

Проверка ассоциации новых полиморфизмов с внезапной сердечной смертью у мужчин

Максимов В. Н.^{1,2}, Иванова А. А.¹, Орлов П. С.¹, Иваношук Д. Е.¹, Малютина С. К.^{1,2}, Новосёлов В. П.^{2,3}, Воевода М. И.^{1,2}

Цель. Проверить ассоциацию новых полиморфизмов с внезапной сердечной смертью (ВСС) у мужчин.

Материал и методы. Группа ВСС (278 образцов) была сформирована с использованием критериев внезапной сердечной смерти Всемирной организации здравоохранения и Европейского общества кардиологов. Аутопсийный материал был набран у внезапно умерших вне лечебно-профилактических учреждений мужчин, подвергшихся судебно-медицинскому исследованию по стандартному протоколу. Средний возраст в группе ВСС 53,2±8,7 года. Группа контроля (n=274) была подобрана по полу и возрасту из банка ДНК, сформированного во время проведения международных исследований MONICA и HAPIEE. Средний возраст мужчин в группе контроля 53,1±8,3 года. Геномную ДНК выделяли из ткани миокарда и венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизмы rs10503929, rs7121, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 тестировали с помощью ПЦР в реальном времени. Инсерционно-делеционные полиморфизмы rs10692285 и rs3917 генотипировали с помощью ПЦР с фланкирующими праймерами с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 13.0.

Результаты. При сравнении частот генотипов rs7121 в исследуемых группах г. Новосибирска обнаружено увеличение доли носителей генотипа CC в группе с ВСС, ОШ =1,6 (95% ДИ 1,1-2,2; p=0,025). Носительство генотипа ID rs10692285 снижает вероятность развития ВСС, ОШ =0,6 (95% ДИ 0,4-0,9; p=0,014). А носительство генотипа ID rs3917 повышает вероятность развития ВСС, ОШ =1,5 (95% ДИ 1,1-2,2; p=0,020).

Заключение. С ВСС ассоциированы rs7121 гена *GNAS*, rs10692285 гена *RYR2* и rs3917 гена *COL1A2*. Полиморфизмы: rs10503929, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 не вносят существенного вклада в развитие ВСС у мужчин г. Новосибирска.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ² ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ³ ГБУЗ Новосибирской области Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы, Новосибирск, Россия.

Максимов В. Н.* — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, профессор кафедры медицинской генетики и биологии медико-профилактического факультета, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Иванова А. А. — к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-9460-6294, Орлов П. С. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-9371-2178, Иваношук Д. Е. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0403-545X, Малютина С. К. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, Новосёлов В. П. — д.м.н., профессор, начальник, ORCID: 0000-0002-6312-5543, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-9425-413X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): medik11@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, HAPIEE — Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe, MONICA — Multinational MONitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease.

Рукопись получена 03.09.2018

Рецензия получена 15.10.2018

Принята к публикации 22.09.2018

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):70–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-70-75>

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, однонуклеотидный полиморфизм, rs10503929, rs7121, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023, rs10692285 и rs3917.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФИ № 17-29-06026, а также частично бюджетными проектами № 0324-2016-0002 и № 0120.0502961.

Association study of new polymorphisms with sudden cardiac death in men

Maksimov V. N.^{1,2}, Ivanova A. A.¹, Orlov P. S.¹, Ivanoshuk D. E.¹, Malyutina S. K.^{1,2}, Novosyolov V. P.^{2,3}, Voevoda M. I.^{1,2}

Aim. To study the association of new polymorphisms with sudden cardiac death (SCD) in men.

Material and methods. The SCD group (n=278) was formed using guidelines of the World Health Organization and the European Society of Cardiology. The autopsy material was taken from the men who died suddenly outside the prevention and treatment facilities who underwent medicolegal examination according to a standard protocol. The average age in the SCD group was 53,2±8,7 years. The control group (n=274) was selected by sex and age from the DNA bank formed during the international studies of MONICA and HAPIEE. The mean age of men in the control group was 53,1±8,3 years. Genomic DNA was separated from myocardial tissue and venous blood by the method of phenol-chloroform extraction. Rs10503929, rs7121, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 polymorphisms were tested using real-time PCR. The insertion-deletion polymorphisms rs10692285 and rs3917 were genotyped by PCR with flanking primers followed by polyacrylamide gel electrophoresis. Statistical analysis was performed using the SPSS 13.0 software package.

