

УДК 616.12-036.886:577.2

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-209-220>

Для цитирования: Иванова А.А., Максимов В.Н. Молекулярно-генетические аспекты внезапной сердечной смерти: обзор литературы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 209–220.

Молекулярно-генетические аспекты внезапной сердечной смерти: обзор литературы

Иванова А.А.¹, Максимов В.Н.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ), филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ ИЦиГ СО РАН)

Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)

Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

РЕЗЮМЕ

Внезапная сердечная смерть (ВСС) продолжает оставаться актуальной и значимой проблемой современного здравоохранения. Современные тенденции в медицине связаны с широким внедрением персонализированных, превентивных стратегий, нацеленных на коррекцию факторов риска патологии, выявление предрасположенности к ее развитию и проведение профилактики до развития клинических симптомов.

В настоящее время ведется огромное количество исследований молекулярно-генетической основы ВСС. Продолжают оставаться популярными исследования дизайна «случай – контроль» с применением рутинных методов молекулярно-генетических исследований, набирают обороты исследования с применением современных высокоэффективных методов (секвенирование следующего поколения (NGS), полногеномные ассоциативные исследования (GWAS)). Выявленные в таких исследованиях молекулярно-генетические маркеры ВСС могут быть эффективно использованы для диагностики предрасположенности к ВСС и профилактике ее развития у лиц с известной и неизвестной ранее кардиальной патологией.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, GWAS, NGS, однонуклеотидный полиморфизм.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Внезапная смерть, согласно критериям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology), представляет собой нетравматическую, неожиданную смерть, наступившую в течение 1 ч (24 ч при отсутствии свидетелей смерти) с момента возникновения симптомов у человека, состояние которого ранее оценивалось как стабильное. Термин «внезапная сердечная смерть»

используется, если врожденное или приобретенное, потенциально смертельное заболевание сердца было известно при жизни умершего, или на аутопсии обнаружено заболевание сердца или сосудов, которое, возможно, привело к летальному исходу, или в ходе проведения стандартной аутопсии не выявлено экстракардиальных причин развития внезапной смерти [1].

В США более 400 тыс. человек умирают внезапной сердечной смертью (ВСС) ежегодно [2]. В Европе на долю ВСС приходится 350–700 тыс. случаев в год [3]. Россия входит в список стран, лидирующих по смертности населения от сер-

✉ Иванова Анастасия Андреевна, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru.

дечно-сосудистых заболеваний [4]. В Российской Федерации частота ВСС отсутствует в официальных статистических источниках информации [5]. Однако в г. Брянске проведено исследование по оценке частоты и структуры ВСС трудоспособного населения Брянской области. В ходе анализа данных за 2012 г. выяснилось, что частота ВСС среди трудоспособного населения (25–64 года) Брянской области составляет 25,4 человека на 100 тыс. населения трудоспособного возраста. Мужчины (85%) среди умерших ВСС встречались чаще, чем женщины (15%). В 24% случаев ВСС наступала в стационарах, в 76% была внегоспитальной [6]. По данным зарубежных источников, средняя выживаемость лиц с ВСС составляет около 6,4% [7]. С возрастом смертность по причине ВСС увеличивается как в группе мужчин, так и в группе женщин, достигая пика после 40 лет. Женщин в структуре умерших ВСС в 2 раза меньше, чем мужчин [8, 9].

Во взрослой популяции кардиомиопатии, каналопатии и ишемическая болезнь сердца являются главными предрасполагающими к ВСС заболеваниями. По данным последних эпидемиологических исследований в европейских странах, ишемическая болезнь сердца диагностируется в 75%, кардиомиопатии – 10–15%, каналопатии – 1–2% от всех случаев ВСС [2]. В случае ВСС у молодых (в возрасте до 40 лет) наиболее распространенными причинами смерти становятся наследственные заболевания (кардиомиопатии и каналопатии) [10]. Посмертная судебно-медицинская экспертиза выявляет ранее существующую структурную аномалию сердца (положительная аутопсия) примерно в двух третях случаев внезапных смертей, для оставшейся одной трети случаев причина внезапной смерти остается необъясненной после проведения стандартного судебно-медицинского исследования (отрицательная аутопсия). В этом случае отрицательная аутопсия оставляет родственников умершего без объяснения причины смерти и с потенциальным риском для них самих умереть внезапно без клинических симптомов какого-либо сердечно-сосудистого заболевания [11].

Современные тенденции в медицине связаны с широким внедрением персонализированных, превентивных стратегий, нацеленных на коррекцию факторов риска патологии, выявление предрасположенности к ее развитию и проведение профилактики до развития клинических симптомов, что, несомненно, способствует снижению заболеваемости и смертности населения от конкретного заболевания [12]. В России разработаны Наци-

ональные рекомендации по определению риска и профилактике ВСС, в которых большую часть составляют именно рекомендации по коррекции факторов риска нозологии и профилактике развития ВСС, однако все они касаются лиц с уже известной сердечно-сосудистой патологией [5]. Несмотря на то что риск развития ВСС – наивысший у лиц, перенесших остановку сердца, инфаркт миокарда или имеющих сердечную недостаточность в анамнезе, до 80% внезапных сердечных смертей развиваются у пациентов с асимптомным течением какого-либо сердечно-сосудистого заболевания [9]. Поэтому активно изучаются молекулярно-генетические маркеры ВСС, которые при результативном поиске могут быть использованы при разработке стратегии диагностики предрасположенности и проведения профилактики ВСС у лиц как с известной, так и неизвестной сердечно-сосудистой патологией.

ИССЛЕДОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВСС

Для поиска молекулярно-генетических маркеров ВСС используются различные подходы. Наиболее распространенным остается проведение исследований дизайна «случай – контроль», в которых ассоциация с ВСС проверяется для однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) и мутаций генов, выявленных в предыдущих исследованиях как связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, лежащими в основе ВСС или ее факторами риска. Также в таких исследованиях проверяют причастность к ВСС молекулярно-генетических маркеров, которые уже показали свою связь с ВСС в зарубежных исследованиях. Проведение таких исследований продиктовано тем, что для каждой половой, возрастной, этнической группы существуют свои генетические особенности.

