

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-38-45

**Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью
однонуклеотидных полиморфизмов rs1008832 гена *CACNA1C*,
rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*,
rs58225473 гена *CACNB2***

**А.А. Иванова¹, Е.С. Мельникова¹, А.А. Гуражева¹, А.М. Нестерец¹, С.К. Малютина^{1, 2},
И.А. Родина³, О.В. Хамович³, В.П. Новоселов^{2, 3}, 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

Однонуклеотидные полиморфизмы rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* найдены по результатам секвенирования клинического экзота группы мужчин, умерших внезапной сердечной смертью (ВСС) в возрасте до 45 лет, как возможные новые молекулярно-генетические маркеры ВСС. Целью исследования послужило изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* с ВСС в исследовании «случай-контроль» с использованием рутинных методов молекулярно-генетического анализа. **Материал и методы.** Группа ВСС ($n = 400$, средний возраст $53,2 \pm 8,7$ года, доля мужчин 70,9 %, женщин – 29,1 %) сформирована с использованием критериев ВСС Европейского общества кардиологов из анонимного банка ДНК лиц, умерших внезапной смертью (1999–2019 гг.). Контрольная группа ($n = 400$, средний возраст $53,1 \pm 8,3$ года, мужчины – 68,3 %, женщины – 31,7 %) подобрана по полу и возрасту к группе ВСС из банков ДНК живых на момент проведения исследований участников международных проектов MONICA и HAPIEE. Генотипирование проведено с использованием метода ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. **Результаты.** Не выявлено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* между группой ВСС и контрольной группой ($p > 0,05$). **Заключение.** Не подтверждена ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* с ВСС. **Благодарности.** Авторы выражают глубокую признательность академику Юрию Петровичу Никитину за предоставленную возможность сформировать контрольную группу на материале когорт HAPIEE и MONICA. **Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Новосибирской области, а также частично № 122031700094-5 и № НШ-2595.2020.7.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, однонуклеотидный полиморфизм, rs1008832, *CACNA1C*, rs4027402, *SYNE2*, rs2340917, *TMEM43*, rs58225473, *CACNB2*, экзом, секвенирование, молекулярно-генетический маркер.

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., Мельникова Е.С., Гуражева А.А., Нестеретс А.М., Малиютина С.К., Родина И.А., Хамович О.В., Новоселов В.П., Максимов В.Н. Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью однонуклеотидных полиморфизмов rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2*. *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 38–45. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-38-45

The association of rs1008832 *CACNA1C*, rs4027402 *SYNE2*, rs2340917 *TMEM43*, rs58225473 *CACNB2* with sudden cardiac death

А.А. Иванова¹, Е.С. Мельникова¹, А.А. Гуражева¹, А.М. Нестеретс¹, С.К. Малиютина^{1, 2}, И.А. Родина³, О.В. Хамович³, В.П. Новоселов^{2, 3}, В.Н. Максимов^{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 630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

² *Novosibirsk State Medical University 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyj av., 52*

³ *Novosibirsk Regional Office of Forensic Medical Examination 630087, Russia, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 134*

