

Внезапная сердечная смерть у молодых мужчин: результаты экзомного секвенирования

А.А. Иванова¹, Д.Е. Иваношук¹, П.С. Орлов¹, И.А. Родина³, О.В. Хамович³,
С.К. Малютин¹, В.П. Новоселов³, В.Н. Максимов^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области
«Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы»
630087, Россия, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 134

Аннотация

В одной трети случаев причина внезапной смерти остается необъясненной после проведения стандартного судебно-медицинского исследования. При отрицательной аутопсии во многих странах рекомендовано проведение посмертного молекулярно-генетического исследования. Цель исследования – оценить диагностическую значимость молекулярной аутопсии методом экзомного секвенирования для мужчин молодого возраста, умерших внезапной сердечной смертью (ВСС). **Материал и методы.** Выполнено экзомное секвенирование ДНК группы молодых мужчин (37 человек), умерших ВСС в возрасте до 45 лет (средний возраст $32,4 \pm 6,4$ года). ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда. Экзомный анализ выполнен на платформе Illumina. Для некоторых из выявленных вариантов проведено подтверждающее прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру. **Результаты.** Из 37 образцов ДНК при анализе результатов секвенирования 205 генов обнаружено более 30 вариантов в 17 образцах (46 %), вероятно имеющих отношение к фенотипу ВСС. Найденные мутации локализованы в генах, ассоциированных с фенотипами, приводящими к развитию ВСС (дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, нарушения ритма сердца). **Заключение.** Впервые в России проведено экзомное секвенирование образцов ДНК мужчин, умерших ВСС в возрасте до 45 лет. Молекулярная аутопсия методом экзомного секвенирования – эффективный метод поиска причинных вариантов нуклеотидной последовательности при ВСС.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, экзомное секвенирование, молекулярная аутопсия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Иванова А.А., e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Для цитирования. Иванова А.А., Иваношук Д.Е., Орлов П.С., Родина И.А., Хамович О.В., Малютин С.К., Новоселов В.П., Максимов В.Н. Внезапная сердечная смерть у молодых мужчин: результаты экзомного секвенирования. *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 317–337. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-317-337

Sudden cardiac death in young men: exome sequencing results

A.A. Ivanova¹, D.E. Ivanoshchuk¹, P.S. Orlov¹, I.A. Rodina³, O.V. Khamovich³,
S.K. Malyutina¹, V.P. Novoselov³, V.N. Maksimov^{1, 2}

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia

52, Krasnyj av., Novosibirsk, 630091, Russia

³ Novosibirsk Regional Office of Forensic Medical Examination

134, Nemirovich-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russia

Abstract

In one third of cases, the cause of sudden death remains unexplained after a standard forensic examination. If autopsy is negative, post-mortem molecular genetic testing is recommended in many countries. The aim of the study was to evaluate the diagnostic significance of molecular autopsy by exome sequencing for young men who died of sudden cardiac death (SCD). **Material and methods.** Exome sequencing of a group of young men ($n = 37$) who died SCD at the age under 45 years (mean age 32.4 ± 6.4 years) was performed. DNA was isolated by phenol-chloroform extraction from myocardial tissue. Whole exome analysis was performed on the Illumina platform. Confirmatory direct automated Sanger sequencing was performed for some of the identified variants. **Results.** Of the 37 samples with SCD, analysis of 209 gene sequencing results revealed more than 30 variants in 17 samples (46 %) likely related to the SCD phenotype. The mutations found are localized in the genes associated with phenotypes leading to the development of SCD (HCM, DCM, cardiac arrhythmias). **Conclusions.** For the first time in Russia, exome sequencing of DNA samples for men who died from SCD before the age of 45 was performed. Molecular autopsy by exome sequencing is an effective method for searching for causal variants of the nucleotide sequence in SCD.

Keywords: sudden cardiac death, whole exome sequencing, molecular autopsy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Ivanova A.A., e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Citation: Ivanova A.A., Ivanoshchuk D.E., Orlov P.S., Rodina I.A., Khamovich O.V., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Maksimov V.N. Sudden cardiac death in young men: exome sequencing results. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 317–337. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-317-337

Введение

Посмертная судебно-медицинская экспертиза выявляет ранее существовавшую структурную аномалию сердца примерно в двух третях случаев внезапных смертей, для оставшейся одной трети случаев ее причина остается найденной после проведения стандартного судебно-медицинского исследования, что оставляет родственников умершего без объяснения причины смерти и с потенциальным риском для них самих скончаться внезапно при отсутствии клинических симптомов сердечно-сосудистого заболевания [1].

Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой патологии (the Association for European Cardiovascular Pathology, AECVP) разработаны рекомендации по проведению аутопсии у лиц, умерших внезапно вследствие сердечно-сосудистой патологии, которые включают в себя и генетическое тестирование при необходимости (каскадный генетический скрининг на основе

данных аутопсии и/или клинический скрининг родственников первой линии родства) [2, 3]. Генетическое исследование рекомендовано всем лицам, умершим внезапной сердечной смертью (ВСС) с подозрением на канал- или кардиомиопатию, и в рекомендациях Европейского общества кардиологов (the European Society of Cardiology (ESC)), но в большинстве европейских стран, несмотря на рекомендации ESC, посмертное генетическое тестирование проводится только в случае генетического консультирования семьи [3]. Рекомендации по профилактике ВСС Американского общества кардиологии, Американской ассоциации сердца, Общества сердечного ритма (the American College of Cardiology, American Heart Association, Heart Rhythm Society) включают молекулярно-генетический анализ четырех генов (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *RYR2*) при наличии косвенных доказательств, указывающих на клинический диагноз синдрома удлиненного интервала QT (LQTS) или катехоламинергиче-

ской полиморфной желудочковой тахикардии (КПЖТ) [4]. В Российской Федерации в случае ВСС при подозрении на генетически детерминированное нарушение ритма сердца проведение посмертной молекулярной диагностики является обязательным [5].

Ранние исследования, оценивающие роль молекулярной аутопсии, были ограничены в объеме использованием секвенирования ДНК по Сэнгеру. Новые технологии секвенирования позволяют анализировать несколько генов параллельно, включая секвенирование всего генома, экзоса, клинического экзоса. Сложным этапом интерпретации результатов секвенирования нового поколения является определение значимости найденного варианта в развитии ВСС [4]. При этом важность молекулярной аутопсии и каскадного семейного скрининга была показана при ВСС неоднократно [6–8]. Так, в Дании обследовано 149 родственников 84 лиц, умерших, вероятно, ВСС, которым не была проведена молекулярная аутопсия. В 11 семьях (13 %) по результатам исследования найдено рискованное по ВСС наследственное сердечно-сосудистое заболевание, в восьми семьях (10 %) – пограничное заболевание, которое также могло стать причиной ВСС. В трети случаев обследуемым с диагностированным наследственным сердечно-сосудистым заболеванием назначена фармацевтическая или аппаратная поддержка, что способствовало предотвращению новых случаев ВСС в обследуемых семьях в период последующего наблюдения ($4,7 \pm 3,6$ года) [9].

Материал и методы

Исследование проведено на аутопсийном материале умерших ВСС мужчин ($n = 37$) в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст $32,4 \pm 6,4$ года). Группа сформирована из жителей Октябрьского района города Новосибирска с использованием критериев ВСС ВОЗ и Европейского общества кардиологов. Основные судебно-медицинские диагнозы лиц, включенных в группу: острая коронарная недостаточность, острая коронарная смерть, внезапная сердечная смерть. Из группы исключены лица с патолого-анатомическими диагнозами – инфаркт миокарда (смерть от инфаркта миокарда не относится к ВСС по МКБ-10), дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия (ДКМП/ГКМП) (отдельная нозологическая подгруппа ВСС). Для включенных в исследование отсутствуют данные истории жизни и болезни, данные семейного анамнеза.

Судебно-медицинское исследование выполнено на базе ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-меди-

цинской экспертизы». Для анализа доступны следующие данные судебно-медицинского исследования: патолого-анатомический диагноз, размеры и масса сердца, толщина межжелудочковой перегородки, толщина миокарда правого и левого желудочков, наличие признаков атеросклероза (количество, размер, цвет, консистенция, локализация атеросклеротических бляшек, сужение просвета коронарных артерий), наличие признаков гипертрофии кардиомиоцитов. Для каждого случая ВСС, включенного в исследование, проведено изучение данных судебно-медицинского исследования и их сопоставление с найденными вариантами по результатам экзомного секвенирования, в случае отклонения от нормы каких-либо данных судебно-медицинского исследования (они описаны в разделе «Обсуждения»).

ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда. Экзомный анализ выполнен на платформе Illumina (США). Для приготовления библиотек выбран набор SureSelect Focused Exome (Agilent, США) (4800 генов), который оптимизирован для выявления вариантов, связанных с заболеваниями. Биоинформационный анализ данных секвенирования, проведенный в системе NGSWizard на платформе Genomenal, включал картирование данных на геном человека (версия GRCh38), контроль качества, удаление дубликатов, выявление однонуклеотидных вариантов и инсерций/делетий в анализируемых участках.

Опубликованы первые результаты экзомного секвенирования образцов ДНК данной группы мужчин, умерших ВСС в возрасте до 45 лет: проанализированы 24 гена, ассоциированные с LQTS по данным GeneReviews (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *AKAP9*, *ANK2*, *CACNA1C*, *CALM1*, *CALM2*, *CAV3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *SCN4B*, *SNTA1*), а также *MYH2*, *APOB*, *KCNA5*, *TGFB3*, *NEB*, *PDX1*, *FLNC*, *PLEC*, *KCND3*), которые рассматриваются как гены-кандидаты ВСС [20]. В настоящей статье представлены результаты анализа вариантов 205 генов (табл. 1), среди которых есть и рассмотренные ранее [10].

