

Роль белков эндосаркомерного скелета в механизмах диастолической дисфункции левого желудочка: фокус на титин

Калюжин В.В.¹, Тепляков А.Т.², Беспалова И.Д.¹, Калюжина Е.В.¹, Черногорюк Г.Э.¹, Терентьева Н.Н.³, Гракова Е.В.², Копьева К.В.², Усов В.Ю.², Гарганеева Н.П.¹, Лившиц И.К.¹, Петрова И.В.¹, Ласукова Т.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

³ Сургутский государственный университет (СурГУ)
Россия, 628412, Сургут, пр. Ленина, 1

РЕЗЮМЕ

Признание того, что изолированная диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) лежит в основе примерно 50% всех случаев сердечной недостаточности, требует глубокого понимания ее основных механизмов, чтобы можно было разработать эффективные диагностические и терапевтические стратегии. Несмотря на то, что в настоящее время достаточно много известно о механизмах, лежащих в основе ДД, немало важных вопросов, касающихся патофизиологии диастолы, еще ожидают своего решения. В частности, нуждается в уточнении роль патологии эндосаркомерного скелета в ухудшении так называемых активных (релаксация миокарда ЛЖ и тесно связанный с ней в здоровом сердце атриовентрикулярный градиент давления в начале диастолы) и пассивных (миокардиальная жесткость) характеристик диастолы.

В лекции кратко рассматривается сложная иерархия механизмов ДД (от саркомера до целого сердца) и обсуждается участие в последних гигантского белка титина, который является основной детерминантой внутриклеточной жесткости. Лежащие в основе ДД нарушение активного расслабления миокарда и ухудшение податливости его стенки при широком спектре патологических состояний (перегрузка давлением, ишемия, воспаление, кардиотоксические воздействия, окислительный стресс и др.) могут объясняться смещением экспрессии титина в сторону его более жесткой N2B-изоформы, гипофосфорилированием протеинкиназами A и G или дефосфорилированием серин/треонин фосфатазой 5 ее молекулы в сегменте растяжимой части белка, содержащим уникальную N2B последовательность, гиперфосфорилированием PEVK элементов титина протеинкиназой C, а также нарушением Ca²⁺-зависимого титин-актинового взаимодействия.

Результаты расшифровки этих механизмов могут стать инструментом для разработки новых подходов к направленной коррекции не имеющей эффективного лечения диастолической сердечной недостаточности, с одной стороны, и ключем для понимания саногенных эффектов препаратов, уже применяемых для терапии хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ – с другой.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, диастолическая сердечная недостаточность, левый желудочек, диастолическая дисфункция, механизмы, эндосаркомерный скелет, титин, альтернативный сплайсинг, посттрансляционная модификация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Терентьева Н.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., Усов В.Ю., Гарганеева Н.П., Лившиц И.К., Петрова И.В., Ласукова Т.В. Роль белков эндосаркомерного скелета в механизмах диастолической дисфункции левого желудочка: фокус на титин. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):98–109. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-98-109>.

The role of endosarcomeric cytoskeleton proteins in the mechanisms of left ventricular diastolic dysfunction: focus on titin

Kalyuzhin V.V.¹, Teplyakov A.T.², Bepalova I.D.¹, Kalyuzhina E.V.¹, Chernogoryuk G.E.¹, Terentyeva N.N.³, Grakova E.V.², Kopeva K.V.², Usov V.Yu.², Garganeeva N.P.¹, Livshits I.K.¹, Petrova I.V.¹, Lasukova T.V.¹

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences

111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³ Surgut State University

1, Lenina Av., Surgut, 628412, Russian Federation

ABSTRACT

Recognizing the fact that isolated left ventricular (LV) diastolic dysfunction (DD) underlies approximately 50% of all heart failure cases requires a deep understanding of its principal mechanisms so that effective diagnostic and treatment strategies can be developed. Despite abundance of knowledge about the mechanisms underlying DD, many important questions regarding the pathophysiology of diastole remain unresolved. In particular, the role of endosarcomeric cytoskeleton pathology in the deterioration of the so-called active (relaxation of the LV myocardium and the atrioventricular pressure gradient at the beginning of diastole, closely related to it in a healthy heart) and passive (myocardial stiffness) characteristics of diastole needs to be clarified.

The lecture briefly discusses the complex hierarchy of DD mechanisms (from the sarcomere to the whole heart) and covers the role of the giant protein titin in the latter, which is the main determinant of intracellular stiffness. Impairment of myocardial relaxation and deterioration of its wall compliance under a wide range of pathological conditions (pressure overload, ischemia, inflammation, cardiotoxic effects, oxidative stress, etc.) underlying DD can be explained by a shift in titin expression toward its more rigid N2B isoform, hypophosphorylation by protein kinases A and G or dephosphorylation by serine / threonine phosphatase 5 of its molecule in the extensible protein segment containing a unique N2B sequence, hyperphosphorylation of PEVK regions of titin by protein kinase C, as well as inhibition of the Ca²⁺-dependent titin – actin interaction.

The results of deciphering these mechanisms can become a tool for developing new approaches to targeted therapy for diastolic heart failure that currently does not have effective treatment, on the one hand, and the key to understanding the therapeutic effects of drugs already used to treat chronic heart failure with preserved LV ejection fraction, on the other hand.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, diastolic heart failure, left ventricle, diastolic dysfunction, mechanisms, endosarcomeric cytoskeleton, titin, alternative splicing, post-translational modification

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Bepalova I.D., Kalyuzhina E.V., Chernogoryuk G.E., Terentyeva N.N.3, Grakova E.V., Kopeva K.V., Usov V.Yu., Garganeeva N.P., Livshits I.K., Petrova I.V., Lasukova T.V. The role of endosarcomeric cytoskeleton proteins in the mechanisms of left ventricular diastolic dysfunction: focus on titin. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):98–109. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-98-109>.

ВВЕДЕНИЕ

Диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) нередко обозначается как ключевое звено сердечно-сосудистого континуума, завершающегося развитием клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) не только при повсеместно распространенных болезнях сердца и сосудов (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) [1–6], но и при экзотической для многих регионов мира патологии, в частности эндемических заболеваниях паразитарной природы (например, болезни Шагаса и описторхозе) [7–11].

Интактная диастолическая функция желудочков сердца является важным условием поддержания нормального уровня кровообращения, направленного на максимально полное удовлетворение метаболических потребностей тканей организма, за счет обеспечения баланса между ударным объемом и количеством крови, поступающим в желудочки в диастолу, не только на макро-, но и микровременных интервалах, несмотря на то, что в организме непрерывно возникают ситуации, приводящие к модификации условий как притока крови к сердцу, так и ее изгнания. В то время как ДД закономерно приводит к повышению уровня давления наполнения сердца, с одной стороны, и рано или поздно негативно сказывается на эффективности систолы желудочка – с другой [12–14].

