



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-2-98-106

РЕЗУЛЬТАТЫ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ У МУЖЧИН С ПОГРАНИЧНЫМ УДЛИНЕНИЕМ ИНТЕРВАЛА QT (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

П.С. Орлов^{1,2}, Д.Е. Иванощук^{1,2}, А.М. Нестерец^{1,2}, А.А. Кузнецов¹, А.А. Иванова¹,
С.К. Малиютина¹, Д.В. Денисова¹, Е.В. Стрюкова¹, В.Н. Максимов^{1,2}, С.В. Максимова³

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089; ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», просп. Академика Лаврентьева, 10, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

Основные положения

- У мужчин сибирской популяции обнаружены, вероятно, причинные мутации удлинения интервала QT в генах, ассоциированных с LQTS.

Цель

Обнаружить и изучить мутации у мужчин сибирской популяции с пограничным удлинением интервала QT.

Материалы и методы

Исследование проведено на материале международного проекта HAPIEE в период с 2003 по 2005 г. и скрининга молодых людей 25–44 лет, выполненного в Новосибирске. Общая выборка мужчин составила 1 353 человека в возрасте от 25 до 69 лет. Из каждой возрастной подгруппы (25–29, 30–34, ..., 65–69 лет) выбрано по 2–3 образца с наибольшими значениями QTc. Исследуемая группа состояла из 30 мужчин, которым в дальнейшем выполнено секвенирование панели генов. Поиск мутаций проведен в генах, ассоциированных с синдромом удлиненного интервала QT (LQTS): *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *CACNA1*, *SCN4B*, *KCNJ5*, *ANK2*, *CAV3*, *SNTA1*, *AKAP9*, *CALM1* и *CALM2*. Все выявленные однонуклеотидные варианты проверены методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

Результаты

Идентифицированы три редких варианта в генах LQTS: p.P197L гена *KCNQ1*, p.R176W и p.D1003GfsX116 гена *KCNH2*.

Заключение

У мужчин европеоидной популяции, жителей Новосибирска, с пограничным удлинением интервала QT обнаружены вероятные причинные замены в генах LQTS – *KCNH2* и *KCNQ1*, способствующие пролонгации интервала QT. Для уточнения спектра и частоты встречаемости различных мутаций в генах, жизнеугрожающих аритмий в популяции необходимы дополнительные исследования на расширенных выборках.

Ключевые слова

LQTS • Внезапная сердечная смерть • *KCNQ1* • *KCNH2* • Секвенирование нового поколения

Поступила в редакцию: 04.03.2022; поступила после доработки: 07.04.2022; принята к печати: 22.04.2022

THE RESULTS OF NEXT-GENERATION SEQUENCING IN MEN WITH BORDERLINE QT INTERVAL PROLONGATION (PILOT STUDY)

P.S. Orlov^{1,2}, D.E. Ivanoshchuk^{1,2}, A.M. Nesterets^{1,2}, A.A. Kuznetsov¹, A.A. Ivanova¹,
S.K. Maliutina¹, D.V. Denisova¹, E.V. Striukova¹, V.N. Maksimov^{1,2}, S.V. Maksimova³

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

Для корреспонденции: Алина Михайловна Нестерец, alinvaleeva1994@gmail.com; адрес: ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Россия, 630089

Corresponding author: Alina M. Nesterets, alinvaleeva1994@gmail.com; address: 175/1, B. Bogatkova Str., Novosibirsk, Russia, 630089

² Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 10, Lavrentyeva Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ³ Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630091

Highlights

- Probably causal mutations of QT interval prolongation in genes associated with LQTS were found in men of the Siberian population.

