

ВЕРИФИКАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ rs34554140, rs6670279, rs6874185 В КАЧЕСТВЕ НОВЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

DOI: 10.17691/stm2021.13.2.04

УДК 616.12–036.886:577.1/.2

Поступила 10.10.2020 г.



А.А. Иванова, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний¹;

А.А. Гуражева, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний¹;

Е.С. Мельникова, аспирант¹;

А.М. Нестерец, аспирант¹;

С.К. Малютина, д.м.н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей²;
зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний¹;

И.А. Родина, к.м.н., врач судебно-медицинский эксперт³;

В.Н. Максимов, д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний¹; профессор кафедры медицинской генетики и биологии медико-профилактического факультета²

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, 630089;

²Новосибирский государственный медицинский университет, Красный проспект, 52, Новосибирск, 630091;

³Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы, ул. Немировича-Данченко, 134, Новосибирск, 630087

Цель исследования — проверить ассоциацию с внезапной сердечной смертью (ВСС) однонуклеотидных полиморфизмов rs34554140, rs6670279, rs6874185 из списка новых возможных молекулярно-генетических маркеров ВСС, полученного в ходе собственного полногеномного аллелотипирования на образцах пулированной ДНК.

Материалы и методы. Исследование построено по принципу «случай–контроль». Группа ВСС включала 438 умерших жителей Новосибирска (средний возраст — 53,2±9,1 года, мужчины — 72,7%, женщины — 28,3%) с основными патологоанатомическими диагнозами «острая недостаточность кровообращения», «острая коронарная недостаточность», что соответствует критериям ВСС Европейского общества кардиологов. В контрольную группу были включены 435 участников международных проектов HAPIEE, MONICA, живых на момент проведения исследования (средний возраст — 53,2±8,9 года, мужчины — 70,0%, женщины — 30,0%). ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда в группе ВСС и из венозной крови в группе контроля. Гентипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов в полиакриламидном геле.

Результаты. Частоты генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs34554140, rs6670279, rs6874185 в группе контроля соответствуют ожидаемым согласно равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,98$; 0,009; 3,39 соответственно). Генотип AA rs34554140 ассоциирован с повышенным риском ВСС ($p=0,002$; ОШ=1,85; 95% CI 1,26–2,71). Генотип AT обладает протективным эффектом в отношении ВСС ($p=0,001$; ОШ=0,53; 95% CI 0,36–0,78). При разделении групп по полу и возрасту выявленные различия сохраняются в подгруппах мужчин, женщин, лиц младше 50 лет ($p<0,05$). Генотип AA rs6670279 ассоциирован с повышенным риском ВСС ($p=0,005$; ОШ=1,54; 95% CI 1,15–2,06). Генотип AT обладает протективным эффектом в отношении ВСС ($p=0,047$; ОШ=0,73; 95% CI 0,54–0,98). При разделении групп по полу и возрасту выявленные различия сохраняются в подгруппах мужчин, лиц старше 50 лет и мужчин старше 50 лет ($p<0,05$). Не найдено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs6874185 между группой ВСС и контрольной, в том числе при разделении групп по полу и возрасту ($p>0,05$).

Заключение. Подтверждена ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs34554140 и rs6670279 с ВСС. Данных о наличии ассоциации rs6874185 с ВСС не обнаружено.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть; однонуклеотидный полиморфизм; rs34554140; rs6670279; rs6874185; молекулярно-генетический маркер.

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

Как цитировать: Ivanova A.A., Gurazheva A.A., Melnikova E.S., Nesterets A.M., Malyutina S.K., Rodina I.A., Maksimov V.N. Verification of single nucleotide polymorphisms rs34554140, rs6670279, and rs6874185 as novel molecular genetic markers of sudden cardiac death. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(2): 40–45, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.04>

English

Verification of Single Nucleotide Polymorphisms rs34554140, rs6670279, and rs6874185 as Novel Molecular Genetic Markers of Sudden Cardiac Death

A.A. Ivanova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Molecular Genetics of Internal Diseases¹;