Поиск функционально-значимых замен проводился в первую очередь в генах, ассоциированных с ВСС, синдромами нарушения ритма сердца, кардиомиопатиями. Список проанализированных генов (см. табл. 1) содержит:

– упомянутые в Консенсусе экспертов о состоянии генетического тестирования на сердечные заболевания, связанные с LQTS, КПЖТ, синдромом Бругада, синдромом укороченного интервала QT, нарушениями сердечной проводимости, ФП, синдромом слабости синусового узла, ГКМП, ДКМП, аритмогенной кардиомиопатией [11];

Таблица 1

Проанализированные гены

Table 1

The analyzed genes

Ген (символ)/ Sample N	Ген (официальное полное имя), локализация (номер хромосомы) / Gene (official full name), location (chromosome)	Кардиологическая панель Illumina / Illumina Cardiology Panel	Нозология, с которой ассоциирован ген / Nosology associated with the gene
1	2	3	4
<i>ABCA1</i>	ATP binding cassette subfamily A member 1, 9q31.1		Болезнь Танжера (анальфалипопротеинемия)
<i>ABCC9</i>	ATP binding cassette subfamily C member 9, 12p12.1	+	Синдром Бругада, ДКМП, ГКМП
<i>ABCG5</i>	ATP binding cassette subfamily G member 5, 2p21	+	Ситостеролемиа
<i>ABCG8</i>	ATP binding cassette subfamily G member 8, 2p21	+	Ситостеролемиа
<i>ACTA1</i>	actin alpha 1, skeletal muscle, 1q42.13	+	
<i>ACTA2</i>	actin alpha 2, smooth muscle, 10q23.31	+	
<i>ACTC1</i>	actin alpha cardiac muscle 1, 15q14	+	ДКМП, ГКМП
<i>ACTN2</i>	actinin alpha 2, 1q43	+	ДКМП, ГКМП
<i>AKAP9</i>	A-kinase anchoring protein 9, 7q21.2	+	LQTS
<i>ALMS1</i>	ALMS1 centrosome and basal body associated protein, 2p13.1	+	
<i>ALPK3</i>	alpha kinase 3, 15q25.3	+	ГКМП
<i>ANK2</i>	ankyrin 2, 4q25-q26	+	LQTS
<i>ANKRD1</i>	ankyrin repeat domain 1, 10q23.31	+	ДКМП, ГКМП
<i>APOA4</i>	apolipoprotein A4, 11q23.3	+	
<i>APOA5</i>	apolipoprotein A5, 11q23.3		Синдром наследственной хиломикронемии
<i>APOB</i>	apolipoprotein B, 2p24.1	+	Семейная гиперхолестеринемия
<i>APOC2</i>	apolipoprotein C2, 19q13.32	+	Синдром наследственной хиломикронемии
<i>APOC3</i>	apolipoprotein C3, 11q23.3		Гипертриглицеридемия
<i>APOE</i>	apolipoprotein E, 19q13.32	+	Семейная дисбеталипопротеинемия
<i>BAG3</i>	BAG cochaperone 3, 10q26.11	+	ДКМП, ГКМП
<i>BRAF</i>	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, 7q34	+	
<i>CACNA1C</i>	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C, 12p13.33	+	LQTS, синдром Бругада, ГКМП
<i>CACNA1D</i>	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 D, 3p21.1		СССУ
<i>CACNA2D1</i>	calcium voltage-gated channel auxiliary sub- unit alpha2delta 1, 7q21.11	+	Синдром Бругада
<i>CACNB2</i>	calcium voltage-gated channel auxiliary sub- unit beta 2, 10p12.33-p12.31	+	Синдром Бругада
<i>CALM1</i>	calmodulin 1, 14q32.11	+	LQTS, КПЖТ
<i>CALM2</i>	calmodulin 2, 2p21		LQTS, КПЖТ
<i>CALM3</i>	calmodulin 3, 19q13.32		LQTS, КПЖТ
<i>CALR3</i>	calreticulin 3, 19p13.11	+	ГКМП
<i>CASQ2</i>	calsequestrin 2, 1p13.1	+	КПЖТ

Продолжение табл. 1
Continuation Table 1

1	2	3	4
<i>CAV3</i>	caveolin 3, 3p25.3	+	LQTS, ГКМП
<i>CBL</i>	Cbl proto-oncogene, 11q23.3	+	
<i>CBS</i>	cystathionine beta-synthase, 21q22.3	+	
<i>CETP</i>	cholesteryl ester transfer protein, 16q13	+	
<i>COL3A1</i>	collagen type III alpha 1 chain, 2q32.2	+	
<i>COL5A1</i>	collagen type V alpha 1 chain, 9q34.3	+	
<i>COL5A2</i>	collagen type V alpha 2 chain, 2q32.2	+	
<i>COX15</i>	cytochrome c oxidase assembly homolog COX15, 10q24.2	+	ГКМП
<i>CRYAB</i>	crystallin alpha B, 11q23.1	+	ГКМП
<i>CREB3L3</i>	cAMP responsive element binding protein 3 like 3, 19p13.3	+	
<i>CRELD1</i>	cysteine rich with EGF like domains 1, 3p25.3	+	
<i>CSRP3</i>	cysteine and glycine rich protein 3, 11p15.1	+	ДКМП, ГКМП
<i>CTNNA3</i>	catenin alpha 3, 10q21.3		АПЖК
<i>CTF1</i>	cardiotrophin 1, 16p11.2	+	ДКМП
<i>DES</i>	desmin, 2q35	+	АПЖК, ДКМП, ГКМП, нарушения проводимости
<i>DMD</i>	dystrophin, Xp21.2-p21.1	+	Мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера (ДКМП), нарушения проводимости
<i>DMPK</i>	DM1 protein kinase, 19q13.32		Нарушения проводимости
<i>DNAJC19</i>	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C19, 3q26.33	+	
<i>DOLK</i>	dolichol kinase, 9q34.11	+	
<i>DPP6</i>	dipeptidyl peptidase like 6, 7q36.2	+	
<i>DSC2</i>	desmocollin 2, 18q12.1	+	АПЖК
<i>DSG2</i>	desmoglein 2, 18q12.1	+	АПЖК, ДКМП
<i>DSP</i>	desmoplakin, 6p24.3	+	АПЖК, ДКМП, синдром Карвахаль (ДКМП)
<i>DTNA</i>	dystrobrevin alpha, 18q12.1	+	ДКМП
<i>EFEMP2</i>	EGF containing fibulin extracellular matrix protein 2, 11q13.1	+	
<i>ELN</i>	elastin, 7q11.23	+	
<i>EMD</i>	emerin, Xq28	+	Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса (ДКМП), нарушения проводимости, СССУ
<i>EYA4</i>	EYA transcriptional coactivator and phosphatase 4, 6q23.2	+	ДКМП
<i>FBN1</i>	fibrillin 1, 15q21.1	+	
<i>FBN2</i>	fibrillin 2, 5q23.3	+	
<i>FHL1</i>	four and a half LIM domains 1, Xq26.3	+	ГКМП
<i>FHL2</i>	four and a half LIM domains 2, 2q12.2	+	
<i>FKRP</i>	fukutin related protein, 19q13.32	+	
<i>FGF12</i>	fibroblast growth factor 12, 3q28-q29		Синдром Бругада
<i>FHOD3</i>	formin homology 2 domain containing 3, 18q12.2		ГКМП
<i>FKTN</i>	fukutin, 9q31.2	+	
<i>FLNC</i>	filamin C, 7q32.1		ДКМП, АПЖК, ГКМП, ДКМП

Продолжение табл. 1
Continuation Table 1

1	2	3	4
<i>FXN</i>	frataxin, 9q21.11	+	Атаксия Фрейдриха (ГКМП)
<i>GAA</i>	alpha glucosidase, 17q25.3	+	ДКМП
<i>GATAD1</i>	GATA zinc finger domain containing 1, 7q21.2	+	ДКМП
<i>GCKR</i>	glucokinase regulator, 2p23.3	+	
<i>GJA5</i>	gap junction protein alpha 5, 1q21.2	+	ФП
<i>GJC1</i>	gap junction protein gamma 1, 17q21.31		ФП, нарушения проводимости
<i>GLA</i>	galactosidase alpha, Xq22.1	+	Синдром Фабри (ГКМП), нарушения проводимости, ГКМП
<i>GNB2</i>	G protein subunit beta 2, 7q22.1		СССУ
<i>GNB5</i>	G protein subunit beta 5, 15q21.2		СССУ
<i>GPD1</i>	glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1, 12q13.12		Гипертриглицеридемия
<i>GPD1L</i>	glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like, 3p22.3	+	Синдром Бругада
<i>GPIHBP1</i>	glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1, 8q24.3	+	Синдром наследственной хиломикронемии
<i>HADHA</i>	hydroxyacyl-CoA dehydrogenase trifunctional multienzyme complex subunit alpha, 2p23.3	+	
<i>HCN4</i>	hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium channel 4, 15q24.1	+	Синдром Бругада, СССУ
<i>HFE</i>	homeostatic iron regulator, 6p22.2	+	
<i>HRAS</i>	HRas proto-oncogene, GTPase, 11p15.5	+	
<i>HSPB8</i>	heat shock protein family B (small) member 8, 12q24.23	+	
<i>ILK</i>	integrin linked kinase, 11p15.4	+	ДКМП
<i>JAG1</i>	jagged canonical Notch ligand 1, 20p12.2	+	
<i>JPH2</i>	junctophilin 2, 20q13.12	+	ДКМП, ГКМП
<i>JUP</i>	junction plakoglobin, 17q21.2	+	АПЖК
<i>KCNA5</i>	potassium voltage-gated channel subfamily A member 5, 12p13.32	+	ФП
<i>KCND3</i>	potassium voltage-gated channel subfamily D member 3, 1p13.2	+	Синдром Бругада
<i>KCNE1</i>	potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 1, 21q22.12	+	LQTS
<i>KCNE2</i>	potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 2, 21q22.11	+	LQTS
<i>KCNE3</i>	potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 3, 11q13.4	+	Синдром Бругада
<i>KCNE5</i>	potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 5, Xq23		Синдром Бругада
<i>KCNH2</i>	potassium voltage-gated channel subfamily H member 2, 7q36.1	+	LQTS, синдром Бругада, SQTS, ФП
<i>KCNJ2</i>	potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 2, 17q24.3	+	LQTS, SQTS, КПЖТ
<i>KCNJ5</i>	potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 5, 11q24.3	+	LQTS, СССУ
<i>KCNJ8</i>	potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 8, 12p12.1	+	Синдром Бругада
<i>KCNQ1</i>	potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1, 11p15.5-p15.4	+	LQTS, SQTS, ФП, СССУ
<i>KLF10</i>	Kruppel like factor 10, 8q22.3	+	ГКМП