Признание того, что изолированная ДД ЛЖ лежит в основе примерно 50% всех случаев сердечной недостаточности, имеющей бедную доказательную базу возможности улучшения прогноза, требует глубокого понимания ее основных механизмов, чтобы можно было разработать эффективные диагностические и терапевтические стратегии [13, 15–21].

Несмотря на то, что в настоящее время достаточно много известно о механизмах ДД ЛЖ, немало важных вопросов, касающихся патофизиологии диастолы, еще ожидают своего решения. В частности, нуждается в уточнении роль патологии белков эндосаркомерного скелета в ухудшении так называемых активных (релаксация миокарда желудочка и тесно связанный с ней в здоровом сердце атриовентрикулярный градиент давления в начале диастолы) и пассивных (миокардиальная жесткость) характеристик диастолы [22–26].

Целью настоящей лекции является обсуждение роли патологии белков эндосаркомерного скелета в механизмах ДД ЛЖ, имеющих сложную для понимания иерархию.

ИЕРАРХИЯ МЕХАНИЗМОВ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

Иерархия основных механизмов ДД (от саркомера до целого сердца) в самом общем виде представлена в таблице.

Таблица

Иерархия основных механизмов нарушения наполнения желудочков сердца [27]	
Уровень изменений	Примечание
Миофибриллы (саркомеры)	На уровне миофибрилл повышенная жесткость и нарушение расслабления могут быть следствием модификации белков, входящих в состав толстых и тонких филамент, эндосаркомерного скелета (в частности, титин, небулин, α -актинин 2, миомезин), а также миозин-связывающего белка С [28–32]
Кардиомиоцит	На уровне кардиомиоцита важную роль в патогенезе играют система ионного (Ca^{2+}) транспорта и взаимодействие миофибрилл [33]. При этом имеет существенное значение изменение состояния системы мембранных внутриклеточных каналов (например, рецепторы рианодина второго типа), белков аптейка кальция саркоплазматическим ретикулумом (фосфоламбан, Ca^{2+} -АТФаза саркоплазматического ретикулума), сарколеммного ионного обменника (натрий-кальциевый обменник) и ионных помп (Na^+/K^+ -АТФаза) [34–37]
Экстрацеллюлярный матрикс	Диастолические свойства желудочка непосредственно связаны с состоянием белков экстрацеллюлярного матрикса (коллагены, протеогликаны/гликозаминогликаны, эластин, фибронектин, ламинин и некоторых другие гликопротеины). Превалирующим гликопротеином внеклеточного матрикса является коллаген, волокна которого окружают каждый миоцит и обеспечивают связи мышечных волокон (эндомизий окружает и соединяет между собой отдельные кардиомиоциты, перимизимальные волокна разделяют кардиомиоциты на группы, эпимизий окружает и группирует большое количество мышечных волокон, например сосочковые мышцы) [38]. Являющаяся спутником многих заболеваний сердечно-сосудистой системы структурная перестройка экстрацеллюлярного матрикса, характеризующаяся увеличением общего содержания коллагена и изменением баланса его типов (снижение содержания «эластичного» коллагена III типа и увеличение содержание «жесткого» коллагена I типа, молекулы которого сшиты поперечными связями), закономерно приводит к депрессии податливости миокарда [39]
Сердце	На органном уровне на наполнение желудочка влияют параметры системной и внутрисердечной гемодинамики (например, изменение постнагрузки, наличие и выраженность дефектов перегородок, а также недостаточности клапанов), геометрические факторы (тип ремоделирования желудочка во многом детерминирует камерную и миокардиальную жесткость) и внешние ограничения (констриктивный перикардит, выпот в сердечную сорочку). Под ДД подразумевают такое патологическое состояние, когда желудочек не может принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного повышения давления в предсердии вследствие нарушения активного

Уровень изменений	Примечание
Сердце	расслабления миокарда и (или) ухудшения податливости его стенки [39, 40]. Следует различать сердечную недостаточность, которая развилась вследствие первичного нарушения активного расслабления миокарда желудочка и (или) ухудшения податливости его стенки, от таковой, когда нарушение наполнения сердца, лежащее в ее основе, не является результатом ДД миокарда желудочка [41]. Под определение ДД ЛЖ не попадают пациенты с митральным стенозом, у которых нарушение заполнения желудочка и повышение давления в левом предсердии обусловлены механическим препятствием току крови на уровне левого предсердно-желудочкового клапана [42]. Аналогичное суждение можно сделать и по отношению к констриктивному перикардиту или выпоту в сердечную сорочку [16, 43]. Поскольку при этой патологии нарушение расслабления миокарда и (или) повышение миокардиальной жесткости исходно отсутствуют, после своевременной коррекции (например, вальвулотомии или эффективного удаления перикардиального выпота) ЛЖ вновь обретает способность принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного повышения давления в левом предсердии [16]

Так как механизмы развития и прогрессирования диастолической сердечной недостаточности имеют сложную иерархию, можно сделать обоснованное предположение, что ее первичная и вторичная профилактика будет эффективной только при сбалансированном (многогранном) влиянии на различные звенья патогенеза [27]. При этом следует учитывать и этиологическую неоднородность сердечной недостаточности, которая может быть вызвана абсолютно любым заболеванием сердечно-сосудистой системы, особенности патогенеза которого, несомненно, откладывают отпечаток на механизмы и, что очень важно, последовательность развития нарушений активного расслабления миокарда и повышения его жесткости [12, 44–48]. Тем не менее в большинстве случаев патология диастолического расслабления обычно предшествует повышению жесткости миокарда желудочка [14, 42, 49]. Падение сердечного выброса, как правило, присоединяется позднее и оно фактически неизбежно в ситуации с тяжелой ДД, так как нарушение наполнения в конце концов приводит к снижению значения сердечного индекса [42, 50, 51].

Высокую диастолическую жесткость поврежденного миокарда стереотипно связывают со структурной перестройкой экстрацеллюлярного матрикса, характеризующейся изменениями качественных и количественных характеристик белков интерстиция (прежде всего коллагена), но при развитии ДД, по-видимому, не меньшее значение имеют модификации белков, входящих в состав эндосаркомерного скелета [52–54].

ТИТИН И ЕГО РОЛЬ В МЕХАНИЗМАХ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Существенным отличием миокарда от скелетных мышц, сокращение которых в норме может быть длительным, является то, что в мышечном волокне сердца сокращение всегда закономерно обрывается,

и неизбежно наступающее расслабление не может быть предотвращено даже при искусственном продолжении времени возбуждения клеток. Такая особенность миокарда обусловлена необходимостью обязательного расслабления для снижения давления в желудочках, без чего невозможно их заполнение кровью из венозного русла в диастолу. Полное восстановление длины характерно даже для изолированных кардиомиоцитов, не испытывающих никакой нагрузки.