A.A. Gurazheva, Junior Researcher, Laboratory for Molecular Genetics of Internal Diseases¹;

E.S. Melnikova, PhD Student¹;

A.M. Nesterets, PhD Student¹;

S.K. Malyutina, MD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine, Hematology and Transfusiology, Faculty of Advanced Medical Training and Professional Retraining²; Head of the Laboratory for Etiopathogenesis of Internal Diseases¹;

I.A. Rodina, MD, PhD, Forensic Expert³;

V.N. Maksimov, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory for Molecular Genetics of Internal Diseases¹; Professor, Department of Medical Genetics and Biology, Faculty of Medicine²

¹Institution of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 175/1 Borisa Bogatkova St., Novosibirsk, 630089, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia;

³Novosibirsk Regional Clinical Bureau of Forensic Medicine, 134 Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

The aim of the study was to explore the association between sudden cardiac death (SCD) and single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs34554140, rs6670279, and rs6874185 from the list of potential molecular genetic markers of SCD, obtained in our earlier genome-wide allelotyping on pooled DNA samples.

Materials and Methods. The study is based on the case-control principle. The SCD group included 438 deceased residents of Novosibirsk (average age — 53.2±9.1 years; men — 72.7%, women — 28.3%) with the main postmortem diagnoses of acute circulatory failure or acute coronary failure, which met the criteria of SCD established by the European Society of Cardiology. The control group included 435 live subjects enrolled in the international projects HAPIEE and MONICA (average age — 53.2±8.9 years; men — 70.0%, women — 30.0%). DNA was isolated by phenol-chloroform extraction from the myocardial tissue in the SCD group and from the venous blood in the control group. Genotyping was performed by polymerase chain reaction with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism in a polyacrylamide gel.

Results. The frequencies of the genotypes of SNPs rs34554140, rs6670279, and rs6874185 in the control group correspond to those predicted by the Hardy–Weinberg equilibrium ($\chi^2=0.98$; 0.009; 3.39, respectively). The AA genotype of rs34554140 is associated with an increased risk of SCD ($p=0.002$; OR=1.85; 95% CI 1.26–2.71). The AT genotype has a protective effect against SCD ($p=0.001$; OR=0.53; 95% CI 0.36–0.78). In subgroups separated by gender and age, the differences persist in the subgroups of men, women, and individuals under 50 years old ($p<0.05$). The AA genotype of rs6670279 is associated with an increased risk of SCD ($p=0.005$; OR=1.54; 95% CI 1.15–2.06). The AT genotype has a protective effect against SCD ($p=0.047$; OR=0.73; 95% CI 0.54–0.98). When distributed by sex and age, the differences persist in the subgroups of men, individuals above 50 years old, and men above 50 years old ($p<0.05$). There were no significant differences in the frequencies of genotypes and alleles of rs6874185 between the SCD and control groups, even after the subgroups specified by gender and age were compared ($p>0.05$).

Conclusion. The association of single nucleotide polymorphisms rs34554140 and rs6670279 with SCD was confirmed. In contrast, no association of rs6874185 with SCD was detected.

Key words: sudden cardiac death; single nucleotide polymorphism; rs34554140; rs6670279; rs6874185; molecular genetic marker.

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС) продолжает оставаться одной из нерешенных проблем современного здравоохранения. Несмотря на все превентив-

ные меры, ВСС лидирует среди причин сердечно-сосудистой смертности и может быть результатом как приобретенного, так и наследственного заболевания [1]. Для лиц с известной кардиальной патологией стратификация риска ВСС и предупреждение ее развития

являются ключевым этапом лечебно-профилактической тактики [2]. При этом большая часть ВСС развивается на фоне не диагностированного ранее сердечно-сосудистого заболевания, которое выявляется уже посмертно. В части случаев на аутопсии найти причины ВСС не удается, тогда считается, что она развилась вследствие нарушения ритма сердца [3]. Однако в любом случае генетическое исследование должно быть включено в систему стратификации риска ВСС. Поэтому в мире активно исследуются молекулярно-генетические маркеры риска ВСС, которые могут быть включены в ее рискометры.