Results. By comparison the frequencies of rs7121 genotypes in the studied groups of Novosibirsk, an increase in the proportion of CC genotype carriers in the group

with SCD (OR=1,6, 95% CI 1,1-2,2; p=0,025) was found. The carriage of the rs10692285 ID genotype reduces the risk of SCD (OR=0,6, 95% CI 0,4-0,9; p=0,014). A carriage of the rs3917 ID genotype increases the risk of SCD (OR=1,5, 95% CI 1,1-2,2; p=0,020).

Conclusion. The rs7121 of the *GNAS* gene, the rs10692285 of the *RYR2* gene, and the rs3917 of the *COL1A2* gene are associated with SCD. Rs10503929, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 polymorphisms do not associate with SCD in the men of Novosibirsk.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):70–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-70-75>

Key words: sudden cardiac death, single nucleotide polymorphism, rs10503929, rs7121, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023, rs10692285 and rs3917.

Funding. This work was supported by RFBR grant № 17-29-06026, as well as partially by budget projects № 0324-2016-0002 and № 0120.0502961.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of FSBSI Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SD RAS, Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ³Novosibirsk Oblast Clinical Bureau of Forensic Expertise, Novosibirsk, Russia.

Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Ivanova A.A. ORCID: 0000-0002-9460-6294, Orlov P.S. ORCID: 0000-0001-9371-2178, Ivanoshhuk D.E. ORCID: 0000-0002-0403-545X, Maljutina S.K. ORCID: 0000-0001-6539-0466, Novosyolov V.P. ORCID: 0000-0002-6312-5543, Voevoda M.I. 0000-0001-9425-413X.

Received: 03.09.2018 **Revision Received:** 15.10.2018 **Accepted:** 22.09.2018

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является очень актуальной и значимой проблемой современной медицины [1-6]. В настоящее время ведется огромное количество исследований молекулярно-генетической основы данной нозологии [7-9]. Остаются популярными исследования дизайна “случай-контроль”. Список полиморфизмов, которые имеют отношение к развитию ВСС, достаточно велик и постоянно пополняется за счет вновь выявленных полиморфизмов в ходе крупных зарубежных и российских исследований. Как и для любого другого мультифакториального заболевания, существует разница во вкладе исследуемых полиморфизмов и мутаций генов в развитие ВСС для разных возрастных, половых, этнических групп, что требует углубленной и разносторонней проверки исследуемых генетических маркеров на разных выборках лиц. Найденные в ходе исследований маркеры ВСС могут помочь в разработке алгоритмов оценки предрасположенности к ВСС, что может быть использовано при медико-генетическом консультировании [10-12].

С использованием выборки (340 человек) лиц, умерших внезапной смертью, из крупного проекта Oregon Sudden Unexpected Death Study (Oregon-SUDS) и контрольной группы (342 человека) проведено молекулярно-генетическое исследование, целью которого было изучить ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) связанных с эпилепсией и шизофренией с ВСС. В исследование включили 17 молекулярно-генетических маркеров шизофрении и эпилепсии. Выявлено, что минорный аллель С rs10503929 (с.866Т>С, р. Met289Th, частота аллеля С в популяции около 0,13 (ExAC)) гена *NRG1* ассоциирован с ВСС. Ген *NRG1* (neuregulin 1, 8p12) кодирует мембранный гликопротеин, который ответственен за межклеточные сигнальные пути и играет критическую роль в росте и развитии многих систем органов. Для подтверждения полученной ассоциации дополнительно проведено генотипирование ОНП в группе 1853 человек из исследования Harvard Cohort SCD Study. Полученные результаты также подтвердили выявленную ассоциацию rs10503929 гена *NRG1* с ВСС. Однако связь была выявлена только в двух подгруппах (Physician’s Health Study I и II), которые состояли исключительно из мужчин [8].

На базе того же проекта Oregon-SUDS выявлен еще один ОНП, ассоциированный с ВСС. В первой части исследования были изучены полиморфизмы трех генов *GNB3*, *GNAQ*, *GNAS* в отношении ассоциа-

ции с желудочковой тахикардией. Во второй части ОНП, показавшие связь с аритмией, были проверены в отношении ассоциации с ВСС в группе 1335 участников проекта Oregon-SUDS. Полиморфизм rs7121 (с.393С>Т, р. Ile131=) гена *GNAS* (*GNAS* complex locus, 20q13.32) показал свою ассоциацию с ВСС [7].