Это эластическое распрямление миофибрилл (elastic recoil) может быть объяснено существованием в них неких упругих образований, сжимающихся при укорочении и распрямляющихся при расслаблении [51, 54]. Аналогичным образом эластичные структуры миокарда придают ему большую, чем в скелетной мышце, упругость, защищающую саркомеры от перерастяжения, теоретически возможного при перегрузке объемом крови. В мышечном волокне сердца даже при растяжении с большой силой, не встречающейся в физиологических условиях, длина саркомера возрастает весьма умеренно, что препятствует полному выдвиганию актиновых нитей из контакта с миозином [54]. Эластиновые и коллагеновые волокна внеклеточного матрикса сами по себе плохо подходят на эту роль, так как эластин растягивается только под действием достаточно большой силы, а коллагеновые белки практически нерастяжимы (внеклеточный матрикс берет на себя нагрузку лишь при растяжении больших степеней) [54].

Значительно меньшая растяжимость изолированной сердечной мышцы по сравнению со скелетной во многом объясняется наличием у кардиомиоцита хорошо развитого эндосаркомерного скелета. Известно несколько белков эндосаркомерного скелета, состояние которых может определять упругость мышечного волокна сердца: титин (также известный как коннектин), небулин, α -актинин, миомезин и другие [32, 55–57], но основной детерминантой внутриклеточной жесткости является титин,

который в физиологическом диапазоне длины саркомера (1,9–2,2 мкм) на 90% обуславливает пассивное напряжение кардиомиоцита (упругость титина в миокарде в 20 раз выше чем в скелетной мышце) [27, 53, 58–60].

Титин – самый большой из известных одиночных пептидов, состоящий из последовательности примерно 30 тыс. аминокислот, на перечисление которых ушла бы треть объема данного выпуска журнала «Бюллетень сибирской медицины». С учетом молекулярной массы, приблизительно равной 3 МДа (до 18% от всех белков миокарда), его не случайно именуют гигантским [54, 61, 62].

Титин своим N-концом заанкерен в Z-линии, располагается в I-полосе (светлая полоса саркомера, которая подвергается удлинению при растяжении мышцы) как эластическая пружина и крепится в A-полосе к миозину (каждая миозиновая нить связывает шесть молекул титина) своим C-концом (рис.), охватывая фактически половину саркомера [51, 63]. При укорочении (меньше ненагруженной, «пассивной» длины) саркомера происходит «сжатие» эластической пружины в I-полосе (рис., *a*), а при растяжении саркомера титин оказывает сопротивление, выражающееся в создании напряжения покоя (рис., *b*).

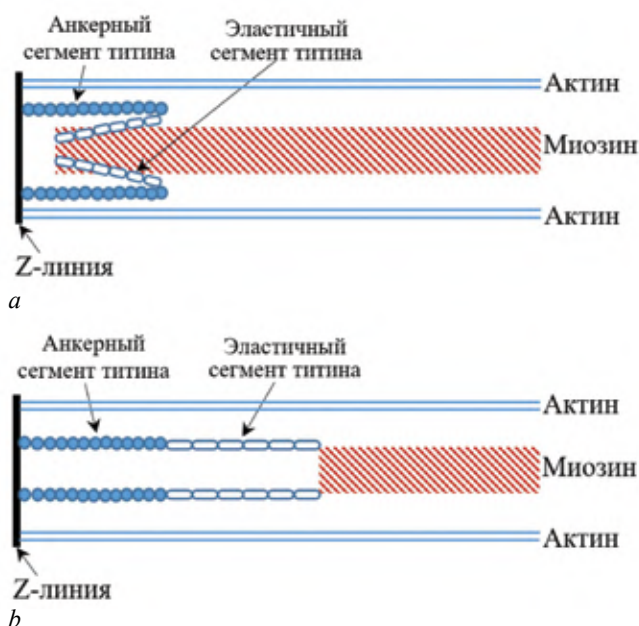


Рисунок. Титин I-полосы саркомера (упрощенная схема) (адаптировано из [63]): *a* – систола; *b* – диастола. Масштаб не соблюден. Для простоты показаны только две тонкие филаменты (актин) и две молекулы титина на толстую нить (миозин), а титин A-полосы и головки миозина опущены. Короткий неэластичный сегмент титина I-полосы, расположенный на границе светлой и темной полос саркомера, и регуляторные белки тонкой нити также опущены

Во время систолы, когда титин испытывает компрессию, накапливается потенциальная энергия, а в ходе диастолы он, действуя подобно пружине (сила эластической отдачи), расходует эту энергию (так называемая восстанавливающая сила), чтобы восстановить исходную длину саркомера, в результате чего миокард стремительно «расправляется» и кровь засасывается в полость ЛЖ, так как в начале диастолы изменение объема ЛЖ опережает поступление в него крови. На другом полюсе цикла «сжатие – растяжение» в начале систолы растянутый гигантский белок, накопивший к концу диастолы упругую потенциальную энергию, трансформирует ее в кинетическую. Это, наряду с обеспечиваемой упругими компонентами титина оптимальной длиной саркомера в диастолу, при которой в соответствии с законом Франка – Старлинга достигается максимальная сила сокращения, крайне важно для поддержания систолической функции кардиомиоцита, которая, впрочем, не является предметом рассмотрения в настоящей лекции [51, 54, 64–66].

В структуре титина выделяют: 1) последовательно соединенные иммуноглобулин-подобные домены (Ig-сегменты), которые идентифицируются в проксимальной (близкой к Z-линии), промежуточной (альтернативно сплайсированы только в N2BA-изоформе) и дистальной части (близкой к A-полосе) белка; 2) сегмент, состоящий из остатков пролина, глутаминовой кислоты, валина и лизина (PEVK); 3) уникальную (обнаруживается в миокарде, но не в скелетных мышцах) последовательность N2B, к которой в изоформе N2BA добавляется элемент N2A, аналогичный тому, который находится в скелетной мышце [54, 63, 67].

Эластичность молекул титина, от которой зависят как активные (релаксация), так и пассивные (жесткость) характеристики миокарда желудочка в диастолу, определяется длиной и композицией сегментов так называемой растяжимой части белка в I-полосе. Описаны две основные изоформы титина: короткая (в миокарде человека до 26 926 аминокислот) и жесткая N2B-изоформа, которая имеет короткий растяжимый сегмент в I-полосе (из-за меньшей длины при растяжении саркомера создается более высокое сопротивление), и более податливая N2BA-изоформа, насчитывающая до 34 350 аминокислот, с длинным эластичным сегментом, отличающаяся большим содержанием иммуноглобулиновых (наиболее растяжимые) и PEVK (более упругие) элементов, а также наличием последовательности N2A [20, 25, 54, 63].

Существует видовая специфичность экспрессии изоформного профиля: N2B-изоформа доминирует у

грызунов (отношение N2BA/N2B составляет 20 : 80), а N2BA – у большинства крупных млекопитающих, а также у человека (значение отношения N2BA/N2B колеблется от 60 : 40 до 80 : 20). При этом возможно сосуществование двух изоформ в одном саркомере, каждая из которых функционирует самостоятельно. Коэкспрессия изоформ в различных соотношениях приводит к модуляции пассивных механических свойств саркомера и позволяет регулировать параметры диастолы [54, 68].

