодирующих пептид длиной 210 аминокислот.

К настоящему моменту описано 8 мутаций тропонина I, приводящих к развитию ГКМП [5]. Большинство из них по механизму являются точечными. Две из описанных мутаций затрагивают ингибиторный регион молекулы, оставшиеся - дистальную ее часть. Благодаря изучению биологических моделей и исследованиям *in vitro* удалось установить, что механизмы воздействия мутации ингибиторного региона и мутации дистальной части гена различаются [3]. Это приводит к различиям в клинической картине заболевания. При повреждении ингибиторного участка молекулы, основным следствием является уменьшение ингибиторного влияния тропонина I на тонкие филаменты и актин-тропомиозин-активированную миозиновую АТФазу. Вследствие этого, даже в процессе диастолы при низкой концентрации ионов Ca^{++} в цитоплазме тонкие филаменты частично остаются связаны с миозином. Это приводит к нарушению изоволюмической релаксации и раннего быстрого диастолического заполнения левого желудочка. Клинически это проявляется развитием диастолической дисфункции и снижением максимальной силы сокращения миокарда.

В механизме патологического воздействия мутаций дистальной части молекулы основное значение придается снижению чувствительности тропонинового комплекса к ионам Ca^{++} и нарушению взаимодействия тропонина I с тропонином С. Особенностью клинической картины в этом случае является наличие изолированной верхушечной гипертрофии миокарда. Однако, причины развития такого специфического фенотипа не установлены. Важно отметить, что изменения дистальной части молекулы тропонина I неоднократно описаны при развитии станирования миокарда.

В 2003 году J.Mogensen и соавт. впервые описали мутацию гена тропонина I в качестве причины развития рестриктивной КМП (РКМП) [12]. Данная мутация в одной и той же семье приводила к развитию двух различных фенотипов КМП – рестриктивного и гипертрофического. В той же работе мутации гена тропонина I были идентифицированы в 6 из 9 случаев РКМП, что позволяет считать тропонин I одной из частых причин возникновения этой редкой патологии. Развитие рестриктивного и гипертрофического фенотипов вследствие одной и той же мутации заставляет предполагать роль факторов внешней среды, а также влияние генов модификаторов в развитии того или иного фенотипа.

α-ТРОПОМИОЗИН

α-Тропомиозин является димером, состоящим из двух антипараллельных α-спиральных молекул, ориентированных вдоль актиновых филаментов. Входя в состав тропонин-тропомиозинового комплекса, он способствует ингибированию актин-миозинового взаимодействия при низкой концентрации ионов Ca^{++} в цитоплазме. Ген α-тропомиозина располагается на длинном плече 15 хромосомы (15q2) и состоит из 15 экзонов. Путем альтернативного сплайсинга образуются несколько изоформ белка. Сердечная изоформа экспрессируется в миокарде желудочков и быстрых скелетных мышцах. Мутации гена α-тропомиозина являются редкой причиной развития ГКМП, обуславливая 3-5% всех случаев заболевания [7, 9]. К настоящему времени описано 6 мутаций гена [5, 23].

Исследования биологических моделей позволили выявить, что основным признаком ГКМП, вызванной мутациями гена α-тропомиозина, является сократительная дисфункция КМЦ, проявляющаяся в виде диастолической дисфункции миокарда при отсутствии значительных морфологических изменений, признаков гипертрофии или изменения геометрии камер сердца [7]. Такое развитие диастолической дисфункции без гипертрофии ЛЖ и признаков фиброза связано с повышенной чувствительностью сократительного аппарата КМЦ к ионам Ca^{++} вследствие дефекта α-тропомиозина [11]. Известно, что диастолическая дисфункция миокарда может обнаруживаться у больных ГКМП без признаков гипертрофии или обструкции выходного тракта ЛЖ, а также без клинических проявлений заболевания. Этот феномен может частично объясняться с позиции нарушения чувствительности и связывающей способности сократительного аппарата к ионам Ca^{++} , поскольку было показано, что даже небольшое изменение этих параметров может приводить к значительному эффекту на функцию расслабления миокарда.