В исследовании GWAS (genome-wide association study) с использованием группы из 948 лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) умерших ВСС (Oregon-SUDS) и группы контроля из 3050 лиц с ИБС (Wellcome Trust Case-Control Consortium (WTCCC)) показана ассоциация G аллеля rs6730157 (с.1924-851А>G, частота аллеля А в популяции около 0,16 (1000 Genomes)) гена *RAB3GAP1* и С аллеля rs2077316 (с.981+5892А>С, частота редкого аллеля С в популяции около 0,02 (1000 Genomes)) гена *ZNF365* с ВСС [8]. Ген *RAB3GAP1* (*RAB3* GTPase activating protein catalytic subunit 1, 2q21.3) кодирует каталитическую субъединицу активирующего протеина Rab GTP-азы. Кодируемый протеин регулирует активность членов семейства Rab3 и малых G протеинов. Ген *ZNF365* (zinc finger protein 365, 10q21.2) кодирует несколько изоформ с разными функциями и экспрессией [9].

В Китае найдена ассоциация полиморфизма rs10692285 (с.*893_*894insACAA) гена *RYR2* с риском внезапной смерти. В исследование включены лица без фатальных заболеваний, умершие ненасильственной смертью, состояние здоровья которых оценивалось окружающими за 24 часа до смерти как стабильное и не вызывающее опасений. Полиморфизм представляет собой делецию/инсерцию четырех пар нуклеотидов в 3’UTR-регионе гена *RYR2*. Ген *RYR2* (ryanodine receptor 2 (cardiac), 1q43) кодирует рианодиновый рецептор, найденный в саркоплазматическом ретикулуме сердечной мышцы. Кодируемый протеин — один из компонентов кальциевого канала. Мутации в гене приводят к развитию индуцированной стрессом полиморфной желудочковой тахикардии и аритмогенной правожелудочковой дисплазии [13]. В другом китайском исследовании обнаружили ассоциацию rs3917 (I/D полиморфизм 7 п.н. около 3’UTR гена *COL1A2*) с ВСС [14].

Полиморфизм rs11720524 (с.-52-562 С>G, частота редкого аллеля G в популяции около 0,26 (1000 Genomes)) гена *SCN5A* показал ассоциацию с ВСС в исследовании “случай-контроль” в Венгрии. Носители СС генотипа этого полиморфизма достоверно чаще встречаются в группе ВСС, по сравнению с контрольной группой. При анализе подгрупп выяв-

лено, что ассоциация полиморфизма с ВСС более выражена в группе больных с ИБС [15]. Известно, что полиморфизм rs11720524 гена ассоциирован с фибрилляцией желудочков [16]. Ген *SCN5A* (sodium voltage-gated channel alpha subunit 5, 3p22.2) кодирует α -субъединицу натриевого канала. Дефекты гена связаны с развитием синдрома удлиненного интервала QT (LQT3) [17].

Ген *LPCAT1* (lysophosphatidylcholine acyltransferase 1, 5p15.33) кодирует фермент, играющий роль в метаболизме фосфолипидов. В крупном исследовании, проведенном в Сизтле с использованием технологии BeadArray (Illumina, San Diego, CA) на группе 2160 человек с внезапной остановкой сердца и группе контроля из 2615 человек показана ассоциация rs7737692 (с.*2228+371C>T, частота аллеля С в популяции около 0,37 (1000 Genomes)) гена *LPCAT1* с внезапной остановкой сердца. Обнаружено, что редкий аллель полиморфизма связан со сниженным риском внезапной остановки сердца [18].

Ген *CASQ2* (calsequestrin 2, 1p13.1) кодирует протеин, который является главным кальций-связывающим белком терминальной цистерны саркоплазматического ретикулума сердечной мускулатуры. ОНП rs7521023 (с.*482C>T, частота аллеля С в популяции около 0,30 (1000 Genomes)) гена *CASQ2* ассоциирован с внезапной остановкой сердца на фоне ишемической болезни сердца вследствие желудочковых аритмий в исследовании “случай-контроль” [19].