Single nucleotide polymorphisms rs1008832 of the *CACNA1C* gene, rs4027402 of the *SYNE2* gene, rs2340917 of the *TMEM43* gene, rs58225473 of the *CACNB2* gene were found by sequencing the clinical exome of a group of men who died of sudden cardiac death (SCD) at the age of 45 years. The aim of the study is to study the association of single nucleotide polymorphisms rs1008832 of the *CACNA1C* gene, rs4027402 of the *SYNE2* gene, rs2340917 of the *TMEM43* gene, rs58225473 of the *CACNB2* gene with SCD in a case-control study using routine molecular genetic analysis. **Material and methods.** SCD group ($n = 400$, mean age 53.2 ± 8.7 years, 70.9 % men, 29.1 % women) was formed using the SCD criteria of the European Society of Cardiology from the anonymous DNA bank of the deceased sudden death (1999–2019). The control group ($n = 400$, mean age 53.1 ± 8.3 years, 68.3 % men, 31.7 % women) was matched by sex and age to the SCD group from DNA banks of international projects MONICA and HAPIEE of living at the time of researches participants. Genotyping was carried out using the polymerase chain reaction followed by analysis of restriction fragment length polymorphism. **Results.** There were no statistically significant differences in the frequencies of genotypes and alleles of single nucleotide polymorphisms rs1008832 of the *CACNA1C* gene, rs4027402 of the *SYNE2* gene, rs2340917 of the *TMEM43* gene, rs58225473 of the *CACNB2* gene between the SCD group and the control group ($p > 0.05$). **Conclusions.** The association of single nucleotide rs1008832 of the *CACNA1C* gene, rs4027402 of the *SYNE2* gene, rs2340917 of the *TMEM43* gene, rs58225473 of the *CACNB2* gene with SCD has not been confirmed. **Acknowledgements.** The authors express their deep gratitude to Academician Yuri Petrovich Nikitin for the opportunity to form a control group based on the material of the HAPIEE and MONICA cohorts. **Funding.** The study was financially supported by the Government of the Novosibirsk Region, No. 122031700094-5 and No. NSH-2595.2020.7.

Keywords: sudden cardiac death, single nucleotide polymorphism, rs1008832, *CACNA1C*, rs4027402, *SYNE2*, rs2340917, *TMEM43*, rs58225473, *CACNB2*, exome, sequencing, molecular genetic marker.

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., Melnikova E.S., Gurazheva A.A., Nesterets A.M., Malyutina S.K., Rodina I.A., Khamovich O.V., Novoselov V.P., Maksimov V.N. The association of rs1008832 *CACNA1C*, rs4027402 *SYNE2*, rs2340917 *TMEM43*, rs58225473 *CACNB2* with sudden cardiac death. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 38–45. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-38-45

Введение

Россия продолжает оставаться в списке стран, лидирующих по смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Считается, что 25 % лиц, скончавшихся вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, умирают внезапной сердечной смертью (ВСС). В молодом возрасте причиной развития ВСС чаще всего становятся нарушения ритма на фоне структурной патологии сердца, дисфункции ионных каналов, органических заболеваний сердца (кардиомиопатии, пороки сердца). В среднем и пожилом возрасте на первый план выходит ишемическая болезнь сердца и другие дегенеративные сердечно-сосудистые заболевания. При этом в молодом возрасте зачастую причину ВСС не удается определить даже при проведении качественного патолого-анатомического исследования. Примерно в половине случаев ВСС развивается у лиц без диагностированного при жизни сердечно-сосудистого заболевания [2]. Поэтому важным является создание системы эффективной оценки риска ВСС у лиц как с известной, так и с неизвестной сердечно-сосудистой патологией, в том числе системы, включающей в себя молекулярно-генетические маркеры предрасположенности к ВСС.

Целью исследования послужило изучение ассоциации с ВСС однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2*, выявленных при анализе результатов полноэкзомного секвенирования.

Материал и методы

При анализе результатов собственного полноэкзомного секвенирования группы мужчин, умерших ВСС в возрасте до 45 лет (37 человек), отобрано четыре новых возможных молекулярно-генетических маркера ВСС (rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2*) (частота редкого аллеля выбранных ОНП, полученная по результатам полноэкзомного секвенирования, в группе ВСС больше, чем популяционная частота по данным Database of Single Nucleotide Polymorphisms, dbSNP, для европеоидной расы). Выбранные полиморфизмы принадлежат генам, имеющим отношение к развитию аритмогенных синдромов, выступающих причиной развития ВСС.

Дизайн проведенного исследования — «случай-контроль». Группа ВСС ($n = 400$, средний возраст $53,2 \pm 8,7$ года, доля мужчин 70,9 %, женщин — 29,1 %) сформирована с использо-

ванием критериев ВСС Европейского общества кардиологов из анонимного банка ДНК лиц, умерших внезапной смертью (1999–2019 гг.). Основные патолого-анатомические диагнозы включенных в группу ВСС — острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения. Из группы исключены лица с такими патолого-анатомическими диагнозами, как инфаркт миокарда, дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, алкогольное или наркотическое опьянение.