Сдвиг экспрессии в сторону N2B-изоформы может определить повышение диастолической жесткости желудочка. Более того, экспрессия различных форм титина (N2BA и N2B) во многом определяет вариант ремоделирования миокарда, развивающегося при многообразных формах повреждения и перегрузки миокарда: по типу эксцентрической и концентрической гипертрофии (концентрического ремоделирования), для которых характерно формирование классической систолической и диастолической ХСН соответственно [53, 69–72].

В эксперименте (сердечная недостаточность у собак, вызванная ускоренной кардиостимуляцией; спонтанная системная артериальная гипертензия у крыс) повышение диастолической миокардиальной жесткости ассоциировано с усилением экспрессии N2B-изоформы титина (более жесткой), тогда как при экспериментальном инфаркте у крыс и у пациентов с терминальной стадией ишемической кардиомиопатии более выражена экспрессия N2BA (изоформы, иногда называемой фетальной) [73–76]. Хотя результаты научных исследований, направленных на выявление взаимосвязи между изоформами титина и миокардиальной жесткостью, в целом хорошо согласуются между собой, механизмы, которые приводят к изоформному сдвигу при сердечной недостаточности, остаются не до конца ясными [27, 30, 77, 78].

Очевидно, что структурная перестройка саркомера, лежащая в основе долговременной адаптации, зависит от вида перегрузки (объемом или давлением) или повреждения (ишемическое, метаболическое или кардиотоксическое) миокарда и требует перенастройки процесса альтернативного сплайсинга [54, 76]. Когда ситуация требует увеличенного ударного объема (например, при недостаточности аортального клапана или утрате значительной части жизнеспособных кардиомиоцитов вследствие инфаркта миокарда), соотношение N2BA/N2B смещается в сторону длинной (N2BA) изоформы титина. Напротив, если нагрузка имеет преимущественно «силовой» характер (в частности, при системной артериальной гипертензии, обструкции выносящего тракта ЛЖ или стенозе аорты), соотношение смещается в

сторону короткой более жесткой N2B-изоформы титина [54]. Последний сценарий, при котором роль репрессора выполняет РНК-связывающий мотивный белок 20 (RBM20), является классическим для развития ДД и сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ [31, 39].

Однако это в эксперименте можно воспроизвести какой-то сценарий в чистом виде, но в клинической практике у пациента с коморбидной патологией нередко наблюдается комбинированный тип повреждения и перегрузки миокарда (например, у больного с дисфункцией сосочковой мышцы и относительной недостаточностью митрального клапана в исходе инфаркта миокарда, развившегося на фоне метаболического синдрома), усложняя для понимания и без того достаточно запутанную ситуацию с механизмами перестройки альтернативного сплайсинга. Впрочем, ясно, что итоговый вектор перестройки альтернативного сплайсинга будет определяться характеристикой доминирующего механического напряжения миокарда, важным сенсором которого опять же является титин вместе с другими белками эндосаркомерного скелета, с которыми он взаимодействует своим N-концом в Z-линии (α -актинин, телетонин и другие) и C-концом в А-полосе (например, миомезин), а также в I-полосе и M-линии (например, обскурин), являющихся важными точками механотрансдукции [32, 53, 54, 76, 79]. Изменение экспрессии многочисленных белков, связанных с механотрансдукцией на основе титина (например, CryAB, ANKRD1, мышечный LIM-белок, p42, Camk2d, p62, Nbr1, FHLs), позволяет регулировать миокардиальную жесткость [54, 80, 81].

Функциональное состояние щитовидной и поджелудочной железы также влияет на жесткость саркомера. Изменение изоформного паттерна в пользу более жесткого N2B-титина может быть вызвано гиперфункцией щитовидной железы и гиперинсулинемией, при которых активируется ось фосфатидилинозитол-3-киназа / протеинкиназа B / mTOR с повышением транскрипции RBM20. И наоборот, низкий уровень трийодтиронина и инсулина способствует сдвигу изоформного паттерна в сторону податливого N2BA-титина [79, 82–85]. Другой гормон ангиотензин II, требующий коррекции, маладаптивный хронический профицит активности которого наблюдается при диастолической сердечной недостаточности [19, 86, 87], повышает жесткость миокарда, влияя на изоформный профиль титина, активируя сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы/ELK1 и увеличивая транскрипцию RBM20 [88].

Изменения в экспрессии изоформ титина происходят в масштабе времени от дней до недель, но кор-

ректировка вклада титина в пассивное напряжение миокарда также может происходить быстро (даже в пределах одного кардиоцикла) [80]. Что касается кратковременной модуляции эластичности кардиомиоцита, то механизмы быстрой адаптации миокарда при варьировании гемодинамических требований к сердцу (например, при физической нагрузке), когда для удовлетворения метаболических потребностей тканей организма необходимо стремительно изменить параметры изгнания крови и ее притока, тесно связаны с посттрансляционной модификацией титина [67].

Катехоламины, оксид азота и натрийуретические пептиды способны снижать жесткость титиновых пружин, молниеносно модулируя диастолическую функцию. Так, β 1-адренергические агонисты активируют сигнальный путь через протеинкиназу А (цАМФ-зависимая), которая фосфорилирует молекулу титина в сегменте растяжимой части белка I-полосы, содержащем N2B-уникальную последовательность (влияние на PEVK элементы может приводить к противоположному эффекту), главным образом в изоформе N2B (упругость N2BA-изоформы повышается), в результате чего ослабляется ее упругость, а следовательно, увеличивается растяжимость миокарда, способствуя лучшему наполнению желудочка [54, 79]. Оксид азота и натрийуретические пептиды модулируют упругость титина в том же направлении при участии другого вторичного мессенджера – зависимой от цГМФ протеинкиназы G, которая наряду с протеиназой А конкурентно фосфорилирует одинаковый сайт в структуре N2B [54, 67, 89, 90]. Кроме обозначенных протеинкиназ, аналогичным действием на растяжимость (повышение) титина обладают протеинкиназа CaMKII, а также протеинкиназа D, которая также фосфорилирует молекулу титина в сегменте, содержащем N2B-уникальную последовательность [54, 91].

Фосфорилирует молекулу титина в сегменте растяжимой части белка I-полосы также протеинкиназа С. Но, в отличие от упомянутых выше протеинкиназ А и G, фосфорилирование PEVK элементов титина протеинкиназой С (например, при стимуляции α_1 -адренорецепторов), экспрессия которой повышена при широком спектре патологических состояний (гипертрофия миокарда, сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ) и заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь), сопровождается повышением упругости миокарда [54, 92–94].

Нарушение фосфорилирования отдельных частей молекулы титина или активацию под влиянием некоторых факторов (например, шаперона Hsp90,

индукторов и продуктов окислительного стресса или провоспалительных цитокинов) ее дефосфорилирования серин/треонин фосфатазой 5 относят к титин-зависимым механизмам развития повышения жесткости миокарда и диастолической сердечной недостаточности [12, 49, 53, 54, 95–98]. Поскольку дифференцированные сегменты отдельных изоформ титина в растяжимой части I-полосы могут фосфорилироваться различными протеинкиназами, что приводит к неодинаковым эффектам, выяснение статуса фосфорилирования титина важно, когда требуется всестороннее понимание механизмов изменения жесткости миокарда при развитии сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ [80, 99].

