

Ассоциация полиморфизма гена *SCN5A* с дилатационной кардиомиопатией

Никулина С.Ю.¹, Кузнецова О.О.^{1,2*}, Чернова А.А.^{1,3}, Матюшин Г.В.¹,
Гуражева А.А.⁴, Максимов В.Н.⁴

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия

³ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия

Цель: изучить ассоциацию полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* с дилатационной идиопатической кардиомиопатией (ДКМП) и дилатацией миокарда ишемического генеза (ДМИГ).

Материал и методы. В исследование были включены пациенты с ДКМП (группа 1; n=111; 89,2% мужчин; средний возраст 51,7±9,7 лет) и пациенты с ДМИГ (группа 2; n=110; 91,5% мужчин; средний возраст 58,7±8,4 лет). Всем пациентам с ДКМП и ДМИГ проведена коронароангиография. На основании данных анамнеза и инструментальных исследований пациенты, у которых отсутствовали факторы риска развития дилатации полостей сердца, составили группу 1. Пациенты, у которых была диагностирована ишемическая болезнь сердца, включены в группу 2. В контрольную группу были отнесены лица без проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (n=221; средний возраст 53,6±4,8 года). Участникам проведены лабораторные и инструментальные исследования, молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A*.

Результаты. В группе с ДКМП 51,4% пациентов были носителями распространенного гомозиготного генотипа AA, гетерозиготного генотипа AG – 40,5%, редкого гомозиготного генотипа GG – 8,1%. В группе контроля выявлено 63,3% пациентов носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю, 33,5% – носители гетерозиготного генотипа, а гомозиготного генотипа по редкому аллелю – 3,2%. У пациентов с ДКМП выявлено статистически значимое снижение частоты носительства гомозиготного генотипа AA rs1805124 по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов с ДМИГ аллель A (69,5% против 80,1%, p=0,003) и генотип AA (50,9% против 63,3%, p=0,030) встречались статистически значимо реже, чем в группе контроля. Редкий гомозиготный генотип GG встречался статически значимо чаще у пациентов с ДМИГ по сравнению с контрольной группой (11,8% против 3,2%, p=0,004), аллель G в группе пациентов с ДМИГ также был выявлен статически значимо чаще по сравнению с контрольной группой (30,5% против 19,9%, p=0,003).

Заключение. Полиморфный локус rs1805124 гена *SCN5A* ассоциирован как с ДКМП, так и с ДМИГ. Гомозиготный генотип AA и аллель A являются условно протективными факторами в отношении развития этих состояний у мужчин.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, дилатация миокарда ишемического генеза, генетический полиморфизм, ген *SCN5A*, rs1805124, сердечная недостаточность, генетическая предрасположенность.

Для цитирования: Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Чернова А.А., Матюшин Г.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизма гена *SCN5A* с дилатационной кардиомиопатией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):564-569. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-11.

Association of *SCN5A* gene polymorphism with dilated cardiomyopathy

Nikulina S.Yu.¹, Kuznetsova O.O.^{1,2*}, Chernova A.A.^{1,3}, Matyushin G.V.¹, Gurazheva A.A.⁴, Maksimov V.N.⁴

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Federal Centre of Cardio-vascular surgery, Krasnoyarsk, Russia

³ Federal Siberian Research and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Krasnoyarsk, Russia

⁴ Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Aim. To study the association of rs1805124 polymorphism of the *SCN5A* gene with idiopathic dilated cardiomyopathy (IDC) and ischemic cardiomyopathy (ICM).