Продолжение табл. 1
Continuation Table 1

1	2	3	4
<i>KRAS</i>	KRAS proto-oncogene, GTPase, 12p12.1	+	
<i>LAMA2</i>	laminin subunit alpha 2, 6q22.33	+	
<i>LAMA4</i>	laminin subunit alpha 4, 6q21	+	ДКМП
<i>LAMP2</i>	lysosomal associated membrane protein 2, Xq24	+	Болезнь Данона (ГКМП), ГКМП, нарушения проводимости
<i>LCAT</i>	lecithin-cholesterol acyltransferase, 16q22.1		Наследственный дефицит лецитинхолестерол ацилтрансферазы
<i>LDB3</i>	LIM domain binding 3, 10q23.2	+	ДКМП, ГКМП
<i>LDLR</i>	low density lipoprotein receptor, 19p13.2	+	Семейная гиперхолестеринемия
<i>LDLRAP1</i>	low density lipoprotein receptor adaptor protein 1, 1p36.11	+	
<i>LMF1</i>	lipase maturation factor 1, 16p13.3	+	Синдром наследственной хиломикронемии
<i>LMNA</i>	lamin A/C, 1q22	+	АПЖК, мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса (ДКМП), ДКМП, нарушения проводимости, ФП, СССРУ
<i>LPL</i>	lipoprotein lipase, 8p21.3	+	Синдром наследственной хиломикронемии
<i>LTBP2</i>	latent transforming growth factor beta binding protein 2, 14q24.3	+	
<i>MAP2K1</i>	mitogen-activated protein kinase kinase 1, 15q22.31	+	
<i>MAP2K2</i>	mitogen-activated protein kinase kinase 2, 19p13.3	+	
<i>MIB1</i>	MIB E3 ubiquitin protein ligase 1, 18q11.2	+	
<i>MYBPC3</i>	myosin binding protein C3, 11p11.2	+	ДКМП, ГКМП
<i>MYH6</i>	myosin heavy chain 6, 14q11.2	+	ДКМП, ГКМП
<i>MYH7</i>	myosin heavy chain 7, 14q11.2	+	Дистальная миопатия Лэнга (ДКМП), ДКМП, ГКМП
<i>MYH11</i>	myosin heavy chain 11, 16p13.11	+	
<i>MYL2</i>	myosin light chain 2, 12q24.11	+	ДКМП, ГКМП
<i>MYL3</i>	myosin light chain 3, 3p21.31	+	ГКМП
<i>MYL4</i>	myosin light chain 4, 17q21.32		ФП, нарушения проводимости
<i>MYLK</i>	myosin light chain kinase, 3q21.1	+	
<i>MYLK2</i>	myosin light chain kinase 2, 20q11.21	+	ГКМП
<i>MYO6</i>	myosin VI, 6q14.1	+	ГКМП
<i>MYOZ2</i>	myozenin 2, 4q26	+	ГКМП
<i>MYPN</i>	myopalladin, 10q21.3	+	ДКМП, ГКМП
<i>MYOM1</i>	myomesin 1, 18p11.31		ГКМП
<i>NEBL</i>	nebulette, 10p12.31		ДКМП
<i>NEXN</i>	nexilin F-actin binding protein, 1p31.1	+	ДКМП, ГКМП
<i>NKX2-5</i>	NK2 homeobox 5, 5q35.1	+	ДКМП
<i>NODAL</i>	nodal growth differentiation factor, 10q22.1	+	
<i>NOTCH1</i>	notch receptor 1, 9q34.3	+	
<i>NPPA</i>	natriuretic peptide A, 1p36.22	+	ФП
<i>NRAS</i>	NRAS proto-oncogene, GTPase, 1p13.2	+	
<i>OBSCN</i>	obscurin, cytoskeletal calmodulin and titin-interacting RhoGEF, 1q42.13		ДКМП

Продолжение табл. 1
Continuation Table 1

1	2	3	4
<i>PCSK9</i>	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, 1p32.3	+	Семейная гиперхолестеринемия
<i>PDLIM3</i>	PDZ and LIM domain 3, 4q35.1	+	ГКМП
<i>PKP2</i>	plakophilin 2, 12p11.21	+	Синдром Бругада, АПЖК
<i>PLN</i>	phospholamban, 6q22.31	+	АПЖК, ГКМП, ДКМП
<i>PLEKHM2</i>	pleckstrin homology and RUN domain containing M2, 1p36.21		ДКМП
<i>PRDM16</i>	PR/SET domain 16, 1p36.32	+	ДКМП
<i>PRKAG2</i>	protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2, 7q36.1	+	Болезнь накопления гликогена в сердце (ГКМП), ГКМП, CCCU
<i>PRKARIA</i>	protein kinase cAMP-dependent type I regulatory subunit alpha, 17q24.2	+	
<i>PSEN2</i>	presenilin 2, 1q42.13		ДКМП
<i>PTPN11</i>	protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11, 12q24.13	+	ГКМП
<i>RAF1</i>	Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase, 3p25.2	+	ГКМП
<i>RANGRF</i>	RAN guanine nucleotide release factor, 17p13.1	+	Синдром Бругада
<i>RBM20</i>	RNA binding motif protein 20, 10q25.2	+	ДКМП
<i>RIT1</i>	Ras like without CAAX 1, 1q22		ГКМП
<i>RYR1</i>	ryanodine receptor 1, 19q13.2	+	
<i>RYR2</i>	ryanodine receptor 2, 1q43		КПЖТ, АПЖК, ГКМП, CCCU
<i>SALL4</i>	spalt like transcription factor 4, 20q13.2	+	
<i>SCN10A</i>	sodium voltage-gated channel alpha subunit 10, 3p22.2		Синдром Бругада
<i>SCN1B</i>	sodium voltage-gated channel beta subunit 1, 19q13.11	+	Синдром Бругада
<i>SCN2B</i>	sodium voltage-gated channel beta subunit 2, 11q23.3	+	Синдром Бругада
<i>SCN3B</i>	sodium voltage-gated channel beta subunit 3, 11q24.1	+	Синдром Бругада
<i>SCN4B</i>	sodium voltage-gated channel beta subunit 4, 11q23.3	+	LQTS
<i>SCN5A</i>	sodium voltage-gated channel alpha subunit 5, 3p22.2	+	LQTS, ДКМП, синдром Бругада, ФП, CCCU
<i>SCO2</i>	synthesis of cytochrome C oxidase 2, 22q13.33	+	
<i>SDHA</i>	succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A, 5p15.33	+	
<i>SEMA3A</i>	semaphorin 3A, 7q21.11		Синдром Бругада
<i>SGCB</i>	sarcoglycan beta, 4q12	+	
<i>SGCD</i>	sarcoglycan delta, 5q33.2-q33.3	+	ДКМП
<i>SGCG</i>	sarcoglycan gamma, 13q12.12	+	
<i>SHOC2</i>	SHOC2 leucine rich repeat scaffold protein, 10q25.2	+	
<i>SGOL1</i>	shugoshin 1, 3p24.3		CCCU
<i>SLC4A3</i>	solute carrier family 4 member 3, 2q35		SQTS
<i>SLC2A10</i>	solute carrier family 2 member 10, 20q13.12	+	
<i>SLC25A4</i>	solute carrier family 25 member 4, 4q35.1	+	ГКМП
<i>SLMAP</i>	sarcolemma associated protein, 3p14.3		Синдром Бругада

Окончание табл. 1
Ending Table 1

1	2	3	4
<i>SMAD3</i>	SMAD family member 3, 15q22.33	+	
<i>SMAD4</i>	SMAD family member 4, 18q21.2	+	
<i>SNTA1</i>	syntrophin alpha 1, 20q11.21	+	LQTS
<i>SOS1</i>	SOS Ras/Rac guanine nucleotide exchange factor 1, 2p22.1	+	
<i>SREBF2</i>	sterol regulatory element binding transcription factor 2, 22q13.2	+	
<i>TAZ (TA-FAZZIN)</i>	tafazzin, phospholipid-lysophospholipid transacylase, Xq28	+	Синдром Барта (ДКМП)
<i>TBX3</i>	T-box transcription factor 3, 12q24.21	+	
<i>TBX5</i>	T-box transcription factor 5, 12q24.21	+	ФП, нарушения проводимости
<i>TBX20</i>	T-box transcription factor 20, 7p14.2	+	ДКМП
<i>TCAP</i>	titin-cap, 17q12	+	ДКМП, ГКМП
<i>TECRL</i>	trans-2,3-enoyl-CoA reductase like, 4q13.1		КПЖТ
<i>TGFB2</i>	transforming growth factor beta 2, 1q41	+	
<i>TGFB3</i>	transforming growth factor beta 3, 14q24.3	+	АПЖК
<i>TGFBR1</i>	transforming growth factor beta receptor 1, 9q22.33	+	
<i>TGFBR2</i>	transforming growth factor beta receptor 2, 3p24.1	+	
<i>TMEM43</i>	transmembrane protein 43, 3p25.1	+	АПЖК
<i>TMPO</i>	thymopoietin, 12q23.1	+	
<i>TNNC1</i>	troponin C1, slow skeletal and cardiac type, 3p21.1	+	ДКМП, ГКМП
<i>TNNI3</i>	troponin I3, cardiac type, 19q13.42	+	ДКМП, ГКМП
<i>TNNI3K</i>	TNNI3 interacting kinase, 1p31.1		ДКМП, нарушения проводимости
<i>TNNT2</i>	troponin T2, cardiac type, 1q32.1	+	ДКМП, ГКМП
<i>TPM1</i>	tropomyosin 1, 15q22.2	+	ДКМП, ГКМП
<i>TRDN</i>	triadin, 6q22.31	+	КПЖТ, LQTS
<i>TRIM63</i>	tripartite motif containing 63, 1p36.11	+	ГКМП
<i>TRPM4</i>	transient receptor potential cation channel subfamily M member 4, 19q13.33	+	Синдром Бругада, нарушения проводимости
<i>TTN</i>	titin, 2q31.2	+	АПЖК, ДКМП, ГКМП, ФП
<i>TTR</i>	transthyretin, 18q12.1	+	Наследственный транстиретиновый амилоидоз (ГКМП), ГКМП
<i>TXNRD2</i>	thioredoxin reductase 2, 22q11.21	+	
<i>USF1</i>	upstream transcription factor 1, 1q23.3		Семейная гиперхолестеринемия
<i>VCL</i>	vinculin, 10q22.2	+	ДКМП, ГКМП
<i>ZBTB17</i>	zinc finger and BTB domain containing 17, 1p36.13	+	
<i>ZHX3</i>	zinc fingers and homeoboxes 3, 20q12	+	
<i>ZIC3</i>	Zic family member 3, Xq26.3	+	
<i>ZNF9 (CNBP)</i>	CCHC-type zinc finger nucleic acid binding protein, 3q21.3		Нарушения проводимости

Примечание. Информация приведена согласно базе данных dbGene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>); АПЖК – аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия; CCCU – синдром слабости синусового узла; ФП – фибрилляция предсердий.

Note. Information is provided according to the dbGene database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>); ARVC – arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, SSS – sick sinus syndrome, AF – atrial fibrillation.

