

Генетическое тестирование в кардиологии с помощью NGS панели: от оценки риска заболевания до фармакогенетики

Мирошникова В. В.^{1,2,3}, Пчелина С. Н.^{1,2}, Донников М. Ю.³, Воробьев А. С.³, Цай В. В.^{4,5},
Коваленко Л. В.³, Глотов О. С.^{4,5}

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² — ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина, Российская Федерация

³ — БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Российская Федерация

⁴ — ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медикобиологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию по смертности населения во многих странах мира. Генетическое тестирование является неотъемлемой частью профилактики ССЗ. Наиболее распространёнными наследственными заболеваниями в практике врача-кардиолога являются кардиомиопатии и каналопатии (аритмогенные синдромы), а также семейная гиперхолестеринемия, обуславливающая высокий риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Суммарная частота носительства патогенных вариантов составляет 1:100. Своевременная генетическая диагностика необходима при состояниях, которые могут привести к внезапной сердечной смерти (например, синдром удлинённого интервала QT, синдром Бругада, аритмогенные кардиомиопатии). Фармакогенетическое тестирование также имеет важное значение в кардиологии, поскольку позволяет учитывать роль генетических факторов в формировании ответа на терапию. Учёт индивидуальных особенностей пациента позволяет увеличить эффективность и максимально снизить вероятность осложнений. Дизайн современных таргетных кардиопанелей в обязательном порядке должен учитывать моногенные и олигогенные формы дислипидемий и сердечно-сосудистых патологий, полиморфные маркеры, ассоциированные с нарушением липидного спектра плазмы крови и ранним развитием ССЗ в конкретной популяции, а также минимальный набор фармакогенетических маркеров согласно современным рекомендациям клинических фармакологов. В настоящем обзоре мы приводим обоснование оптимального дизайна такой панели для применения в медицинской практике и научных исследованиях.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; фармакогенетика; кардиомиопатия; каналопатия; семейная гиперхолестеринемия; NGS секвенирование; таргетная панель генов

Для цитирования:

Мирошникова В. В., Пчелина С. Н., Донников М. Ю., Воробьев А. С., Цай В. В., Коваленко Л. В., Глотов О. С. Генетическое тестирование в кардиологии с помощью NGS панели: от оценки риска заболевания до фармакогенетики. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2023;(1):7–19. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2023-1-7-19>

Поступила: 05 ноября 2022 г. **Принята:** 08 ноября 2022 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

The NGS panel for genetic testing in cardiology: from the evaluation of disease risk to pharmacogenetics

Valentina V. Miroshnikova^{1,2,3}, Sofya N. Pchelina^{1,2}, Maksim Yu. Donnikov³, Anton S. Vorobyev³, Viktoriya V. Tsay^{4,5}, Lyudmila V. Kovalenko³,
Oleg S. Glotov^{4,5}

¹ — FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

² — FSBI Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute», Gatchina, Russian Federation

³ — Surgut State University, Surgut, Russian Federation

⁴ — Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ — FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Cardiovascular diseases (CVD) are a leading cause of mortality in many countries worldwide. Genetic testing is an integral part of CVD prevention. The most common hereditary diseases in the practice of a cardiologist are cardiomyopathy and channelopathy (arrhythmogenic syndromes), as well as familial hypercholesterolemia, which causes a high risk of atherosclerosis and coronary heart disease (CHD). The total carrier frequency of pathogenic variants is 1:100. Timely genetic diagnosis is necessary for conditions that can lead to sudden cardiac death (for example, long QT syndrome, Brugada syndrome, arrhythmogenic cardiomyopathies). Pharmacogenetic testing is also important in cardiology, since it allows taking into account the role of genetic factors in the formation of a response to therapy. Incorporating individual patient characteristics can increase

efficiency and minimize the likelihood of complications. The design of modern targeted cardiopanel must necessarily take into account monogenic and oligogenic forms of dyslipidemia and cardiovascular pathologies, polymorphic markers associated with a violation of the lipid spectrum of blood plasma and the early development of CVD in a particular population, as well as a minimum set of pharmacogenetic markers according to modern recommendations for clinical pharmacologists. In this review we provide a justification for the optimal design of such a panel for use in medical practice and scientific research.

