

Исследование связи мутации R249Q гена *MYH7* с внезапной сердечной смертью

Иванова А.А.^{1*}, Максимов В.Н.^{1,3}, Савченко С.В.^{3,4}, Воевода М.И.^{1,2}

¹ — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»; * ivanova_a_a@mail.ru

² — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

³ — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

⁴ — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области

«Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы»

Целью исследования является проверка ассоциации мутации R249Q (rs3218713) гена *MYH7* с внезапной сердечной смертью (ВСС). **Материалы и методы.** Группа ВСС сформирована с использованием критериев ВСС ВОЗ ($n = 379$, средний возраст $53,2 \pm 8,7$ года, мужчины — 70,9 %, женщины — 29,1 %), контрольная группа подобрана по полу и возрасту из банка ДНК исследований HAPIEE, MONICA ($n = 377$, средний возраст $53,1 \pm 8,3$ года, мужчины — 68,3 %, женщины — 31,7%). ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда лиц, умерших внезапной сердечной смертью, и венозной крови лиц, включенных в контрольную группу. Генотипирование выполнено методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. **Результаты.** В группе ВСС и контрольной группе не выявлено носителей редкого аллеля А мутации R249Q гена *MYH7*. **Выводы.** Мутация R249Q гена *MYH7* не связана с развитием ВСС в выборке внезапно умерших жителей г.Новосибирска.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, rs3218713, R249Q, *MYH7*, Arg249Gln

The association of the *MYH7* gene R249Q mutation with sudden cardiac death

Ivanova A.A.^{1*}, Maksimov V.N.^{1,3}, Savchenko S.V.^{3,4}, Voevoda M.I.^{1,2}

¹ — Federal State Budgetary Scientific Institution «Institution of Internal and Preventive Medicine»; * ivanova_a_a@mail.ru

² — Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences

³ — Novosibirsk State Medical University

⁴ — Novosibirsk Regional Office of Forensic Medical Examination

The aim of the study is investigation of the association between the *MYH7* gene R249Q (rs3218713) mutation and sudden cardiac death (SCD). **Materials and methods.** The SCD group was formed using WHO criteria for sudden cardiac death ($n = 379$, mean age $53,2 \pm 8,7$ years, men — 70.9%, women — 29.1%), the control group was selected according to sex and age from the DNA bank of HAPIEE, MONICA ($n = 377$, mean age $53,1 \pm 8,3$ years, men — 68.3%, 31.7% of women). DNA was isolated by phenol-chloroform extraction of the myocardial tissue of persons who died of sudden cardiac death, and venous blood of the persons included in the control group. Genotyping was done by PCR followed by analysis of restriction fragment length polymorphism. **Results.** In the SCD and control groups were not found carriers of the rare allele A of the *MYH7* gene R249Q mutation. **Conclusions.** The *MYH7* gene R249Q mutation is not associated with the SCD in the sample suddenly deceased residents of Novosibirsk.

Key words: sudden cardiac death, rs3218713, R249Q, *MYH7*, Arg249Gln

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС), согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и Европейского общества кардиологов (European society of cardiology), — ненасильственная смерть, наступившая вследствие сердечной патологии, характеризующаяся развитием летального исхода в течение одного часа с момента возникновения острых симптомов.

Сердечная патология, которая привела к наступлению ВСС, может быть известна ранее, но факт смертельного исхода является неожиданным [1, 2].

Существующие клинические маркеры повышенного риска развития ВСС (инфаркт миокарда, синкопальные

состояния, нарушения сердечного ритма в анамнезе, изменения липидного обмена и другие) играют важную роль в стратификации риска ВСС у лиц с уже известной ранее кардиальной патологией. Но их значение у пациентов без выявленного сердечно-сосудистого заболевания невысоко. Поэтому является актуальным поиск молекулярно-генетических маркеров ВСС, которые помогут спрогнозировать риск развития ВСС у конкретного пациента и его родственников, даже при отсутствии клинических симптомов сердечно-сосудистого заболевания.

В последние годы опубликованы результаты исследований ВСС проведенных современными высокоточ-

фективными методами молекулярно-генетического анализа, такими как секвенирование следующего поколения (NGS — Next-Generation Sequencing) [3–5]. Некоторые из них посвящены поиску мутаций, вызвавших смертельный исход в отдельных семьях. Так, в случае умершего внезапно во сне подростка методом полноэкзомного секвенирования была идентифицирована миссенс-мутация rs3218713 (R249Q) гена *MYH7* [6].

Целью данного исследования является изучение ассоциации мутации R249Q гена *MYH7* с ВСС.