Subjects and methods. The study included patients with IDC (group 1; n=111, 89.2% men, average age 51.7±9.7 years) and ICM (group 2; n=110, 91.5% men, average age 58.7±8.4 years). All patients (IDC and ICM) underwent coronary angiography. Based on the anamnesis data and instrumental studies, those patients who could be said to have no risk factors for the development of dilatation of the heart cavities were identified in the group 1. And those patients who were reliably diagnosed with coronary artery disease were in the group 2, that is, dilatation of the heart cavities is due to a previous myocardial infarction, existing angina pectoris. The control group (n=121, average age 53.6±4.8 years) included patients who had no manifestations of cardiovascular diseases. The patients underwent laboratory and instrumental studies, as well as molecular and genetic studies of the A/G polymorphism of the *SCN5A* gene (rs1805124).

Results. In the group with IDC 51.4% of patients were carriers of the common homozygous AA genotype, the heterozygous AG genotype-40.5%, and the rare homozygous GG genotype-8.1%. In the control group 63.3% of patients were identified as carriers of a homozygous genotype by a common allele, and 33.5% were carriers heterozygous genotype, and homozygous genotype for a rare allele – 3.2%. The analysis revealed a statistically significant decrease in the frequency of carrying the homozygous AA genotype in patients with IDC compared to the control group of the rs1805124 polymorphism of the *SCN5A* gene. In the group of patients with ICM, the A allele (69.5% vs. 80.1%, p=0.003) and the AA genotype (50.9% vs. 63.3%, p=0.030) were significantly less common than in the control group. The rare homozygous GG genotype was statically more common in patients with ICM compared to the control group (11.8% vs. 3.2%, p=0.004). Also, the G allele in the group of patients with ICM was detected statically significantly more often than in the control group (30.5% vs. 19.9%, p= 0.003).

Conclusion. The polymorphic locus rs1805124 of the *SCN5A* gene is associated with both IDC and ICM. Homozygous genotype AA and allele A are conditionally protective factors for the development of these conditions in men.

Key words: dilatation cardiomyopathy, genetic polymorphism, myocardial dilatation of ischemic origin, gene *SCN5A*, rs1805124, heart failure, genetic predisposition.

For citation: Nikulina S.Yu., Kuznetsova O.O., Chernova A.A., Matyushin G.V., Gurazheva A.A., Maksimov V.N. Association of *SCN5A* gene polymorphism with dilated cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):564-569. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-11.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Isachenko102@inbox.ru

Received/Поступила: 06.08.2020

Accepted/Принята в печать: 14.10.2020

Введение

По данным исследований, основными заболеваниями, принимающими участие в развитии хронической сердечной недостаточности, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, сахарный диабет и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) [1, 2].

ДКМП – заболевание миокарда, для которого характерно наличие дилатации полостей сердца, снижение сократимости левого желудочка. Отмечаются проявления прогрессирующей сердечной недостаточности, нарушения ритма и проводимости, тромбоэмболические осложнения. В течение длительного времени заболевание может протекать бессимптомно, а впоследствии развивается клиническая картина, в первую очередь, с проявлениями сердечной недостаточности [3].

Большинство взрослых форм ДКМП наследуется по аутосомно-доминантному типу. Молекулярно-генетическая диагностика рекомендуется в тех генах, для которых доля выявляемых мутаций достаточно велика для проведения рутинной диагностики. Известны более 70 генов, мутации в которых могут приводить к заболеванию, но данные по спектру мутаций и частоте находок в каждом гене сильно разнятся [4]. В 20-30% случаев идиопатическая ДКМП сопровождается различными генетическими нарушениями [5].

В 2003 г. была выявлена новая форма ДКМП, ассоциированная с мутациями в гене *SCN5A*. В последнее время мутации были также обнаружены у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка [6].

Ген *SCN5A* ответственен за ток натрия. Входящий натриевый ток является пусковым механизмом развития потенциала действия в кардиомиоците и обеспечивает сокращение саркомерных белков отдельного кардиомиоцита, что также обеспечивает синхронную работу камер сердца [7]. Этот ген кодирует α -субъединицу натриевого ионного канала, и изменения в структуре гена *SCN5A* приводят к развитию разнообразных нарушений ритма (синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, прогрессирующие нарушения проводимости) [7].

