

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВИРУСНЫХ МИОКАРДИТОВ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ИХ ДИАГНОСТИКИ

Руководитель темы: академик РАН, профессор Шляхто Е. В.

Ответственные исполнители: д. м. н. Моисеева О. М.
д. м. н. Митрофанова Л. Б.

Содержание исследования: Изучение молекулярно-генетических механизмов развития вирусных миокардитов, направленное на совершенствование неинвазивной методов диагностики воспалительных заболеваний миокарда послужило целью настоящего исследования. За отчетный период выполнено 345 эндомиокардиальных биопсий. По данным эндомиокардиальной биопсии миокардит диагностирован в 36% случаев. Углубленное обследование проведено у 74 пациентов с морфологически документированным лимфоцитарным миокардитом и у 20 пациентов с дилатационной кардиомиопатией. В работе продемонстрировано, что среди факторов, определяющих прогноз больных с лимфоцитарным миокардитом, ключевое значение имеет наличие клинических проявлений сердечной недостаточности в дебюте заболевания, а также степень снижения фракции выброса. Повышенный уровень аутоантител к β_1 -адренорецепторам был независимым предиктором развития неблагоприятного исхода у больных с лимфоцитарным миокардитом. Для больных с лимфоцитарным миокардитом характерно увеличение популяции $CD4^+CD25^+$ и $CD4^+CD25^{\text{bright}}FOXP3^+$ Т-регуляторных клеток, что можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции на воспалительный процесс. Вместе с тем, выявлено тенденция к увеличению пула цитотоксичных $CD4^+CD28^{\text{null}}$ Т-лимфоцитов, степень повышения которых тесно связана со снижением аутоантител к эпигеному ECS белка транслокатора адениновых нуклеотидов ANT, что свидетельствует о роли данной популяции клеток в развитии митохондриальной дисфункции у больных с воспалительными заболеваниями миокарда. Интерстициальный

отек, регистрируемый с помощью Т2-взвешенных МРТ последовательностей, более характерен для больных с активным по морфологическим данным миокардитом. Ранее контрастное усиление выявляется у трети больных как с активным, так и пограничным миокардитом. Томосцинтиграфия миокарда с меченными аутолейкоцитами не может быть рекомендована для диагностики миокардита в связи с низкой ее чувствительностью.

В работе проведен анализ содержания мРНК конститутивно экспрессируемых генов *GAPDH*, *ActB*, *RPL5*, *B2M*, *HPRT1* и *HMBS* в тканях сердца и клетках периферической крови у практически здоровых лиц, доноров крови и доноров ортотопической трансплантации сердца, а также у пациентов с морфологически верифицированным миокардитом. Показано, что *GAPDH* и *HPRT1* представляют собой наилучший минимальный набор референтных генов, обеспечивающих возможность поиска транскрипционных профилей — биомаркеров миокардита не только в тканях сердца, но и в клетках крови. В рамках настоящего исследования выявлен ряд генов, экспрессия которых меняется при развитии миокардита. Показана взаимосвязь между развитием воспалительного процесса в кардиомиоцитах и уровнем экспрессии таких генов, как *NF-kB*, *IL2*, *NOTCH3*, *GLIPR*, *TMOD3*, *SEC24A*, *FCER1G*, *ITGB2*, *SIGLEC1*, *ADCY7*. Дальнейший анализ полученных результатов позволит ответить на вопрос, является ли паттерн экспрессии мРНК в тканях сердца инструментом поиска потенциальных мишеней для терапевтических воздействий.

В соответствии с планом по теме государственного задания опубликованы следующие работы:

1. Митрофанова Л.Б., Бещук О.В., Наумова Е.Ю. Диагностика аритмогенной дисплазии правого желудочка по данным эндомиокардиальной биопсии и роль вирусов в патогенезе заболевания. Архив патологии, 2011.- №5.- С.27-30.
2. Moiseeva O.M., Mitrofanova L.B., Karelkina E.V., Zverev D.A., Lebedev D.S, Skurydin S.V., Poletaev A.B. Serological diagnostics of myocardium