Диастолическая жесткость кардиомиоцита оказывается не только производной от длины (податливости) титина, но также определяется титин-актиновым взаимодействием, которое является Ca^{2+} -зависимым. Так, описана зависимость пассивного напряжения миокарда от концентрации Ca^{2+} , сопряженная со способностью доменов PEVK титина I-полосы связываться с актином при повышенной концентрации макроэлемента, приводящей к замедлению скольжения между титином и актином [54]. Хорошо известно, что альтерация регулирующих обмен Ca^{2+} протеинов, таких как Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, его модулятора фосфоламбана, иных каналов саркоплазматического ретикулума и их модуляторов (например, FK-506-связывающий белок 12.6) и Na^+/Ca^{2+} -обменника, сопровождается облигатным нарушением выведения Ca^{2+} из цитозоля и в итоге замедлением релаксации [27, 100, 101]. Наконец, титинзависимая диастолическая упругость может определяться работой активирующихся при растяжении калиевых каналов, дисфункция (в том числе генетически детерминированная) которых способна повышать риск развития ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [102–104].

Острое и хроническое повышение пассивной жесткости титина приводит к росту его механической деформации и потенциально приближает срок его деградации (период полужизни может колебаться от нескольких часов до двух-трех дней), многоступенчатый процесс которой является очень сложным для понимания. Обсуждается роль убиквитин-протеасомной и аутофагосомнолизосомальной (аутофагия) систем, протеаз, таких как кальпаины и матриксная металлопротеиназа 2, а также белков теплового шока, но на сегодняшний день точные механизмы деградации/протекции молекулы титина, учитывая ее впечатляющую массу и длину (около 1 мкм), до конца не изучены [23, 78].

Таким образом, лежащие в основе ДД нарушение активного расслабления миокарда и ухудшение податливости его стенки при широком спектре патологических состояний (перегрузка давлением, ишемия, воспаление, кардиотоксические воздействия, окислительный стресс и др.) могут объясняться смещением экспрессии титина в сторону его более жесткой N2B-изоформы, гипофосфорилированием протеинкиназами A и G или дефосфорилированием серин/треонин фосфатазой 5 ее молекулы в сегменте растяжимой части белка, содержащем уникальную N2B последовательность, гиперфосфорилированием PEVK элементов титина протеинкиназой C, а также нарушением Ca²⁺-зависимого титин-актинового взаимодействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Маладаптивные сдвиги альтернативного сплайсинга титина и патология его посттрансляционной модификации, сопряженные с нарушением активного расслабления миокарда и (или) ухудшением податливости его стенки, являются ключевыми механизмами развития ДД ЛЖ и диастолической сердечной недостаточности. Результаты расшифровки этих механизмов могут стать инструментом для разработки новых подходов к направленной коррекции, не имеющей эффективного лечения диастолической сердечной недостаточности, с одной стороны, и ключем для понимания саногенных эффектов препаратов, уже применяемых для терапии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, – с другой.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Nazário Leão R., Marques da Silva P. Diastolic dysfunction in hypertension. *Hipertens. Riesgo Vasc.* 2017;34(3):128–139. DOI: 10.1016/j.hipert.2017.01.001.
- Samuel T.J., Beaudry R., Sarma S., Zaha V., Haykowsky M.J., Nelson M.D. Diastolic stress testing along the heart failure continuum. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2018;15(6):332–339. DOI: 10.1007/s11897-018-0409-5.
- Bayes-Genis A., Bisbal F., Núñez J., Santas E., Lupón J., Rossignol P. et al. Transitioning from preclinical to clinical heart failure with preserved ejection fraction: a mechanistic approach. *J. Clin. Med.* 2020Apr.13;9(4):1110. DOI: 10.3390/jcm9041110.
- Ge H. Is diastolic dysfunction a new windsock in the risk stratification of patients with coronary heart disease? *Int. J. Cardiol.* 2022Jan.1;346:103–104. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.11.037.
- Bertacchini F., Agabiti Rosei C., Buso G., Cappellini S., Stassaldi D., Aggiusti C. et al. Subclinical HMOD in hypertension: left ventricular diastolic dysfunction. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2022Nov.10. DOI: 10.1007/s40292-022-00548-z.
- Zhou D., Yan M., Cheng Q., Feng X., Tang S., Feng Y. Prevalence and prognosis of left ventricular diastolic dysfunction in community hypertension patients. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022Jun13;22(1):265. DOI: 10.1186/s12872-022-02709-3.
- Cianciulli T.F., Saccheri M.C., Papantoniou A., Méndez R.J., Gagliardi J.A., Prado N.G. et al. Use of tissue doppler imaging for the early detection of myocardial dysfunction in patients with the indeterminate form of Chagas disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2020Feb.21;53:e20190457. DOI: 10.1590/0037-8682-0457-2019.
- Echeverría L.E., Gómez-Ochoa S.A., Rojas L.Z., García-Rueda K.A., López-Aldana P., Muka T. et al. Cardiovascular biomarkers and diastolic dysfunction in patients with chronic chagas cardiomyopathy. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021Nov.29;8:751415. DOI: 10.3389/fcvm.2021.751415.
- Saraiva R.M., Mediano M.F.F., Quintana M.S.B., Sperandio da Silva G.M., Costa A.R., Sousa A.S. et al. Two-dimensional strain derived parameters provide independent predictors of progression to Chagas cardiomyopathy and mortality in patients with Chagas disease. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2022Jan.10;38:100955. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.100955.
- Калюжин В.В., Кулаков Ю.А. Соотношения вегетативных, эмоциональных и соматических нарушений при хроническом описторхозе. *Клиническая медицина.* 1996;74(6):27–29.
- Хардикова С.А., Берендеева Е.П., Калюжин В.В., Белобородова Э.И. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных псориазом на фоне хронического описторхоза до и после антигельминтной терапии. *Клиническая медицина.* 2009;87(10):29–32.
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю., Хлапов А.П., Колесников Р.Н. Диастола сердца. *Физиология и клиническая патофизиология.* Томск: Изд-во ТПУ, 2007: 212.
- Ferreira-Martins J., Leite-Moreira A.F. Physiologic basis and pathophysiologic implications of the diastolic properties of the cardiac muscle. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010;2010:807084. DOI: 10.1155/2010/807084.
- Janssen P.M.L. Myocardial relaxation in human heart failure: Why sarcomere kinetics should be center-stage. *Arch. Biochem. Biophys.* 2019;661:145–148. DOI: 10.1016/j.abb.2018.11.011.
- Драпкина О.М., Кабурова О.М. Диастолическая сердечная недостаточность: механизмы развития и перспективы воздействия на них. *Журнал сердечная недостаточность.* 2012;13(5/73):310–316.
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Калюжин О.В. Сердечная недостаточность. М.: Медицинское информационное агентство, 2018:376.
- Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Студнева И.М., Уланова А.Д., Вихлянец И.М., Просвирнин А.В. и др. Ранние изменения энергетического метаболизма, изоформного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции. *Кардиология.* 2020;60(2):4–9. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n531.
- Bull M., Methawasin M., Strom J., Nair P., Hutchinson K., Granzier H. Alternative splicing of titin restores diastolic function in an HFpEF-like genetic murine model (Ttn Δ IAjxn). *Circ. Res.* 2016;119(6):764–772. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.308904.