Функциональные исследования, способствующие изучению роли этого полиморфизма в генезе сердечной смерти при ишемической кардиомиопатии, необходимы для изучения патофизиологического фона этой ассоциации.

Цель данного исследования – изучить ассоциацию полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* с ДКМП и дилатацией миокарда ишемического генеза (ДМИГ).

Материал и методы

В исследование включены пациенты с дилатационным поражением миокарда ($n=221$; средний возраст $55,3 \pm 9,7$ лет), из которых 111 имели верифицированный диагноз ДКМП, а 110 – верифицированную ИБС (инфаркт миокарда, реваскуляризация в анамнезе, результаты коронарной ангиографии). Контрольная группа была сформирована из 221 человека без признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование rs1805124 гена *SCN5A* проводили при помощи полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Все участники исследования подписали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием Харди-Вайнберга. Оценку значимости межгрупповых различий проводили с использованием критерия χ^2 . Для оценки значимости отношения шансов (ОШ) рассчитываются границы 95% доверительного интервала (ДИ). При $ОШ > 1$ предполагается прямая связь аллеля или генотипа с заболеванием, $ОШ < 1$ – обратная связь. Если 95% ДИ включал в себя 1 – шансы обнаружить фактор риска в сравниваемых группах одинаковы и, соответственно, фактор не оказывал никакого влияния на вероятность исхода.

Table 1. Demographic characteristics of study participants

Таблица 1. Демографическая характеристика участников исследования

Параметр	ДКМП (n=111)	ДМИГ (n=110)	Контроль (n=221)
Возраст, лет	51,7±9,7	58,7±8,4	53,6±4,8
Мужчины, n (%)	99 (89,2)	100 (91,5)	199 (90,0)

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ДМИГ – дилатация миокарда ишемического генеза

Table 2. Frequency distribution of genotypes and alleles of the SCN5A gene polymorphism in patients with dilated cardiomyopathy and controls

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена SCN5A среди больных ДКМП и лиц контрольной группы

	Все пациенты			Мужчины		
	ДКМП (n=111)	Контроль (n=221)	p	ДКМП (n=99)	Контроль (n=199)	p
Генотипы						
AA, n (%)	57 (51,4)	140 (63,3)	0,036	50 (50,5)	127 (63,8)	0,030
GG, n (%)	9 (8,1)	7 (3,2)	0,057	8 (8,1)	6 (3,0)	0,061
AG, n (%)	45 (40,5)	74 (33,5)	0,207	41 (41,4)	66 (33,2)	0,163
AA, n (%)	57 (51,4)	140 (63,3)		50 (50,5)	127 (63,8)	
AG+GG, n (%)	54 (48,6)	81 (36,7)	0,036	49 (49,5)	72 (36,2)	0,030
ОШ [95% ДИ]	0,610 [0,385-0,969]			0,579 [0,355-0,943]		
GG, n (%)	9 (8,1)	7 (3,2)		8 (8,1)	6 (3,0)	
AG+AA, n (%)	102 (91,9)	214 (96,8)	0,059	91 (91,9)	193 (97,0)	0,078
ОШ [95% ДИ]	0,371 [0,134-1,023]			0,354 [0,119-1,049]		
Аллели						
Аллель А, n (%)	159 (71,6)	354 (80,1)		141 (71,2)	320 (80,4)	
Аллель G, n (%)	63 (28,4)	88 (19,9)	0,015	57 (28,8)	78 (19,6)	0,012
ОШ [95% ДИ]	0,627 [0,432-0,912]			0,603 [0,406-0,900]		

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Результаты

Демографическая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена *SCN5A* среди больных ДКМП и лиц контрольной группы представлено в табл. 2.

У пациентов с ДКМП отмечается статистически значимое снижение частоты носительства аллеля А и генотипа АА. Аллель А (71,6% против 80,1%, $p=0,015$) и генотип АА (51,4% против 63,3%, $p=0,036$) у пациентов с ДКМП встречались статистически значимо реже, чем в группе контроля (см. табл. 2).

При анализе полученных нами данных (см. табл. 2) выявлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа АА (50,5% против 63,8%, $p=0,030$) и аллеля А (71,2% против 80,4%, $p=0,012$) rs1805124 гена *SCN5A* в мужской популяции по сравнению с пациентами с ДКМП.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* среди больных

ДМИГ и лицами контрольной группы представлено в табл. 3.

У пациентов с ДМИГ аллель А (69,5% против 80,1%, $p=0,003$) и генотип АА (50,9% против 63,3%, $p=0,030$) гена *SCN5A* встречались статистически значимо реже, чем в группе контроля. Редкий гомозиготный генотип GG встречался статически значимо чаще у пациентов с ДМИГ по сравнению с контрольной группой (11,8% против 3,2%, $p=0,004$). Аллель G в группе пациентов с ДМИГ также был выявлен статически значимо чаще по сравнению с контрольной группой (30,5% против 19,9%, $p=0,003$).

У мужчин с ДМИГ генотип АА (52,0% против 63,8%, $p=0,050$) встречался статистически значимо реже, чем в группе контроля (см. табл. 3). Редкий гомозиготный генотип GG встречался статически значимо чаще у мужчин с ДМИГ по сравнению с контрольной группой (11,0% против 3,0%, $p=0,008$).

Аллель А полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* в этой группе был выявлен статически значимо реже по

Table 3. Frequency distribution of genotypes and alleles of the SCN5A gene polymorphism in patients with ischemic cardiomyopathy and controls

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена SCN5A среди больных ДМИГ и контрольной группы

	Все пациенты			Мужчины		
	ДМИГ (n=110)	Контроль (n=221)	р	ДМИГ (n=100)	Контроль (n=199)	р
Генотипы						
AA, n (%)	56 (50,9)	140 (63,3)	0,030	52 (52,0)	127 (63,8)	0,050
AG, n (%)	41 (37,3)	74 (33,5)	0,496	37 (37,0)	66 (33,2)	0,511
GG, n (%)	13 (11,8)	7 (3,2)	0,004	11 (11,0)	6 (3,0)	0,008
AA, n (%)	56 (50,9)	140 (63,3)		52 (52,0)	127 (63,8)	
AG+GG, n (%)	54 (49,1)	81 (36,7)	0,030	48 (48,0)	72 (36,2)	0,050
ОШ [95% ДИ]	0,600 [0,378-0,954]			0,614 [0,377-0,9999]		
GG, n (%)	13 (11,8)	7 (3,2)		11 (11,0)	3 (3,0)	
AG+AA, n (%)	97 (88,2)	214 (96,8)	0,003	89 (89,0)	193 (97,0)	0,007
ОШ [95% ДИ]	0,600 [0,378-0,954]			0,614 [0,377-0,9999]		
Аллели						
Аллель А, n (%)	153 (69,5)	354 (80,1)		141 (70,5)	320 (80,4)	
Аллель G, n (%)	67 (30,5)	88 (19,9)	0,003	59 (29,5)	78 (19,6)	0,007
ОШ [95% ДИ]	0,568 [0,392-0,822]			0,583 [0,394-0,862]		

ДМИГ – дилатация миокарда ишемического генеза, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Table 4. Frequency distribution of genotypes and alleles of A/G polymorphism of the SCN5A gene in patients with dilated cardiomyopathy or ischemic cardiomyopathy

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/G гена SCN5A среди больных с ДКМП и ДМИГ

	ДКМП (n=111)	ДМИГ (n=110)	р
Генотипы			
AA, n (%)	57 (51,4)	56 (50,9)	0,948
AG, n (%)	45 (40,5)	41 (37,3)	0,618
GG, n (%)	9 (8,1)	13 (11,8)	0,360
AG+GG, n (%)	54 (48,6)	54 (49,1)	
ОШ [95% ДИ]	1,018 [0,601-1,725]		0,948
Аллели			
Аллель А, n (%)	159 (71,6)	153 (69,5)	
Аллель G, n (%)	63 (28,4)	67 (30,5)	
Итого, n (%)	222 (100,0)	220 (100,0)	
ОШ [95% ДИ]	1,105 [0,734-1,664]		0,632

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ДМИГ – дилатация миокарда ишемического генеза, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

сравнению с контрольной группой (70,5% против 80,4%, $p=0,007$).

Аллель G встречался статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой (29,5% против 19,6%, $p=0,007$).

При проведении сравнительного анализа частот генотипов и аллелей пациентов с ДКМП и ДМИГ

статистически значимых результатов не получено (табл. 4).

Обсуждение

ДКМП является патологией, которая сопряжена с высоким риском внезапной сердечной смерти, которая остается одной из ведущих причин смертности во

всем мире. Недавние исследования пролили свет на патофизиологические механизмы, лежащие в основе сердечной смерти, и несколько генетических вариантов в новых генах-кандидатах были идентифицированы как факторы риска [8-10].

В нашей работе проведен анализ по распределению частот генотипов и аллелей гена *SCN5A* у пациентов с ДКМП и ДМИГ. Нами установлено, что у пациентов с ДКМП отмечалось статистически значимое снижение частоты носительства аллеля А (ОШ=0,627; 95% ДИ 0,432-0,912; $p=0,015$) и генотипа АА (ОШ=0,610; 95% ДИ 0,385-0,969; $p=0,036$) по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с ДМИГ вероятность обнаружить носителей аллеля А (ОШ=0,568; 95% ДИ 0,392-0,822; $p=0,003$) и генотипа АА (ОШ=0,600; 95% ДИ 0,378-0,954; $p=0,030$) была также статистически значимо меньше, чем в группе контроля.

В группе пациентов с ДМИГ генотип GG ($p=0,004$) и аллель G ($p=0,030$) встречались статически значимо чаще по сравнению с контрольной группой. Отношение шансов обнаружить носителя генотипа GG в группе ДМИГ было в 4,097 раза выше (95% ДИ 1,585-10,590; $p=0,003$), чем в контрольной группе. То есть, носительство генотипа GG повышало вероятность развития ДМИГ в 4 раза по сравнению с носителями других генотипов.

В группе мужчин с ДМИГ генотип АА ($p=0,050$) встречался статистически значимо реже, чем в группе контроля. Генотип GG встречался статически значимо чаще у мужчин с ДМИГ по сравнению с контрольной группой ($p=0,008$). Аллель А полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* в этой группе выявлялся статически значимо реже по сравнению с контрольной группой ($p=0,007$). Аллель G встречался статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой ($p=0,007$).

Дизайн нашего исследования в целом сопоставим с работой, выполненной С. Mazzaccara и соавт. [11], но результаты отличаются. Нами выявлено 4-х кратное повышение риска ДМИГ при носительстве генотипа GG, тогда как в исследовании итальянских авторов этот генотип ассоциировался с повышенным в 7,39 раза риском развития семейной ДКМП, а ассоциации с ДМИГ авторами не выявлено [11]. Это еще раз свидетельствует о необходимости проведения исследований, реплицирующих результаты оценки ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с фенотипами, так как имеется целый ряд факторов, которые могут модифицировать получаемые результаты (критерии формирования групп, пол, возраст, расовая и этническая принадлежность и т.д.).

В подавляющем большинстве исследований изучались только генетические ассоциации со специфическими формами сердечной смерти (внезапной,

аритмогенной, ишемической и др.). Целью одного из исследований было найти генетический маркер, который может быть использован в качестве общего мощного предиктора риска внезапной сердечной смерти [8]. Исследовались пять однонуклеотидных полиморфизмов из пяти генов-кандидатов (β 2-адренергический рецептор, адапторный белок синтазы оксида азота 1, рианодиновый рецептор 2, α -субъединица натриевого канала типа V и рецептор II трансформирующего фактора роста β), которые ранее ассоциировались с определенными формами сердечной смерти. Анализ показал, что генотип CC полиморфизма rs11720524 в гене *SCN5A* встречается чаще в высокогетерогенной когорте сердечной смерти по сравнению с контрольной популяцией (ОШ 1,351, $p=0,019$). Детальный анализ подгрупп выявил, что этот эффект обусловлен ассоциацией данного варианта с сердечной смертью при хронической ИБС (ОШ=1,455, $p=0,012$). Ни один из других исследованных полиморфизмов не показал связи с сердечной смертью в этом контексте [9].

Анализируя литературные источники, мы отметили исследования, которые позволяют делать выводы о том, что нарушение работы в структуре гена *SCN5A* в разных вариантах может способствовать развитию ДКМП [6-12].

Замена аденина на гуанин в нуклеотидной последовательности гена *SCN5A* приводит к замене гистидина на аргинин (His558Arg) в 558 положении белка. В одном из исследований продемонстрирована связь между семейной ДКМП и полиморфизмом rs1805124 в гене *SCN5A*, что может выявить дополнительную генетическую предрасположенность к развитию такого многофакторного заболевания, как ДКМП [11].

Скрининг мутаций трех выбранных экзонов гена *SCN5A* в группе из 27 пациентов с ДКМП, 12 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и 16 человек контрольной группы выявил 10 миссенс-генетических вариантов. Три из них (T1247I, A1260D и G1262S), все в экзоне 21 гена *SCN5A*, были вариантами, потенциально повреждающими и вызывающими болезнь [12].

Расширение знаний о генетической основе ДКМП позволило выявить генетическую причину у существенной доли пациентов. Интерпретация результатов генетических исследований является сложной и требует междисциплинарной экспертизы, охватывающей молекулярную биологию, генетику и кардиологию. До настоящего времени большинство исследований стремились к упрощению, ограничивая сферу их применения сравнением пациентов с мутациями и без или с мутациями в различных генах, однако этот подход является неадекватным. Почти все гены имеют варианты, связанные с более высоким или более низким риском

заболевания, или не вызывающие заболевания. Эти данные необходимо интегрировать с имеющейся клинической информацией путем переоценки диагностических и прогностических критериев заболевания [13].

Заключение

С учетом полученных результатов можно сделать вывод, что полиморфный локус rs1805124 гена SCN5A ассоциирован как с ДКМП, так и с ДМИГ. Генотип AA и аллель А являются условно протективными факторами в отношении развития этих состояний у мужчин.

References / Литература

1. Moreau A, Gosselin-Badaroudine P, Mercier A, et al. A leaky voltage sensor domain of cardiac sodium channels causes arrhythmias associated with dilated cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2018;8(1):13804. DOI:10.1038/s41598-018-31772-0.
2. Nurmakhanova ZhM, Musaev AT, Bedelbaeva GG, et al. Modern treatment approaches of chronic heart failure in patients with dilated cardiomyopathy. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2016;10(3):388-92 (In Russ.) [Нурмаханова Ж.М., Мусаев А.Т., Бедельбаева Г.Г., и др. Современные подходы лечения хронической сердечной недостаточности у больных с дилатационной кардиомиопатией. *Международный Журнал Прикладных и Фундаментальных Исследований.* 2016;10(3):388-92].
3. Vaykhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Dilated cardiomyopathy: reconceptualization of the problem. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(4):35-47 (In Russ.) [Вайханская Т.Г., Сивецкая Л.Н., Курушко Т.В., и др. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;24(4):35-47]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-4-35-47.
4. Zaklyazminskaya EV, Bukaeva AA, Shestak AG, et al. Dilated cardiomyopathy: genetic causes and the strategy of DNA diagnostics. *Clin Experiment Surg Petrovsky J.* 2019;7(3):44-53 (In Russ.) [Заклязьминская Е.В., Букаева А.А., Шестак А.Г., и др. Дилатационная кардиомиопатия: разнообразие генетических причин и стратегия ДНК-диагностики. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал Имени Академика Б.В. Петровского.* 2019;7(3):44-53. DOI:10.24411/2308-1198-2019-13005.
5. Minniakhmetova KI, Khusainova RI, Nikolaeva IE, et al. Clinical and genetic aspects of cardiomyopathy. *Medical Genetics.* 2018;17(12):3-13 (In Russ.) [Миннихметова К.И., Хусайнова Р.И., Николаева И.Е., и др. Клинико-генетические аспекты кардиомиопатий. *Медицинская Генетика.* 2018;17(12):3-13]. DOI:10.25557/2073-7998.2018.12.3-13.
6. Zaklyazminskaya E, Dzemeshevich S. The role of mutations in the SCN5A gene in cardiomyopathies. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2016;1863(7 Pt B):1799-805. DOI:10.1016/j.bbamcr.2016.02.014.

About the Authors / Сведения об Авторах

Никулина Светлана Юрьевна [Svetlana Yu. Nikulina]
eLibrary SPIN 1789-3359, ORCID 0000-0002-6968-7627
Кузнецова Оксана Олеговна [Oksana O. Kuznetsova]
eLibrary SPIN 1933-8057, ORCID 0000-0003-2247-4242
Чернова Анна Александровна [Anna A. Chernova]
eLibrary SPIN 6094-7406, ORCID 0000-0003-2977-1792

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № НШ-2595.2020.7) и бюджетного проекта АААА-А17-117112850280-2.

Funding: The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (grant no. NSh-2595.2020.7) and budgetary project АААА-А17-117112850280-2.

7. Wilde AAM, Amin AS. Clinical Spectrum of SCN5A Mutations: Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(5):569-79. DOI:10.1016/j.jacep.2018.03.006.
8. Kolyubaeva SN. Genetic reasons of sudden cardiac death. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2017;36(2):15-22 (In Russ.) [Колубаева С.Н. Генетические основы внезапной сердечной смерти. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии.* 2017;36(2):15-22]. DOI:10.17816/brmma.12170.
9. 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.
10. Blagova OV, Alieva IN, Nedostup AV, et al. Primary (genetically determined) dilation cardiomyopathy in a patient with novel mutation of lamin gene: clinical and morphological management. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):76-82 (In Russ.) [Благова О.В., Алиева И.Н., Недоступ А.В., и др. Первичная (генетически детерминированная) дилатационная кардиомиопатия у пациента с новой мутацией в гене ламина: клинико-морфологическая диагностика и лечение. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2017;16(4):76-82]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-76-82.
11. Mazzaccara C, Limongelli G, Petretta M, et al. A common polymorphism in the SCN5A gene is associated with dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2018;19(7):344-50. DOI:10.2459/JCM.0000000000000670.
12. Priganc M, Zígová M, Boroňová I, et al. Analysis of SCN5A Gene Variants in East Slovak Patients with Cardiomyopathy. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(2):e22037. DOI:10.1002/jcla.22037.
13. Peters S, Kumar S, Elliott P, et al. Arrhythmic Genotypes in Familial Dilated Cardiomyopathy: Implications for Genetic Testing and Clinical Management. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):31-8. DOI:10.1016/j.hlc.2018.09.010.

Матюшин Геннадий Васильевич [Gennadiy V. Matyushin]
eLibrary SPIN 2398-1156, ORCID 0000-0002-0150-6092
Гуражева Анна Александровна [Anna A. Gurazheva]
eLibrary SPIN 2414-5401, ORCID 0000-0003-1547-624X
Максимов Владимир Николаевич [Vladimir N. Maksimov]
eLibrary SPIN 9953-7867, ORCID 0000-0002-7165-4496