Контрольная группа ($n = 400$, средний возраст $53,1 \pm 8,3$ года, 68,3 % мужчин, 31,7 % женщин) подобрана по полу и возрасту к группе ВСС из банков ДНК живых на момент проведения исследований участников международных проектов MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe).

ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда в группе ВСС и венозной крови в контрольной группе. Генотипирование по выбранным ОНП проведено с использованием метода ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов по авторским протоколам.

Для генотипирования по rs1008832 гена *CACNA1C* использовали праймеры 5'-GTCCCCCTTCGGTCACAGGAGTT-3'(F) и 5'-GGCAGCAGGTGTGAGCGAAT-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала Трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01 %, 3,5 мМ MgCl_2 , по 1,2 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Hot Start Taq ДНК полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 1 цикл 95 °C 5 мин, 35 циклов, включающих денатурацию 95 °C 30 с, отжиг праймеров 56 °C 30 с и элонгацию 72 °C 30 с, 1 цикл 72 °C 7 мин. Рестрикцию выполняли с 10 единицами активности рестриктазы HinfI («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 130 п.н. После проведения рестрикции при генотипе AA детектировался продукт 130 п.н., при генотипе GG — продукты 110 и 20 п.н., при гетерозиготном генотипе AG — все перечисленные продукты.

Для генотипирования по rs4027402 гена *SYNE2* использовали праймеры 5'-TTGTCTGTGGCTTTATTTTATAGGATTCTGTG-3'(F) и 5'-GCAGTTTCTGCAATTTTTCCTCAAGC-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала 12,5 мкл реакционной смеси БиоМастер LR HS-ПЦР-Color (2×) (ООО «БИОЛАБМИКС», Новосибирск), по 0,8 мМ каждого праймера, 2 мкг ДНК. Амплификацию проводили в сле-

дующем температурном режиме: 1 цикл 95 °С 5 мин, 35 циклов, включающих денатурацию 95 °С 30 с, отжиг праймеров 46 °С 30 с и элонгацию 72 °С 30 с, 1 цикл 72 °С 7 мин. Рестрикцию выполняли с 10 единицами активности рестриктазы *AspeI* («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 185 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 185 п.н., при генотипе СС – продукты 158 и 27 п.н., при гетерозиготном генотипе СТ – все перечисленные продукты.

Для генотипирования по rs2340917 гена *TMEM43* использовали праймеры 5'-GTGCCATGGCAGTGGAGTCATGTA-3'(F) и 5'-TTCTGGCAGGAGCTCCTCTGGAGAG-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала 12,5 мкл реакционной смеси БиоМастер HS-Taq ПЦР-Color (2×) (ООО «БИОЛАБМИКС», Новосибирск), по 0,8 мМ каждого праймера, 2 мкг ДНК. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 1 цикл 95 °С 5 мин, 35 циклов, включающих денатурацию 95 °С 30 с, отжиг праймеров 60 °С 30 с и элонгацию 72 °С 30 с, 1 цикл 72 °С 7 мин. Рестрикцию выполняли с 10 единицами активности рестриктазы *RsaI* («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 110 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 110 п.н., при генотипе СС – продукты 87 и 23 п.н., при гетерозиготном генотипе ТС – все перечисленные продукты.

Для генотипирования по rs58225473 гена *CACNB2* использовали праймеры 5'-ACCACAACGAGTGCACA-3'(F) и 5'-ACTCATTTGGCGATGTGAAT-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала 10 мкл 2,5-кратной смеси для ПЦР-PV № М-428 (ЗАО «Синтол», Москва), 2,5 мМ $MgCl_2$, по 0,8 мМ каждого праймера. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 1 цикл 95 °С 5 мин, 35 циклов, включающих денатурацию 95 °С 30 с, отжиг праймеров 58 °С 30 с и элонгацию 72 °С 30 с, 1 цикл 72 °С 7 мин. Рестрикцию выполняли с 10 единицами активности рестриктазы *HinfI* («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 136 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 136 п.н., при генотипе GG – продукты 119 и 17 п.н., при гетерозиготном генотипе TG – все перечисленные продукты.