Клиническими особенностями ГКМП на фоне мутаций гена α-тропомиозина являются мягкая и умеренная степень гипертрофии миокарда и раннее развитие диастолической дисфункции. По данным некоторых авторов мутации гена α-тропомиозина могут сопровождаться высоким риском внезапной смерти, а также развитием систолической дисфункции и переходом в дилатационную фазу [19].

ЛЕГКИЕ ЦЕПИ МИОЗИНА.

Два белка, носящие название обязательных и регуляторных легких цепей миозина, принимают участие в формировании толстых филаментов. Легкие цепи миозина имеют структурные и регуляторные функции, принимают участие в стабилизации α-спиральной шейки миозина и влияют на процесс образования поперечных мостиков с молекулами актина. Регуляторные легкие цепи, наряду с тропонином С и кальмодулином принадлежат к семейству Ca^{++} -связывающих белков. В сердце экспрессируются две изоформы регуляторных легких цепи - предсердная и медленная. Последняя характерна для медленных скелетных мышц и миокарда желудочков. Ее ген располагается на длинном плече двенадцатой хромосомы (12q23-24.3) и состоит из семи экзонов. Обяза-

тельные легкие цепи также имеют две изоформы, экспрессирующиеся в миокарде. Ген желудочковой изоформы, характерной также для медленных скелетных мышц, располагается на коротком плече третьей хромосомы (3p21-21.3) и состоит из 7 экзонов.

Легкие цепи миозина являются редкой причиной развития ГКМП и обуславливают менее 5% случаев заболевания [20]. К настоящему моменту известно десять мутаций гена регуляторных цепей и три мутации гена обязательных цепей, связанные с ГКМП. Эти мутации часто ассоциированы с развитием характерного фенотипа в виде массивной гипертрофии папиллярных мышц и прилегающих участков миокарда, что сопровождается явлениями обструкции выходного тракта левого желудочка [18].

АКТИН

Актин является необходимым белком для поддержания нормальной структуры и функции КМЦ. Уникальность этого белка заключается в том, что он одновременно является компонентом структуры саркомера, входя в состав тонких филаментов, и белком цитоскелета, взаимодействуя с якорными и трансмембранными белками. В КМЦ взрослого человека преобладающим является сердечный актин (80%), ген которого локализуется на длинном плече 15-ой хромосомы (15q14) и состоит из 6 экзонов.

В 1999 г. J.Mogenson, а затем T.Olson описали наследственные и спорадические формы ГКМП, обусловленные точечными мутациями гена сердечного актина [13, 16]. В первом случае мутация в пятом экзоне приводила к конформационному изменению на поверхности молекулы и нарушению актин-миозинового взаимодействия. Только один из 14 членов описанной семьи имел клинические проявления заболевания в виде синкоп, приступов одышки и ангинозных болей. У остальных носителей данной мутации заболевание протекало бессимптомно, однако, при ЭКГ и ЭХО-КГ исследовании у большинства из них обнаруживались признаки ГКМП, такие как зубец Q и гипертрофия межжелудочковой перегородки.

Иная клиническая картина течения ГКМП на фоне мутации гена сердечного актина описана T.Olson [16]. Из трёх обнаруженных им случаев актиновой ГКМП, две мутации являлись спорадическими, *de novo*, и одна имела наследственный семейный характер. У большинства больных ГКМП с описанными мутациями имели место клинические проявления в виде одышки, сердцебиения, отёков, болей в грудной клетке. Синдром внезапной смерти не встречался ни в одном из описанных случаев. Характерным являлось наличие у большинства больных признаков апикальной гипертрофии ЛЖ по данным ЭхоКГ. Таким образом, учитывая известные к настоящему моменту 4 мутации гена сердечного актина, приводящие к развитию ГКМП, можно говорить о том, что патология актина является редкой (<1%) причиной развития ГКМП. Однако, среди больных с апикальной формой гипертрофии мутации актина могут встречаться с частотой до 50%.