В ходе проведения собственного полногеномного аллелотипирования на образцах пулированной ДНК [4] был получен список новых возможных молекулярно-генетических маркеров ВСС. Для исключения ложноположительных результатов требуется проверка полученных результатов аллелотипирования рутинными методами анализа в исследовании «случай–контроль». В связи с этим **целью работы** явилась верификация ассоциации с ВСС однонуклеотидных полиморфизмов rs34554140, rs6670279, rs6874185.

Материалы и методы

Дизайн исследования построен по принципу «случай–контроль». Для формирования группы ВСС использован архивный анонимный банк, сформированный из ДНК умерших внезапной смертью жителей Октябрьского района Новосибирска. Судебно-медицинское исследование лиц, ДНК которых была включена в данный банк, выполнено на базе Новосибирского областного клинического бюро судебно-медицинской экспертизы. При проведении судебно-медицинского исследования у умерших внезапной смертью забиралась ткань миокарда массой 5–10 г, которая в дальнейшем (до этапа выделения ДНК) хранилась при температуре –20°C. ДНК выделяли из ткани миокарда методом фенол-хлороформной экстракции.

Из банка ДНК внезапной смерти в группу ВСС (n=438, средний возраст — 53,2±9,1 года, доля мужчин — 72,7%, женщин — 28,3%) были включены образцы ДНК лиц с патологоанатомическими диагнозами «острая недостаточность кровообращения» и «острая коронарная недостаточность», что соответствует критериям ВСС Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) [3]. Из группы исключались лица с содержанием алкоголя или наркотических веществ в крови, с морфологическими изменениями ткани сердца, характерными для инфаркта миокарда и кардиомиопатий.

Для формирования контрольной группы использован банк ДНК международных проектов Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) и Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe (HAPIEE). Контрольная группа (n=435, средний возраст — 53,2±8,9 года, мужчи-

ны — 70,0%, женщины — 30,0%) подобрана по полу и возрасту в соответствии с группой ВСС (условно по принципу 1:1) из лиц, живых на момент проведения международных проектов. Во время осуществления данных проектов венозную кровь участников забирали в пробирки с ЭДТА и в дальнейшем хранили при температуре –20°C до этапа выделения ДНК. Последнюю выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции.

Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов по авторским протоколам.

Для генотипирования по нуклеотидному полиморфизму rs34554140 использовали праймеры 5'-CTGGAAGCAGCTAGACAGC-3'(F) и 5'-GGTCAGGGAGACACTCG-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала Трис-НСI (pH=9,0) — 75 ммоль; (NH₄)₂SO₄ — 20 ммоль; Tween-20 — 0,01%; MgCl₂ — 2,5 ммоль; по 0,8 ммоль каждого праймера; смесь dNTP — 0,2 ммоль; ДНК — 2 мкг; 1 ед. активности Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», Новосибирск). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию при 95°C (30 с), отжиг праймеров при 58°C (30 с) и элонгацию при 72°C (30 с). Рестрикцию осуществляли с 10 ед. активности рестриктазы TaqI («СибЭнзим»). Размер продукта амплификации — 195 п.н. После рестрикции при генотипе AA детектировался продукт 195 п.н., при генотипе AT — продукты 195, 176, 19 п.н., при генотипе TT — продукты 19, 176 п.н.

Для генотипирования по rs6670279 использовали праймеры 5'-GACACCTGGATGAGCTGCACAGC-3'(F) и 5'-CCCGGCCAAATTTGTGTTG-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала Трис-НСI (pH=9,0) — 75 ммоль; (NH₄)₂SO₄ — 20 ммоль; Tween-20 — 0,01%; MgCl₂ — 3,0 ммоль; по 0,9 ммоль каждого праймера; смесь dNTP — 0,2 ммоль; ДНК — 2 мкг; 1 ед. активности Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим»). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 циклов, включающих денатурацию при 95°C (30 с), отжиг праймеров при 62°C (30 с) и элонгацию при 72°C (30 с). Рестрикцию осуществляли с 10 ед. активности рестриктазы PvuII («СибЭнзим»). Размер продукта амплификации — 158 п.н. После рестрикции при генотипе AA детектировался продукт 158 п.н., при генотипе AT — продукты 158, 136, 22 п.н., при генотипе TT — продукты 136, 22 п.н.