Полученные результаты генотипирования статистически обработаны, определены частоты генотипов и аллелей, изучаемых полиморфизмов в группе ВСС и в контрольной группе, с использованием критерия χ^2 оценено соответствие частот генотипов равновесию Харди –

Вайнберга в контрольной группе. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей, относительный риск ВСС по конкретному аллелю или генотипу выполнены с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону, точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йейтса на непрерывность. В качестве уровня значимости использован $p < 0,05$. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН.

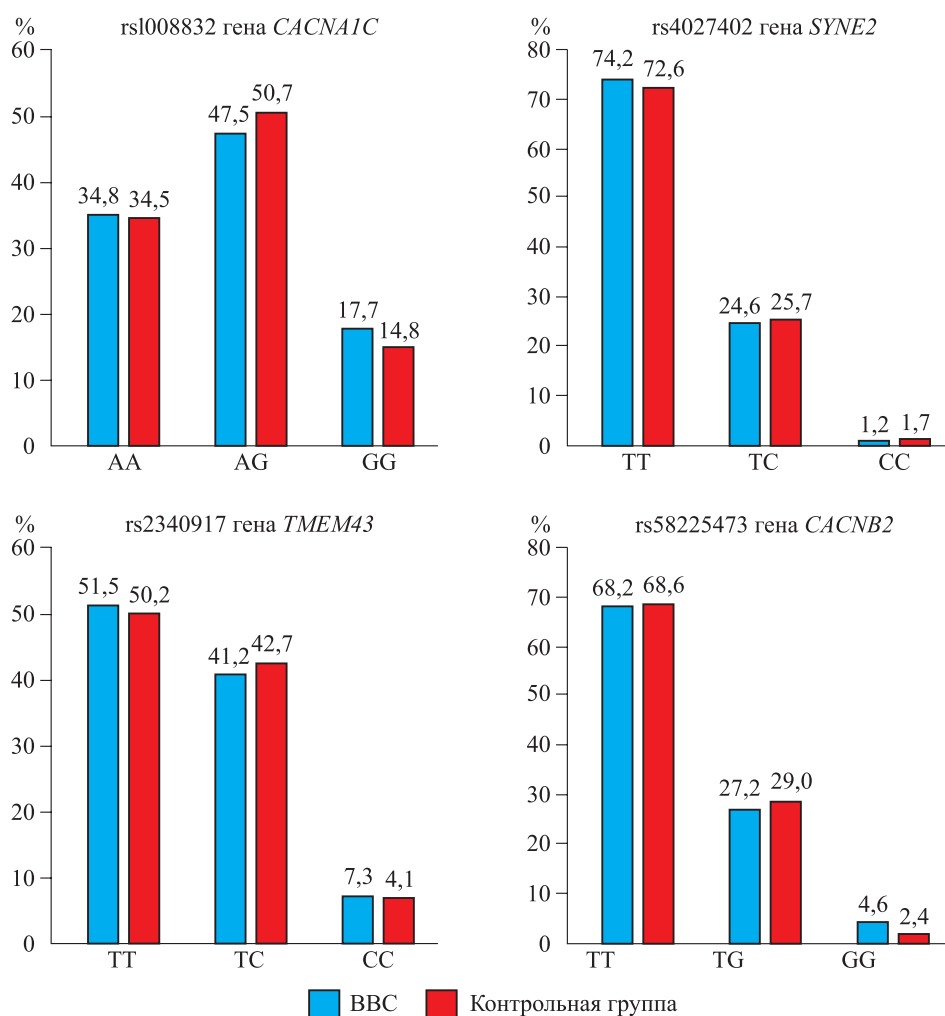
Результаты

В контрольной группе наблюдаемые частоты генотипов ОНП rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* соответствуют ожидаемым согласно равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,37, 2,34, 1,05$ и $0,37$ соответственно).

При сравнении группы ВСС и контрольной группы не найдено статистически значимых различий по частотам генотипов ОНП rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2*, в том числе и при разделении групп по полу и возрасту (мужчины, женщины, лица старше 45 лет, лица младше 45 лет) ($p > 0,05$) (рисунк).