ТАЙТИН

Тайтин относится к белкам саркомерного цитоскелета и на ряду с α -актинином, миомезином, миозин-

связывающим белком С и некоторыми другими белками обеспечивают структурную целостность саркомера и стабилизацию толстых филаментов. Полная последовательность гена тайтина и его аминокислотный состав были расшифрованы только в 2001 году [1]. На сегодняшний день тайтин является самой большой из всех известных молекул, его молекулярный вес составляет 3.0-3.7 МДа. Ген тайтина расположен на длинном плече второй хромосомы (2q31) и состоит из 363 экзонов, кодирующих белок длиной в 27000 аминокислот. Он является третьим по распространенности белком КМЦ после миозина и актина, на его долю приходится 10% всей белковой массы клетки. Помимо перечисленных выше функций, тайтину принадлежит значительная роль в обеспечении эластических свойств саркомера и реализации закона Франка-Старлинга в сердечной мышце.

В 1999 году мутация гена тайтина впервые была описана в качестве причины развития ГКМП [22]. Мутация носила спорадический характер и была обнаружена только у одного больного с ГКМП, что ставило под сомнение непосредственную связь между данным генетическим дефектом и развитием заболевания. Однако, последующее обнаружение мутаций гена тайтина в двух других семьях с ГКМП, а также идентификация мутаций тайтина при ДКМП позволили с уверенностью считать этот ген одной из причин развития наследственных и спорадических форм КМП [21]. К данному моменту отсутствуют данные об особенностях клинического течения ГКМП на фоне мутаций гена тайтина, что обусловлено малым количеством описанных случаев. Идентификация патогенетических механизмов, приводящих к развитию ГКМП или ДКМП, также затруднена в связи с недостатком накопленных данных о структуре и функции белка, а также гигантским размером молекулы. Дальнейшие исследования с изучением различных популяций больных и более широкой выборкой исследования позволят более детально установить роль тайтина в развитии генетически обусловленных заболеваний миокарда.