- diseases based on multivariate analysis of cardiotrophic autoantibodies' profiles. Open J Immunology 2012.- Т.2.-№1.-Р 49-58.
3. Моисеева О.М., Карелкина Е.В., Морошкин В.С., Селютин А.В., Шляхто Е.В. Исследование циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2012.- №12.-С. 36 – 42.
 4. Моисеева О.М., Митрофанова Л.Б., Накацева Е.В., Зверев А.А., Скурыдин С.В., Полетаев А.Б. Сравнительный анализ сывороточного содержания аутоантител как инструмент диагностики воспалительных заболеваний миокарда// Терапевтический архив.- 2012.-Н 9.-С.47-52.
 5. Моисеева О.М. Спорные вопросы лечения миокардитов. Сердце 2013.- Т.12.-№1.-С.57-64.
 6. Крылова Т.А., Быстрова О.А., Худяков А.А., Малашичева А.Б., Моисеева О.М., Зенин В.В., Мартынова М.Г. Сравнительные характеристики стволовых клеток, изолированных из подкожной и субэпикардиальной жировой ткани//Цитология.- 2013.-Т.56.- №3.- С.212-217.
 7. Пахомов А.В., Митрофанов Н.А., Игнатьева Е.С., Грохотова В.В., Лебедев Д.С., Митрофанова Л.Б., Татарский Р.Б., Маликов К.Н., Панкова И.А., Белякова Л.А., Бещук О.В., Моисеева О.М., Хашевская Д.А., Шляхто Е.В. Возможности современных методов диагностики лимфоцитарных миокардитов как причины желудочковых аритмий. Медицинская визуализация.- 2013.- №5.-С.42-50.
 8. Пахомов А.В., Митрофанов Н.А., Игнатьева Е.С., Грохотова В.В., Лебедев Д.С., Митрофанова Л.Б., Татарский Р.Б., Маликов К.Н., Панкова И.А., Белякова Л.А., Бещук О.В., Моисеева О.М., Хашевская Д.А., Шляхто Е.В. Комплексная лучевая и морфологическая диагностика больных с идиопатическими нарушениями ритма. Медицинская визуализация.- 2013.- №6.-С.90-99.

9. Антонова Т.В., Жевнерова Н.С. Вирусные миокардиты: этиология и патогенез, проблемы диагностики// Журнал инфектологии 2013.-Т.5.- №2.-С.13-21.
10. Maslyanskiy A.L., Lapin S.V., Kolesova E.P., Penin I.N., Cheshuina M.D., Feist E., Konradi A.O. Effects of rituximab therapy on elastic properties of vascular wall in patients with progressive systemic sclerosis// Clin Exp Rheumatol. 2014.-Vol.32.-№6 Suppl 86.-S228.
11. Карелкина Е.В., Морошкин В.С., Селютин А.В., Быстрова О.А., Моисеева О.М. Биологическое и клиническое значение исследования «ранних» эндотелиальных клеток-предшественников// Трансляционная медицина.2014.-№2.-С.58-67.

Принято в печать:

1. Митрофанова Л.Б., Моисеева О.М., Хащевская Д.А., Митрофанов Н.А., Первунина Т.М., Заклязьминская Е.В., Ковальский Г.Б. Некомпактный миокард левого желудочка – самостоятельная первичная кардиомиопатия или фенотип. Клинико-морфологическое исследование // Архив патологии, 2015, №3 Принята в печать
2. Хащевская Д.А., Митрофанова Л.Б., Белякова Е.А., Бещук О.В., Зверев Д.А., Лебедев Д.С., Моисеева О.М. Аутоиммунитет и прогноз больных с документированным миокардитом// Кардиология 2015, №3 или 4 Принята в печать.
3. Рунов А.Л., Курчакова Е.В., Хащевская Д.А., Моисеева О.М., Миттенберг А.Г., Вонский М.С. Выбор референтных генов для анализа транскрипции при миокардите// Цитология 2015.-№3. (см.приложение).

Монографии:

1. Moiseeva O. M., Grigóeva D.A. and S.V. Skurydin. The Hallmarks of Physiologic Antibody Immunity in Cardiac Diseases and its Impact to

Personalized Medicine. Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine
Ed. A.B. Poletaev. Bentham e-books 2013.-P.46-72.

2. Труфанов Г.Е., Рудь С.Д., Железняк И.С., Моисеева О.М. Лучевая диагностика кардиомиопатий. Издательство: ЭЛБИ-СПб , 2013 год 127 стр.

Тезисы докладов на международных конференциях в 2014г;

1. Grigoreva D, Mitrofanova L, Lebedev D, Zverev D, Poletaev A, Moiseeva O. Predictive value of circulating CD4(+) T cells and heart-specific antibody in patients with myocarditis// European Journal of Heart Failure Abstracts Supplement (2014) 16 (Supplement 2), 192.
2. Zaklyazminskaya E., Voronina T., Mitrofanova L., Glazova O., Grigorjeva D., Moiseeva O., Bashinemaeva L., Dzemeshkevich S. Left ventricular non-compaction with end-stage heart failure caused by mutations in sarcomeric genes// European Journal of Heart Failure Abstracts Supplement (2014) 16 (Supplement 2), 351.