Обсуждение

ОНП rs58225473 (с.1800T>G, p.Asp600Glu) расположен в гене *CACNB2* (calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 2, 10p12.33-p12.31), кодирующем субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала. Продукт этого гена был первоначально идентифицирован как антигенная мишень при миастеническом синдроме Ламберта – Итона. Мутации в гене *CACNB2* ассоциированы с синдромом Бругада, синдромом укороченного интервала QT [3, 4]. Также найдена связь гена *CACNB2* с заболеваниями аутистического спектра, синдромом дефицита внимания – гиперактивности, биполярным расстройством, большим депрессивным расстройством, шизофренией, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью [5]. Мутации гена *CACNB2* также идентифицированы и в некоторых случаях внезапной смерти: мутация p.R551P найдена у 36-летнего мужчины с анамнезом астмы и шизофрении, умершего во сне на фоне лихорадки [6], мутация p.Ser502Leu гена *CACNB2* вместе с мутациями p.Gly289Ser гена *SCN5A*, p.Lys1573Glu гена *MYH11* обнаружена как вероятно патогенная в случае молодой женщины, найденной мертвой в горячей ван-



Частоты генотипов ОНП rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* в исследуемых группах

Genotype frequencies of single nucleotide polymorphisms rs1008832 of the *CACNA1C* gene, rs4027402 of the *SYNE2* gene, rs2340917 of the *TMEM43* gene, and rs58225473 of the *CACNB2* gene in the study groups

не (по данным аутопсии все экстракардиальные причины смерти были исключены) [7]. Согласно сведениям из архива ClinVar, включенный в исследование полиморфизм rs58225473 является доброкачественной заменой при синдроме Бругада 4-го типа: так, при синдроме Бругада у женщины-пробанда идентифицированы мутация rs199473660 (p.Val2014Ile) гена *CACNA1C* и полиморфизм rs58225473 (p.D601E) гена *CACNB2* [8]. ОНП связан с изменением функции ионного канала; показано, что при его носительстве замедляется инактивация кальциевого тока L-типа, что значительно увеличивает общий заряд [9].

ОНП rs1008832 (c.1114-487A>G) локализован в гене *CACNA1C* (calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C, 12p13.33), ранее не включен

в какие-либо исследования. Ген *CACNA1C* кодирует альфа-1 субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала. Однонуклеотидные варианты гена ассоциированы с синдромом Бругада, синдромом удлиненного интервала QT 8-го типа, синдромом Тимоти и рядом психиатрических заболеваний [10]. Синдром Бругада, синдром удлиненного интервала QT могут быть непосредственной причиной развития ВСС. Мутации гена *CACNA1C* найдены в отдельных случаях ВСС: мутация p.G1795R – в тунисской семье с семейной историей ранних ВСС наряду с еще несколькими мутациями других генов [11], мутации E850del и N2091S – в двух случаях внезапной смерти [12], мутация A1744S гена *MYH7* и мутация T171M гена *CACNA1C* –

у мужчины 26 лет, смерть которого произошла в отделении скорой помощи, при этом острые симптомы развились, когда тот был за рулем автомобиля — пресинкопе, возможно, судорожный припадок, в отделении скорой помощи у него была записана электрокардиограмма, на которой регистрировались патологические изменения, и возникла остановка сердца, причиной смерти по данным судебно-медицинского исследования стало нарушение ритма сердца [13].

ОНП rs4027402 (с.6851C>T, p.Ala2284Val) локализован в гене *SYNE2* (spectrin repeat containing nuclear envelope protein 2, 14q23.2), кодирует белок внешней ядерной мембраны, который связывает цитоплазматический F-актин, таким образом соединяя ядро с цитоскелетом и помогая поддерживать структурную целостность ядра [14]. Полиморфизм rs4027402 ранее не был изучен в отношении связи с какой-либо патологией. Мутации гена *SYNE2* идентифицированы в случаях мышечной дистрофии Эмери — Дрейфуса, которая связана в том числе с дефектами проводящей системы сердца, что может привести к внезапной смерти [15]. Также мутации гена *SYNE2* найдены при фибрилляции предсердий [16, 17]. Ассоциация повышенной экспрессии гена *SYNE2* с рядом полиморфизмов повышенного риска найдена в периферической крови при фибрилляции предсердий [18].