Материалы и методы

Группа ВСС сформирована с использованием критериев внезапной сердечной смерти ВОЗ. Аутопсийный материал (379 образцов) был набран у внезапно умерших жителей Октябрьского района г.Новосибирска, подвергшихся судебно-медицинскому исследованию, которое было проведено по стандартному протоколу. Средний возраст лиц включенных в группу ВСС составил $53,2 \pm 8,7$ года (мужчины — 70,9%, женщины — 29,1 %). С учётом ограниченной информации о времени развития летального исхода в исследуемую группу были включены случаи смерти, развившиеся в течение одного часа или при отсутствии свидетелей смерти в течение не более 24 часов и расцененные по данным аутопсии, 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, так как, согласно МКБ-10, смерть вследствие ИМ не относится к ВСС. 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.

Группа контроля (жители того же района города, $n = 377$) 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). Средний возраст лиц включенных в группу контроля $53,1 \pm 8,3$ года (мужчины — 68,3%, женщины — 31,7%).

Выделение ДНК осуществлялось методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда лиц, включенных в группу ВСС, и венозной крови лиц, включенных в контрольную группу.

Генотипирование по мутации R249Q гена *MYH7* проводилось с использованием метода ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов по оригинальной методике.

Результаты и обсуждение

В ходе генотипирования группы лиц умерших ВСС и контрольной группы не было выявлено носителей редкого аллеля А мутации R249Q гена *MYH7*. Все лица, включенные в исследование, имеют генотип GG по выбранной мутации.

Ген *MYH7* (myosin, heavy chain 7, cardiac muscle, beta, 14q12) кодирует тяжелую цепь сердечного белка бета-миозина. Ген экспрессируется преимущественно в желудочках сердца, скелетных мышцах, богатых медленно сокращающимися волокнами I типа. Мутации гена связаны с 10–30% случаев семейной гипертрофической кардиомиопатии. Ряд мутаций гена также связывают с развитием дилатационной кардиомиопатии и различными типами миопатий [7].

Мутация rs3218713 представляет собой замену гуанина на аденин в позиции 746 нуклеотидной последовательности гена *MYH7* (с.746G>A), что ведет к замене аминокислоты аргинина на глутамин (p.Arg249Gln).

Показана связь мутации R249Q гена *MYH7* со случаями семейной гипертрофической кардиомиопатии и ассоциированной с ней внезапной смертью [8–10].

Нами было предположено, что мутация может быть связана с развитием ВСС, поскольку в исследовании методом полноэкзомного секвенирования она оказалась ассоциированной со случаем внезапной смерти, причиной которой была неясная кардиомиопатия [6]. Но, вероятно, из-за того, что в группу ВСС в нашем исследовании были включены в основном лица без макро- и микроскопических признаков кардиомиопатий данная гипотеза не подтвердилась. Согласно полученным результатам, мутация R249Q гена *MYH7* не связана с внезапной сердечной смертью в выборке внезапно умерших лиц г.Новосибирска.

Выводы

В ходе проведенного исследования не было выявлено случаев R249Q-*MYH7*-ассоциированной внезапной сердечной смерти в группе ВСС. То есть мутация R249Q гена *MYH7* не связана с развитием ВСС в выборке внезапно умерших жителей г.Новосибирска.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16-34-00147.

Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность академику Юрию Петровичу Никитину и профессору Софье Константиновне Малютиной за предоставленную возможность сформировать контрольную группу на материале когорт HAPIEE и MONICA.

Список литературы

1. Martens E, Sinner MF, Siebermair J et al. Incidence of sudden cardiac death in Germany: results from an emergency medical service registry in Lower Saxony. *Europace*. 2014;16(12):1752-1758.
2. Priori SG, Aliot E, Blumstrom-Lundqvist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. Summary of Recommendations. *Europace*. 2002;4:3-18.
3. 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.
4. 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.
5. Brion M, Blanco-Verea A, Sobrino B et al. Next generation sequencing challenges in the analysis of cardiac sudden death due to arrhythmogenic disorders. *Electrophoresis*. 2014; 35(21-22): 3111-6.
6. 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.
7. Blair E, Redwood C, de Jesus Oliveira M et al. Mutations of the light meromyosin domain of the beta-myosin heavy chain rod in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res*. 2002;90(3):263-9.
8. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1992;326(17):1108-14.
9. Woo A, Rakowski H, Liew JC et al. Mutations of the beta myosin heavy chain gene in hypertrophic cardiomyopathy: critical functional sites determine prognosis. *Heart*. 2003;89(10):1179-85.
10. Greber-Platzer S, Marx M, Fleischmann C et al. Beta-myosin heavy chain gene mutations and hypertrophic cardiomyopathy in Austrian children. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(1):141-8.