В связи с развитием молекулярной генетики и биоинформатики становятся все более распространенными исследования молекулярно-генетической основы заболеваний с помощью метода секвенирования следующего поколения *next-generation sequencing* (NGS), также популярными остаются и полногеномные ассоциативные исследования *Genome-Wide Association Study* (GWAS) [13–15]. Эти современные высокотехнологические молекулярно-генетические методы позволяют обнаружить ассоциированные с заболеванием ОНП и мутации генов, которые ранее были неизвестны, либо их связь с данной нозологией не была очевидна. Современные высокотехнологические способы молекулярно-генетического

анализа предоставляют новые возможности для более глубокого изучения генетической основы ВСС. Современные методы секвенирования отличаются от традиционного секвенирования по Сенгеру меньшей стоимостью, большей скоростью выполнения процедуры и доступностью для использования в рутинной медицинской практике в зарубежных странах [16]. Секвенирование следующего поколения включает в себя секвенирование всего генома (WGS), секвенирование всего экзона (WES) и секвенирование генов, собранных в мультигенные панели. Полногеномное секвенирование (WGS) позволяет выявить все изменения нуклеотидной последовательности кодирующих и некодирующих регионов ДНК. Полноэкзомное секвенирование (WES) позволяет идентифицировать изменения во всех кодирующих регионах ДНК. Если же необходимо проверить определенный геномный регион или ген, то целевое секвенирование следующего поколения является наиболее оптимальным [16]. Все еще остаются актуальными ассоциативные геномные исследования (GWAS), которые позволяют оценить вклад огромного количества ОНП в развитие патологии. Но исследований молекулярно-генетической основы ВСС помощью методов NGS или GWAS существует относительно немного.

Помимо одиночных исследований, существуют большие зарубежные проекты, в рамках которых ведутся исследования генетических аспектов ВСС. Наиболее известные из них – The Oregon Sudden Unexpected Death Study (Oregon SUDS, США), The Framingham Heart Study (США), FinGesture (Финляндия). В некоторых из таких проектов не останавливаются на изучении только ядерной ДНК. Так, в проспективном исследовании The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC, США), созданном в 1987–1989 гг. для исследования детерминант атеросклероза и его клинических исходов, а также факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, проведено исследование митохондриальной ДНК [17]. Известно, что митохондриальная дисфункция вовлечена в развитие широкого круга сердечно-сосудистых заболеваний, таких как кардиомиопатии, сердечная недостаточность, аритмии. В исследовании проведено проспективное изучение ассоциации между количеством копий митохондриальной ДНК как маркера митохондриальной дисфункции и риском ВСС. Количество копий митохондриальной ДНК было измерено у 11 093 участников проекта ARIC. По истечении 20,4 лет был обнаружен 361 случай ВСС в исследуемой когорте. Оказалось, что количество копий митохон-

дриальной ДНК статистически значимо связано с риском ВСС [18].

Исследования «случай – контроль» с применением рутинных молекулярно-генетических методов

Изучение молекулярно-генетических маркеров ВСС в исследованиях дизайна «случай – контроль» методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ее разновидностями (аллель-специфичная ПЦР, ПЦР в режиме реального времени и др.) ведутся достаточно давно. За это время на предмет ассоциации с ВСС изучено огромное количество полиморфизмов и мутаций генов. В последние годы интерес к исследованиям такого рода значительно уменьшился, однако в силу надежности, высокой информативности, невысокой стоимости эксперименты с использованием рутинных молекулярно-генетических методов продолжают.

Так, в Новой Зеландии в исследовании «случай – контроль» показано, что гомозиготные носители редкого аллеля rs12143842 гена *NOS1AP* имеют повышенный риск развития ВСС. В исследовании были включены 273 пациента с синдромом удлиненного интервала QT (LQTS 1, 2, 3), 31 из которых умерли от ВСС или были успешно реанимированы после остановки сердца. В данной клинической группе были протестированы 29 ОНП в отношении ассоциации с кардиоваскулярными событиями и только полиморфизм rs12143842 гена *NOS1AP* оказался ассоциированным с ВСС. Известно, что полиморфизм rs12143842 гена *NOS1AP* связан с удлинением интервала QT, что является одним из факторов риска ВСС [19]. Еще два полиморфизма гена *NOS1AP* rs3751284 и rs348624 выявлены как ассоциированные с внезапной необъясненной смертью. В группу внезапной смерти были включены лица, умершие внезапно вне лечебных учреждений во время обычной дневной деятельности (исключались случаи смерти во сне). Судебно-медицинское обследование не выявило причины летального исхода, а при жизни лица, включенные в группу, не имели фатальных заболеваний [20].

Ранее полиморфизм rs3751284 гена *NOS1AP* также был выявлен как маркер ВСС в исследовании в Китае [21]. В другом крупном проспективном исследовании в Китае выявлена ассоциация еще одного полиморфизма того же гена *NOS1AP* с ВСС (rs12567209). В исследование включены 1 428 человек с хронической сердечной недостаточностью и 480 человек в качестве контрольной группы. Все участники исследования были

прогенотипированы по 6 ОНП гена *NOS1AP*. Через 52 мес 462 человека умерли, в 169 случаях – ВСС. А аллель полиморфизма rs12567209 гена *NOS1AP* показал связь с повышенным риском ВСС. Кроме того, этот же аллель полиморфизма оказался ассоциированным с удлинением интервала QT на 4,04 мс в общей популяции [22].

С использованием выборки (340 человек) лиц, умерших внезапной неожиданной смертью (Sudden Unexpected Death), из крупного исследования Oregon-SUDS и контрольной группы (342 человека) проведено молекулярно-генетическое исследование, цель которого – изучение ассоциации ВСС с ОНП, которые связаны с эпилепсией и шизофренией. В исследование включено 17 молекулярно-генетических маркеров шизофрении и эпилепсии. Выявлено, что минорный аллель rs10503929 гена *NRG1* ассоциирован с ВСС. Для подтверждения полученной ассоциации дополнительно проведено генотипирование полиморфизма в группе 1 853 человек из исследования Harvard Cohort SCD Study. Полученные результаты также подтвердили выявленную ассоциацию rs10503929 гена *NRG1* с ВСС [23].