Следует отметить, что ВСС ответственна за значительную долю внезапной смерти у молодых людей. В судебной медицине многие случаи внезапной смерти остаются необъясненными после проведения качественного судебно-медицинского исследования. В большинстве случаев эти смерти связаны с наследственными каналопатиями, такими как синдромы удлиненного, укороченного интервала QT, синдром Бругада и другие. С современными ДНК-технологиями, такими как секвенирование следующего поколения (NGS), можно исследовать большое количество генов, экзом или даже геном, и таким образом, увеличить вероятность установления причины смерти. Поэтому, молекулярно-генетическое тестирование может быть успешно применено не только при медико-генетическом консультировании и практике врача-кардиолога, но и в судебной медицине [20].

Попытка выявить причинные мутации ВСС была проведена в клинике Майо, США. В исследование методом полноэкзомного секвенирования и ген-специфичного анализа 117 генов-кандидатов внезапной смерти были включены 14 случаев внезапной смерти по неизвестной причине. Для каждого случая было выявлено 12758 ± 2016 несинонимичных замен. Восемь ультраредких вариантов отсутствуют в доступных экзомных базах данных (D4301N, I22160T, 9928_9929insE гена *TTN*, T171M гена *CACNA1C*,

A1744S гена *MYH7*, A189T гена *JPH2*, S434Y гена *VCL*, H4552R гена *RYR2*). Например, мутация D4301N гена *TTN* выявлена в случае внезапно умершей во сне женщины в возрасте 25 лет, смерть которой по данным аутопсии была расценена как аритмическая, при судебно-медицинском исследовании обнаружены очаги миокардиального фиброза и гипертрофия кардиомиоцитов. А мутация I22160T гена *TTN* обнаружена в случае 29-летнего мужчины умершего при неизвестных обстоятельствах, по данным аутопсии причиной летального исхода явилась ИБС, отмечено сужение просвета и утолщение стенки коронарных артерий. Таким образом, выявленные мутации, вероятно, могут являться причиной развития внезапного летального исхода [21].

Следовательно, посмертное молекулярно-генетическое исследование с использованием найденных генетических маркеров поможет уменьшить количество лиц умерших по необъясненным причинам по данным судебно-медицинского исследования. А использование знаний о причинной мутации, вызвавшей смерть пробанда, поможет провести грамотную профилактическую работу и предупредить развитие ВСС у его ближайших родственников.

Материал и методы

Группа ВСС была сформирована в период с 1999 по 2014гг с использованием критериев ВСС Всемирной организации здравоохранения и Европейского Общества Кардиологов. Аутопсийный материал (278 образцов) был набран у внезапно умерших вне лечебно-профилактических учреждений жителей Октябрьского района г. Новосибирска, подвергшихся судебно-медицинскому исследованию, которое было проведено по стандартному протоколу на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области “Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы”. Средний возраст лиц, включенных в группу ВСС, составил $53,2 \pm 8,7$ года. С учётом ограниченной информации о времени развития летального исхода, в группу ВСС включены случаи смерти, развившиеся в течение одного часа или в течение не более 24 часов при отсутствии свидетелей смерти и расценённых по данным судебно-медицинского исследования как смерть сердечного генеза. Основные патологоанатомические диагнозы протоколов судебно-медицинского исследования лиц, включенных в группу ВСС — острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения. Критерии исключения из группы ВСС: наличие морфологических изменений ткани сердца характерных для инфаркта миокарда, кардиомиопатий. Умершие с морфологическими изменениями, характерными для инфаркта, исключены из группы ВСС, так как согласно МКБ-10 смерть

Таблица 1

Краткая информация по полиморфизмам, отобранным для анализа

№	ОНП	Ген	Частота редкого аллеля	Автор, год
1	rs7121	<i>GNAS</i>	0,45	Wieneke H, 2016
2	rs10503929	<i>NRG1</i>	0,13	Huertas-Vazquez A, 2013
3	rs11720524	<i>SCN5A</i>	0,26	Marcsa B, 2015
4	rs7521023	<i>CASQ2</i>	0,30	Refaat MM, 2014
5	rs7737692	<i>LPCAT1</i>	0,37	Lemaitre RN, 2014
6	rs6730157	<i>RAB3GAP1</i>	0,16	Huertas-Vazquez A, 2013
7	rs10692285	<i>RYR2</i>	0,25	Wang S, 2017
8	rs3917	<i>COL1A2</i>	0,21	Yin Z, 2017