– включенные в кардиологическую панель TruSight Cardio Sequencing Panel (Illumina, США);

– связанные по данным GeneReviews с LQTS, ДКМП и/или ГКМП, синдромом Бругада, нарушениями обмена липидов, АПЖК, КПЖТ;

– связанные с генетически обусловленными нарушениями метаболизма липопротеинов, о которых упоминается в рекомендациях Европейского общества кардиологов по коррекции дислипидемий: модификация уровня липидов с целью уменьшения сердечно-сосудистого риска [12]. Включение в перечень исследуемых генов, ассоциированных с нарушениями липидного обмена, обусловлено тем фактом, что гиперлипидемия является второстепенным фактором риска ВСС [13], в ряде исследований показано, что изменения липидного гомеостаза (повышенный уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, пониженное содержание холестерина липопротеинов высокой плотности) ассоциированы с риском ВСС [14–17]. И несмотря на то что изменения в генах липидного обмена не могут непосредственно привести к ВСС, они могут быть рассмотрены с точки зрения predisposing к ВСС состояний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца);

– кодирующие белки саркомера, которые входят в обязательное генетическое тестирование в рекомендациях по диагностике и лечению ГКМП Европейского общества кардиологов [18];

– входящие в перечень генов ACMG SF v3.0 Американского колледжа медицинской генетики и геномики для сердечно-сосудистых состояний (КПЖТ, АПЖК, ДКМП, ГКМП, LQTS1 и 2, синдром Бругада) [19].

Выбор генов для анализа результатов секвенирования нового поколения при мультифакторных заболеваниях, к которым относится ВСС, остается нерешенной проблемой, так как идет непрерывное накопление и обновление генетической информации, список генов-кандидатов заболеваний постоянно расширяется. Кроме того, происходит переоценка патогенности уже известных вариантов в генах, что также усложняет анализ данных и требует пересмотра ранее полученных результатов.

Аннотация полученных вариантов проводилась с использованием базы данных gnomAD и ClinVar. Варианты выбраны на основе следующих критериев: локализация варианта в кодирующих участках (миссенс- или нонсенс-замены), замены сайтов сплайсинга с частотой редкого аллеля менее 1 %, отсутствие гомозигот (согласно данным gnomAD). При анализе также учитывались данные тестирования в программах предсказания патогенности *in silico* (PolyPhen-2, Mutation Taster, SIFT, PROVEAN, FATHMM,

MutPred) и отбирались варианты, патогенность которых была предсказана как минимум в трех из них. Варианты неопределенного значения и варианты с противоречивой интерпретацией (uncertain significance и conflicting interpretations of pathogenicity согласно базе данных ClinVar) также включены в анализ [20].

Для некоторых из выявленных вариантов (с небольшой глубиной прочтения) проведено подтверждающее прямое автоматическое секвенирование, результаты которого совпали с результатами, полученными методом экзомного секвенирования во всех случаях. Для этого проведена полимеразная цепная реакция по оригинальным методикам, полученные продукты амплификации очищали от солей невключившихся праймеров и дезоксинуклеотидтрифосфатов с помощью суспензии магнитных частиц Клин-Маг ДНК (ЗАО Евроген, Москва). Секвенирование образцов осуществляли при помощи наборов BigDye® Terminator v3.1 (Applied Biosystems, США) методом капиллярного электрофореза на аппарате Hitachi 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) с применением полимера POP-7 и анализировали с помощью программ SeqScape v.2.7, Sequence Scanner.

Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН».

Результаты

В 37 образцах найдено 11412 (в среднем 308 ± 30 вариантов на один образец) нуклеотидных замен в экзонах 205 проанализированных генов, из которых 5918 (160 ± 18 на один образец) – синонимичные замены, которые были исключены из дальнейшего анализа. Оставшиеся 5494 варианта (миссенс- и нонсенс-варианты, варианты со сдвигом рамки считывания, 3'- и 5'-варианты) в экзонах 205 генов прошли дальнейшую фильтрацию. Исключены варианты, часто встречающиеся в популяции (по данным gnomAD с частотой более 1 %), которые отмечены в ClinVar как доброкачественные. Оставшиеся 803 варианта оценены согласно критериям патогенности, указанным в руководстве по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) [20].

В образцах ДНК 37 мужчин, умерших ВСС в возрасте до 45 лет, при анализе результатов секвенирования 205 генов обнаружено 22 варианта (табл. 2) в дополнение к ранее идентифицированным при анализе 24 генов (13 вариантов нуклеотидной последовательности генов) [10], которые могут иметь отношение к развитию

Таблица 2

Table 2

Варианты, вероятно ассоциированные с БСС

Variants likely associated with SCD

Образец / Sample N	Возраст, лет / Age	Патолого-анатомический диагноз / Pathoanatomical diagnosis	Ген / Gene	Положение (GRCh38.p13) / Position (GRCh38.p13)	Экзон / Exon	ОНП, положение в кДНК, замена аминокислоты / SNP, cDNA and protein change	Генотип / Genotype	gnomAD, MAF / gnomAD, MAF	ClinVar / ClinVar	Патогенность варианта [20] / Pathogenicity of variant [20]
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
4	24	Острая коронарная недостаточность	<i>ABCC9</i>	chr12: 21910920 A>T	9	Новый, с.1070T>A, p.Leu357His	AT	н/д	н/д	PM2, PP2, PP3
6	29	Остановка сердца	<i>TTN</i>	chr2: 178590626 G>A	254	rs727504479, с.56176G>A, p.Arg18726Trp	GA	0,00006	CI	PM2, PP3
			<i>TTN</i>	chr2: 178621685 T>G	195	rs764583221, с.40216T>G, p.Thr13406Pro	TG	0,000004	н/д	PM2, PP3
			<i>FLNC</i>	chr7: 128849379 C>T	30	rs753945728, с.5000C>T, p.Thr1667Met	CT	0,00003	U	PM2, PP3
11	32	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>CACNA1C</i>	chr12: 2688702 G>A	46	rs199473660, с.6040G>A, p.Val2014Ile	GA	0,0003	CI	PS3, PP5
12	36	Острая коронарная смерть	<i>COL3A1</i>	chr2: 189006937 G>T	44	rs1559061954, с.3202G>T, p.Gly1068Cys	GT	н/д	LP	PM1, PM2, PM5, PP3
18	30	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>SCN10A</i>	chr3: 38722291 G>C	20	rs145568435, с.3474G>C, p.Ile1158Met	GC	0,00007	U	PM2, PP3
21	21	БСС	<i>TSFM</i>	chr12: 57796461 C>T	7	rs201754030, с.919C>T, p.Gln307Ter	CT	0,002	CI	PP5
			<i>MYH7</i>	chr14: 23427657 C>T	16	rs121913627, с.1816C>T, p. Val606Met	CT	0,000007	LP, P	PS3, PM2, PP3, PP5
22	40	Острая недостаточность кровообращения	<i>SCN2B</i>	chr11: 118168683 G>A	2	rs752526094, с.139G>A, p.Arg47Cys	GA	0,000008	н/д	PM2, PP3

Окончание табл. 2
Ending Table 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
23	37	Кардиомиопатия неуточненная, острая недостаточность кровообращения	<i>TTN</i>	chr2: 178539823 G>A	301	rs72648272, c.93319G>A, p.Arg31107Cys	GA	0,004	CI	PP3, PP5
25	35	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>DSP</i>	chr6: 7542003 G>A	1	rs376820301, c.78593G>A, p.Arg26198Gln	CT	0,0003	CI	PP3
26	32	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>CASQ2</i>	chr1: 115738260 T>G	4	rs765848850, c.496T>G, p.Lys166Gln	GA	0,002	CI	PP5
29	37	BCC	<i>CSRP3</i>	chr1: 19188286 A>G	3	rs104894205, c.131A>G, p.Leu44Pro	TG	0,000004	н/д	PM2, PP3
30	40	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>RYR2</i>	chr1: 237784338 C>G	90	Новый, c.494A>G, p.Ile165Thr	AG	н/д	н/д	PM2
34	33	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>TTN</i>	chr2: 178553619 C>T	283	rs72648237, c.84463C>T, p.Val28155Met	AG	0,00001	CI	PS3, PM2, PP3, PP5
35	37	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>ANKRD1</i>	chr10: 90915638 C>A	8	Новый, c.754C>A, p.Gly252Ter	CG	н/д	н/д	PM2, PP2, PP3
35	37	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>TTN</i>	chr2: 178672473 C>T	150	rs200181804, c.75340A>G, p.Phe25114Leu	CT	0,001189	CI	PP3
34	33	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>TGFB3</i>	chr14: 75971659 A>C	2	rs201453600, c.412T>G, p.Ser138Ala	AG	0,0001606	CI	PP3
35	37	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>ANKRD1</i>	chr10: 90915638 C>A	8	Новый, c.754C>A, p.Gly252Ter	AC	0,0001202	CI	-
35	37	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>TTN</i>	chr2: 178672473 C>T	150	rs202014478, c.33742G>A, p.Val11248Ile	CA	н/д	н/д	PM2
35	37	Острая коронарная смерть, атеросклероз аорты	<i>TTN</i>	chr2: 178672473 C>T	150	rs202014478, c.33742G>A, p.Val11248Ile	CT	0,003213	CI	-

Примечание. ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; U – неопределенное значение; CI – конфликт интерпретаций; LP – вероятно патогенный; P – патогенный; MAF – частота минорного аллеля; PM – средний критерий патогенности; PP – вспомогательный критерий патогенности; PS – сильный критерий патогенности; н/д – нет данных.

Note. SNP – single nucleotide polymorphism; U – uncertain significance; CI – conflicting interpretations of pathogenicity; LP – likely pathogenic; P – pathogenic; MAF – minor allele frequency; PM – medium criterion of pathogenicity; PP – supporting criterion of pathogenicity; PS – strong criterion of pathogenicity; n/d – no data.

фенотипа ВСС. Девять из 35 вариантов нуклеотидной последовательности ранее не описаны. Один вариант идентифицирован в пяти образцах ДНК, 2 — в восьми образцах ДНК, 3 — в трех образцах ДНК, 4 — в одном образце. В 20 образцах ДНК не найдено вариантов, которые могли бы представлять интерес в отношении развития ВСС.

Обсуждение

В образце ДНК № 4 идентифицирован новый, ранее не описанный вариант в 9-м экзоне гена *ABCC9* (ATP binding cassette subfamily C member 9, 12p12.1) — p.Leu357His, c.1070T>A. Мутации в гене ассоциированы с ДКМП 10-го типа (наследуется аутосомно-доминантно). Участок белка, в котором происходит замена аминокислоты, является консервативным. При этом миссенс-мутации в гене *ABCC9* часто являются патогенными, а доброкачественные миссенс-изменения наблюдаются редко (gnomAD: missense z-score 4,97). По данным программ предсказания *in silico*, вариант расценен как патогенный (Polyphen2, PROVEAN, FATHMM). На данный момент его следует расценивать как вариант неопределенного значения, который, тем не менее, может иметь отношение к фенотипу пациента в случае получения дополнительных подтверждающих данных.