На базе того же проекта Oregon-SUDS в другом исследовании «случай – контроль» выявлен еще один ОНП, ассоциированный с ВСС. В первой части исследования были изучены полиморфизмы трех генов *GNB3*, *GNAQ*, *GNAS* в отношении ассоциации с желудочковой тахикардией. Во второй части ОНП, показавшие связь с аритмией, были проверены в отношении ассоциации с ВСС в группе 1 335 участников проекта Oregon-SUDS. Полиморфизм rs7121 гена *GNAS* показал свою ассоциацию с ВСС [24].

В Китае выявлена ассоциация rs13184658, rs338625, rs10076582 гена *KCNN2* с ВСС. В исследовании включены 327 жителей Китая, 72 человека с клинически значимой желудочковой тахикардией и историей успешно реанимированной ВСС в анамнезе или необъяснимых обмороков, 98 человек с историей предсердной фибрилляции и 144 условно здоровых человека в контрольной группе. Генотипирование проведено по 12 «горячим» ОНП гена *KCNN2*. Показана связь А аллеля rs13184658 и С аллеля rs10076582 гена с ВСС. Оба полиморфизма и полиморфизм rs338625 показали связь с ВСС при использовании доминантной модели [25].

Также в Китае в исследовании, целью которого было изучить ассоциации полиморфизмов генов, имеющих отношение к кальциевым каналам с ВСС и не внезапной сердечной смертью, показано, что носители генотипа СС rs3814843 гена *CALM1* и носители аллеля G rs361508 гена

TRDN имеют более высокий риск ВСС [26].

В небольшом исследовании «случай – контроль» в Китае найдена ассоциация полиморфизма rs10692285 гена *RYR2* с риском внезапной смерти, произошедшей по неизвестной причине (sudden unexplained death) [27].

Полиморфизм rs11720524 гена *SCN5A* показал ассоциацию с ВСС в исследовании «случай – контроль» в Венгрии. Носители генотипа СС данного полиморфизма достоверно чаще встречаются в группе ВСС по сравнению с контрольной группой. При анализе подгрупп в данном исследовании выявлено, что ассоциация полиморфизма с ВСС более выражена в группе больных ишемической болезнью сердца [28].

ОНП rs7521023 гена *CASQ2* ассоциирован с внезапной остановкой сердца на фоне ишемической болезни сердца вследствие желудочковых аритмий в исследовании «случай – контроль» [29].

Таким образом, исследования ВСС «случай – контроль» продолжают повсеместно. В них удается выявить связь с ВСС отдельных молекулярно-генетических маркеров на небольших выборках определенной этнической, половой, возрастной принадлежности, что не предоставляет пока возможности использования выявленных маркеров в клинической практике и требует проведения дополнительных подтверждающих исследований на других популяционных группах.

Полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Association Study, GWAS)

Геномные ассоциативные исследования в последние годы позволили идентифицировать множество полиморфизмов, связанных с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний. Существуют ассоциативные исследования, направленные на поиск полиморфизмов, связанных с повышенным риском ВСС. В одном из исследований была проверена генетическая шкала риска ИБС на причастность к развитию ВСС. В ассоциативное исследование было включено 306 случаев ВСС по причине ИБС. Полученные результаты были воспроизведены в проспективном исследовании 2 321 пациента, из которых 48 умерли от ВСС. По результатам исследования было выявлено, что ряд ОНП генетической шкалы риска ИБС статистически значимо связан с риском развития ВСС на фоне ИБС (табл. 1). ОНП для шкалы риска были взяты из ассоциативного исследования, проведенного CARDIoGRAMplusC4D Consortium [30].

Однонуклеотидные полиморфизмы генетической шкалы риска ИБС, ассоциированные с развитием ВСС					
Single nucleotide polymorphisms of CHD and risk associated with the development of SCD					
Полиморфизм Polymorphism	Ближайший локус The nearest locus	Аллель риска Risk allele	Частота Occurrence	Отношение шансов (95% ДИ) Odd ration (95% CI)	<i>p</i>
rs16986953	<i>AK097927</i>	A	0,066	1,91 (1,30–2,80)	0,0009
rs1333049	<i>CDKN2BAS</i>	C	0,438	1,42 (1,15–1,76)	0,0010
rs11619057	<i>COL4A2</i>	T	0,158	1,53 (1,15–2,02)	0,0032
rs1429141	<i>EDNRA</i>	T	0,810	1,45 (1,09–1,92)	0,0095
rs2070783	<i>PECAM1</i>	G	0,542	1,37 (1,10–1,68)	0,0051
rs10947789	<i>KCNK5</i>	T	0,719	1,36 (1,07–1,72)	0,0114
rs974819	<i>PDGFD</i>	T	0,214	1,37 (1,07–1,77)	0,0144
rs1247351	<i>PLG/MAP3K4</i>	C	0,273	1,32 (1,05–1,67)	0,0172
rs17062853	<i>BC041459</i>	T	0,772	0,75 (0,58–0,96)	0,0211
rs12801636	<i>PCNXL3</i>	G	0,813	1,37 (1,04–1,81)	0,0261
rs4149033	<i>SLCO1B1</i>	G	0,688	1,30 (1,03–1,64)	0,0272
rs9472428	<i>PHACTR1/RPEL</i>	A	0,422	1,27 (1,03–1,57)	0,0278
rs11206510	<i>PCSK9</i>	T	0,840	0,73 (0,55–0,97)	0,0279

В другом исследовании GWAS с использованием группы из 948 лиц с ишемической болезнью сердца, умерших от ВСС (Oregon-SUDS), и группы контроля из 3 050 лиц с ишемической болезнью сердца (Wellcome Trust Case-Control Consortium (WTCCC)) показана ассоциация аллеля G rs6730157 гена *RAB3GAP1* и аллеля C rs2077316 гена *ZNF365* с ВСС [23].