Для генотипирования по rs6874185 использовали праймеры 5'-AGCAGCTCTTAGCTGTGACT-3'(F) и 5'-ATCTCAGAGCCCTCAAAGC-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала Трис-НСI (pH=9,0) — 75 ммоль; (NH₄)₂SO₄ — 20 ммоль; Tween-20 — 0,01%; MgCl₂ — 3,0 ммоль; по 0,8 ммоль каждого праймера; смесь dNTP — 0,2 ммоль; ДНК — 2 мкг; 1 ед. активности SynTaq-ДНК-полимеразы с ингибирующими активностью фермента антителами («Синтол», Москва). Амплификацию проводили в следующем температур-

ном режиме: 35 циклов, включающих денатурацию при 95°C (30 с), отжиг праймеров при 56°C (30 с) и элонгацию при 72°C (30 с). Рестрикцию осуществляли с 10 ед. активности рестриктазы HinfI («СибЭнзим»). Размер продукта амплификации — 237 п.н. После рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 237 п.н., при генотипе СТ — продукты 237, 220, 17 п.н., при генотипе СС — продукты 220, 17 п.н.

С целью оценки механизма, посредством которого может осуществляться вклад выбранных однонуклеотидных полиморфизмов генов в развитие ВСС, в исследовании были рассмотрены некоторые характеризующие состояние сердца данные судебно-медицинского исследования лиц, умерших внезапной смертью, а также ряд факторов риска ВСС и сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут служить причиной развития внезапного летального исхода (атеросклероз, масса сердца, толщина межжелудочковой перегородки, миокарда правого и левого желудочков). В исследование были также включены данные антропометрического, клинического и биохимического исследований лиц, вошедших в контрольную группу (концентрация холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов; индекс атерогенности; систолическое и диастолическое артериальное давление; пульсовое давление; индекс массы тела; окружность талии; глюкоза плазмы крови натощак; частота сердечных сокращений), которые характеризуют некоторые факторы риска ВСС.

Сравнивались частоты генотипов и аллелей полиморфизмов между группами случая и контроля. Далее группы делились по полу (сравнивались частоты генотипов и аллелей полиморфизмов между мужской и женской подгруппами случая и контроля), по возрасту (подгруппы до 50 лет и старше 50 лет), затем одновременно по полу и возрасту (сравнивались частоты в подгруппе женщин до 50 лет «случай–контроль», подгруппах мужчин до 50 лет «случай–контроль», женщин старше 50 лет «случай–контроль», мужчин старше 50 лет «случай–контроль»). Такое дробление групп позволяет выявить определенный пол и возраст, для которого тот или иной генотип является рискованным или протективным. Иногда при наличии статистически значимых различий в общей группе оказывается, что генотип сохраняет свою ассоциацию с нозологией (например, только в подгруппе мужчин старше 50 лет), что позволяет сделать вывод о большем вкладе полиморфизма в развитие нозологии именно в этой половозрастной подгруппе.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета программ SPSS 16.0, определены частоты генотипов и аллелей изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов в группе ВСС и контрольной группе. С использованием критерия χ^2 оценено соответствие наблюдаемых частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга в контрольной группе. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей проведено с помощью таблиц сопряженности с при-

менением критерия χ^2 по Пирсону. При использовании четырехпольных таблиц применяли точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск ВСС вычисляли как отношение шансов с использованием точного двустороннего критерия Фишера и критерия χ^2 по Пирсону. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Нормальность распределения параметров судебно-медицинского, клинического, антропометрического, биохимического исследований проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении расчеты проводили с использованием теста ANOVA. Для оценки корректности выбранного метода расчета пользовались тестом Левена на гомогенность дисперсий. Для определения, какие именно подгруппы отличаются друг от друга по среднему значению, применяли тест Дункана. В случае отклонения от нормального распределения использовали тест Краскела–Уоллиса и тест Манна–Уитни. Анализ данных по номинальной и порядковой шкалам выполняли с помощью таблиц сопряженности и теста χ^2 по Пирсону с поправкой на правдоподобие. В качестве уровня значимости был принят $p < 0,05$.