В образце ДНК № 6 найдены два однонуклеотидных варианта гена *TTN* (rs727504479 (p.Arg18726Trp), rs764583221 (p.Thr13406Pro)) и вариант rs753945728 (p.Thr1667Met, c.5000C>T) в 30-м экзоне гена *FLNC* (filamin C, 7q32.1). Мутации гена *FLNC* связаны с развитием ГКМП, дистальной миопатии, миофибриллярной миопатии [21]. Так, описана мутация, связанная с аритмией у двух сводных братьев (частое преждевременное сокращение желудочков), в семейной истории которых присутствует внезапная смерть молодых людей в трех поколениях [22]. Другой вариант нуклеотидной последовательности гена *FLNC*, приводящий к сдвигу рамки считывания, связан с остановкой сердца и ВСС на фоне ДКМП [23]. Однонуклеотидный вариант rs727504479 гена *TTN* по данным ClinVar является вариантом с неоднозначной интерпретацией, может быть причиной развития ДКМП [24]. По данным нескольких предиктивных инструментов, варианты rs727504479 (Polyphen2, MutationTaster, PROVEAN, SIFT), rs764583221 (Polyphen2, MutationTaster, PROVEAN, SIFT), rs753945728 (MutPred, PROVEAN, FATHMM) являются повреждающими. По совокупности сведений выявленные варианты нуклеотидной последовательности следует расценивать как ва-

рианты с неопределенной клинической значимостью.

Однонуклеотидный вариант rs199473660 (p.Val2014Ile) гена *CACNA1C* найден в образце ДНК № 11. Мутация приводит к замене валина на изолейцин в 2014-й позиции аминокислотной последовательности белка, что, вероятно, влияет на вторичную структуру белка [25]. Показано, что вариант нуклеотидной последовательности rs199473660 вызывает потерю функции кальциевого канала [26]. По данным программ предсказания *in silico*, вариант расценивается как повреждающий (MutationTaster), вероятно повреждающий (Polyphen2), доброкачественный (PROVEAN, FATHMM, SIFT). Мутация описана в двух случаях синдрома Бругада, семейном случае ФП [26, 27]. На данный момент данных для оценки варианта rs199473660 (p.Val2014Ile) гена *CACNA1C* в качестве патогенного недостаточно. В случае мужчины № 11 заслуживающим внимания является носительство не только rs199473660 (p.Val2014Ile) гена *CACNA1C*, но и двух полиморфизмов (rs58225473 (p.D601E) гена *CACNB2* и rs1805124 (p.H558R) гена *SCN5A* в гетерозиготном состоянии), ассоциированных с повышенным риском развития нарушений ритма сердца. Полиморфизмы были описаны при синдроме Бругада и носительстве идентифицированной мутации в rs199473660 (p.Val2014Ile) гена *CACNA1C* [26, 27]. По данным ClinVar полиморфизм rs58225473 гена *CACNB2* представляет собой доброкачественную замену при синдроме Бругада 4-го типа, связан с замедленной инактивацией кальциевого тока L-типа [28]. Полиморфизм rs1805124 гена *SCN5A* является патогенным для прогрессирующей блокады типа 1A, доброкачественным или вероятно доброкачественным для синдрома Бругада, синдрома слабости синусового узла, LQTS, фибрилляции желудочков (ClinVar). Частота редкого аллеля полиморфизма rs58225473 (p.D601E) гена *CACNB2* в популяции около 0,16, rs1805124 (p.H558R) гена *SCN5A* — около 0,23 (GnomAD).

В образце ДНК № 12 идентифицирован вариант rs1559061954 (p.Gly1068Cys) гена *COL3A1* (collagen type III alpha 1 chain, 2q32.2). По данным ClinVar вариант описан как вероятно патогенный в отношении развития синдрома сосудистого типа синдрома Элерса — Данло. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. По данным программ предсказания *in silico* вариант расценивается как патогенный (FATHMM, PROVEAN, Polyphen2). Вариант отсутствует в базе данных gnomAD. Замена глицина на цистеин находится в пределах повтора Gly-XY тройной спирали молекулы проколлагена типа III, где описано большинство идентифицированных

патогенных вариантов [29]. Другой миссенс-вариант в том же положении аминокислоты (p.Gly1068Val) зарегистрирован у пациента с сосудистым типом синдрома Элерса — Данло [30]. Таким образом, по совокупности признаков вариант rs1559061954 (p.Gly1068Cys) гена *COL3A1* может быть рассмотрен как вероятно патогенный в отношении синдрома Элерса — Данло. При синдроме Элерса — Данло у некоторых пациентов может развиваться выраженная гиперсимпатикотония, в том числе постуральная ортостатическая тахикардия, сопровождающаяся пресинкопальными состояниями и обмороками, а также нарушения сердечного ритма и проводимости вследствие аномалии структуры и функции проводящей системы сердца, гемодинамических и электролитных нарушений [31], что может стать субстратом для ВСС.

В образце ДНК № 18 найдены варианты нуклеотидной последовательности rs201572079 (p.Gly553Ser) гена *FLNC* [20] и вариант rs145568435 (p.Ile1158Met, c.3474C>G) в гене *SCN10A* в гетерозиготном состоянии. По данным программ предсказания *in silico*, вариант rs145568435 гена *SCN10A* является повреждающим (Polyphen2, PROVEAN, FATHMM, MutPred). Согласно ClinVar замена изолейцина на метионин в 1158-й позиции аминокислотной последовательности белка вряд ли повлияет на вторичную структуру белка, поскольку изолейцин и метионин обладают сходными свойствами. Следовательно, на основе имеющейся в настоящее время информации неясно, является этот вариант патогенным или доброкачественным.

В образце ДНК № 21 найден вариант rs201754030 (p.Gln307Ter) гена *TSMF* (рис. 1), связанный, по данным ClinVar, с развитием ДКМП [32]. Ранее сообщалось о варианте Q307X в гене *TSMF* с использованием альтернативной номенклатуры (Q286X) в компаунд-гетерозиготном состоянии (с мутацией p.C315Y)

у сибсов с митохондриальной кардиомиопатией с младенческим началом (ГКМП у одного сибса, ДКМП — у второго), прогрессирующей до синдрома Ли с юношеским началом, невропатии и зрительной атрофии. Носительство одной мутации Q307X в гене *TSMF* также ранее связывали с митохондриальной кардиомиопатией [33]. Предполагается, что этот вариант вызывает преждевременную остановку трансляции белка (образование стоп-кодона), что приведет к утрате последних 40 аминокислот белка [32]. По данным MutationTaster вариант rs201754030 является повреждающим. Ген *TSMF* (Ts translation elongation factor, mitochondrial, 12q14.1) кодирует фактор элонгации митохондриальной трансляции. Его мутации связаны с развитием синдрома комбинированного дефицита окислительного фосфорилирования-3 [33]. По данным аутопсии масса сердца умершего № 21 выходит за пределы нормальных значений (305 г по сравнению с нормой 270–285 г), размеры сердца также увеличены, толщина миокарда левого желудочка 1,6 см при норме до 1,5 см. Также в случае № 21 идентифицирован вариант rs121913627 (p.Val606Met, c.1816G>A) в гетерозиготном состоянии в гене *MYH7*. Вариант расценивается как патогенный по данным ClinVar: вариант связан с семейными и единичными случаями ГКМП, экспериментальные исследования показали, что вариант нарушает функционирование *MYH7 in vitro* и вызывает снижение экспрессии белка *MYH7* в биоптатах мышц людей с этим вариантом, в эксперименте на мышах вариант был связан с умеренной гипертрофией [34, 35]. По данным программ предсказания *in silico*, он расценивается как повреждающий (Polyphen2, MutPred, FATHMM, PROVEAN). Таким образом, вариант rs121913627 (p.Val606Met, c.1816G>A) гена *MYH7* может рассматриваться как вероятно патогенный в развитии фенотипа (кардиомиопатии), приводящего к ВСС (патогенность варианта в исследовании

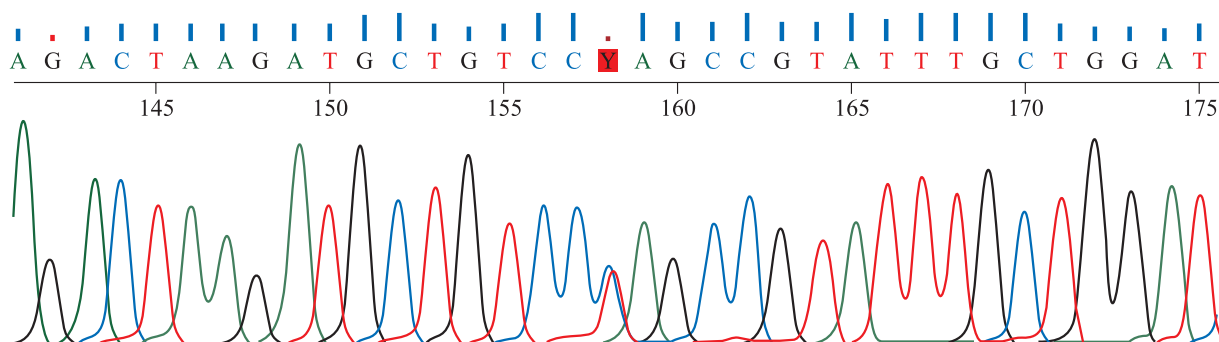


Рис. 1. Сиквенс образца № 21 (rs201754030, c.919C>T, ген *TSMF*)

Fig. 1. Sample sequence N 21 (rs201754030, c.919C>T, *TSMF* gene)

ях, синтез белка с измененной функцией белка, частота редкого аллеля в популяции меньше 0,5 %, патогенность варианта в программах предсказания *in silico*).

В образце ДНК № 22 идентифицирован вариант rs752526094 (p.R47C, c.139C>T) в гене *SCN2B* (sodium voltage-gated channel beta subunit 2, 11q23.3). Варианты в этом гене ассоциированы с развитием синдрома Бругада, внезапной младенческой смерти, ФП. По данным программ предсказания *in silico* вариант rs752526094 является повреждающим (Polyphen2, SIFT, FATHMM, PROVEAN); в ClinVar он не описан. На данный момент недостаточно данных для интерпретации варианта как патогенного, но и исключить его роль в развитии фенотипа пациента нельзя.