В ходе проведения российского полногеномного ассоциативного исследования получен список однонуклеотидных полиморфизмов, делеций, дупликаций генов, которые с высокой вероятностью могут быть молекулярно-генетическими маркерами ВСС. Полногеномный анализ был проведен по принципу «случай – контроль» на платформе Illumina Omni1S, имеющей 1,2 млн маркеров на планшете, в исследование была включена выборка мужчин, умерших от ВСС, в количестве 200 человек [31]. Выявленные таким способом однонуклеотидные полиморфизмы генов требуют обязательной проверки в исследовании дизайна «случай–контроль» с применением рутинных молекулярно-генетических методик для подтверждения их ассоциации с ВСС, поскольку существует вероятность выявления в ходе полногеномных ассоциативных исследований ложноположительных молекулярно-генетических маркеров. Таким образом, была проведена серия подтверждающих исследований «случай – контроль», в которых показано, что полиморфизмы rs12170546 гена *PARVB*, rs16994849 гена *PLCB1*, rs35089892 гена *SAMK2B*, выявленные в данном полногеномном ассоциативном проекте, ассоциированы с ВСС [32, 33].

Исследования с помощью методов секвенирования следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS)

Исследования с помощью методов секвенирования следующего поколения становятся все более популярными, в том числе появляется множество исследований ВСС методами NGS. Так, например, целью одного из недавних исследований было определить частоты встречаемости молекулярно-генетических маркеров ВСС в группе лиц, умерших внезапной смертью по неизвестной причине, и сравнить полученные частоты с частотой встречаемости этих маркеров в группе лиц с наследственными каналопатиями. В исследование было включено 15 случаев внезапной смерти по неизвестной причине. Было изучено 34 гена, наиболее вероятно ассоциированных с развитием ВСС, с использованием метода NGS на платформе Illumina. В результате в трех из 15 случаев внезапной смерти были обнаружены молекулярно-генетические маркеры ВСС (20%). У мужчины, умершего во сне, были выявлены полиморфизм 640A>G гена *RYR2*. В случае двух летальных исходов без свидетелей смерти выявлены полиморфизмы 770C>G гена *SNTA1* и 12430C>A гена *RYR2* [13]. Таким образом, в данном исследовании удалось выявить изменения в структуре ДНК, которые связаны с развитием наследственных каналопатий, и определить причину внезапной смерти.

В ходе исследования причины внезапной смерти на первом году жизни методом NGS, в которое было включено 104 гена, ассоциированных с развитием ВСС, выявлено семь молекулярно-

генетических маркеров, связанных с развитием нозологии. Шесть из семи полиморфизмов были описаны ранее и один выявлен вновь (p.S341R гена *EN1*). Два полиморфизма относятся к патогенным – с ранее описанной значимой ассоциацией с сердечно-сосудистыми заболеваниями (p.R83H гена *KCNE3*, p.S140F гена *PKP2*), три – к условно патогенным (p.H636R гена *VCL*, p.S11996T гена *TTN*, p.T21743A гена *TTN*) и один – к нейтральным (p.I1643L гена *AKAP9*). Кроме того, было проведено и молекулярно-генетическое исследование для ближайших кровных родственников умерших детей, что позволило выявить тех из них, кто находится в группе риска по развитию сердечно-сосудистой патологии и ВСС [34].

Еще одна попытка выявить причинные мутации ВСС методом NGS была проведена в клинике Майо, США. В исследование было включено 14 случаев внезапной смерти по неизвестной причине и 117 генов, ассоциированных с ВСС. Для каждого случая было выявлено ($12\ 758 \pm 2016$) несинонимичных замен. Восемь ультраредких вариантов (D4301N гена *TTN*, I22160T гена *TTN*, 9928_9929insE гена *TTN*, T171M гена *CACNA1C*, A1744S гена *MYH7*, A189T гена *JPH2*, S434Y гена *VCL*, H4552R гена *RYR2*) отсутствуют в доступных экзомных базах данных. Две мутации выявлены как условно патогенные (T171M-*CACNA1C*, I22160T-*TTN*) [14].

С помощью технологий NGS на секвенаторе Ion Torrent Personal Genome Machine (Ion PGM) было исследовано 23 гена, связанных с наследственными каналопатиями, с целью определения возможной причины смерти в когорте лиц, умерших внезапно. В исследование были включены 16 человек в возрасте до 35 лет. Во всех случаях причина смерти не была определена после проведения адекватного судебно-медицинского исследования. После объединения молекулярно-генетических и клинических данных идентифицировано четыре вероятно патогенных варианта (включая два неописанных ранее) в трех случаях (18,75%) исследованной когорты в генах *KCNH2*, *ANK2*, *SCN5A* и *RYR2*. В одном случае, когда смерть произошла во время психиатрической госпитализации после введения препарата, удлиняющего интервал QT, выявлено два «вероятно патогенных» варианта в генах, связанных с синдромом удлиненного интервала QT (*ANK2* и *SCN5A*) [35].

При внезапной, неожиданной, нетравматической смерти у молодых структурные аномалии сердца часто выявляются при вскрытии.

Однако результаты могут быть неспецифичными, а причина смерти оставаться неясной. Значительная доля этих случаев, вероятно, вызвана наследственными сердечными заболеваниями. При скринировании по 100 генам, связанным с каналопатиями и кардиомиопатиями, 72 человек (в возрасте до 50 лет) с вероятным посмертным диагнозом ВСС, имеющих недифференцированные в определенную нозологию аномалии сердца, с использованием метода NGS (Illumina MiSeq) у 15 были выявлены вероятно патогенные молекулярно-генетические варианты. У 2 человек из них таких вариантов было больше, чем 1. Данное исследование еще раз показало важность проведения молекулярной аутопсии с целью верификации причины внезапной смерти, что особенно важно для медико-генетического консультирования родственников умершего [13].