Проведенная работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации (2013) и «Правилам надлежащей клинической практики, утвержденным Приказом Минздрава РФ от 1.04.2016 г. №200н. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины — филиала Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН.

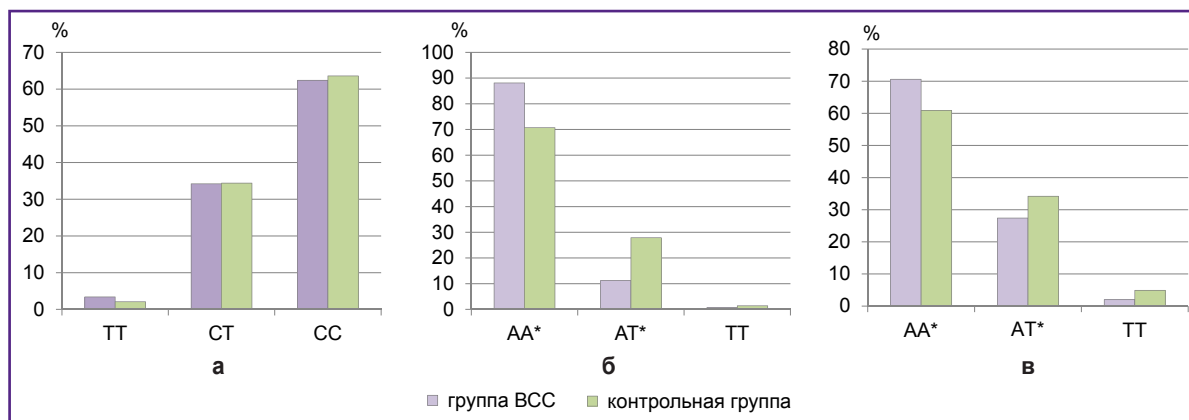
Результаты

В контрольной группе наблюдаемые частоты генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs34554140, rs6670279 и rs6874185 соответствуют ожидаемым частотам в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,98$; 0,009; 3,39).

Не выявлено статистически значимых различий между группой ВСС и контрольной по частотам генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs6874185, в том числе и при разделении групп по полу и возрасту ($p > 0,05$) (см. рисунок).

По частотам генотипов однонуклеотидного полиморфизма rs34554140 найдены статистически значимые различия между группой ВСС и контрольной ($p=0,005$): доля носителей генотипа AA в группе ВСС значительно больше по сравнению с контрольной ($p=0,002$; ОШ=1,85; 95% CI 1,26–2,71); доля носителей генотипа AT в группе ВСС значительно меньше по сравнению с контрольной ($p=0,001$; ОШ=0,53; 95% CI 0,36–0,78). При разделении групп по полу и возрасту выявленные различия сохраняются в подгруппах мужчин, женщин, лиц младше 50 лет ($p < 0,05$).

По частотам генотипов однонуклеотидного полиморфизма rs6670279 также найдены статистически



Частоты генотипов однонуклеотидных полиморфизмов в группе ВСС и контрольной группе:
 а — rs6874185; б — rs34554140; в — rs6670279; * — статистически значимые различия значений между группами, $p < 0,05$

значимые различия между группами ($p=0,005$): доля носителей генотипа АА значимо больше в группе ВСС по сравнению с контрольной ($p=0,005$; ОШ=1,54; 95% CI 1,15–2,06); доля носителей генотипа АТ в группе ВСС значимо меньше по сравнению с контрольной ($p=0,047$; ОШ=0,73; 95% CI 0,54–0,98). При разделении групп по полу и возрасту выявленные различия сохраняются в подгруппах мужчин, лиц старше 50 лет и мужчин старше 50 лет ($p < 0,05$).