В образце ДНК № 23 идентифицированы два варианта нуклеотидной последовательности гена *TTN* (rs72648272, p.Arg31107Cys и rs376820301, p.Arg26198Gln), которые могут быть связаны с развитием ДКМП, миопатией с ранним началом и фатальной кардиомиопатией, но объективных доказательств согласно ClinVar этому нет [36]. По данным литературы, вариант rs72648272 описан в случае внезапной смерти на фоне фиброза у мужчины в возрасте 31 года [37]. По данным нескольких предиктивных инструментов, найденные варианты rs72648272 (Polyphen2, MutationTaster, PROVEAN, SIFT) и rs376820301 (MutationTaster, PROVEAN, SIFT) являются повреждающими. Таким образом, выявленные варианты нельзя оценить как имеющие определенную клиническую значимость, однако они могут иметь отношение к ВСС. В крови пробанда обнаружен этиловый спирт в концентрации 1,95 ‰, что могло выступать в качестве триггерного фактора развития аритмии на фоне существующей кардиомиопатии, приведшей к ВСС.

В образце ДНК № 25 найден вариант rs121912998 (p.Val30Met) гена *DSP* (рис. 2), который может быть связан с развитием АПЖК, ГКМП, что подтверждается некоторыми ис-

следованиями [38]. При проведении посмертного генетического скрининга лиц, умерших внезапной смертью в молодом возрасте, этот вариант найден у 15-летнего юноши [39]. Ген *DSP* (desmoplakin, 6p24.3) кодирует десмоплакин, белок, который прикрепляет промежуточные филаменты к десмосомным бляшкам, образуя обязательный компонент функциональных десмосом. Его мутации связаны, в частности, с развитием кардиомиопатий [40]. По данным предиктивных платформ, вариант является доброкачественным или вариантом с умеренным влиянием. На данный момент данных для того, чтобы оценить вариант rs121912998 гена *DSP* как патогенный или вероятно патогенный в отношении ВСС, недостаточно, известно только, что он может быть связан с развитием АПЖК, ГКМП, внезапной смерти.

В образце ДНК № 26 идентифицированы два варианта гена *CASQ2* (calsequestrin 2, 1p13.1). Калсеквестрин локализуется в саркоплазматическом ретикулуме в клетках сердечной и медленных скелетных мышц. Мутации в кодирующем его гене вызывают индуцированную стрессом полиморфную желудочковую тахикардию, также известную как КПЖТ 2-го типа – заболевание, характеризующееся двунаправленной желудочковой тахикардией, которая может привести к остановке сердца. Найденные у пациента № 26 варианты локализованы в 4-м экзоне гена, один из них новый (p.I165T, c.494T>C), второй вариант – rs765848850 (p.K166Q, c.496A>C). Вариант rs765848850 расценен по данным программ предсказания *in silico* как повреждающий (Polyphen2, MutPred, FATHMM), вариант I165T – как повреждающий (MutPred, FATHMM) и как вариант с умеренным влиянием (Polyphen2, PROVEAN). На данный момент недостаточно данных для того, чтобы расценить варианты как патогенные или доброкачественные в отношении фенотипа пациента, но исключить их влияние на его развитие также нельзя.

В образце ДНК № 29 найден вариант rs104894205 (p.L44P, c.131T>C) гена *CSRP3*

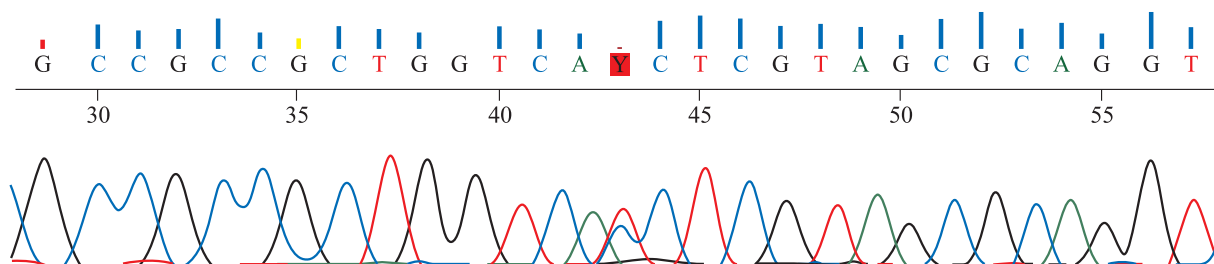
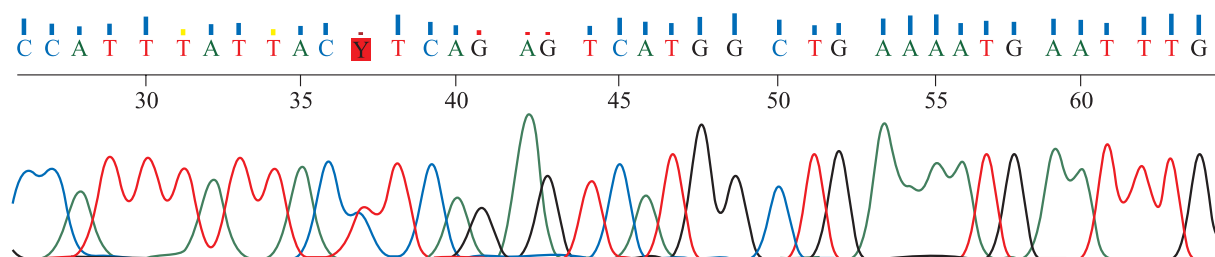
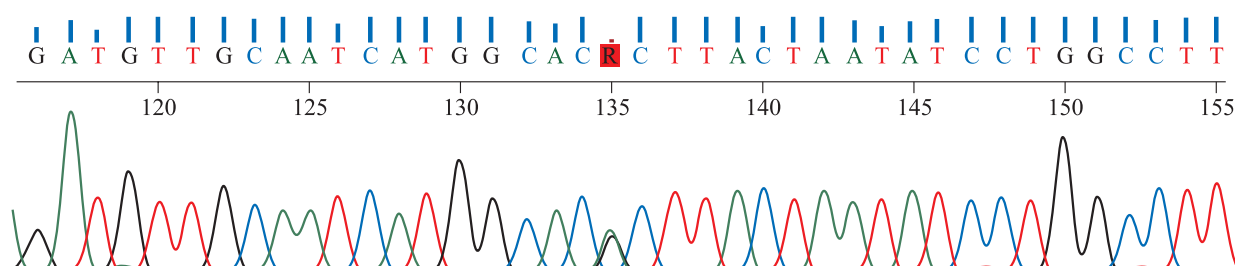


Рис. 2. Сиквенс образца № 25 (rs121912998, c.88G>A, ген *DSP*)

Fig. 2. Sample sequence N 25 (rs121912998, c.88G>A, *DSP* gene)

Рис. 3. Сиквенс образца № 30 (rs200181804, с.75340 T>C, ген *TTN*)Fig. 3. Sample sequence N 30 (rs200181804, с.75340 T>C, *TTN* gene)Рис. 4. Сиквенс образца № 30 (rs72648237, с.84463 G>A, ген *TTN*)Fig. 4. Sample sequence N 30 (rs72648237, с.84463 G>A, *TTN* gene)

(cysteine and glycine rich protein 3, 11p15.1) в гетерозиготном состоянии. Другие варианты гена *CSRP3* по данным литературы связаны с развитием семейных форм ДКМП и ГКМП. Найденный вариант rs104894205 расценен как повреждающий по данным программ предсказания *in silico* (Polyphen2, MutPred, FATHMM, PROVEAN). Известно, что он влияет на функцию белка и ассоциирован с развитием ГКМП и ВСС на фоне ГКМП [41, 42]. Кроме того, мужчина является гетерозиготным носителем ранее не описанного варианта p.S4209W, с.12626C>G гена *RYR2* (ryanodine receptor 2, 1q43). Варианты гена *RYR2* ассоциированы с развитием стресс-индуцированной полиморфной желудочковой тахикардии и аритмогенной дисплазии правого желудочка. Вариант S4209W по данным программ предсказания *in silico* (Polyphen2, MutPred, FATHMM, PROVEAN) расценен как повреждающий. Для гена *RYR2* миссенс-варианты чаще являются повреждающими (gnomAD: missense z-score 5,78). Таким образом, вариант гена *CSRP3* может быть расценен как вероятно патогенный, для варианта гена *RYR2* на данный момент недостаточно данных для оценки его роли в развитии фенотипа пациента. В крови проба обнаружен этиловый спирт в концентрации 2,21 ‰. Возможно, что сильное алкогольное опьянение послужило пусковым фактором для летальной аритмии, в том числе и генетически обусловленной вариантом гена *RYR2*.

В образце ДНК № 30 найдено два варианта гена *TTN* (rs72648237, p.Val28155Met и rs200181804, p.Phe25114Leu) (рис. 3, 4). Варианты rs72648237 и rs200181804 гена *TTN* могут быть связаны с развитием ДКМП, миопатии с ранним началом и фатальной кардиомиопатии [43, 44]. Согласно результатам анализа в программах предсказания *in silico* (Polyphen2, MutationTaster, SIFT), варианты rs72648237 и rs200181804 гена *TTN* являются повреждающими, по данным ClinVar — вариантами с конфликтом интерпретаций. Таким образом, данных для оценки выявленных в образце № 30 вариантов, как вероятно патогенных или патогенных, недостаточно, но это не опровергает возможность их участия в патогенезе ВСС.

В образце ДНК № 34 обнаружены варианты генов *KCND3* (rs35027371, p.Arg549His), *KCNH2* (rs143512106, p.Arg885Cys), *SNTA1* (rs770192754, p.Glu278Lys) [10] и *TGFB3* (rs201453600, p.Ser138Ala). Вариант rs201453600 гена *TGFB3* по данным ClinVar является вариантом с неопределенным значением, может быть связан с семейными случаями аневризмы аорты и ее диссекции [45], является повреждающим по данным Mutation Taster, вариантом умеренного влияния — по данным SIFT, FATHMM. Таким образом, в образце № 34 найдены 4 варианта в 4 генах: один из этих вариантов был ранее идентифицирован в случае пароксизмальной наджелудочковой тахикардии с ЭКГ-признаками

синдрома Бругада 1-го типа (rs35027371 гена *KCNB3*) [46], другой вариант (rs143512106 гена *KCNH2*) – в случае LQTS [47], оставшиеся два варианта являются вариантами неясного значения (rs770192754 в гене-кандидате для LQTS, ВСС и внезапной младенческой смерти – *SNTA1* [48], и rs201453600 в гене, связанном с семейными случаями аневризмы аорты и ее диссекции – *TGFB3*) [49].