Целью другого исследования стала оценка важности использования NGS в посмертной диагностике внезапной необъясненной смерти. В исследование было включено 25 случаев внезапной смерти, произошедшей по неизвестной причине (21 мужчина, 4 женщины, возраст 19–50 лет). Методом NGS было изучено 70 генов, в результате в 14 случаях было обнаружено 5 известных и 15 потенциально патогенных вариантов. В целом шесть вариантов, связанных с каналопатиями, идентифицировано в пяти случаях, в 11 случаях обнаружены варианты, ассоциированные с кардиомиопатиями или кардиальными транскрипционными факторами. Исследование показало, что комбинация генного анализа с использованием NGS и некоторых прогностических методов для выявления вариантов и тщательной патологической оценки может обеспечить надежную диагностику наследственной болезни сердца для потенциальных случаев ВСС [36].

Существуют исследования, проведенные методом NGS и посвященные поиску мутаций, вызвавших смертельный исход в отдельных семьях с анамнезом ВСС и ССЗ. Так, в случае внезапно умершего в своей кровати подростка методом полноэкзомного секвенирования была идентифицирована миссенс-мутация rs3218713 (R249Q) гена *MYH7*. По результатам проведенной аутопсии смерть была признана внезапной, произошедшей по неизвестной причине. При макроскопическом и гистологическом исследовании сердца было выявлено увеличение размеров сердца, но соотношение толщины межжелудочковой перегородки к толщине стенки левого желудочка находилось в пределах нормы. Гистологически были выявлены

гипертрофия кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз. Полученные данные не позволяли поставить диагноз гипертрофической кардиомиопатии или любого другого заболевания сердца. После выявления причинной мутации на молекулярно-генетическую диагностику были приглашены ближайшие родственники умершего, у некоторых из них также удалось выявить данную мутацию. Причина смерти подростка была изменена на R249Q-МУН7-ассоциированную кардиомиопатию [15].

В случае 48-летнего мужчины с синкопальными состояниями в покое и его родственников была выявлена мутация Y1495X в гене *SCN5A*, которая связана с синтезом укороченного белка *SCN5A*, что может привести к изменению тока натрия и развитию аритмий. Первое синкопальное состояние у пробанда было зафиксировано в возрасте 7 лет. Из анамнеза стало известно, что мать пробанда умерла во сне в возрасте 35 лет, дядя по материнской линии также умер во сне в возрасте 37 лет. Причин развития смертельного исхода выявить не удалось. Идентифицированная мутация Y1495X в гене *SCN5A* может быть возможной причиной синдрома, включающего в себя врожденные пороки сердца (у пробанда – тетрада Фалло), нарушения сердечной проводимости и внезапную сердечную смерть [37].

При проведении аутопсии в случае молодой 28-летней женщины, найденной мертвой в горячей ванне, не было найдено каких-либо экстракардиальных причин внезапного летального исхода, обнаружены только признаки утопления, отек легких. При исследовании сердца не обнаружено каких-либо очевидных патологических изменений. Токсикологическое исследование выявило незначительную концентрацию этанола в крови (1,1 мг/мл). По результатам NGS-исследования, в которое было включено 73 гена, связанных с каналопатиями и кардиомиопатиями, обнаружено три редких потенциально патогенных варианта (p.Gly289Ser гена *SCN5A*, p.Ser502Leu гена *CACNB2*, p.Lys1573Glu гена *MYH11*) [38].

В одной из семей Китая была обнаружена новая мутация гена *R189X* гена *GPDIL*. В исследование методом полноэкзомного секвенирования были включены 9 членов семьи с синкопе, желудочковой тахикардией и другими сердечно-сосудистыми фенотипами. Пробанд – 20-летний мужчина с желудочковой тахикардией, дилатационной кардиомиопатией и синкопе. Мать и дядя пробанда также страдали синкопе, мать и дед пробанда

умерли во сне по неизвестной причине. В ходе полноэкзомного секвенирования у пробанда было обнаружено 54 727 вариантов.

После проведения фильтрации было идентифицировано 10 вариантов в девяти генах. Для каждого варианта проверили значимость с использованием прогностических инструментов MutationTaster, PolyPhen-2 и SIFT. Затем методом секвенирования по Сенгеру все 10 вариантов были просканированы у членов семьи с сердечно-сосудистым фенотипом. И только мутация c.565C>T/p.Arg189* гена *GPDIL* была обнаружена у родственников пробанда. Эта мутация также не найдена в группе контроля, базах данных dbSNP и Exome Variant Server. Затем была проведена функциональная оценка выявленной мутации: на культуре клеток с использованием плазмидного вектора мутантного и дикого типа по выявленной мутации методом Вестерн-блот оценена экспрессия гена. Мутация R189X гена *GPDIL* ассоциирована с прекращением экспрессии гена. Таким образом, пробанду и пораженным членам семьи может быть поставлен определенный диагноз синдрома Бругада (нарушение проводимости, синкопе, ВСС в возрасте до 5 лет) [39].

Таким образом, огромное количество полиморфизмов и мутаций генов найдены как имеющих отношения к ВСС. Однако независимый вклад отдельных молекулярно-генетических маркеров в феномен ВСС невелик. Существуют попытки оценить общий вклад нескольких полиморфизмов генов в развитие ВСС, однако пока больших успехов в этом направлении достичь не удалось. Для изучения общего эффекта генетических вариантов, выявленных ранее как ассоциированных с ВСС, 966 случаев ВСС из проекта Oregon-SUDS и 1 926 контрольных случаев с ИБС из WTCCC были включены в исследовательский проект. Была сгенерирована шкала генетического риска из ранее ассоциированных вариантов с ВСС или изменениями электрокардиограммы. В исследование было включено 55 молекулярно-генетических маркеров ВСС-связанных фенотипов, идентифицированных в GWAS, и 14 маркеров ВСС. По результатам исследования высокий общий риск ВСС был обнаружен для 14 однонуклеотидных полиморфизмов (табл. 2). Два из 14 полиморфизмов показали высокий индивидуальный риск ВСС (rs3010396 гена *CASQ2*, rs6730157 гена *RAB3*). После учета этих двух полиморфизмов повышенный кумулятивный риск всей шкалы потерял свою статистическую значимость [40].