В контрольной группе выявлена статистически значимая ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs6670279 с окружностью талии ($p=0,047$; тест ANOVA). У носителей генотипа АА среднее значение окружности талии равно $95,5 \pm 1,4$ см, у носителей генотипа АТ — $89,5 \pm 1,4$ см, у носителей генотипа ТТ — $99,1 \pm 8,9$ см. При разделении групп по полу выявленная ассоциация генотипов полиморфизма с окружностью талии не сохраняется.

Найдена ассоциация генотипов полиморфизма rs6670279 с толщиной миокарда правого желудочка в группе ВСС. У носителей генотипа АА толщина миокарда правого желудочка — 0,4 [0,3; 0,5] — статистически значимо меньше по сравнению с носителями других генотипов — 0,5 [0,4; 0,6] ($p=0,013$; тест Манна–Уитни).

Обсуждение

Однонуклеотидные полиморфизмы rs34554140, rs6670279 и rs6874185 входят в список новых возможных молекулярно-генетических маркеров ВСС, сформированный по результатам собственного полногеномного аллелотипирования на образцах пулированной ДНК [4]. Однако полученные современными молекулярно-генетическими методами результаты требуют обязательной проверки рутинными методами исследования для исключения ложноположительных результатов. Кроме того, для создания пулированной ДНК при проведении полногеномного аллелотипирования нами были использованы образцы ДНК 200

мужчин из группы ВСС, но несомненно, что исследование на большей группе, с включением и мужчин, и женщин, является важным этапом верификации новых молекулярно-генетических маркеров ВСС.

Ранее, согласно доступной научной литературе, полиморфизмы rs34554140, rs6670279 и rs6874185 не были включены в какие-либо российские или зарубежные исследования.

Однонуклеотидный полиморфизм rs34554140 (g.36759697A>T) локализован на 9-й хромосоме. Согласно базе данных dbSNP [5], частота редкого аллеля Т для лиц европеоидной расы составляет около 0,11. Полученные нами результаты показывают, что частота этого аллеля Т в контрольной группе также составила 0,11. Генотип АА полиморфизма является генотипом риска ВСС, а генотип АТ ассоциирован с протективным эффектом в ее отношении. При этом генотипы сохраняют свою ассоциацию с ВСС как в подгруппе мужчин, так и в подгруппе женщин, а также в подгруппе лиц младше 50 лет. Ассоциации полиморфизма с какими-либо антропометрическими данными, данными биохимического или судебно-медицинского исследования не обнаружены. Таким образом, нельзя на этом этапе исследования оценить вклад полиморфизма в развитие ВСС, однако можно сделать вывод, что однонуклеотидный полиморфизм rs34554140 действительно является новым молекулярно-генетическим маркером ВСС.

Однонуклеотидный полиморфизм rs6670279 (g.110487907T>A) локализован на 1-й хромосоме. Частота редкого аллеля Т для лиц европеоидной расы составляет около 0,23 [6]. Согласно полученным нами данным, частота этого аллеля Т в контрольной группе составила 0,22. Генотип АА полиморфизма является генотипом риска ВСС, а генотип АТ ассоциирован с протективным эффектом в ее отношении. При разделении групп по полу и возрасту выявленная ассоциация генотипов с ВСС сохраняется в подгруппах мужчин, лиц старше 50 лет и мужчин старше 50 лет.

Выявлена также ассоциация генотипов полиморфизма с окружностью талии в контрольной группе. У носителей генотипа АТ, обладающего протективным эффектом в отношении ВСС, окружность талии значимо меньше, чем у носителей двух других генотипов. Но значимость величины окружности талии зависит от пола [7], поэтому был проведен анализ ассоциации окружности талии с генотипами полиморфизма отдельно в подгруппе мужчин и подгруппе женщин. В отдельных половых группах ассоциация не была подтверждена. Следовательно, с большой долей вероятности ассоциацию полиморфизма с окружностью талии можно считать случайной находкой, которая не имеет какого-либо научного значения.