19. Gevaert A.B., Kataria R., Zannad F., Sauer A.J., Damman K., Sharma K. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*. 2022;108(17):1342–1350. DOI: 10.1136/heart-jnl-2021-319605.
20. Loescher C.M., Hobbach A.J., Linke W.A. Titin (TTN): from molecule to modifications, mechanics, and medical significance. *Cardiovasc. Res*. 2022;118(14):2903–2918. DOI: 10.1093/cvr/cvab328.
21. Zhou Y., Zhu Y., Zeng J. Research update on the pathophysiological mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr. Mol. Med*. 2023;23(1):54–62. DOI: 10.2174/1566524021666211129111202.
22. Van der Velden J., Stienen G.J.M. Cardiac disorders and pathophysiology of sarcomeric proteins. *Physiol. Rev*. 2019;99(1):381–426. DOI: 10.1152/physrev.00040.2017.
23. Crocini C., Gotthardt M. Cardiac sarcomere mechanics in health and disease. *Biophys. Rev*. 2021;13(5):637–652. DOI: 10.1007/s12551-021-00840-7.
24. Knight W.E., Woulfe K.C. Dysfunctional sarcomeric relaxation in the heart. *Curr. Opin. Physiol*. 2022;26:100535. DOI: 10.1016/j.cophys.2022.100535.
25. Martin A.A., Thompson B.R., Hahn D., Angulski A.B.B., Hosny N., Cohen H. et al. Cardiac sarcomere signaling in health and disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(24):16223. DOI: 10.3390/ijms232416223.
26. Rosas P.C., Solaro R.J. Implications of S-glutathionylation of sarcomere proteins in cardiac disorders, therapies, and diagnosis. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023Jan.24;9:1060716. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1060716.
27. Kass D.A., Bronzwaer J.G., Paulus W.J. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ. Res*. 2004;94(12):1533–1542. DOI: 10.1161/01.RES.0000129254.25507.d6.
28. Rosas P.C., Liu Y., Abdalla M.I., Thomas C.M., Kidwell D.T., Dusio G.F. et al. Phosphorylation of cardiac myosin-binding protein-C is a critical mediator of diastolic function. *Circ. Heart Fail*. 2015;8(3):582–594. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001550.
29. Sheng J.J., Feng H.Z., Pinto J.R., Wei H., Jin J.P. Increases of desmin and α -actinin in mouse cardiac myofibrils as a response to diastolic dysfunction. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2016;99:218–229. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.10.035.
30. Valero-Muñoz M., Saw E.L., Hekman R.M., Blum B.C., Hourani Z., Granzier H. et al. Proteomic and phosphoproteomic profiling in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Front. Cardiovasc. Med*. 2022Aug.25;9:966968. DOI: 10.3389/fcvm.2022.966968.
31. Li N., Hang W., Shu H., Zhou N. RBM20, a therapeutic target to alleviate myocardial stiffness via titin isoforms switching in HFpEF. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022Jun.16;9:928244. DOI: 10.3389/fcvm.2022.928244.
32. Lamber E.P., Guicheney P., Pinotsis N. The role of the M-band myomesin proteins in muscle integrity and cardiac disease. *J. Biomed. Sci*. 2022;29(1):18. DOI: 10.1186/s12929-022-00801-6.
33. Gilbert G., Demydenko K., Dries E., Puertas R.D., Jin X., Sipido K. et al. Calcium signaling in cardiomyocyte function. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2020;12(3):a035428. DOI: 10.1101/cshperspect.a035428.
34. Denniss A.L., Dashwood A.M., Molenaar P., Beard N.A. Sarcoplasmic reticulum calcium mishandling: central tenet in heart failure? *Biophys. Rev*. 2020;12(4):865–878. DOI: 10.1007/s12551-020-00736-y.
35. Benitah J.P., Perrier R., Mercadier J.J., Pereira L., Gómez A.M. RyR2 and calcium release in heart failure. *Front. Physiol*. 2021;12:734210. DOI: 10.3389/fphys.2021.734210.
36. Rouhana S., Farah C., Roy J., Finan A., Rodrigues de Araujo G., Bideaux P. et al. Early calcium handling imbalance in pressure overload-induced heart failure with nearly normal left ventricular ejection fraction. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2019;1865(1):230–242. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.08.005.
37. De Genst E., Foo K.S., Xiao Y., Rohner E., de Vries E., Sohlmér J. et al. Blocking phospholamban with VHH intrabodies enhances contractility and relaxation in heart failure. *Nat. Commun*. 2022;13(1):3018. DOI: 10.1038/s41467-022-29703-9.
38. Maruyama K., Imanaka-Yoshida K. The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(5):2617. DOI: 10.3390/ijms23052617.
39. Budde H., Hassoun R., Mügge A., Kovács Á., Hamdani N. Current understanding of molecular pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Front. Physiol*. 2022 July7;13: 928232. DOI: 10.3389/fphys.2022.928232.
40. Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N. Engl. J. Med*. 2004;350(19):1953–1959. DOI: 10.1056/NEJMoa032566/
41. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Терентьева Н.Н. и др. Диастолическая сердечная недостаточность: границы применения термина. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):113–120. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-1-113-120.
42. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. *Журнал сердечная недостаточность*. 2000;1(2):40–44.
43. Zile M.R. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003;41(9):1519–1522. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00186-4.
44. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Черногорюк Г.Э., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность: синдром или заболевание? *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):134–139. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-134–139.
45. Mashali M.A., Saad N.S., Canan B.D., Elnakish M.T., Milani-Nejad N., Chung J.H. et al. Impact of etiology on force and kinetics of left ventricular end-stage failing human myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2021;156:7–19. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2021.03.007.
46. Triposkiadis F., Xanthopoulos A., Parissis J., Butler J., Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Fail. Rev*. 2022;27(1):337–344. DOI: 10.1007/s10741-020-09987-z.