Т а б л и ц а 2
T a b l e 2

Однонуклеотидные полиморфизмы, показавшие повышенный кумулятивный риск ВСС Single nucleotide polymorphisms showing increased cumulative risk of SCD	
Однонуклеотидный полиморфизм Single nucleotide polymorphism	Ближайший ген The nearest gen
rs1042714	<i>ADRB2</i>
rs12567209	<i>NOS1AP</i>
rs16847548	<i>NOS1AP</i>
rs2283222	<i>KCNQ1</i>
rs11720524	<i>SCN5A</i>
rs3010396	<i>CASQ2</i>
rs9862154	<i>GPD1L</i>
rs10918859	<i>NOS1AP</i>
rs6730157	<i>RAB3GAP1</i>
rs10503929	<i>NRG1</i>
rs41312391	<i>SCN5A</i>
rs2200733	<i>PITX2</i>
rs4665058	<i>BAZ2B</i>
rs2824292	<i>CXADR</i>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВСС является актуальной и значимой проблемой современной медицины. В настоящее время ведется огромное количество исследований молекулярно-генетической основы данной нозологии. 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. В зарубежных странах NGS-технологии обеспечивают беспрецедентную возможность для скрининга генетических вариантов генов за короткий промежуток времени с низкой стоимостью, предоставляя возможность найти причинную мутацию развития того или иного заболевания.

Множество исследований наглядно иллюстрируют, что NGS методы могут быть эффективным подходом, интегрированным в посмертное судебно-медицинское исследование. Учитывая огромное количество информации, генерируемой NGS, строгая стратегия фильтрации вариантов в сочетании с многодисциплинарным сотрудничеством имеет решающее значение для определения потенциальной патогенной роли идентифицированных вариантов в причине смерти [35, 41]. За рубежом полученные данные активно используются для медико-генетического консультирования, проведения профилакти-

ческих мероприятий еще до развития клинических симптомов заболевания, лечебных действий на ранних этапах течения болезни. Кроме того, нельзя не отметить и научную ценность данных, полученных в ходе исследований методами NGS. В результате проведения NGS исследований становится возможным выявление новых молекулярно-генетических маркеров того или иного заболевания, которые не были до этого известны или связь которых ранее с изучаемой нозологией даже не подозревалась.

Однако NGS – это не совершенный инструмент для молекулярно-генетического исследования, но развивающийся метод, позволяющий выявить новые мутации (полиморфизмы), которые могут иметь отношение к тому или иному заболеванию. Существующие трудности при проведении исследований методом NGS сопряжены с огромным числом редких вариантов с неизвестной клинической значимостью, связь которых с заболеванием требует последующей проверки в рутинной практике. И часто связь таких редких вариантов с исследуемой нозологией не находит подтверждения при проведении крупных исследований. В России же исследования методами NGS только набирают обороты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (СП-625.2018.4).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvel T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J. 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. DOI: 10.1714/2174.23496.
2. Mizusawa Y. Recent advances in genetic testing and counseling for inherited arrhythmias. *J. Arrhythm.* 2016; 32 (5): 389–397.
3. Zhang S. Sudden cardiac death in China: current status and future perspectives. *Europace.* 2015; 17 Suppl. 2: ii14–18. DOI: 10.1093/europace/euv143.

4. Buxton A.E., Waks J.W., Shen C., Chen P.S. Risk stratification for sudden cardiac death in North America – current perspectives. *J. Electrocardiol.* 2016; 49 (6): 817–823. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2016.07.018.
5. 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. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-4-5-15>. [Shljahto E.V., Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N., Ardashev A.V. Recommendations for risk assessment and prevention of sudden cardiac death. *Arhiv vnutrennej mediciny – Archive of internal medicine.* 2013; (4): 5–15 (in Russ.)].
6. Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В., Юсова И.А., Струкова В.В. Частота и структура внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016; 12 (1): 45–50. [Linchak R.M., Nedbajkin A.M., Semencova E.V., Jusova I.A., Strukova V.V. Frequency and structure of sudden cardiac mortality of the working population of the Bryansk region. Data of the register GERMIN (register of sudden cardiac mortality of the working population of the Bryansk region). *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii – Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2016; 12 (1): 45–50. (in Russ.)].
7. Garg A. Primary prevention of sudden cardiac death – Challenge the guidelines. *Indian Heart J.* 2015; 67 (3): 203–206. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.04.016.
8. Winkel B.G., 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.
9. Faragli A., Underwood K., Priori S.G., Mazzanti A. Is There a Role for Genetics in the Prevention of Sudden Cardiac Death? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2016; 27 (9): 1124–1132. DOI: 10.1111/jce.13028.
10. Priori S.G. Genetic testing to predict sudden cardiac death: current perspectives and future goals. *Indian Heart J.* 2014; 66 Suppl. 1: 58–60. DOI: 10.1016/j.ihj.2013.11.004.
11. 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.
12. Kunutsor S.K., Kurl S., Zaccardi F., Laukkanen J.A. Baseline and long-term fibrinogen levels and risk of sudden cardiac death: A new prospective study and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016; 245: 171–180. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.020.
13. Hertz C.L., Christiansen S.L., Ferrero-Miliani L., Dahl M., Weeke P.E., Ottesen G.L., Frank-Hansen R., Bundgaard H., Morling N. Next-generation sequencing of 100 candidate genes in young victims of suspected sudden cardiac death with structural abnormalities of the heart. *Int. J. Legal Med.* 2016; 130 (1): 91–102. DOI: 10.1007/s00414-015-1261-8.
14. 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.
15. Loporcaro C.G., Tester D.J., Maleszewski J.J., Kruiselsbrink T., Ackerman M.J. 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): 1083–1089. DOI: 10.5858/arpa.2013-0479-SA.
16. Morini E., Sangiuolo F., Caporossi D., Novelli G., Amati F. Application of Next Generation Sequencing for personalized medicine for sudden cardiac death. *Front. Genet.* 2015; 6: 55. DOI: 10.3389/fgene.2015.00055.
17. Koene R.J., Norby F.L., Maheshwari A., Rooney M.R., Soliman E.Z., Alonso A., Chen L.Y. Predictors of sudden cardiac death in atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *PLoS One.* 2017; 12 (11): e0187659. DOI: 10.1371/journal.pone.0187659.
18. Zhang Y., Guallar E., Ashar F.N., Longchamps R.J., Castellani C.A., Lane J., Grove M.L., Coresh J., Sotoodehnia N., Ilkhanoff L., Boerwinkle E., Pankratz N., Arking D.E. Association between mitochondrial DNA copy number and sudden cardiac death: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Eur. Heart J.* 2017; 38 (46): 3443–3448. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx354.
19. Earle N., Yeo Han D., Pilbrow A., Crawford J., Smith W., Shelling A.N., Cameron V., Love D.R., Skinner J.R. Single nucleotide polymorphisms in arrhythmia genes modify the risk of cardiac events and sudden death in long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2014; 11 (1): 76–82. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.10.005.
20. Huang J., Wang X., Hao B., Chen Y., Liu H., Quan L., Tang D., Sheng L., Li M., Huang E., Liu C., Luo B. Genetic variants in KCNE1, KCNQ1, and NOS1AP in sudden unexplained death during daily activities in Chinese Han population. *J. Forensic. Sci.* 2015; 60 (2): 351–356. DOI: 10.1111/1556-4029.12687.
21. Huang J.L., Hao B., Wang X.G., Liu H., Li M., Quan L., Sheng L.H., Liu C., Luo B. Correlation of NOS1AP gene polymorphisms with sudden unexpected death in Chinese Han population. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2014; 30 (1): 27–30, 35.
22. Liu X., Pei J., Hou C., Liu N., Chu J., Pu J., Zhang S. A common NOS1AP genetic polymorphism, rs12567209 G>A, is associated with sudden cardiac death in patients with chronic heart failure in the Chinese Han population. *J. Card. Fail.* 2014; 20 (4): 244–251. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.01.006.
23. Huertas-Vazquez A., Nelson C.P., Guo X., Reinier K., Uy-Evanado A., Teodorescu C., Ayala J., Jerger K.,