В образце ДНК № 35 найдены варианты rs61757671 (p.Glu2025Lys) гена *AKAP9* [10], rs202014478 (p.Val11248Ile) гена *TTN* и новый вариант p.G252X (c.754G>T) в 8-м экзоне гена *ANKRD1*. Вариант rs202014478 гена *TTN* – повреждающий по данным Mutation Taster, вариант умеренного влияния по данным FATHMM, SIFT – может быть связан с развитием миопатии с ранним началом и фатальной кардиомиопатии, но объективных доказательств согласно ClinVar этому нет [50]. Вариант гена *ANKRD1* (ankyrin repeat domain 1, 10q23.31) приводит к образованию стоп-кодона в 8 из 9 экзонов гена. Ген *ANKRD1* кодирует белок, который локализуется в ядре эндотелиальных клеток и индуцируется стимуляцией IL-1 и TNF- α , возможно, функционирует как фактор транскрипции. Варианты в гене связаны с развитием кардиомиопатии. Таким образом, на данный момент недостаточно данных для того, чтобы расценить найденные варианты как патогенные или вероятно патогенные в отношении развития ВСС.

Заключение

ВСС – сложный фенотип, в основе которого могут лежать мутации в более чем в 100 генах (по некоторым оценкам – около 200), что существенно повышает сложность интерпретации данных, полученных методами секвенирования следующего поколения. В 37 образцах ДНК умерших ВСС мужчин при анализе результатов секвенирования 205 генов обнаружено более 30 вариантов в 17 образцах (46 %), вероятно, имеющих отношение к фенотипу ВСС. Найденные мутации локализованы в генах, ассоциированных с фенотипами, приводящими к развитию ВСС (ГКМП, ДКМП, нарушения ритма сердца). Для некоторых пробандов выявлено носительство однонуклеотидных вариантов нескольких генов, которые могут быть связаны с фенотипом ВСС, что говорит о возможной олигогенности исследуемой нозологии. Таким образом, результаты исследования показывают, что молекулярная аутопсия методом экзомного секвенирования может рассматриваться как метод генетического анализа редких клинических фенотипов, к которым относится ВСС, позво-

ляющий идентифицировать патогенные варианты и варианты неопределенного значения, носительство которых также может иметь отношение к ВСС при будущем накоплении данных.

Необходимо продолжение исследований в области молекулярной аутопсии в России. Для повышения результативности поиска причинных мутаций важна работа с семьями умерших ВСС, сотрудничество опытных специалистов – судебно-медицинского эксперта, лабораторного генетика, биоинформатика и кардиолога.

Список литературы / References

1. Rueda M., Wagner J.L., Phillips T.C., Topol S.E., Muse E.D., Lucas J.R., Wagner G.N., Topol E.J., Torkamani A. Molecular autopsy for sudden death in the young: Is data aggregation the key? *Front. Cardiovasc. Med.*, 2017; 4: 72. doi: 10.3389/fcvm.2017.00072
2. Banner J., Basso C., Tolkien Z., Kholova I., Michaud K., Gallagher P.J. Autopsy examination in sudden cardiac death: a current perspective on behalf of the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch.*, 2021; 478 (4): 687–693. doi: 10.1007/s00428-020-02949-8
3. Basso C., Aguilera B., Banner J., Cohle S., d'Amati G., de Gouveia R.H., di Gioia C., Fabre A., Gallagher P.J., Leone O., Lucena J., Mitrofanova L., Molina P., Parsons S., Rizzo S., Sheppard M.N., Mier M.P.S., Kim Suvarna S., Thiene G., van der Wal A., Vink A., Michaud K.; Association for European Cardiovascular Pathology. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch.*, 2017; 471 (6): 691–705. doi: 10.1007/s00428-017-2221-0
4. Bagnall R.D., Singer E.S., Tfelt-Hansen J. Sudden cardiac death in the young. *Heart Lung Circ.*, 2020; 29 (4): 498–504. doi: 10.1016/j.hlc.2019.11.007
5. Revishvili A.Sh., Neminushhij N.M., Batalov R.E., Giljarov M.Ju., Golitsyn S.P., Davtjan K.V., Dumpis Ja.Ju., Didenko M.V., Zenin S.A., Ivanickij Je.A., Komoljatova V.N., Kravcova L.A., Krivolapov S.N., Kuzovlev A.N., Kupcov V.V., Lebedev D.S., Lebedeva V.K., Linchak R.M., Lomidze N.N., Makarov L.M., Mironov N.Ju., Medvedev M.M., Mihajlov E.N., Nedbajkin A.M., Nesterenko L.Ju., Romanov A.B., Rzaev F.G., Solohin Ju.A., Tatarskij R.B., Harlap M.S., Chapurnyh A.V., Shlevkov N.B., Shubik Ju.V., S.m. Jashin K.Je., Revishvili A.Sh., Bojcov S.A., Golitsyn S.P., Egorov D.F., Zakljaz'minskaja E.V., Kuznecov V.A., Lebedev D.S., Makarov L.M., Moroz V.V., Pokushalov E.A., Popov S.V., Shkol'nikova M.A., Shubik Ju.V., Jashin S.M. Russian clinical guidelines for the control of the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid. *J. Arrhythmol.*, 2017; 89: 2–104. (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Неминуший Н.М., Баталов Р.Е., Гиляров М.Ю., Голицын С.П., Давтян К.В., Думпис Я.Ю., Диденко М.В., Зенин С.А., Иваницкий Э.А., Комолятова В.Н., Кравцова Л.А., Криволапов С.Н., Кузовлев А.Н., Купцов В.В., Лебедев Д.С., Лебедева В.К., Линчак Р.М., Ло-

- мидзе Н.Н., Макаров Л.М., Миронов Н.Ю., Медведев М.М., Михайлов Е.Н., Недбайкин А.М., Нестеренко Л.Ю., Романов А.Б., Рзаев Ф.Г., Солохин Ю.А., Татарский Р.Б., Харлап М.С., Чапурных А.В., Шлевков Н.Б., Шубик Ю.В., С.М. Яшин К.Э., Ревшвили А.Ш., Бойцов С.А., Голицын С.П., Егоров Д.Ф., Заклязьминская Е.В., Кузнецов В.А., Лебедев Д.С., Макаров Л.М., Мороз В.В., Покушалов Е.А., Попов С.В., Школьников М.А., Шубик Ю.В., Яшин С.М. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. *Вестн. аритмологии*, 2017; 89: 2–104.
6. Shanks G.W., Tester D.J., Ackerman J.P., Simpson M.A., Behr E.R., White S.M., Ackerman M.J. Importance of variant interpretation in whole-exome molecular autopsy: population-based case series. *Circulation*, 2018; 137 (25): 2705–2715. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031053
 7. Ripoll-Vera T., Pérez Luengo C., Borondo Alcázar J.C., García Ruiz A.B., Sánchez Del Valle N., Barceló Martín B., Poncela García J.L., Gutiérrez Buitrago G., Dasi Martínez C., Canós Villena J.C., Moyano Corvillo S., Esgueva Pallarés R., Sancho Sancho J.R., Guitart Pinedo G., Hernández Marín E., García García E., Vingut López A., Álvarez Rubio J., Govea Callizo N., Gómez Pérez Y., Melià Mesquida C., Heine D., Rosell Andreu J., Socías Crespi L. Sudden cardiac death in persons aged 50 years or younger: diagnostic yield of a regional molecular autopsy program using massive sequencing. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, 2021; 74 (5): 402–413. doi: 10.1016/j.rec.2020.03.030
 8. Neubauer J., Lecca M.R., Russo G., Bartsch C., Medeiros-Domingo A., Berger W., Haas C. Exome analysis in 34 sudden unexplained death (SUD) victims mainly identified variants in channelopathy-associated genes. *Int. J. Legal. Med.*, 2018; 132 (4): 1057–1065. doi: 10.1007/s00414-018-1775-y
 9. Kjerrumgaard A., Jacobsen E.M., Hansen B.L., Tfelt-Hansen J., Winkel B.G., Christensen A.H., Bundgaard H. Diagnostic findings and follow-up outcomes in relatives to young non-autopsied sudden death victims. *Int. J. Cardiol.*, 2020; 318: 61–66. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.012
 10. Maksimov V.N., Ivanoshchuk D.E., Orlov P.S., Ivanova A.A., Malyutina S.K., Maksimova S.V., Rodina I.A., Khamovich O.V., Novoselov V.P., Voevoda M.I. Next generation sequencing in sudden cardiac death (pilot study). *Rus. J. Cardiol.*, 2020; 25 (10): 3880. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3880 (In Russ.) [Максимов В.Н., Иванощук Д.Е., Орлов П.С., Иванова А.А., Малутина С.К., Максимова С.В., Родина И.А., Хамович О.В., Новоселов В.П., Воевода М.И. Секвенирование нового поколения при внезапной сердечной смерти (пилотное исследование). *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (10): 3880. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3880].
 11. Wilde A.A.M., Semsarian C., Márquez M.F., Sepehri Shamloo A., Ackerman M.J., Ashley E.A., Sternick E.B., Barajas-Martinez H., Behr E.R., Bezzina C.R., Breckpot J., Charron P., Chockalingam P., Crotti L., Gollob M.H., Lubitz S., Makita N., Ohno S., Ortiz-Genga M., Sacilotto L., Schulze-Bahr E., Shimizu W., Sotoodehnia N., Tadros R., Ware J.S., Winlaw D.S., Kaufman E.S.; Document Reviewers, Aiba T., Bollmann A., Choi J.I., Dalal A., Darrieux F., Giudicessi J., Guerchicoff M., Hong K., Krahn A.D., MacIntyre C., Mackall J.A., Mont L., Napolitano C., Ochoa J.P., Peichl P., Pereira A.C., Schwartz P.J., Skinner J., Stellbrink C., Tfelt-Hansen J., Deneke T. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Heart Rhythm*, 2022; 19 (7): e1–e60. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.03.1225
 12. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., de Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Rus. J. Cardiol.*, 2020; 25 (5): 3826. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826 (In Russ.) [Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., de Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (5): 3826. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
 13. Shljahot E.V., Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N., Ardashov A.V. Recommendations for determining the risk and prevention of sudden cardiac death. *The Russian Archives of Internal Medicine*, 2013; 4: 5–15. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-4-5-15 (In Russ.) [Шляхот Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Архивъ внутренней медицины*, 2013; 4: 5–15. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-4-5-15].
 14. Hess P.L., Al-Khalidi H.R., Friedman D.J., Mulder H., Kucharska-Newton A., Rosamond W.R., Lopes R.D., Gersh B.J., Mark D.B., Curtis L.H., Post W.S., Prineas R.J., Sotoodehnia N., Al-Khatib S.M. The metabolic syndrome and risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2017; 6 (8): e006103. doi: 10.1161/JAHA.117.006103
 15. Kirchhof P., Fabritz L. High-density lipoprotein shortens the ventricular action potential. A novel explanation for how statins prevent sudden arrhythmic death? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011; 58 (1): 45–47. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.048
 16. Olson K.A., Patel R.B., Ahmad F.S., Ning H., Bogle B.M., Goldberger J.J., Lloyd-Jones D.M. Sudden cardiac death risk distribution in the United States population (from NHANES, 2005 to 2012). *Am. J.*