ОНП rs2340917 (с.536T>C, p.Met179Thr) локализован в гене *TMEM43* (transmembrane protein 43, 3p25.1). По данным ClinVar, включенный в исследование полиморфизм rs2340917 выступает как доброкачественный вариант в развитии аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии 5-го типа [19].

Несмотря на то что полиморфизмы rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* локализованы в генах, связанных с нарушениями ритма сердца или сами ассоциированы с ними, частоты редкого аллеля полиморфизмов, полученные по результатам полноэкзомного секвенирования, отличаются от частот аллелей на данном dbSNP, по результатам проведенного исследования не удалось подтвердить ассоциацию полиморфизмов с ВСС. Таким образом, rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2* не являются молекулярно-генетическими маркерами ВСС в исследуемой популяции.

Заключение

Не обнаружено ассоциации с ВСС ОНП rs1008832 гена *CACNA1C*, rs4027402 гена *SYNE2*, rs2340917 гена *TMEM43*, rs58225473 гена *CACNB2*.

Литература

1. European detailed mortality database (DMDB) (2014), World Health Organization. Regional Office for Europe. Available at <https://gateway.euro.who.int/>, accessed September 25, 2021
2. Ревитшвили 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., Иванникий 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., Ломидзе 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., Ревитшвили 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. *Вестник аритмологии*, 2017; (89): 2–104.
3. Database Gene. CACNB2, calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 2 [Homo sapiens (human)]. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/783>, accessed October 25, 2021
4. Mazzanti A., Underwood K., Nevelev D., Kofman S., Priori S.G. The new kids on the block of arrhythmogenic disorders: Short QT syndrome and early repolarization. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2017; 28 (10): 1226–1236. doi: 10.1111/jce.13265
5. Soldatov N.M. CACNB2: An Emerging Pharmacological Target for Hypertension, Heart Failure, Arrhythmia and Mental Disorders. *Curr. Mol. Pharmacol.*, 2015; 8 (1): 32–42. doi: 10.2174/1874467208666150507093258
6. Scheiper S., Ramos-Luis E., Blanco-Verea A., Niess C., Beckmann B.M., Schmidt U., Kettner M., Geisen C., Verhoff M.A., Brion M., Kauferstein S. Sudden unexpected death in the young — Value of massive parallel sequencing in postmortem genetic analyses. *Forensic Sci. Int.*, 2018; 293: 70–76. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.09.034
7. Hata Y., Kinoshita K., Nishida N. An Autopsy Case of Sudden Unexpected Death of a Young Adult in a Hot Bath: Molecular Analysis Using Next-Generation DNA Sequencing. *Clin. Med. Insights. Case Rep.*, 2017; 10: 1179547617702884. doi: 10.1177/1179547617702884
8. Burashnikov E., Pfeiffer R., Barajas-Martinez H., Delpón E., Hu D., Desai M., Borggrefe M., Hälsaguerre M., Kanter R., Pollevick G.D., Guerschicoff A., Laino 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