вследствие ИМ не относится к ВСС. А умершие ВСС с морфологическими изменениями характерными для кардиомиопатий являются отдельной этиологической группой ВСС, для которой изучаются собственные молекулярно-генетические маркеры. Кроме того, из группы исключены лица, находившиеся в состоянии алкогольного, наркотического опьянения, которое могло послужить причиной развития летального исхода или способствовать развитию летального исхода на фоне имеющейся сердечно-сосудистой патологии. В ходе проведения судебно-медицинского исследования у умерших забиралась ткань миокарда массой 5-10 г, которая в дальнейшем хранилась при температуре -20°C до этапа выделения ДНК. Группа контроля (жители того же района города, $n=274$) была подобрана по полу и возрасту из банка ДНК, сформированного во время проведения международных исследований MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) [22, 23]. Средний возраст лиц, включенных в группу контроля $53,1 \pm 8,3$ года. У лиц, включенных в исследования HAPIEE и MONICA, осуществлялся забор венозной крови. Пробирки с кровью хранились при температуре -20°C до этапа выделения ДНК.

Геномную ДНК выделяли из ткани миокарда и венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. После анализа новых публикаций о результатах ассоциативных исследований ВСС в проект были включены 8 полиморфизмов (табл. 1). Полиморфизмы rs10503929, rs7121, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе StepOnePlus. Инсерционно-делеционные полиморфизмы rs10692285 и rs3917 генотипировали с помощью ПЦР с фланкирующими праймерами с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 13.0. Первым этапом

определяли соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе (по критерию хи-квадрат). Потом рассчитывали частоты генотипов и аллелей, изучаемых ОНП в исследуемых группах. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц применяли точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск ВСС по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону. В качестве уровня значимости использовали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частоты генотипов rs10503929, rs7121, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023, rs10692285 и rs3917 в контрольной группе находятся в равновесии Харди-Вайнберга.

Полиморфизм rs7121 гена *GNAS*, первоначально показавший связь с желудочковой тахикардией, впоследствии был проверен на ассоциацию с ВСС в проекте Oregon-SUDS с положительным результатом, ОШ = 1,52; ДИ 1,10-2,13 [7]. При сравнении частот генотипов в исследуемых группах г. Новосибирска обнаружено увеличение доли носителей генотипа CC в группе с ВСС, ОШ = 1,6 (95% ДИ 1,1-2,2; $p=0,025$) (табл. 2).

В Китае найдена ассоциация полиморфизма rs10692285 (с.*893_ *894insACAA) гена *RYR2* с риском внезапной смерти [13]. Полиморфизм представляет собой делецию/инсерцию четырех пар нуклеотидов в 3'UTR-регионе гена *RYR2*, кодирующего белок, который играет важную роль в регулировании внутриклеточного потока кальция и процессах сокращения/возбуждения. По нашим расчётам, носительство генотипа ID снижает вероятность развития ВСС, ОШ = 0,6 (95% ДИ 0,4-0,9; $p=0,014$). Частоты генотипов в обеих группах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частоты генотипов полиморфизмов в группе с ВСС и в контрольной группе

ОНП	Генотипы	Контроль		ВСС		p
		n	%	n	%	
rs7121	CC	71	26,2	95	35,4	0,066
	CT	141	52,0	123	45,9	
	TT	59	21,8	50	18,7	
rs10503929	CC	13	4,8	14	5,4	0,338
	CT	85	31,4	95	37,0	
	TT	173	63,8	148	57,6	
rs11720524	CC	117	43,2	107	39,6	0,460
	CG	129	47,6	130	48,1	
	GG	25	9,2	33	12,2	
rs7521023	AA	90	32,8	86	31,4	0,932
	AG	125	45,6	127	46,4	
	GG	59	21,5	61	22,3	
rs7737692	AA	106	39,1	106	39,0	0,883
	AG	130	48,0	127	46,7	
	GG	35	12,9	39	14,3	
rs6730157	AA	32	11,9	28	10,8	0,923
	AG	122	45,2	117	45,2	
	GG	116	43,0	114	44,0	
rs10692285	II	19	7,3	23	9,9	0,035
	ID	93	35,5	58	25,0	
	DD	150	57,3	151	65,1	
rs3917	II	101	40,9	84	32,8	0,058
	ID	106	42,9	137	53,5	
	DD	40	16,2	35	13,7	