- Cardiol.*, 2019; 123 (8): 1249–1254. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.01.020
17. Sadeghi M., Golshahi J., Talaei M., Sheikhabaei E., Ghodjani E., Mansouri M., Mansouri P., Sarrafzadegan N., Roohafza H. 15-Year lipid profile effects on cardiovascular events adjusted for cardiovascular risk factors: a cohort study from Middle-East. *Acta Cardiol.*, 2021; 76 (2): 194–199. doi: 10.1080/00015385.2020.1717096
18. Authors/Task Force members, Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., Hagege A.A., Lafont A., Limongelli G., Mahrholdt H., McKenna W.J., Mogensen J., Nihoyannopoulos P., Nistri S., Pieper P.G., Pieske B., Rapezzi C., Rutten F.H., Tillmanns C., Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2014; 35 (39): 2733–2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
19. Miller D.T., Lee K., Chung W.K., Gordon A.S., Herman G.E., Klein T.E., Stewart D.R., Amendola L.M., Adelman K., Bale S.J., Gollob M.H., Harrison S.M., Hersherberger R.E., McKelvey K., Richards C.S., Vlangos C.N., Watson M.S., Martin C.L.; ACMG Secondary Findings Working Group. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet. Med.*, 2021; 23 (8): 1381–1390. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3
20. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Kononov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenkov M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. *Med. Genet.*, 2019; 18 (2): 3–23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 (In Russ.) [Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенков М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Мед. генетика*, 2019; 18 (2): 3–23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
21. FLNC filamin C [Homo sapiens (human)] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2318>
22. Mangum K.D., Ferns S.J. A novel familial truncating mutation in the filamin C gene associated with cardiac arrhythmias. *Eur. J. Med. Genet.*, 2019; 62 (4): 282–285. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.08.006
23. Sveinbjornsson G., Olafsdottir E.F., Thorolfssdottir R.B., Davidsson O.B., Helgadottir A., Jonasdottir A., Jonasdottir A., Bjornsson E., Jensson B.O., Arnadottir G.A., Kristinsdottir H., Stephensen S.S., Oskarsson G., Gudbjartsson T., Sigurdsson E.L., Andersen K., Danielsen R., Arnar D.O., Jonsdottir I., Thorsteinsdottir U., Sulem P., Thorgeirsson G., Gudbjartsson D.F., Holm H., Stefansson K. Variants in NKX2-5 and FLNC cause dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Circ. Genom. Precis. Med.*, 2018; 11 (8): e002151. doi: 10.1161/CIRC-GEN.117.002151
24. rs727504479. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs727504479?vertical_tab=true
25. rs199473660. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs199473660?vertical_tab=true
26. Burashnikov E., Pfeiffer R., Barajas-Martinez H., Delpón E., Hu D., Desai M., Borggrefe M., Häissaguerre M., Kanter R., Pollevick G.D., Guerchicoff A., Laiño R., Marieb M., Nademanee K., Nam G.B., Robles R., Schimpf R., Stapleton D.D., Viskin S., Winters S., Wolpert C., Zimmern S., Veltmann C., Antzelevitch C. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 2010; 7 (12): 1872–1882. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.08.026
27. Maltese P.E., Aldanova E., Kriuchkova N., Averianov A., Manara E., Paolacci S., Bruson A., Miotto R., Sartori M., Guerri G., Zuntini M., Marceddu G., Tezzele S., Tadtava K., Chernova A., Aksyutina N., Nikulina S., Nodari S., Bertelli M. Putative role of Brugada syndrome genes in familial atrial fibrillation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2019; 23 (17): 7582–7598. doi: 10.26355/eurrev_201909_18880
28. Hu D., Barajas-Martinez H., Nesterenko V.V., Pfeiffer R., Guerchicoff A., Cordeiro J.M., Curtis A.B., Pollevick G.D., Wu Y., Burashnikov E., Antzelevitch C. Dual variation in SCN5A and CACNB2b underlies the development of cardiac conduction disease without Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2010; 33 (3): 274–285. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02642.x
29. Frank M., Albuisson J., Ranque B., Golmard L., Mazzella J.M., Bal-Theoleyre L., Fauret A.L., Mirault T., Denarié N., Mousseaux E., Boutouyrie P., Fiessinger J.N., Emmerich J., Messas E., Jeunemaitre X. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2015; 23 (12): 1657–1664. doi: 10.1038/ejhg.2015.32
30. Pepin M.G., Schwarze U., Rice K.M., Liu M., Leisritz D., Byers P.H. Survival is affected by mutation type and molecular mechanism in vascular Ehlers-Danlos syndrome (EDS type IV). *Genet. Med.*, 2014; 16 (12): 881–888. doi: 10.1038/gim.2014.72
31. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. *Rus. J. Cardiol.*, 2013; (1s1): 5–32. doi: 10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32 (In Russ.) [Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. *Рос. кардиол. журн.*, 2013; (1s1): 5–32. doi: 10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32]
32. rs201754030. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs201754030?horizontal_tab=true
33. Ahola S., Isohanni P., Euro L., Brilhante V., Palotie A., Pihko H., Lönnqvist T., Lehtonen T., Laine J., Tyynismaa H., Suomalainen A. Mitochondrial EFTs defects in juvenile-onset Leigh disease, ataxia, neuropathy, and optic atrophy. *Neurology*, 2014; 83 (8): 743–751. doi: 10.1212/WNL.0000000000000716

34. Blankenburg R., Hackert K., Wurster S., Deenen R., Seidman J.G., Seidman C.E., Lohse M.J., Schmitt J.P. β -Myosin heavy chain variant Val606Met causes very mild hypertrophic cardiomyopathy in mice, but exacerbates HCM phenotypes in mice carrying other HCM mutations. *Circ. Res.*, 2014; 115 (2): 227–237. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303178
35. Zheng D.D., Yang J.H., Tao Q., Geng M., Lin J., Yang X.J., Song J.P., Li H.X., Han L.H., Jiang W.P. Mutations in the beta-myosin heavy chain gene in southern Chinese families with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Int. Med. Res.*, 2010; 38 (3): 810–820. doi: 10.1177/147323001003800308
36. rs72648272. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs72648272?vertical_tab=true
37. Sanchez O., Campuzano O., Fernández-Falgueras A., Sarquella-Brugada G., Cesar S., Mademont I., Mates J., Pérez-Serra A., Coll M., Pico F., Iglesias A., Tirón C., Allegue C., Carro E., Gallego M.Á., Ferrer-Costa C., Hospital A., Bardalet N., Borondo J.C., Vingut A., Arbelo E., Brugada J., Castellà J., Medallo J., Brugada R. Natural and undetermined sudden death: value of post-mortem genetic investigation. *PLoS One*, 2016; 11 (12): e0167358. doi: 10.1371/journal.pone.0167358
38. AKAP9 A-kinase anchoring protein 9 [Homo sapiens (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10142>
39. Methner D.N., Scherer S.E., Welch K., Walkiewicz M., Eng C.M., Belmont J.W., Powell M.C., Korchina V., Doddapaneni H.V., Muzny D.M., Gibbs R.A., Wolf D.A., Sanchez L.A., Kahn R. Post-mortem genetic screening for the identification, verification, and reporting of genetic variants contributing to the sudden death of the young. *Genome Res.*, 2016; 26 (9): 1170–1177. doi: 10.1101/gr.195800.115
40. DSP desmoplakin [Homo sapiens (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1832>
41. Geier C., Gehmlich K., Ehler E., Hassfeld S., Perrot A., Hayess K., Cardim N., Wenzel K., Erdmann B., Krackhardt F., Posch M.G., Osterziel K.J., Bublak A., Nägele H., Scheffold T., Dietz R., Chien K.R., Spuler S., Fürst D.O., Nürnberg P., Ozcelik C. Beyond the sarcomere: CSRP3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy. *Hum. Mol. Genet.*, 2008; 17 (18): 2753–2765. doi: 10.1093/hmg/ddn160
42. Lange S., Gehmlich K., Lun A.S., Blondelle J., Hooper C., Dalton N.D., Alvarez E.A., Zhang X., Bang M.L., Abassi Y.A., Dos Remedios C.G., Petteerson K.L., Chen J., Ehler E. MLP and CARP are linked to chronic PKC α signalling in dilated cardiomyopathy. *Nat. Commun.*, 2016; 7: 12120. doi: 10.1038/ncomms12120
43. rs72648237. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs72648237?horizontal_tab=true
44. rs200181804. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs200181804?horizontal_tab=true
45. rs201453600. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs201453600?horizontal_tab=true
46. Hasdemir C., Juang J.J., Kose S., Kocabas U., Orman M.N., Payzin S., Sahin H., Celen C., Ozcan E.E., Chen C.J., Gunduz R., Turan O.E., Senol O., Burashnikov E., Antzelevitch C. Coexistence of atrioventricular accessory pathways and drug-induced type 1 Brugada pattern. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2018; 41 (9): 1078–1092. doi: 10.1111/pace.13414
47. SNTA1 syntrophin alpha 1 [Homo sapiens (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6640>
48. rs143512106. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs143512106?horizontal_tab=true#publications
49. rs201453600. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs201453600?horizontal_tab=true
50. rs202014478. База данных dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs202014478?horizontal_tab=true

Сведения об авторах:

Анастасия Андреевна Иванова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-9460-6294, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Динара Евгеньевна Иванощук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Павел Сергеевич Орлов, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Ирина Александровна Родина, кандидат медицинских наук, врач-судебно-медицинский эксперт, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2799-0756, e-mail: ziza76@bk.ru

Олеся Викторовна Хамович, канд. мед. наук, врач-судебно-медицинский эксперт, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2960-193X, e-mail: hamovicholesya@mail.ru

Софья Константиновна Малютина, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Владимир Павлович Новоселов, д-р мед. наук, проф., начальник, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-6312-5543, e-mail: nokbsme@nso.ru

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Information about the authors:

Anastasiya A. Ivanova, candidate of medical sciences, senior researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-9460-6294, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Dinara E. Ivanoshchuk, researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Pavel S. Orlov, researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Irina A. Rodina, candidate of medical sciences, doctor of forensic medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2799-0756, e-mail: ziza76@bk.ru

Olesya V. Khamovich, candidate of medical sciences, doctor of forensic medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2960-193X, e-mail: hamovicholesya@mail.ru

Sofya K. Malyutina, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of etiopathogenesis and clinic of internal medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Vladimir P. Novoselov, doctor of medical sciences, professor, head, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-6312-5543, e-mail: nokbsme@nso.ru

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила 27.10.2022

После доработки 09.11.2022

Принята к печати 25.11.2022

Received 27.10.2022

Revision received 09.11.2022

Accepted 25.11.2022