Aim	To detect and study mutations in individuals with borderline prolongation of the QT interval in Siberian males.
Methods	The study was conducted on the material of the international project HAPIEE in the period from 2003 to 2005 and screening of young people aged 25–44, performed in Novosibirsk. The total sample of men was 1353 people aged 25 to 69 years. From each age subgroup (25–29, 30–34, ..., 65–69 years old) 2–3 samples with the highest QT values were selected. The study group consisted of 30 men who subsequently underwent sequencing of a panel of genes. The search for mutations was carried out in genes associated with long QT syndrome (LQTS): <i>KCNQ1</i> , <i>KCNH2</i> , <i>SCN5A</i> , <i>KCNE1</i> , <i>KCNE2</i> , <i>KCNJ2</i> , <i>CACNA1</i> , <i>SCN4B</i> , <i>KCNJ5</i> , <i>ANK2</i> , <i>CAV3</i> , <i>SNTA1</i> , <i>AKAP9</i> , <i>CALM1</i> and <i>CALM2</i> . All identified single nucleotide variants were verified by direct Sanger sequencing.
Results	Three rare variants in the LQTS genes have been identified: p.P197L of the <i>KCNQ1</i> gene, p.R176W, and p.D1003GfsX116 of the <i>KCNH2</i> gene.
Conclusion	In Caucasian men from the Novosibirsk population with borderline prolongation of the QT interval, probably causal substitutions in the LQTS genes – <i>KCNH2</i> and <i>KCNQ1</i> , contributing to the prolongation of the QT interval, were found. To clarify the spectrum and frequency of occurrence of various mutations in genes, life-threatening arrhythmias in the population, additional studies are needed on extended samples.
Keywords	LQTS • SCD • <i>KCNQ1</i> • <i>KCNH2</i> • Next-generation sequencing

Received: 04.03.2022; received in revised form: 07.04.2022; accepted: 22.04.2022

Список сокращений

ОНВ – однонуклеотидный вариант LQTS – синдром удлиненного интервала QT
ЭКГ – электрокардиограмма

Введение

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) – гетерогенная группа электрофизиологических нарушений сердца, которые отражают изменение процессов реполяризации желудочков, характеризующееся удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), высоким риском развития желудочковых аритмий, торсадогенных синкопальных состояний, а также внезапной сердечной смерти [1].

LQTS – одна из наиболее распространенных форм наследственных каналопатий с частотой встречаемости 1:2000 человек. Средний возраст появления клинических симптомов составляет ~14 лет. Более того, в 13% случаев начальным проявлением служит внезапная сердечная смерть [2].

На сегодняшний день идентифицировано 17 подтипов LQTS, 15 из которых имеют аутосом-

но-доминантный тип наследования (LQT1-15) и ассоциированы с мутациями в генах *KCNQ1* (LQT1), *KCNH2* (LQT2), *SCN5A* (LQT3), *ANK2* (LQT4), *KCNE1* (LQT5), *KCNE2* (LQT6), *KCNJ2* (LQT7), *CACNA1* (LQT8), *CAV3* (LQT9), *SCN4B* (LQT10), *AKAP9* (LQT11), *SNTA1* (LQT12), *KCNJ5* (LQT13), *CALM1* (LQT14) и *CALM2* (LQT15). Аутосомно-рецессивные типы синдрома обусловлены гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями в генах *KCNQ1* и *KCNE1*. Данные гены кодируют α- и β-субъединицы калиевых каналов, ассоциированные с развитием синдрома Джервелла и Ланге – Нильсена, который проявляется врожденной полной двусторонней тугоухостью и выраженным удлинением интервала QT [3]. Наиболее распространены подтипы LQT1–3: на них приходится до 90–95% случаев LQTS [2]. Однако относительная

распространенность форм LQTS в разных популяциях может варьировать. Так, подтип LQT1 чаще встречается у лиц европеоидной расы, в то время как среди латиноамериканцев преобладает LQT2 [4].

Частота встречаемости LQT1 находится в пределах 35–45% всех случаев LQT. LQT1 возникает вследствие мутаций типа loss of function гена *KCNQ1*, кодирующего α -субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала KV7.1 [5]. α -субъединица состоит из N-концевого домена, шести трансмембранных сегментов, двух цитоплазматических петель и C-концевого домена. Расположение мутаций в структуре ионного канала напрямую влияет на риск развития сердечных событий. Наиболее опасны мутации, лежащие в цитоплазматических петлях. Описаны более 600 вариантов гена *KCNQ1*, вызывающих LQT1 [6].

Второй по распространенности вариант LQTS – LQT2, составляет 30–35% случаев LQTS. К LQT2 приводят мутации типа loss of function в гене *KCNH2*, который кодирует потенциал-управляемые поры, образующие α -субъединицу калиевого канала внутреннего выпрямления KV11.1 [3]. У пациентов с LQT2 развитие аритмии нередко спровоцировано эмоциональными переживаниями, физической активностью или воздействиями звукового раздражителя [3].

Последним из наиболее распространенных подтипов LQTS является LQT3, на который приходится 5–10% случаев LQTS. За развитие данного подтипа ответственны мутации типа gain of function в гене *SCN5A*. Ген *SCN5A* кодирует α -субъединицу натриевого ионного канала NaV1.5, который функционирует либо как мономер, либо собирается как димер в комплексе ионного канала. Известно, что более 300 вариантов *SCN5A* связаны с развитием LQT3 [7]. Этот подтип наименее чувствителен к стандартной терапии LQTS в виде бета-адреноблокаторов и наиболее опасен [8, 9]. Остальные подтипы с аутосомно-доминантным типом наследования встречаются крайне редко и вызваны мутациями в генах ионных каналов, адаптерных белков и в генах, влияющих на киназную активность [3].

Идентификация лежащей в основе генетической мутации у пациентов с LQTS имеет клиническое значение, поскольку каждый подтип связан с различными триггерными событиями, ответами на лечение и показателями выживаемости [2].

Таким образом, учитывая многообразие вариантов и соответствующих мутаций, приводящих к LQTS, их частоту в различных популяциях, наличие около 1/3 бессимптомных носителей мутаций с нормальным интервалом QT в состоянии покоя, генетическое тестирование методами секвенирования экзона, генома или таргетного секвенирования служит важным компонентом диагностического скрининга LQTS. Данные методы позволяют обна-

ружить бессимптомных носителей мутаций, которых не удалось верифицировать иными диагностическими способами.

Цель представленной работы – изучение спектра мутаций у лиц с пограничным удлинением интервала QT в популяции Западной Сибири.

Материалы и методы

Исследование выполнено с разрешения локального этического комитета Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (протокол № 73 от 15.12.2017 г.).

Участники исследования

Исследование проведено на материале международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) в период с 2003 по 2005 г. и скрининга молодых людей 25–44 лет, жителей Новосибирска, выполненного в НИ-ИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН [10, 11]. Общая выборка мужчин составила 1 353 человека в возрасте от 25 до 69 лет. Данная выборка разделена на возрастные подгруппы с интервалом в 5 лет (25–29, 30–34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69). Из каждой подгруппы выбраны по 2–3 образца с наибольшей длиной интервала QT. Исследуемая группа состояла из 30 мужчин.

Электрокардиографическое исследование

Запись ЭКГ осуществляли в 12 общепринятых отведениях в положении лежа на спине на 3-канальном электрокардиографе FUKUDA DENSHI (Япония) со скоростью 25 мм/с.

Во II стандартном отведении выполнено измерение интервалов QT и RR в соответствии с общепринятыми рекомендациями [12]. Началом интервала QT считали самую раннюю точку комплекса QRS (место перехода изоэлектрической линии сегмента PQ (R) в зубец Q (R)), окончанием – максимально позднюю точку зубца T (место его перехода в изоэлектрическую линию TP). В случаях нечеткого окончания зубца T использовали метод касательной. Единицами измерения являлись мс. Оценку интервалов проводили не менее чем в трех сердечных циклах, определяя их среднее значение. Для расчета скорректированного интервала QTc применяли преобразованную L. Taran и N. Szilagyi формулу H. Bazett: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ [13]. Значения интервала QTc выражали в мс. Анализ ЭКГ проводили «слепо» по отношению к остальным данным исследования.

Из исследования исключены лица с наличием на ЭКГ блокады ножек пучка Гиса и их ветвей, феномена

предвозбуждения желудочков, эктопии более 25% от основных комплексов, трепетания/фибрилляции предсердий, признаков Q-инфаркта миокарда.

Подготовка к секвенированию и интерпретация результатов

Каждому участнику исследуемой группы выполнен забор венозной крови для молекулярно-генетического исследования. Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [14].

Количество и качество ДНК оценивали на микропланшетном спектрофотометре Epoch (BioTek, США). Фрагментацию ДНК для приготовления библиотек проводили с использованием системы Covaris (Covaris, США). Очистку полученных образцов – с помощью магнитных частиц AMPure XP beads (Beckman Coulter Life Sciences, США). Для приготовления библиотек применяли набор SureSelect Target Enrichment System (Agilent Technologies, США) согласно протоколу производителя. Гибридизацию амплифицированной библиотеки выполняли с использованием библиотеки зондов Agilent SureSelectXT Focused Exome (Agilent Technologies, США). Качество финальных ДНК-библиотек проверяли с применением системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, США). Приготовленные образцы ДНК секвенировали на платформе Illumina HiSeq (Illumina, США).

Автоматизированную обработку и аннотирование полученных данных NGS выполняли на платформе NGS Wizard (<https://genomenal.ru/>). Картирование полученных данных на геном человека версии GRCh38 проводили с использованием программы BWA (Burrow-Wheeler Alignment tool, <http://bio-bwa.sourceforge.net/>), удаление ПЦР дубликатов – с помощью программного обеспечения PICARD (<https://broadinstitute.github.io/picard/>). Поиск однонуклеотидных вариантов (ОНВ) и инсерций – делеций выполнен с помощью утилит SAMtools. В исследовании взяты варианты с глубиной прочтения >50 и качеством не ниже Q30. Аннотация полученных SNV произведена в программе VEP (<https://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>) с применением базы данных GNOMAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>). Для анализа найденных вариантов использовали существующие данные о клинической значимости аннотированных ОНВ, базу данных мутаций генов человека (HGMD) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>), Лейденскую открытую базу данных вариаций (<https://www.lovd.nl/>) и литературные данные. Возможные функциональные и значимые эффекты новых ОНВ оценивали с помощью трех инструментов прогнозирования in silico – PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), Mutation Taster

(<http://www.mutationtaster.org/>) и SIFT (<http://sift.jcvi.org/>), а также анализа данных о частотах этих вариантов в популяции. Варианты, описанные в ClinVar или предсказанные in silico как доброкачественные/вероятные доброкачественные, а также варианты с частотой минорных аллелей выше 0,01% согласно базам данных исключены из анализа. Патогенность каждой новой мутации-кандидата оценена в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации молекулярной патологии [15]. Поиск мутаций проведен в генах, ассоциированных с LQTS: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *CACNA1*, *SCN4B*, *KCNJ5*, *ANK2*, *CAV3*, *SNTA1*, *AKAP9*, *CALM1* и *CALM2*. Все выявленные ОНВ проверены методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

Результаты

В рамках исследования в трех различных образцах (10% мужчин) обнаружены три редких варианта в генах, ассоциированных с LQTS, которые могли стать причиной удлинения интервала QT (таблица).

Не удалось определить редкие варианты в генах *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *CACNA1*, *SCN4B*, *KCNJ5*, *ANK2*, *CAV3*, *SNTA1*, *AKAP9*, *CALM1* и *CALM2*.

Обсуждение

В результате анализа выявлен эволюционно высококонсервативный вариант p.Pro197Leu в экзоне 3 гена *KCNQ1* в гетерозиготном состоянии, который, по данным ClinVar, классифицирован как вариант неопределенного значения (uncertain significance), имеющий возможное отношение к фенотипу. Наряду с вышесказанным, некоторые другие известные миссенс-мутации гена *KCNQ1* в позициях F193L, A194P, R195W, I198V, S199A, D202H, относят к вероятно патогенным/патогенным вариантам, участвующим в развитии LQTS [15]. Следовательно, с учетом роли гена *KCNQ1* в регуляции внешнего калиевого тока и процессов реполяризации желудочков не стоит исключать влияние варианта p.Pro197Leu на длину интервала QT у носителя данной мутации.

Кроме того, обнаружены два варианта гена *KCNH2* – p.R176W и indel p.D1003GfsX116. Вариант p.R176W в экзоне 4 гена *KCNH2* приводит к замене аргинина на триптофан в кодоне 176. Наиболее высокая частота минорного аллеля T наблюдалась в финской популяции и достигала 0,1%, где вариант p.R176W был связан с увеличением продолжительности интервала QT на 22 мс [17]. По результатам электрофизиологических исследований также отмечено влияние p.R176W на функцию hERG-каналов и ток калия в различных

Варианты генов, вероятно, ассоциированные с длительностью интервала QT
Variants in genes likely associated with the QT interval duration

ID образца / Sample ID	Ген / Gene	Статус варианта / Variant status	Нуклеотидные замены / Nucleotide changes	Замена аминокислоты / Amino acid changes	Экзон / Exon	Генотип / Genotype	MAF (gnomAD)	dbSNP ID	ClinVar	HGMD	LOVD Database	Патогенность варианта согласно ACMG / Pathogenicity according to ACMG [16]
P30	KCNQ1	Известный / Known	c.590C>T	p.Pro197Leu	Exon 3	Гетерозиготный / Heterozygous	2.09374e-05	rs200108320	U	NA	NA	PM1, PM2, PM 5, PP2, PP3
P5	KCNH2	Известный / Known	c.526C>T	p.Arg176Trp	Exon 4	Гетерозиготный / Heterozygous	2.88268e-04	rs36210422	CI	CM001198	KCNH2_000132	PR
P12	KCNH2	Новый / Novel	NM_000238.4: c.3007dup (3' rule)	p.Asp1003 GlyfsX116	Exon 13	Гетерозиготный / Heterozygous	NA			NA		PVS1, PM2, PP5

Примечание: CI – конфликт интерпретаций; HGMD – база данных мутаций генов человека; LOVD database – Лейденская открытая база данных вариаций; MAF – частота минорного аллеля; NA – недоступно; PR – ранее сообщалось, что связан с патологическим фенотипом и не был классифицирован в соответствии с рекомендациями ACMG [16]; U – неопределенное значение.
3, 5 – критерии патогенности варианта согласно рекомендациям ACMG [16]; U – неопределенное значение.
Note: CI – conflicting interpretations; HGMD – Human Genome Mutation Database; LOVD database – Leiden Open Variation Database; MAF – minor allele frequency; NA – not available; PR – previously reported to be associated with a pathological phenotype and was not classified according to ACMG recommendations [16]; U – uncertain significance.

экспериментальных условиях [18]. Однако в работе М. Коропен и соавт. (2018) среди пациентов с LQT2 у носителей мутаций с.453delC, L552S или R176W значительно реже регистрировали сердечные события по сравнению с носителями других мутаций гена *KCNH2* ($p<0,001$) [19]. Кроме того, некоторые авторы сообщают о клинической изменчивости и низкой пенетрантности данной мутации, рассматривая R176W в качестве доброкачественного варианта [17, 20].

Дупликация С с.3007dup находится в пределах повтора 6С. Указанная дупликация приводит к отсутствию в структуре белка гена *KCNH2* 157 последних аминокислот в связи с преждевременной остановкой трансляции. По данным ClinVar, р.D1003GfsX116 классифицирован как патогенный вариант. Данные о частоте этого варианта в популяционных базах считают недостоверными ввиду недостаточного покрытия исследуемой области. В 2016 г. V. Chanavat и коллеги описали р.D1003GfsX116 у лиц с LQTS [21].

Учитывая вышесказанное и результаты нашего исследования, варианты р.R176W и р.D1003GfsX116 гена *KCNH2* также можно рассматривать как причинные факторы удлинения интервала QT.

Закключение

У мужчин европеоидной популяции, жителей Новосибирска, с пограничным удлинением интервала QT обнаружены, вероятно, причинные замены в генах LQTS – *KCNH2* и *KCNQ1*. Для уточнения спектра и частоты встречаемости различных мутаций в генах, жизнеугрожающих аритмий в популяции необходимы дополнительные исследования на расширенных выборках.

Конфликт интересов

П.С. Орлов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Е. Иваношук заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Нестерец заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Кузнецов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Иванова заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.К. Малютина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Денисова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Стрюкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Максимов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Максимова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-29-06026, а также частично грантом № НШ-2595.2020.7 и бюджетными проектами № 0324-2016-0002, № AAAA-A19-119100990053-4, № 0120.0502961.

Информация об авторах

Орлов Павел Сергеевич, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9371- 2178

Иванову Динара Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0403-545X

Нестерец Алина Михайловна, аспирант Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1432-0473

Кузнецов Александр Александрович, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3502-7599

Иванова Анастасия Андреевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9460-6294

Author Information Form

Orlov Pavel S., Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; Junior Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9371- 2178

Ivanoshchuk Dinara E., Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; Junior Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0403-545X

Nesterets Alina M., Postgraduate Student of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; Junior Researcher of the Sector for the Study of Monogenic Forms of Common Human Diseases of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1432-0473

Kuznetsov Alexander A., MD, Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3502-7599

Ivanova Anastasia A., Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9460-6294

Малюткина Софья Константиновна, доктор медицинских наук, профессор заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних болезней Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6539-0466

Денисова Диана Вахтанговна, доктор медицинских наук главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2470-2133

Стрюкова Евгения Витальевна, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5316-4664

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; главный научный сотрудник межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека с возложением обязанностей заведующего лабораторией молекулярной генетики человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7165-4496

Максимова Софья Владимировна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2472-181X

Malyutina Sofya K., MD, Professor, Head of the Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic of Internal Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6539-0466

Denisova Diana Vakhtangovna, MD, Chief Researcher of the Laboratory of Preventive Medicine of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2470-2133

Stryukova Evgeniya Vitalievna, Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5316-4664

Maximov Vladimir Nikolaevich, MD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; Chief Researcher of the Interinstitutional Sector of Molecular Epidemiology and Human Evolution with the assignment of duties of the Head of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7165-4496

Maximova Sofya Vladimirovna, student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2472-181X

Вклад авторов в статью

ОПС – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ИДЕ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

OPS – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

IDE – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

НАМ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАА – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ИАА – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МСК – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДДВ – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СЕВ – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МВН – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МСВ – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

NAM – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAA – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

IAA – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MSK – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

DDV – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SEV – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MVN – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

MSV – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Giudicessi J.R., Ackerman M.J. Calcium Revisited: New Insights Into the Molecular Basis of Long-QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016; 9 (7): e002480. doi: 10.1161/CIRCEP.116.002480
- Kim J.A., Chelu M.G. Inherited Arrhythmia Syndromes. *Tex Heart Inst J.* 2021; 48 (4): e207482. doi: 10.14503/THIJ-20-7482
- Wallace E., Howard L., Liu M., O'Brien T., Ward D., Shen S., Prendiville T. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatr Cardiol.* 2019; 40 (7): 1419-1430. doi: 10.1007/s00246-019-02151-x
- Lopez K.N., Nunez-Gallegos F., Wang Y., Cannon B., Kim J., Valdes S. Long qt syndrome in the hispanic population: a comparative study. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (11_Supplement): A430.
- Chen L., Sampson K.J., Kass R.S. Cardiac delayed rectifier potassium channels in health and disease. *Cardiac Electrophysiol Clin.* 2016; 8 (2): 307-322. doi: 10.1016/j.ccep.2016.01.004
- Barshesht A., Goldenberg I., O-Uchi J., Moss A.J., Jons C., Shimizu W., Wilde A.A., McNitt S., Peterson D.R., Zareba W., Robinson J.L., Ackerman M.J., Cypres M., Gray D.A., Hofman N., Kanters J.K., Kaufman E.S., Platonov P.G., Qi M., Towbin J.A., Vincent G.M., Lopes C.M. Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events: implications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type 1 long-QT syndrome. *Circulation.* 2012; 125 (16): 1988-1996. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.048041
- Davis R.P., Casini S., van den Berg C.W., Hoekstra M., Remme C.A., Dambrot C., Salvatori D., Oostwaard D.W., Wilde A.A., Bezzina C.R., Verkerk A.O., Freund C., Mummery C.L. Cardiomyocytes derived from pluripotent stem cells recapitulate electrophysiological characteristics of an overlap syndrome of cardiac sodium channel disease. *Circulation.* 2012; 125 (25): 3079-3091. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066092
- Abriel H. Cardiac sodium channel Na(v)1.5 and interacting proteins: physiology and pathophysiology. *J Mol Cell Cardiol.* 2010; 48 (1): 2-11. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.08.025
- Mizusawa Y., Horie M., Wilde A.A. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circ J.* 2014; 78 (12): 2827-2833
- Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006; 6 (255). doi: 10.1186/1471-2458-6-255
- Ragino Yu.I., Kuzminykh N.A., Shcherbakova L.V., Denisova D.V., Shramko V.S., Voevoda M.I. Prevalence of coronary heart disease (by epidemiological criteria) and its association with lipid and non-lipid risk factors in the Novosibirsk population of 25-45 years. *Russian Journal of Cardiology.* 2019; (6): 78-84. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-78-84.
- Indraratna P., Tardo D., Delves M., Szirt R., Ng B. Measurement and Management of QT Interval Prolongation for General Physicians. *J Gen Intern Med.* 2020; 35 (3): 865-873. doi: 10.1007/s11606-019-05477-7
- Taran L.M., Szilagyi N. The duration of the electrical systole (QT) in acute rheumatic carditis in children. *Am Heart J.* 1947; 33: 14-26.
- Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.* 2006; 2006 (1): pdb. prot 4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
- Stenson P.D., Mort M., Ball E.V., Shaw K., Phillips A., Cooper D.N. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet.* 2014; 133 (1): 1-9. doi: 10.1007/s00439-013-1358-4

16. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L., On behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17 (5): 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
17. Marjamaa A., Salomaa V., Newton-Cheh C., Porthan K., Reunanen A., Karanko H., Jula A., Lahermo P., Väänänen H., Toivonen L., Swan H., Viitasalo M., Nieminen M.S., Peltonen L., Oikarinen L., Palotie A., Kontula K. High prevalence of four long QT syndrome founder mutations in the Finnish population. *Ann Med.* 2009; 41 (3): 234–240. doi: 10.1080/07853890802668530
18. Fodstad H., Bendahhou S., Rougier J. S., Laitinen-Forsblom P.J., Barhanin J., Abriel H., Schild L., Kontula K., Swan H. Molecular characterization of two founder mutations causing long QT syndrome and identification of compound heterozygous patients. *Ann Med.* 2006; 38 (4): 294–304. doi: 10.1080/07853890600756065
19. Koponen M., Havulinna A.S., Marjamaa A., Tuiskula A.M., Salomaa V., Laitinen-Forsblom P.J., Piippo K., Toivonen L., Kontula K., Viitasalo M., Swan H. Clinical and molecular genetic risk determinants in adult long QT syndrome type 1 and 2 patients: Koponen et al. Follow-up of adult LQTS patients. *BMC Med Genet.* 2018; 19 (1): 56. doi: 10.1186/s12881-018-0574-0
20. Maltese P.E., Orlova N., Krasikova E., Emelyanchik E., Cheremisina A., Kuscaeva A., Salmina A., Miotto R., Bonizzato A., Guerri G., Zuntini M., Nicoulina S., Bertelli M. Gene-Targeted Analysis of Clinically Diagnosed Long QT Russian Families. *Int Heart J.* 2017; 58 (1): 81–87. doi: 10.1536/ihj.16-133
21. Chanavat V., Janin A., Millat G. A fast and cost-effective molecular diagnostic tool for genetic diseases involved in sudden cardiac death. *Clin Chim Acta.* 2016; 453: 80–85. doi: 10.1016/j.cca.2015.12.011

Для цитирования: Орлов П.С., Иванощук Д.Е., Нестерец А.М., Кузнецов А.А., Иванова А.А., Малиютина С.К., Денисова Д.В., Стрюкова Е.В., Максимов В.Н., Максимова С.В. Результаты секвенирования нового поколения у мужчин с пограничным удлинением интервала QT (пилотное исследование). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(2): 98–106. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-98-106

To cite: Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Nesterets A.M., Kuznetsov A.A., Ivanova A.A., Maliutina S.K., Denisova D.V., Striukova E.V., Maksimov V.N., Maksimova S.V. The results of next-generation sequencing in men with borderline QT interval prolongation (pilot study). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(2): 98–106. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-98-106