47. Fayol A., Wack M., Livrozet M., Carves J.B., Domengé O., Vermersch E. et al. Aetiological classification and prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2022;9(1):519–530. DOI: 10.1002/ehf2.13717.
48. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Терентьева Н.Н., Гракова Е.В. и др. Перспективные направления лечения хронической сердечной недостаточности: совершенствование старых или разработка новых? *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(3):181–197. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-3-181-197.
49. Капелько В.И. Почему расслабление миокарда всегда замедляется при патологии сердца? *Кардиология.* 2019;59(12):44–51. DOI: 10.18087/cardio.2019.12.n801.
50. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции ЛЖ в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив.* 2002;74(12):15–18.
51. Капелько В.И. Диастолическая дисфункция. *Кардиология.* 2011;51(1):79–90.
52. Bronzwaer J.G., Paulus W.J. Matrix, cytoskeleton, or myofilaments: which one to blame for diastolic left ventricular dysfunction? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2005;47(4):276–284. DOI: 10.1016/j.pcad.2005.02.003.
53. Münch J., Abdelilah-Seyfried S. Sensing and responding of cardiomyocytes to changes of tissue stiffness in the diseased heart. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021Feb.26;9:642840. DOI: 10.3389/fcell.2021.642840.
54. Капелько В.И. Роль саркомерного белка титина в насосной функции сердца. *Успехи физиологических наук.* 2022;53(2):39–53. DOI: 10.31857/S0301179822020059.
55. Wadmore K., Azad A.J., Gehmlich K. The role of Z-disc proteins in myopathy and cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021March17;22(6):3058. DOI: 10.3390/ijms22063058.
56. Van Wijk S.W., Su W., Wijdeveld L.F.J.M., Ramos K.S., Brundel B.J.J.M. Cytoskeletal protein variants driving atrial fibrillation: potential mechanisms of action. *Cells.* 2022;11(3):416. DOI: 10.3390/cells11030416.
57. Wang Z., Grange M., Pospich S., Wagner T., Kho A.L., Gautel M. et al. Structures from intact myofibrils reveal mechanism of thin filament regulation through nebulin. *Science.* 2022Feb.18;375(6582):eabn1934. DOI: 10.1126/science.abn1934.
58. Granzier H.L., Irving T.C. Passive tension in cardiac muscle: contribution of collagen, titin, microtubules, and intermediate filaments. *Biophys. J.* 1995;68(3):1027–1044. DOI: 10.1016/S0006-3495(95)80278-X.
59. Fukuda N., Granzier H., Ishiwata S., Morimoto S. Editorial: recent advances on myocardium physiology. *Front. Physiol.* 2021May26;12:697852. DOI: 10.3389/fphys.2021.697852.
60. Herzog W. What can we learn from single sarcomere and myofibril preparations? *Front. Physiol.* 2022Apr.27;13:837611. DOI: 10.3389/fphys.2022.837611.
61. Labeit S., Kolmerer B., Linke W.A. The giant protein titin. Emerging roles in physiology and pathophysiology. *Circ. Res.* 1997;80(2):290–294. DOI: 10.1161/01.res.80.2.290.
62. Azad A., Poloni G., Sontayananon N., Jiang H., Gehmlich K. The giant titin: how to evaluate its role in cardiomyopathies. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2019;40(2):159–167. DOI: 10.1007/s10974-019-09518-w.
63. Helmes M., Trombitás K., Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circ. Res.* 1996;79(3):619–626. DOI: 10.1161/01.res.79.3.619.
64. Linke W.A. Titin gene and protein functions in passive and active muscle. *Annu. Rev. Physiol.* 2018Feb.10 80:389–411. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121234.
65. Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ожерельева М.В., Агеев Ф.Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. *Кардиология.* 2017;57(S2):367–382. DOI: 10.18087/cardio.2393.
66. Najafi A., van de Locht M., Schuldt M., Schönleitner P., van Willigenburg M., Bollen I. et al. End-diastolic force pre-activates cardiomyocytes and determines contractile force: role of titin and calcium. *J. Physiol.* 2019;597(17):4521–4531. DOI: 10.1113/JP277985.
67. Koser F., Loescher C., Linke W.A. Posttranslational modifications of titin from cardiac muscle: how, where, and what for? *FEBS J.* 2019;286(12):2240–2260. DOI: 10.1111/febs.14854.
68. Trombitás K., Wu Y., Labeit D., Labeit S., Granzier H. Cardiac titin isoforms are coexpressed in the half-sarcomere and extend independently. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001;281(4):H1793–H1799. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.4.H1793.
69. Van Heerebeek L., Borbély A., Niessen H.W., Bronzwaer J.G., van der Velden J., Stienen G.J. et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation.* 2006;113(16):1966–1973. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587519.
70. Katz A.M., Zile M.R. New molecular mechanism in diastolic heart failure. *Circulation.* 2006;113(16):1922–1925. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.620765.
71. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюллетень сибирской медицины.* 2016;15(4):120–139. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139.
72. Lewis G.A., Schelbert E.B., Williams S.G., Cunningham C., Ahmed F., McDonagh T.A. et al. Biological phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(17):2186–2200. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.006.
73. Neagoe C., Kulke M., del Monte F., Gwathmey J.K., de Tombe P.P., Hajjar R.J. et al. Titin isoform switch in ischemic human heart disease. *Circulation.* 2002;106(11):1333–1341. DOI: 10.1161/01.cir.0000029803.93022.93.
74. Wu Y., Bell S.P., Trombitás K., Witt C.C., Labeit S., LeWinter M.M. et al. Changes in titin isoform expression in pacing-induced cardiac failure give rise to increased passive muscle stiffness. *Circulation.* 2002;106(11):1384–1389. DOI: 10.1161/01.cir.0000029804.61510.02.
75. Lahmers S., Wu Y., Call D.R., Labeit S., Granzier H. Developmental control of titin isoform expression and passive stiffness in fetal and neonatal myocardium. *Circ. Res.* 2004;94(4):505–513. DOI: 10.1161/01.RES.0000115522.52554.86.

76. Weeland C.J., van den Hoogenhof M.M., Beqqali A., Creemers E.E. Insights into alternative splicing of sarcomeric genes in the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015Apr.;81:107–113. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.02.008.
77. Eldemire R., Tharp C.A., Taylor M.R.G., Sbaizero O., Mestroni L. The sarcomeric spring protein titin: biophysical properties, molecular mechanisms, and genetic mutations associated with heart failure and cardiomyopathy. *Curr. Cardiol. Rep.* 2021;23(9):121. DOI: 10.1007/s11886-021-01550-y.
78. Kötter S., Krüger M. Protein quality control at the sarcomere: titin protection and turnover and implications for disease development. *Front. Physiol.* 2022Juny30;13:914296. DOI: 10.3389/fphys.2022.914296.
79. Krüger M., Linke W.A. Titin-based mechanical signalling in normal and failing myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009;46(4):490–498. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.01.004.
80. Anderson B.R., Granzier H.L. Titin-based tension in the cardiac sarcomere: molecular origin and physiological adaptations. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2012;110(2-3):204–217. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2012.08.003.
81. Radke M.H., Polack C., Methawasin M., Fink C., Granzier H.L., Gotthardt M. Deleting full length titin versus the titin m-band region leads to differential mechanosignaling and cardiac phenotypes. *Circulation.* 2019;139(15):1813–1827. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037588.
82. Zhu C., Yin Z., Ren J., McCormick R.J., Ford S.P., Guo W. RBM20 is an essential factor for thyroid hormone-regulated titin isoform transition. *J. Mol. Cell. Biol.* 2015;7(1):88–90. DOI: 10.1093/jmcb/mjv002.
83. Борисов А.А., Гвоздева А.Д., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: от патогенеза к лечению. *Медицинский вестник Юга России.* 2021;12(2):6–15. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-6-15.
84. Krüger M., Babicz K., von Frieling-Salewsky M., Linke W.A. Insulin signaling regulates cardiac titin properties in heart development and diabetic cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010May;48(5): 910–916. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.02.012.
85. Zhu C., Yin Z., Tan B., Guo W. Insulin regulates titin pre-mRNA splicing through the PI3K-Akt-mTOR kinase axis in a RBM20-dependent manner. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017;1863(9):2363–2371. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.06.023.
86. Bernal J., Pitta S.R., Thatai D. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diastolic heart failure: potential for pharmacologic intervention. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2006;6(6):373–381. DOI: 10.2165/00129784-200606060-00004.
87. Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э., Беспалова И.Д. и др. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(4):264–280. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280.
88. Cai H., Zhu C., Chen Z., Maimaiti R., Sun M., McCormick R.J. et al. Angiotensin II Influences Pre-mRNA splicing regulation by enhancing *RBM20* transcription through activation of the MAPK/ELK1 signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(20):5059. DOI: 10.3390/ijms20205059.
89. Rocha R., Almeida-Coelho J., Leite-Moreira A.M., Neves J.S., Hamdani N., Falcão-Pires I. et al. Titin phosphorylation by protein kinase G as a novel mechanism of diastolic adaptation to acute load: PS146. *Porto Biomed. J.* 2017;2(5):185. DOI: 10.1016/j.pbj.2017.07.024.
90. Michel K., Herwig M., Werner F., Špiranec Spes K., Abeßer M., Schuh K. et al. C-type natriuretic peptide moderates titin-based cardiomyocyte stiffness. *JCI Insight.* 2020Nov.19;5(22):e139910. DOI: 10.1172/jci.insight.139910.
91. Herwig M., Kolijn D., Lódi M., Hölper S., Kovács Á., Papp Z. et al. Modulation of titin-based stiffness in hypertrophic cardiomyopathy via protein kinase D. *Front. Physiol.* 2020Apr.15;11:240. DOI: 10.3389/fphys.2020.00240.
92. Murphy S., Frishman W.H. Protein kinase C in cardiac disease and as a potential therapeutic target. *Cardiol. Rev.* 2005;13(1):3–12. DOI: 10.1097/01.crd.0000124914.59755.8d.
93. Hidalgo C., Hudson B., Bogomolovas J., Zhu Y., Anderson B., Greaser M., Labeit S. et al. PKC phosphorylation of titin's PEVK element: a novel and conserved pathway for modulating myocardial stiffness. *Circ. Res.* 2009;105(7):631–638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.198465.
94. Soetkamp D., Gallet R., Parker S.J., Holewinski R., Venkatraman V., Peck K. et al. Myofibrillar phosphorylation in stem cell treated diastolic heart failure. *Circ. Res.* 2021;129(12):1125–1140. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316311.
95. Krysiak J., Unger A., Beckendorf L., Hamdani N., von Frieling-Salewsky M., Redfield M.M. et al. Protein phosphatase 5 regulates titin phosphorylation and function at a sarcomere-associated mechanosensor complex in cardiomyocytes. *Nat. Commun.* 2018Jan.17;9(1):262. DOI: 10.1038/s41467-017-02483-3.
96. Manilall A., Mokotedi L., Gunter S., Le Roux R., Fourie S., Flanagan C.A. et al. Increased protein phosphatase 5 expression in inflammation-induced left ventricular dysfunction in rats. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022Dec.9;22(1):539. DOI: 10.1186/s12872-022-02977-z.
97. Gömöri K., Herwig M., Budde H., Hassoun R., Mostafi N., Zhazykbayeva S. et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase G oxidation contributes to impaired sarcomeric proteins in hypertrophy model. *ESC Heart Fail.* 2022;9(4):2585–2600. DOI: 10.1002/ehf2.13973.
98. Bevere M., Morabito C., Marigliò M.A., Guarnieri S. The oxidative balance orchestrates the main keystones of the functional activity of cardiomyocytes. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022Jan.10;2022:7714542. DOI: 10.1155/2022/7714542.
99. Nagueh S.F. Heart failure with preserved ejection fraction: insights into diagnosis and pathophysiology. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(4): 999–1014. DOI: 10.1093/cvr/cvaa228.
100. Røe Å.T., Ruud M., Espe E.K., Manfra O., Longobardi S., Aronsen J.M. et al. Regional diastolic dysfunction in post-infarction heart failure: role of local mechanical load and SERCA expression. *Cardiovasc. Res.* 2019; 15(4):752–764. DOI: 10.1093/cvr/cvy257.
101. Eisner D.A., Caldwell J.L., Trafford A.W., Hutchings D.C. the control of diastolic calcium in the heart: basic

- mechanisms and functional implications. *Circ. Res.* 2020;126(3):395–412. DOI: 10.1161/CIRCRESA-NA.119.315891.
102. Granzier H., Labeit S. Cardiac titin: an adjustable multi-functional spring. *J. Physiol.* 2002;541(Pt2):335–342. DOI: 10.1113/jphysiol.2001.014381.
103. Liu C., Lai Y., Pei J., Huang H., Zhan J., Ying S. et al. Clinical and genetic analysis of KATP variants with heart failure risk in patients with decreased serum ApoA-I levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(8):2264–2278. DOI: 10.1210/clinem/dgab336.
104. Liu C., Lai Y., Guan T., Zhan J., Pei J., Wu D. et al. Associations of ATP-sensitive potassium channel's gene polymorphisms with type 2 diabetes and related cardiovascular phenotypes. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022March23;9:816847. DOI: 10.3389/fcvm.2022.816847.

Информация об авторах

Калюжин Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск, Vgelen1970@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>

Беспалова Инна Давидовна, д-р мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии, СибГМУ, г. Томск, innadave@mail2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

Калюжина Елена Викторовна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhina.e@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7978-5327>

Черногорюк Георгий Эдинович, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, chernogoryuk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5780-6660>

Терентьева Надежда Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней СурГУ, г. Сургут, nadiater@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0462-3526>

Гракова Елена Викторовна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск, gev@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Копьева Кристина Васильевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск, kristin-kop@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Усов Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск, ussov1962@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7978-5514>

Гарганеева Наталья Петровна, д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, garganeeva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7353-7154>

Лившиц Инна Климентьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, lik78.78@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2357-6910>

Петрова Ирина Викторовна, д-р биол. наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск, ivpetrova57@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9034-4226>

Ласукова Татьяна Викторовна, д-р биол. наук, профессор кафедры нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, tlasukova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3274-6010>

(✉) **Калюжин Вадим Витальевич**, kalyuzhinvv@mail.ru

Поступила в редакцию 23.03.2023;
одобрена после рецензирования 10.04.2023;
принята к публикации 14.04.2023