В завершении данного обзора хочется вновь остановиться на работе P.Richard и соавт., выполненной в рамках исследования EUROGENE Heart Failure Project [20]. Задачей исследования являлось проведение скринингового анализа и идентификация мутаций всех известных на данный момент генов, связанных с развитием ГКМП. Исключение составлял ген тайтина, что было связано с большим размером данного гена. В работе было исследовано 197 не родственных случаев ГКМП. В результате в 63% случаев мутации вышеперечисленных генов были идентифицированы в качестве причины заболевания. Наиболее частыми из них, как уже упоминалось, являлись мутации МСБС и β -миозина (42% и 40%, соответственно). Таким образом, данные, полученные в этой работе, свидетельствуют о том, что около 40% всех генетических причин, приводящих к развитию ГКМП, до сих пор являются не изученными. Их идентификация является одной из главных задач современной молекулярной кардиологии и может в дальнейшем привести к появлению новых диагностических и терапевтических алгоритмов в лечении КМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bang M, Centner T, Fornoff F. The complete gene sequence of titin, expression of an unusual –700kDa titin isoform and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I line linking system // *Circulation Research*.-2001.-Vol.89.-P.1065-1071.
2. Brugada R, Kisley W, Lechin M. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *J Investigational Medicine*.-1997.-Vol. 45.-P.542-551.
3. Burton D, Abdularazzak H, Knott A. Two mutations in troponin I that cause hypertrophic cardiomyopathy have contrasting effect on cardiac muscle contractility // *Biochemical J*.-2002.-Vol.362.-P.443-451.
4. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy // *J American College of Cardiology*.-2001.-Vol.38.-P.322-330.
5. Fatkin D, Graham R. Molecular Mechanisms of Inherited Cardiomyopathies // *Physiology Review*.-2002.-Vol.82.-P.945-980.
6. Geisterfer-Lowrance A, Kass S, Tanigawa G. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac myosin heavy chain missense mutation // *Cell*.-1990.-Vol.62.-P.999-106.
7. Karibe A, Tobacman L, Strand J. Hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel α -tropomyosin mutation (V95A) is associated with mild cardiac phenotype, abnormal calcium binding to troponin, abnormal myosin cycling, and poor prognosis // *Circulation*.-2002.-Vol.103.-P.65-71.
8. Konno T, Shimizu M, Hidekazu I. A novel missense mutation in the myosin-binding protein C gene is responsible for hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular dysfunction and dilation in elderly patients // *J American College of Cardiology*.-2003.-Vol.41.-P.781-786.
9. Marian A, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy // *J Molecular and Cellular Cardiology*.-2001.-Vol.33.-P. 655-670.
10. Maron B, Wolfson J, Roberts W. Relation between extent of cardiac muscle cell disorganization and left ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy // *American J of Cardiology*.-1992.-Vol.70.-P.785-790.
11. Michele D, Gomez C, Hong K. Cardiac dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy mutant tropomyosin mice is transgene-dependent, hypertrophy-independent, and improved by β -blockade // *Circulation research*.-2002.-Vol.91.-P.255-262.
12. Mogensen J, Kubo T, Duque M. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations // *J of Clinical Investigation*.-2003.-Vol.111.-P.209-216.
13. Mogensen J, Klausen Ib, Pedersen A. α -cardiac actin in a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy // *J of Clinical Investigations*.-1999.-Vol. 103.-P.R39-R43.
14. Moolman J, Corfield V, Posen B. Sudden death due to troponin T mutations // *J of American College of Cardiology*.-1997.-Vol.29.-P.549-555.
15. Niimura H, Bachinski L, Sangwatanator S. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset hypertrophic cardiomyopathy // *New England J of Medicine*.-1998.-Vol.338.-P.1248-57.
16. Olson T, Doan T, Kishimoto N. Inherited and de novo mutations in the cardiac actin gene causes hypertrophic cardiomyopathy // *J Molecular and Cellular Cardiology*.-2000.-Vol.32.-P.1687-1694.
17. Patel R, Lim D, Reddy D. Variants of troponin and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *J Molecular and Cellular Cardiology*.-2000.-Vol.32.-P.2369-2377.
18. Potter K, Hassanzadeh S, Master S. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle // *Nature Genetics*.-1996.-Vol.13.-P.63-69.
19. Regitz-Zagrosek V, Erdmann J, Weellenhofer E. Novel mutation in the α -tropomyosin gene and transition from hypertrophic to hypococontractile dilated cardiomyopathy // *Circulation*.-2000.-Vol.102.-e.112-e.116.
20. Richard P, Charron P, Carrier L. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutations and implications for a molecular diagnosis strategy // *Circulation*.-2003.-Vol.107.-P.2227-2232.
21. Satoh M, Hayashi T, Nishi H. Titin mutations as the molecular basis for dilated cardiomyopathy // *Biochemical and Biophysical Research Communications*.-2002.-Vol.291.-P.385-393.
22. Satoh M, Takahashi M, Sakamoto T. Structural analysis of the titin gene in hypertrophic cardiomyopathy: identification of a novel disease gene // *Biochemical and Biophysical Research Communications*.-1999.-Vol.262.-P.411-417.
23. Van Driest S, Will M, Atkins D. A novel TPM1 mutation in a hypertrophic cardiomyopathy family with sudden cardiac death in childhood // *American J of Cardiology*.-2002.-Vol.90.-P.1123-1127.
24. Varnava A, Elliot P, Baboonian C. Histopathological features of Sudden Death in Cardiac troponin T disease // *Circulation*.-2001.-Vol.104.-P.1380-1384.