В другом китайском исследовании обнаружили ассоциацию rs3917 (I/D полиморфизм 7 п.н. около 3'UTR гена *COL1A2*) с ВСС. Результаты, полученные в Новосибирске, подтверждают ассоциацию rs3917 с ВСС: носительство генотипа ID повышает вероятность развития ВСС, ОШ = 1,5 (95% ДИ 1,1-2,2; p=0,020). Частоты генотипов в обеих группах представлены в таблице 2. Полиморфизм rs3917 регулирует экспрессию гена *COL1A2*, уровень мРНК у носителей генотипа II в 1,83 раза выше, чем у носителей генотипа ID [14]. Каким образом это влияет на риск фатального исхода в виде ВСС, остаётся неясным. Согласно информации, представленной в базе наследственных заболеваний человека (OMIM), мутации в этом гене приводят к развитию 6 патологических фенотипов: 2 типа синдрома Элерса-Данлоса, 3 типа несовершенного остеогенеза и постменопаузальный остеопороз. Понятие о плейотропном действии гена используется давно, но пока мало исчерпывающей информации такого рода, даже о хорошо изученных генах. В одной из новых публикаций на эту тему показана ценность комплексного картирования генетических взаимодействий для полноценного изучения функции гена. Но авторы отмечают при этом, что широкомасштабные карты гене-

тических взаимодействий для человека пока не созданы [24].

При анализе частот генотипов rs10503929, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 не получено достоверных различий между группами, хотя по результатам зарубежных исследований эти ОНП ассоциированы с ВСС. То есть из 8 полиморфизмов, взятых в анализ, на основании данных исследований, выполненных на разных этнических и расовых группах, удалось подтвердить ассоциацию с ВСС только для трёх полиморфизмов (rs7121, rs3917, rs10692285). Это подтверждает необходимость реплицирующих исследований на разных этнических группах. Принадлежность к одной расовой группе не всегда означает повышение вероятности воспроизведения результатов. Так, из трёх полиморфизмов, ассоциированных с ВСС в Новосибирске, два полиморфизма (rs3917 и rs10692285) были найдены в исследованиях, выполненных в Китае (монголоидная раса). Конечно, пока ассоциативные исследования ВСС не дошли до серьёзных попыток создания рискметра, но для других мультифакториальных заболеваний такие попытки делаются, например, в новой статье авторы разработали полигенные оценки генома для пяти рас-

пространенных заболеваний. Подход выявляет 8,0, 6,1, 3,5, 3,2 и 1,5% населения с более чем трехкратным увеличением риска развития ИБС, фибрилляции предсердий, диабета 2 типа, неспецифического язвенного колита и рака молочной железы, соответственно. Для ИБС эта распространенность в 20 раз выше, чем частота носительства редких моногенных мутаций, дающих сопоставимый риск. Авторы считают, что настало время рассмотреть и обсудить вопрос о включении полигенного прогноза риска в клиническую помощь [25]. Хочется думать, что со временем и для ВСС будут разработаны алгоритмы такой оценки.