Найдена также ассоциация полиморфизма rs6670279 с толщиной миокарда правого желудочка в группе ВСС: у носителей генотипа АА, который является генотипом риска ВСС, толщина миокарда правого желудочка значимо меньше по сравнению с носителями генотипов ТТ и АТ. Сделать какое-либо предположение о связи толщины миокарда с риском ВСС на данный момент не представляется возможным, так как фактором риска ВСС может выступать гипертрофия миокарда [8]. Таким образом, полученная ассоциация не укладывается в систему существующих факторов риска ВСС и, по всей вероятности, также является случайной находкой и не имеет отношения к ВСС. Значит, однонуклеотидный полиморфизм rs6670279 действительно может быть новым молекулярно-генетическим маркером ВСС, а ассоциация его с толщиной миокарда правого желудочка требует дополнительной проверки в группе, фокусной по изменению толщины миокарда правого желудочка.

Однонуклеотидный полиморфизм rs6874185 (g.176143664C>T) локализован на 5-й хромосоме. Частота редкого аллеля Т для лиц европеоидной расы составляет около 0,25 [9]. Полученные нами данные показывают, что частота этого аллеля Т в контрольной группе составила 0,19. Согласно результатам проведенного верифицирующего исследования, не подтверждена ассоциация полиморфизма rs6874185 с ВСС, т.е. однонуклеотидный полиморфизм rs6874185 не является молекулярно-генетическим маркером ВСС. Полученный отрицательный результат еще раз подтверждает необходимость проверки результатов исследований, выполненных новыми молекулярно-генетическими методами, с помощью подтверждающих исследований с использованием рутинных методик.

Заключение

Однонуклеотидные полиморфизмы rs34554140, rs6670279, выявленные в собственном полногеномном аллелотипировании, подтвердили свою ассоциацию с ВСС. Их генотипы АА ассоциированы с повышенным риском ВСС; генотипы АТ обладают протективным эффектом в отношении ВСС. Ассоциация с

ВСС однонуклеотидного полиморфизма rs6874185 не подтверждена.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность академику РАН Юрию Петровичу Никитину за предоставленную возможность сформировать контрольную группу на материале когорт HAPIEE и MONICA.

Финансирование исследования. 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), а также частично — №АААА-А17-117112850280-2 и №НШ2595.2020.7.

Конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

1. Jazayeri M.A., Emert M.P. Sudden cardiac death: who is at risk? *Med Clin North Am* 2019; 103(5): 913–930, <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.04.006>.
2. Izbister J., Semsarian C. Sudden cardiac death: an update. *Intern Med J* 2019; 49(7): 826–833, <https://doi.org/10.1111/imj.14359>.
3. Piori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggreffe 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 (Rome)* 2016; 17(2): 108–170, <https://doi.org/10.1714/2174.23496>.
4. Бабенко В.Н., Максимов В.Н., Кулакова Е.В., Сафронова Н.С., Воевода М.И., Рогов Е.И. Полногеномный анализ пулированных выборок ДНК когорт человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции* 2014; 18(4–2): 847–855.
Babenko V.N., Maximov V.N., Kulakova E.V., Safronova N.S., Voevoda M.I., Rogaev E.I. Genome-wide SNP allelotyping of human cohorts by pooled DNA samples. *Vavilovskij zurnal genetiki i selekcii* 2014; 18(4–2): 847–855.
5. Reference SNP (refSNP) cluster report: rs34554140. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs34554140.
6. Reference SNP (refSNP) cluster report: rs6670279. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs6670279.
7. Yamagishi K., Iso H. The criteria for metabolic syndrome and the national health screening and education system in Japan. *Epidemiol Health* 2017; 39: e2017003, <https://doi.org/10.4178/epih.e2017003>.
8. Nagata Y., Konno T., Fujino N., Hodatsu A., Nomura A., Hayashi K., Nakamura H., Kawashiri M.A., Yamagishi M. Right ventricular hypertrophy is associated with cardiovascular events in hypertrophic cardiomyopathy: evidence from study with magnetic resonance imaging. *Can J Cardiol* 2015; 31(6): 702–708, <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.12.036>.
9. Reference SNP (refSNP) cluster report: rs6874185. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs6874185.