- Chugh H., Braund P.S., Deloukas P., Hall A.S., Balmforth A.J., Jones M., Taylor K.D., Pulit S.L., Newton-Cheh C., Gunson K., Jui J., Rotter J.L., Albert C.M., Samani N.J., Chugh S.S. 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.
24. Wieneke H., Svendsen J.H., Lande J., Spencker S., Martinez J.G., Strohmmer B., Toivonen L., Le Marec H., Garcia-Fernandez F.J., Corrado D., Huertas-Vazquez A., Uy-Evanado A., Rusinaru C., Reinier K., Foldesi C., Hulak W., Chugh S.S., Siffert W. 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). pii: e003905.
25. Yu C.C., Chia-Ti T., Chen P.L., Wu C.K., Chiu F.C., Chiang F.T., Chen P.S., Chen C.L., Lin L.Y., Juang J.M., Ho L.T., Lai L.P., Yang W.S., Lin J.L. KCNN2 polymorphisms and cardiac tachyarrhythmias. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (29): e4312. DOI: 10.1097/MD.00000000000004312.
26. Liu Z., Liu X., Yu H., Pei J., Zhang Y., Gong J., Pu J. Common Variants in TRDN and CALM1 Are Associated with Risk of Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients in Chinese Han Population. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0132459. DOI: 10.1371/journal.pone.0132459.
27. Wang S., Zhang Z., Yang Y., Wang C., Tao R., Hu S., Yin Z., Zhang Q., Li L., He Y., Zhu S., Li C., Zhang S., Zhang J., Sheng L., Wu F., Luo B., Gao Y. An insertion/deletion polymorphism within 3'UTR of RYR2 modulates sudden unexplained death risk in Chinese populations. *Forensic Sci. Int.* 2017; 270: 165–172. DOI: 10.1016/j.forsciint.2016.12.005.
28. Marcsa B., Dénes R., Vörös K., Rácz G., Sasvári-Székelely M., Rynai Z., Törö K., Keszler G. 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.
29. Refaat M.M., Aouizerat B.E., Pullinger C.R., Malloy M., Kane J., Tseng Z.H. Association of CASQ2 polymorphisms with sudden cardiac arrest and heart failure in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2014; 11 (4): 646–652. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.01.015.
30. Hernessniemi J.A., Lyytikäinen L.P., Oksala N., Seppälä I., Kleber M.E., Mononen N., März W., Mikkelsen J., Pessi T., Louhelainen A.M., Martiskainen M., Nikus K., Klopp N., Waldenberger M., Illig T., Kähönen M., Laaksonen R., Karhunen P.J., Lehtimäki T. Predicting sudden cardiac death using common genetic risk variants for coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (26): 1669–1675. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv106.
31. Бабенко В.Н., Максимов В.Н., Кулакова Е.В., Сафронова Н.С., Воевода М.И., Рогов Е.И. Полногеномный анализ пулированных выборок ДНК когорты человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014; 18 (4–2): 847–855. [Babenko V.N., Maksimov V.N., Kulakova E.V., Safronova N.S., Voevoda M.I., Rogayev E.I. Full-genomic analysis of the pooled samples of human cohort DNA. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii – Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2014; 18 (4–2): 847–855. (in Russ.)].
32. Иванова А.А., Максимов В.Н., Малютина С.К., Новоселов В.П., Савченко С.В., Воевода М.И. Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs62116755 гена *GACAT3*, rs12170546 гена *PARVB*, rs16994849 гена *PLCB1*, rs78143315 гена *PDCD6IP* с внезапной сердечной смертью. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 22 (10): 23–28. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-23-28. [Ivanova A.A., Maksimov V.N., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Savchenko S.V., Voevoda M.I. Association of the mononucleotide polymorphisms rs62116755 of gene *GACAT3*, rs12170546 of gene *PARVB*, rs16994849 of gene *PLCB1*, rs78143315 of gene *PDCD6IP* with sudden cardiac death. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal – Russian Cardiology Journal*. 2017; 22 (10): 23–28. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-23-28. (in Russ.)].
33. Иванова А.А., Максимов В.Н., Малютина С.К., Новоселов В.П., Савченко С.В., Воевода М.И. Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью новых молекулярно-генетических маркеров, выявленных в собственном полногеномном ассоциативном исследовании. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 2: 29–35. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-29-34. [Ivanova A.A., Maksimov V.N., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Savchenko S.V., Voevoda M.I. The study of association with sudden cardiac death of new molecular genetic markers detected in own full genome associative research. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie – Siberian Medical Review*. 2017; 2: 29–35. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-29-34. (in Russ.)].
34. Campuzano O., Sanchez-Molero O., Allegue C., Coll M., Mademont-Soler I., Selga E., Ferrer-Costa C., Mates J., Iglesias A., Sarquella-Brugada G., Cesar S., Brugada J., Castella J., Medallo J., Brugada R. Post-mortem genetic analysis in juvenile cases of sudden cardiac death. *Forensic Sci. Int.* 2014; 245: 30–37. DOI: 10.1016/j.forsciint.2014.10.004.
35. Farrugia A., Keyser C., Hollard C., Raul J.S., Muller J., Ludes B. Targeted next generation sequencing application in cardiac channelopathies: Analysis of a cohort of autopsy-negative sudden unexplained deaths. *Forensic Sci. Int.* 2015; 254: 5–11. DOI: 10.1016/j.forsciint.2015.06.023.
36. Hata Y., Kinoshita K., Mizumaki K., Yamaguchi Y., Hirono K., Ichida F., Takasaki A., Mori H., Nishida N. Postmortem genetic analysis of sudden unexplained death syndrome under 50 years of age: A next-generation sequencing study. *Heart Rhythm*. 2016; 13 (7): 1544–1551. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.03.038.