9. 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
10. Database Gene. CACNA1C, calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C [Homo sapiens (human)]. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/775>, accessed October 25, 2021
11. Jaouadi H., Bouyacoub Y., Chabrak S., Kraoua L., Zaroui A., Elouej S., Nagara M., Dallali H., Delague V., Levy N., Benkhalifa R., Mechmeche R., Zaffran S., Abdelhak S. Multiallelic rare variants support an oligogenic origin of sudden cardiac death in the young. *Herz*, 2021; 46 (Suppl 1): 94–102. doi: 10.1007/s00059-019-04883-1
12. Sutphin B.S., Boczek N.J., Barajas-Martinez H., Hu D., Ye D., Tester D.J., Antzelevitch C., Ackerman M.J. Molecular and functional characterization of rare CACNA1C Variants in sudden unexplained death in the young. *Congenit. Heart Dis.*, 2016; 11 (6): 683–692. doi: 10.1111/chd.12371
13. Narula N., Tester D.J., Paulmichl A., Maleszewski J.J., Ackerman M.J. Post-mortem Whole exome sequencing with gene-specific analysis for autopsy-negative sudden unexplained death in the young: a case series. *Pediatr. Cardiol.*, 2015; 36 (4): 768–778. doi: 10.1007/s00246-014-1082-4
14. Database Gene. SYNE2, spectrin repeat containing nuclear envelope protein 2 [Homo sapiens (human)]. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23224>, accessed October 25, 2021
15. Lee S.J., Lee S., Choi E., Shin S., Park J. A novel SYNE2 mutation identified by whole exome sequencing in a Korean family with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Clin. Chim. Acta*, 2020; 506: 50–54. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.021
16. Tsai C.T., Hsieh C.S., Chang S.N., Chuang E.Y., Juang J.M., Lin L.Y., Lai L.P., Hwang J.J., Chiang F.T., Lin J.L. Next-generation sequencing of nine atrial fibrillation candidate genes identified novel de novo mutations in patients with extreme trait of atrial fibrillation. *J. Med. Genet.*, 2015; 52 (1): 28–36. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102618
17. Hsu J., Gore-Panter S., Tchou G., Castel L., Lova-no B., Moravec C.S., Pettersson G.B., Roselli E.E., Gillinov A.M., McCurry K.R., Smedira N.G., Barnard J., van Wagoner D.R., Chung M.K., Smith J.D. Genetic control of left atrial gene expression yields insights into the genetic susceptibility for atrial fibrillation. *Circ. Genom. Precis. Med.*, 2018; 11 (3): e002107. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002107
18. Martin R.I., Babaei M.S., Choy M.K., Owens W.A., Chico T.J., Keenan D., Yonan N., Koref M.S., Keavney B.D. Genetic variants associated with risk of atrial fibrillation regulate expression of PITX2, CAV1, MYOZ1, C9orf3 and FANCC. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2015; 85: 207–214. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.06.005
19. Database of Single Nucleotide Polymorphisms, dbSNP. rs2340917 Available at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2340917?vertical_tab=true, accessed October 25, 2021

Сведения об авторах:

Анастасия Андреевна Иванова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, <https://orcid.org/0000-0002-9460-6294>

Елизавета Сергеевна Мельникова, аспирант, <https://orcid.org/0000-0002-9033-1588>

Анна Александровна Гуражева, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, <https://orcid.org/0000-0003-1547-624X>

Алина Михайловна Нестерев, аспирант

Софья Константиновна Малюткина, д-р мед. наук, проф., проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России; зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>

Ирина Александровна Родина, канд. мед. наук, врач-судебно-медицинский эксперт, <https://orcid.org/0000-0003-2799-0756>

Олеся Викторовна Хамович, канд. мед. наук, врач-судебно-медицинский эксперт, <https://orcid.org/0000-0002-2960-193X>

Владимир Павлович Новоселов, д-р мед. наук, проф., начальник, <https://orcid.org/0000-0002-6312-5543>

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН; проф. кафедры медицинской генетики и биологии медико-профилактического факультета, Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

Information about the authors:

Anastasiya A. Ivanova, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, <https://orcid.org/0000-0002-9460-6294>

Elizaveta S. Melnikova, PhD-student, <https://orcid.org/0000-0002-9033-1588>

Anna A. Gurazheva, junior researcher, laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, <https://orcid.org/0000-0003-1547-624X>

Alina M. Nesterets, PhD-student

Sofya K. Malyutina, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of etiopathogenesis and clinic of internal medicine, <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>

Irina A. Rodina, candidate of medical sciences, doctor of forensic medicine, <https://orcid.org/0000-0003-2799-0756>

Olesya V. Khamovich, candidate of medical sciences, doctor of forensic medicine, <https://orcid.org/0000-0002-2960-193X>

Vladimir P. Novoselov, doctor of medical sciences, professor, head, <https://orcid.org/0000-0002-6312-5543>

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

Статья поступила 15.12.2021

После доработки 04.02.2022

Принята к печати 08.02.2022

Received

15.12.2021

Revision received 04.02.2022

Accepted 08.02.2022