Литература/References

- Shljahto EV, Arutjunov GP, Belenkov JuN, Ardashev AV. Recommendations for risk assessment and prevention of sudden cardiac death *Archive of internal medicine*. 2013;(4):5-15. (In Russ.) Шляхто 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.
- Revishvili AS, Neminushchiy NM, Batalov RYe, et al. All-Russian clinical guidelines for controlling the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid *Vestnik aritmologii*. 2017;89:2-104. (In Russ.) Ревিশвили А. Ш., Неминуший Н. М., Баталов Р. Е., и др. 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.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *G Ital Cardiol*. 2016;17(2):108-70.
- Buxton AE, Waks JW, Shen C, Chen PS. Risk stratification for sudden cardiac death in North America — current perspectives. *J Electrocardiol*. 2016;49(6):817-23. doi:10.1016/j.jelectrocard.2016.07.018.
- Garg A. Primary prevention of sudden cardiac death — Challenge the guidelines. *Indian Heart J*. 2015;67(3):203-6. doi:10.1016/j.ihj.2015.04.016.
- Zhang S. Sudden cardiac death in China: current status and future perspectives. *Europace*. 2015;17(Suppl 2):ii14-8. doi:10.1093/europace/euv143.
- Wieneke H, Svendsen JH, Lande J, et al. Polymorphisms in the GNAS Gene as Predictors of Ventricular Tachyarrhythmias and Sudden Cardiac Death: Results From the DISCOVERY Trial and Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12).
- Huertas-Vazquez A, Nelson CP, Guo X, et al. Novel loci associated with increased risk of sudden cardiac death in the context of coronary artery disease. *PLoS One*. 2013;8(4):e59905. doi:10.1371/journal.pone.0059905.
- Huang J, Wang X, Hao B, et al. Genetic variants in KCNE1, KCNQ1, and NOS1AP in sudden unexplained death during daily activities in Chinese Han population. *J Forensic Sci*. 2015;60(2):351-6. doi:10.1111/1556-4029.12687.
- Winkel BG, Jabbari R, Tfelt-Hansen J. How to prevent SCD in the young? *Int J Cardiol*. 2017;237:6-9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.083.
- Fragli A, Underwood K, Priori SG, Mazzanti A. Is There a Role for Genetics in the Prevention of Sudden Cardiac Death? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(9):1124-32. doi:10.1111/jce.13028.
- Kunutsor SK, Kurl S, Zaccardi F, Laukkanen JA. Baseline and long-term fibrinogen levels and risk of sudden cardiac death: A new prospective study and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;245:171-80. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.020.
- Wang S, Zhang Z, Yang Y, et al. An insertion/deletion polymorphism within 3'UTR of RYR2 modulates sudden unexplained death risk in Chinese populations. *Forensic Sci Int*. 2017;270:165-72. doi:10.1016/j.forsciint.2016.12.005.
- Yin Z, Guo Y, Zhang J, et al. Association between an indel polymorphism in the 3'UTR of COL1A2 and the risk of sudden cardiac death in Chinese populations. *Leg Med (Tokyo)*. 2017 Sep;28:22-6. doi:10.1016/j.legalmed.2017.07.006.
- Marcsa B, Dénes R, Vörös K, et al. A Common Polymorphism of the Human Cardiac Sodium Channel Alpha Subunit (SCN5A) Gene Is Associated with Sudden Cardiac Death in Chronic Ischemic Heart Disease. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132137. doi:10.1371/journal.pone.0132137.
- Jabbari R, Glinge C, Jabbari J, et al. A Common Variant in SCN5A and the Risk of Ventricular Fibrillation Caused by First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2017 Jan 13;12(1):e0170193. doi:10.1371/journal.pone.0170193.
- Thongnak C, Limprasert P, Tangviriyapaiboon D, et al. Exome Sequencing Identifies Compound Heterozygous Mutations in SCN5A Associated with Congenital Complete Heart Block in the Thai Population. *Dis Markers*. 2016;2016:3684965. doi:10.1155/2016/3684965.
- Lemaitre RN, Johnson CO, Hesselton S, et al. Common variation in fatty acid metabolic genes and risk of incident sudden cardiac arrest. *Heart Rhythm*. 2014 Mar;11(3):471-7. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.008.
- Refaat MM, Aouizerat BE, Pullinger CR, et al. Association of CASQ2 polymorphisms with sudden cardiac arrest and heart failure in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):646-52. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.015.
- Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, et al. Next-generation sequencing of 34 genes in sudden unexplained death victims in forensics and in patients with channelopathic cardiac diseases. *Int J Legal Med*. 2015;129(4):793-800.
- Narula N, Tester DJ, Paulmichl A, et al. 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):768-78.
- MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002. Edited by Hugh Tunstall-Pedoe (with 64 other contributors for the WHO MONICA Project) - WHO, Geneva, 2003. 237 p.
- HAPIEE Study <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee.html>
- Horlbeck MA, Xu A, Wang M, et al. Mapping the Genetic Landscape of Human Cells. *Cell*. 2018 Aug 9;174(4):953-67.e22. doi:10.1016/j.cell.2018.06.010.
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018 Aug 13. doi:10.1038/s41588-018-0183-z.
- Loporcaro CG, Tester DJ, Maleszewski JJ, et al. Confirmation of cause and manner of death via a comprehensive cardiac autopsy including whole exome next-generation sequencing. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(8):1083-9. doi:10.5858/arpa.2013-0479-SA.

Заключение

С ВСС ассоциированы rs7121 гена *GNAS*, rs10692285 гена *RYR2* и rs3917 гена *COL1A2*. Полиморфизмы: rs10503929, rs6730157, rs11720524, rs7737692, rs7521023 не вносят существенного вклада в развитие ВСС у мужчин г. Новосибирска.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФИ № 17-29-06026, а также частично бюджетными проектами № 0324-2016-0002 и № 0120.0502961.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.