37. Tan Z.P., Xie L., Deng Y., Chen J.L., Zhang W.Z., Wang J., Yang J.F., Yang Y.F. Whole-exome sequencing identifies Y1495X of SCN5A to be associated with familial conduction disease and sudden death. *Sci. Rep.* 2014; 4: 5616. DOI: 10.1038/srep05616.
38. 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.
39. Huang H., Chen Y.Q., Fan L.L., Guo S., Li J.J., Jin J.Y., Xiang R. Whole-exome sequencing identifies a novel mutation of GPD1L (R189X) associated with familial conduction disease and sudden death. *J. Cell Mol. Med.* 2018; 22 (2): 1350–1354. DOI: 10.1111/jcmm.13409.
40. Huertas-Vazquez A., Nelson C.P., Sinsheimer J.S., Reiner K., Uy-Evanado A., Teodorescu C., Ayala J., Hall A.S., Gunson K., Jui J., Samani N.J., Chugh S.S. Cumulative effects of common genetic variants on risk of sudden cardiac death. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2015; 7: 88–91.
41. Jiménez-Jáimez J., Alcalde Martínez V., Jiménez Fernández M., Bermúdez Jiménez F., Rodríguez Vázquez Del Rey M.D.M., Perin F., Oyonarte Ramírez J.M., Lypez Fernández S., de la Torre I., García Orta R., González Molina M., Cabrerizo E.M., Blvarez Abril B., Blvarez M., Macías Ruiz R., Correa C., Tercedor L. Clinical and Genetic Diagnosis of Nonischemic Sudden Cardiac Death. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2017; 70 (10): 808–816. DOI: 10.1016/j.rec.2017.04.024.

Поступила в редакцию 02.03.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Иванова Анастасия Андреевна, канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ, филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

Максимов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ, филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; профессор кафедры медицинской генетики и биологии медико-профилактического факультета, НГМУ, г. Новосибирск.

✉ **Иванова Анастасия Андреевна**, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru.

УДК 616.12-036.886:577.2

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-209-220>

For citation: Ivanova A.A., Maksimov V.N. Molecular genetic aspects of sudden cardiac death: a literature review. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 209–220.

Molecular genetic aspects of sudden cardiac death: a literature review

Ivanova A.A.¹, Maksimov V.N.^{1,2}

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (FRC ICG SB RAS) 175/1, B. Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation*

² *Novosibirsk State Medical University (NSMU) 52, Krasnyi Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation*

ABSTRACT

Sudden cardiac death (SCD) continues to be a relevant and significant problem in modern medicine. Modern trends in medicine are associated with the widespread introduction of personalized, preventive strategies aimed at correcting risk factors for pathology, identifying predispositions to it and conducting prevention before the development of clinical symptoms. Nowadays, a huge number of studies of the molecular genetic basis of SCD are conducted. Studies of case-control design using routine methods of molecular genetic research continue to be popular. Research using modern, highly effective methods (sequencing of the next generation (NGS), full-genome associative studies (GWAS)) have become more frequent. The molecular genetic markers of SCD found in such studies can be used effectively to diagnose a predisposition to SCD and prevent its development in persons with known and unknown cardiac pathology.

Key words: sudden cardiac death, GWAS, NGS, single nucleotide polymorphism.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

This research was supported by a scholarship of the President of the Russian Federation for young scientists and graduate students engaged in advanced research and development in priority areas of the modernization of the Russian economy (SP-625.2018.4).

Received 02.03.2018

Accepted 09.11.2018

Ivanova Anastasiya A., PhD, Junior Researcher, Laboratory Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the FRC ICG SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation.

Maksimov Vladimir N., DM, Head of the Laboratory Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the FRC ICG SB RAS; Professor, Department of Medical Genetics and Biology, Faculty of Medicine and Prevention, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

(✉) **Ivanova Anastasiya A.**, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru.