

# Исследование новых молекулярно-генетических маркеров внезапной сердечной смерти, выявленных при анализе результатов полноэкзомного секвенирования

Иванова А.А., Мельникова Е.С., Гуражева А.А., Малютин С.К., Новоселов В.П., Родина И.А., Хамович О.В., Максимов В.Н.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

Целью исследования является подтверждение ассоциации с внезапной сердечной смертью однонуклеотидных полиморфизмов rs77270326, rs34643859, выявленных в ходе собственного полноэкзомного секвенирования как возможных молекулярно-генетических маркеров внезапной сердечной смерти. В группе внезапной сердечной смерти ( $n=400$ , средний возраст умерших  $53,2 \pm 8,7$  года, доля мужчин – 70,9%, женщин – 29,1%) и контрольной группе ( $n=400$ , средний возраст  $53,1 \pm 8,3$  года, мужчины – 68,3 %, женщины – 31,7%) проведено генотипирование по выбранным полиморфизмам методом ПЦР-ПДРФ по авторским протоколам. По частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs77270326 не найдено статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). В группе женщин в возрасте до 50 лет выявлено статистически значимое уменьшение доли носительниц генотипа ТТ в группе внезапной сердечной смерти (32,3%) по сравнению с контрольной группой (60,0%) (ОШ=0,32, 95%ДИ 0,11–0,91,  $p=0,04$ ). Таким образом, однонуклеотидный полиморфизм rs77270326 не ассоциирован с внезапной сердечной смертью. Для женщин младше 50 лет генотип ТТ полиморфизма rs34643859 ассоциирован с протективным эффектом в отношении внезапной сердечной смерти.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, однонуклеотидный полиморфизм, полноэкзомное секвенирование, rs77270326, rs34643859.

**Для цитирования:** Иванова А.А., Мельникова Е.С., Гуражева А.А., Малютин С.К., Новоселов В.П., Родина И.А., Хамович О.В., Максимов В.Н. Исследование новых молекулярно-генетических маркеров внезапной сердечной смерти, выявленных при анализе результатов полноэкзомного секвенирования. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 33-35.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.05.33-35

**Автор для корреспонденции:** Иванова Анастасия Андреевна, e-mail: ivanova\_a\_a@mail.ru

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Новосибирской области.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## A study of new molecular genetic markers of sudden cardiac death identified in the analysis of the results of whole-exome sequencing

Ivanova A.A., Melnikova E.S., Gurazheva A.A., Maljutina S.K., Novoselov V.P., Rodina I.A., Hamovich O.V., Maksimov V.N.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
B. Bogatkova str. 175/1, Novosibirsk, 630089, Russian Federation

The aim of the study is to confirm the association with sudden cardiac death of single-nucleotide polymorphisms rs77270326, rs34643859, identified during own whole-exome sequencing as possible molecular genetic markers of sudden cardiac death. In the group of sudden cardiac death ( $n = 400$ , the average age of the dead -  $53.2 \pm 8.7$  years, the proportion of men - 70.9%, women - 29.1%) and the control group ( $n = 400$ , average age -  $53, 1 \pm 8.3$  years, men - 68.3%, women - 31.7%) genotyping of the selected polymorphisms was conducted by PCR-RFLP method according to the authors' protocols. According to the frequencies of genotypes and alleles of rs77270326 polymorphism, no statistically significant differences were found between the groups ( $p > 0.05$ ). A group of women under the age of 50 revealed a statistically significant decrease in the proportion of carriers of the TT genotype in the group of sudden cardiac death (32.3%) compared with the control group (60.0%) (OR = 0.32, 95% CI 0, 11-0.91,  $p = 0.04$ ). Thus, the rs77270326 is not associated with sudden cardiac death. For women under the age of 50, the TT genotype of rs34643859 polymorphism is associated with a protective effect against sudden cardiac death.

**Keywords:** sudden cardiac death, single nucleotide polymorphism, whole-exome sequencing, rs77270326, rs34643859.

**For citation:** Ivanova A.A., Melnikova E.S., Gurazheva A.A., Maljutina S.K., Novoselov V.P., Rodina I.A., Hamovich O.V., Maksimov V.N. A study of new molecular genetic markers of sudden cardiac death identified in the analysis of the results of whole-exome sequencing. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 33-35. (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.05.33-35

**Corresponding author:** Ivanova Anastasia Andreevna, e-mail: ivanova\_a\_a@mail.ru

**Funding.** The study was supported by the Government of the Novosibirsk Region.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 20.05.2020

**Р**оль существующих маркеров внезапной сердечной смерти (ВСС) в определении ее риска у пациентов без выявленной кардиальной патологии невысока. Поэтому актуальным является поиск молекулярно-генетических маркеров, которые помогут спрогнозировать риск ВСС у конкретного пациента и его родственников даже при отсутствии клинических симптомов сердечно-сосудистого заболевания и провести грамотную профилактическую работу для предотвращения развития внезапного летального исхода. При анализе результатов собственного полноэкзомного секвенирования группы мужчин умерших ВСС в возрасте до 45 лет отобраны однонуклеотидные полиморфизмы rs77270326, rs34643859 в качестве возможных новых молекулярно-генетических маркеров ВСС.

Целью исследования является подтверждение ассоциации с ВСС однонуклеотидных полиморфизмов rs77270326, rs34643859.

### Материалы и методы

Дизайн верифицирующего исследования – «случай-контроль». Группа ВСС (n=400, средний возраст умерших 53,2±8,7 года, доля мужчин – 70,9%, женщин – 29,1%) сформирована с использованием критериев ВСС Европейского Общества Кардиологов из анонимного банка ДНК лиц умерших внезапной смертью (1999–2019 гг.) [1]. Контрольная группа (n=400, средний возраст 53,1±8,3 года, мужчины – 68,3 %, женщины – 31,7%) подобрана по полу и возрасту к группе ВСС из банков ДНК живых на момент проведения исследований участников международных проектов MONICA и HAPIEE. Генотипирование выполнено методом ПЦР-ПДРФ по авторским протоколам. Полученные результаты статистически обработаны в SPSS 16.0. В качестве уровня значимости использован  $p < 0,05$ . Исследование одобрено Этическим Комитетом НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН.

### Результаты

В контрольной группе наблюдаемые частоты генотипов полиморфизмов rs77270326, rs34643859 соответствуют ожидаемым согласно равновесию Харди-Вайнберга ( $\chi^2=0,02; 0,08$ , соответственно). Одно-

нуклеотидный полиморфизм rs77270326 (с.782G>A, p.Arg261His) локализован в гене *KCNJ12*. Ген *KCNJ12* (potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 12, 17p11.2) кодирует калиевый канал, который вносит вклад в финальную реполяризацию сердечной мышцы [2]. По частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs77270326 не найдено статистически значимых различий между группой ВСС и контрольной группой ( $p > 0,05$ ). Однонуклеотидный полиморфизм rs34643859 (с.77-31A>G/g.45098726T>C) локализован в гене *KCN51* (potassium voltage-gated channel modifier subfamily S member 1, 20q13.12), который кодирует нефункциональную субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала [3]. В группе женщин в возрасте до 50 лет выявлено статистически значимое уменьшение доли носительниц генотипа ТТ в группе ВСС (32,3%) по сравнению с контрольной группой (60,0%) (ОШ=0,32, 95%ДИ 0,11-0,91,  $p=0,04$ ).

В группе ВСС найдена статистически значимая ассоциация полиморфизма rs34643859 с толщиной миокарда правого желудочка: у носителей генотипа СС толщина миокарда правого желудочка значимо больше по сравнению с носителями генотипов ТТ и ТС ( $p=0,01$ ). В контрольной группе найдена ассоциация полиморфизма rs34643859 с частотой сердечных сокращений: у носителей генотипа СС частота сердечных сокращений значимо больше по сравнению с носителями генотипов ТТ и ТС ( $p=0,02$ ). Таким образом, согласно полученным результатам, можно предположить, что для женщин младше 50 лет генотип ТТ полиморфизма rs34643859 ассоциирован с протективным эффектом в отношении ВСС. Возможно, вклад полиморфизма гена в феномен ВСС реализуется через изменение частоты сердечных сокращений и толщины миокарда правого желудочка. Так как полиморфизм локализован в гене, кодирующем компонент калиевого канала, то полученные данные по связи полиморфизма с частотой сердечных сокращений можно считать закономерными. Но в силу небольшой численности группы женщин, включенных в исследование, полученные результаты требуют дополнительной проверки в более крупном исследовании.

### Выводы

Однонуклеотидный полиморфизм rs77270326 не ассоциирован с ВСС. Для женщин младше 50 лет

генотип ТТ полиморфизма rs34643859 ассоциирован с протективным эффектом в отношении ВСС. Однонуклеотидный полиморфизм rs34643859 ассоциирован с толщиной миокарда правого желудочка в группе ВСС и частотой сердечных сокращений в группе контроля.

### 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., Norekvål 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):108–170.
2. Yuan H.X., Yan K., Hou D.Y., Zhang Z.Y., Wang H., Wang X., Zhang J., Xu X.R., Liang Y.H., Zhao W.S., Xu L., Zhang L. Whole exome sequencing identifies a KCNJ12 mutation as a cause of familial dilated cardiomyopathy. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(33):e7727.
3. Costigan M., Belfer I., Griffin R.S., Dai F., Barrett L.B., Coppola G., Wu T., Kiselycznyk C., Poddar M., Lu Y., Diatchenko L., Smith S., Cobos E.J., Zaykin D., Allchorne A., Gershon E., Livneh J., Shen P.H., Nikolajsen L., Karppinen J., Männikkö M., Kelempisioti A., Goldman D., Maixner W., Geschwind D.H., Max M.B., Seltzer Z., Woolf C.J. Multiple chronic pain states are associated with a common amino acid-changing allele in KCNS1. *Brain.* 2010;133(9):2519–2527.