Keywords: cardiovascular diseases; pharmacogenetics; cardiomyopathy; channelopathy; familial hypercholesterolemia; NGS sequencing; targeted gene panel

For citations:

Miroshnikova VV, Pchelina SN, Donnikov MU, Vorobyov AS, Tsay VV, Kovalenko LV. The NGS panel for genetic testing in cardiology: from the evaluation of disease risk to pharmacogenetics. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2023;(1):7–19. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2023-1-7-19>

Received: 05 November 2022. **Accepted:** 08 November 2022. **Published:** June 30, 2023.

Введение / Introduction

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) занимают лидирующую позицию по смертности населения во многих странах мира. Это гетерогенная группа заболеваний, включающая ишемическую болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения, врожденные пороки сердца, нарушения ритма, кардиомиопатии, аневризму и расслоение аорты, венозный тромбоз [1]. В настоящее время генетическое тестирование является неотъемлемой частью профилактики ССЗ. Генетическое тестирование, как правило, используется для выявления этиологии развития заболевания у пациента и с целью выявления членов семьи, которые унаследовали данный генетический вариант и, следовательно, подвержены риску развития ССЗ. Наиболее распространенными наследственными заболеваниями в практике врача-кардиолога являются кардиомиопатии и каналопатии (аритмогенные синдромы), а также семейная гиперхолестеринемия, обуславливающая высокий риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Выявление мутаций, ассоциированных с этими заболеваниями, нередко облегчает постановку диагноза и выбор терапии. Своевременная генетическая диагностика особенно важна при состояниях, которые могут привести к внезапной смерти (например, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, аритмогенные кардиомиопатии) [1]. Однако чаще всего ССЗ имеют многофакторную природу, развиваются на фоне тесного взаимодействия генотипа (полигенного фона) и традиционных средовых факторов, что делает сложным однозначно выделить генетическую составляющую. В частности, в развитии полигенной атерогенной дислипидемии значимую роль играет координация образа жизни и питания, генетических и эпигенетических детерминант липидного метаболизма [2, 3]. Немаловажное значение в кардиологии имеет также фармакогенетическое тестирование, которое направлено на выявление у пациента вариантов в генах метаболизма лекарств, что обеспечивает в дальнейшем индивидуальный подход при выборе терапии [4]. Дизайн современных таргетных кардиопанелей генов в обязательном порядке

должен учитывать моногенные формы дислипидемий и патологий, связанных с высоким риском внезапной смерти, полиморфные маркеры, ассоциированные с нарушением липидного спектра плазмы крови и ранним развитием ССЗ в конкретной популяции, а также минимальный набор фармакогенетических маркеров согласно современным рекомендациям клинических фармакологов. Включение фармакогенетического тестирования позволит учитывать генетические особенности пациента, связанные с изменением фармакологического ответа на терапию, а также максимально снизить вероятность развития побочных эффектов и осложнений [5]. В настоящем обзоре мы приводим обоснование оптимального дизайна такой панели для применения в медицинской практике и научных исследованиях.

Генетически детерминированные нарушения ритма сердца / Genetically determined cardiac arrhythmias

К моногенным и олигогенным заболеваниям, ассоциированным с поражением сердца, относится ряд синдромов и болезней, сопровождающихся злокачественными нарушениями ритма сердца и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Причиной считают аномалии следующих основных классов белков: сократительных и цитоскелетных; ионных каналов и межклеточных контактов; трансмембранных переносчиков, а также их модуляторов [6]. Это большая группа заболеваний, которая подразделяется на каналопатии, которые связаны с нарушением работы потенциал-зависимых натриевых, калиевых и кальциевых каналов (синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада, катехоламин — зависимая желудочковая тахикардия, идиопатическая фибрилляция желудочков, наследственный синдром Вольфа Паркинсона-Уайта, наследственная форма фибрилляции предсердий) и кардиомиопатии (гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, изолированная не компактность миокарда левого желудочка) [6].

Среди взрослого населения старше 35 лет данная группа заболеваний является второй ведущей причиной ВСС после атеросклероза коронарных артерий и ИБС, в то время как у детей и молодых людей младше 35 лет своевременная диагностика врождённых аномалий сердечно-сосудистой системы и генетически детерминированных нарушений ритма имеет решающее значение для первичной профилактики ВСС [7–10]. Например, в случае самой распространённой гипертрофической кардиомиопатии, частота которой составляет 1:500, а по некоторым данным 1:250,

ежегодная смертность оценивается как 2–3 % среди взрослого населения и более 6 % у детей [6, 9]. Кроме того, недиагностированные ранее кардиомиопатии и каналопатии нередко являются причиной ВСС у молодых спортсменов [11]. Инфекционные заболевания, протекающие с повышением температуры тела, также увеличивает риск жизнеугрожающих событий у больных с наследственными аритмиями. При этом, если нарушения ритма фиксируются у молодого пациента в первый раз на фоне острого инфекционного заболевания, требуется проведение дифференциаль-

Таблица 1

Генетика заболеваний сердечно-сосудистой системы, проявляющаяся нарушениями ритма и проводимости сердца

Table 1

Genetics of diseases of the cardiovascular system, manifested by disorders of the rhythm and conduction of the heart

Заболевание	Тип наследования, частота	Гены
Каналопатии		
Синдром удлинённого интервала QT, например, синдром Романо–Уорда синдром Джервелла–Ланге–Нильсена	Преимущественно аутосомно-доминантный, 1:2000–1:5000 Аутосомно-рецессивный, в случае более редких синдромов, 1:1,000,000–1:4,000,000	KCNQ1, SCN5A, AKAP9, ANK2, CACNA1C, CALM1, CALM2, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5, SCN4B, SNTA1, KCNH2
Синдром укорочённого интервала QT	Аутосомно-доминантный, 1:5000	KCNH2, KCNQ1, KCNJ2, CACNA1C, CACNB2, CACNA2D1
Синдром Бругада	Аутосомно-доминантный, 5:10,000	SCN5A, CACNA1C, CACNB2, CACNA2D1, GPD1L, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ8, HCN4, RANGRF, SCN1B, SCN3B
Наследственная форма фибрилляции предсердий	Аутосомно-доминантный или рецессивный	KCNQ1, KCNE2, KCNJ2, NPPA, SCN5A, ABCC9, SCN1B, SCN3B, SCN4B, MYL4, GATA4, GATA6, TBX5, NKX2-5, KCNE1, KCNH2, LMNA, PRKAG2, RYR2, NUP155
Катехоламин — зависимая желудочковая тахикардия	Аутосомно-доминантный или рецессивный, 1:10,000	RYR2, CALM1, ANK2, KCNJ2, CASQ2, TRDN
Наследственный синдром Вольфа Паркинсона–Уайта	Аутосомно-доминантный, 1–3 на 1000	PRKAG2
Кардиомиопатии		
Гипертрофическая кардиомиопатия 1 из 500. Около 70 % всех случаев считаются семейными. Доминантное наследование	Аутосомно-доминантный, 1:500	MYH7, TNNT2, TPM1, MYBPC3, PRKAG2, TNNI3, MYL3, TTN, MYL2, ACTC1, CSRP3, TNNC1, MYH6, VCL, MYOZ2, PLN, NEXN, ACTN2, CAV3, JPH2, LDB3, MYPN, CALR3, FLNC, MYLK2, TCAP
Дилатационная кардиомиопатия	Аутосомно-доминантный в большинстве случаев, 1:500–1:2500	LMNA, MYH7, MYH6, SCN5A, ACTN2, DSG2, LDB3, TNNT2, RBM20, TTN, BAG3, DES, DSP, CRYAB, EYA4, LAMA4, MYPN, SGCD, CSRP3, ABCC9, PLN, ACTC1, TCAP, MYBPC3, NEXN, PSEN1, PSEN2, TPM1, VCL, RAF1, ANKRD1, TMPO, ILK, TNNC1, TNNI3, GATAD1, FKTN, SDHA, DSP, DMD, TAZ
Аритмогенная дисплазия правого желудочка	Аутосомно-доминантный в большинстве случаев, 1:1000–1:2500	TGFB3, RYR2, TMEM43, DSP, PKP2, DSG2, JUP, TTN, DES, LMNA, PLN, DSC2
Изолированный некомпактный миокард левого желудочка	Аутосомно-доминантный / рецессивный /X-сцепленный / митохондриальный, 8–12: 1000000	MYBPC3, TPM1, PRDM16, TNNT2, MYH7, ACTC1, LDB3, LMNA, SCN5A, HCN4, DTNA, TAZ, PKP2
Рестриктивная кардиомиопатия	Аутосомно-доминантный /рецессивный /X-сцепленный	TNNT2, TNNI3 ACTC1, MYH7, MYBPC3, MYPN, TPM1, MYL1, MYL2, FLNC

ной диагностики (в частности, при инфекционном миокардите) [12].

Панели для диагностики кардиомиопатий и каналопатий, как правило, достаточно объёмные, в зависимости от дизайна включают порядка 100 генов, минимальный рекомендуемый список генов представлен в таблице 1 [1, 13–15]. При этом число генов-кандидатов ежегодно возрастает по мере накопления новых данных, что подразумевает необходимость регулярного пересмотра используемых в клинической практике таргетных генетических панелей. Поскольку NGS технология позволяет одновременно анализировать большие области генома, увеличение количества генов в случае генетической диагностики аритмий и кардиомиопатий весьма целесообразно и, как показывает практика, приводит к повышению частоты обнаружения вероятно патогенных и патогенных вариантов [16, 17]. При этом частота выявления мутаций в выборке пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, с доказанным семейным анамнезом кардиомиопатии при использовании расширенной панели (126 генов) составляет более 70 % [18, 19]. Дизайн также должен учитывать альтернативный сплайсинг кардио-специфических экзонов, обеспечивающий существование различных изоформ, который, в частности, был продемонстрирован для гена анкирина-В (*ANK2*), а также варианты в сайтах сплайсинга, которые приводят к нарушению сборки транскрипта, больше всего таких вариантов в настоящее время описано для гена тайтина (*TTN*), но также *SCN5A*, *KCNQ1*, *CACNA1C* и других [20–22]. При этом важно отметить, что экзомное секвенирование не позволяет проводить тестирование этих участков генов. Пример гена *TTN*, мутации в котором чаще всего вызывают дилатационную кардиомиопатию, в данном случае наиболее показательный, так как включает 364 экзона, что говорит о сложности его сплайсинга [23]. Мутации в гене *RBM20*, кодирующем основной фактор, регулирующий сплайсинг гена *TTN*, также приводят к развитию заболевания. Предполагается, что около 20 % редких вариантов в гене *TTN*с неизвестной значимостью, расположенные в сайтах сплайсинга, препятствуют нормальному процессингу мРНК, составляют группу нераспознанных патогенных вариантов, которые могут объяснять до 1–2 % случаев дилатационной кардиомиопатии [21].

Наследуемые аневризмы и расслоения грудной аорты / Inherited aneurysms and dissections of the thoracic aorta

Наиболее опасным осложнением аневризмы аорты является расслоение и разрыв аорты, который приводит к развитию ВСС. Сердечно-сосудистый риск расслоения и разрыва аорты составляет 1–2 % от всех смертельных исходов в промышленно развитых странах. Наследуемые аневризмы и расслоения грудной

аорты (АРГА), как правило, возникают спорадически вследствие дегенеративных повреждений стенки аорты на фоне атеросклероза, артериальной гипертензии и пр. Однако 20–25 % случаев обусловлены генетической предрасположенностью. Упущение генетического диагноза приводит к несвоевременной диагностике начального проявления аневризмы — дилатации, которая начинается при значительно меньших размерах, чем в популяции. Более того в семейных случаях заболевания также существует риск диссекции аорты даже без формирования первичной аневризмы [24, 25]. Необходимость генетического тестирования, в том числе в семье, обусловлена тем, что тревожные симптомы до острого поражения аорты, как правило, появляются только у 5 % пациентов [24, 25].

АРГА представляющие клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, общей характеристикой которых является системная патология соединительной ткани, предрасполагающая к преимущественному поражению грудной аорты. Выделяют синдромные и не синдромные формы АРГА.

Синдромные формы (5 % от всех АРГА) развиваются при ряде моногенных заболеваний с согласованными критериями диагностики, например, при синдроме Марфана, Луиса — Дитца, Элерса — Данло сосудистого типа и др. То есть эти формы обычно демонстрируют полиорганный фенотип и вызываются генетическими вариантами генов, которые участвуют в пути трансформирующего фактора роста- β (*TGF- β*), и генов, кодирующие белки внеклеточного матрикса [24]. Не синдромная форма АРГА (20 % от всех АРГА) обычно характеризуется изолированной аневризмой или расслоением грудной аорты. Генетический дефект выявляется чаще всего в генах *ACTA2* (14 %), *TGFBR2* (5 %), *TGFBR1* и *MYH11* (суммарно менее 1 %) [24, 26]. Согласно современным рекомендациям, генетическое тестирование необходимо проводить при определённом превышении возрастной нормы размера корня аорты (*Z* критерий), минимальный рекомендуемый список генов представлен в табл. 2 [26, 27].

Семейная гиперхолестеринемия и другие наследственные дислипидемии / Familial hypercholesterolemia and other hereditary dyslipidemia

Наследственная гиперхолестеринемия (СГХС), частота встречаемости которой сегодня оценивается как 1:200–1:250 для гетерозиготной формы и 1:300,000 для гомозиготной формы (по разным оценкам от 1:160,000 до 1:1,000,000) [28, 29], является самым распространённым генетическим заболеванием и в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подлежит систематическому скринингу [30]. Таким образом, распространённость гетерозиготной формы СГХС больше, чем суммарная распространённость синдромов удлинённого QT,

Таблица 2

Генетика наследуемых заболеваний аорты

Table 2

Genetics of inherited aortic diseases

Заболевание	Тип наследования, частота	Гены
<i>Синдромальные АРГА</i>		
Синдром Марфана	Аутосомно-доминантный, 1:3000–15000	<i>FBN1</i>
Синдром Элерса – Данло сосудистого типа	Аутосомно-доминантный, 1:50000	<i>COL3A1</i>
Синдром Луиса – Дитца	Аутосомно-доминантный, 1:2500–1:5000	<i>TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, TGFB3</i>
<i>Несиндромальные АРГА</i>		
Несиндромальные наследственные АРГА		<i>TGFBR1, TGFBR2, ACTA2, MYH11, MYLK, LOX, PRKG1</i>

синдрома Марфана, Луиса – Дитца, гипертрофической кардиомиопатии [28]. Однако, до сих пор во всём мире, в том числе и в Российской Федерации, в подавляющем большинстве случаев заболевание остается не диагностированным [31, 32]. Это представляет собой серьёзную проблему на фоне значительного увеличения риска развития ССЗ у данных пациентов.

В основе патогенеза развития моногенных форм чаще всего лежат патогенные варианты в генах обмена липопротеинов низкой плотности (ЛНП) — *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* и др., однако исследования показывают, что не менее трети случаев заболевания имеют полигенную или олигогенную природу [33]. Генетический диагноз как правило удаётся установить в среднем в 60 % случаев, порог выявления зависит от начального уровня ЛНП. В свою очередь из них на ген рецептора ЛНП (*LDLR*) приходится более 80 % мутаций, которые обуславливают замедленный клиренс частиц ЛНП и повышение уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина ЛНП (ХС-ЛНП) в плазме крови. Патогенные варианты гена *LDLR*, которых в настоящее время описано более 2000, могут быть выявлены в любом экзоне, и любая из них может привести к потере функции, при этом порядка 10% из них представляют собой протяжённые делеции, реже дупликации нескольких экзонов (CNV) [34–37]. 5–10 % случаев приходится на патогенные варианты гена апопротеина В (*APOB*). Самым распространённым из них является патогенный вариант р.(Arg3527Gln), приводящий к 6–10 % всех СГХС случаев в Европе [36]. В 1 % случаев выявляются патогенные варианты в гене *PCSK9*, связанные с усилением функции кодируемого им фермента — пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинного типа 9, при этом варианты типа CNV также были описаны [34, 35]. Аутосомно-доминантная форма СГХС может быть обусловлена патогенным вариантом р.(Leu167del) гена апобелка Е (*APOE*), который обнаруживается не менее, чем у 3% европейцев с СГХС с отрицательным результатом скрининга на мутации *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* [38]. Внедрение метода NGS в клиническую практику показало, что клинический фенотип семейной гиперхолестеринемии может

развиваться также у носителей патогенных вариантов в генах транспортёров холестерина *ABCG5/ABCG8* и лизосомальной кислой липазы (*LIPA*), при гомозиготном носительстве они обуславливают развитие редких патологий — сидостеролемии и дефицита лизосомальной кислой липазы [34, 39].

Таким образом в настоящее время минимальный набор генов, который требуется обязательно скринировать у пациентов с подозрением на гетерозиготную форму СГХС включает *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *ABCG5/8*, *APOE*, *LIPA*, что подтверждается опытом нескольких российских коллективов [39–42]. Однако для выявления причин раннего развития ССЗ у лиц с различными нарушениями липидного обмена может быть показано секвенирование расширенной панели генов, включающей гены ряда моногенных дислипидемий и гены-кандидаты, ранее ассоциированные с СГХС в нескольких исследованиях, такие как *SORT1*, *STAP1* и др., а также скрининг вариантов, использующихся для оценки показателя высокого полигенного риска повышения ХС-ЛНП [35]. В табл. 3 приведены моногенные формы первичных дислипидемий, ряд которых также связан с повышением риска ССЗ [34, 35]. В первую очередь, генетический скрининг может быть рекомендован пациентам с экстремально низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), у которых частота выявления мутаций в генах *ABCA1*, *LCAT*, *APOA1* составляет 12–36 % [43–45]. В некоторых случаях, у пациентов с экстремально высоким уровнем ХС-ЛВП также увеличен риск ССЗ из-за нарушения клиренса частиц ЛВП [46]. Пациенты с семейной комбинированной гиперлипидемией имеют повышенный уровень ХС-ЛНП и триглицеридов, что увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [35].

Интересен опыт применения таргетной панели «LipidSeq» как первой гибридной панели для диагностики наследственных нарушений липидного обмена, включающей: 1) гены моногенных дислипидемий согласно таблице 2; 2) полиморфные маркеры, которые используются для выявления пациентов с высоким полигенным риском [35]. Патогенные

Таблица 3

Генетика моногенных дислипидемий

Table 3

Genetics of monogenic dyslipidemia

Заболевание	Тип наследования	Гены	Особенности липидного спектра
Семейная гиперхолестеринемия	Аутосомно-доминантный	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	Повышение ХС-ЛНП
Фенокопия СГХС	Аутосомно-доминантный	<i>APOE p.Leu167del</i>	Повышение ХС-ЛНП
Фенокопия СГХС	Аутосомно-рецессивный	<i>LDLRAP1</i>	Повышение ХС-ЛНП
Болезнь накопления эфиров холестерина, синдром Вольмана	Аутосомно-рецессивный	<i>LIPA</i>	Повышение ХС-ЛНП
Ситостеролемия	Аутосомно-рецессивный	<i>ABCG5, ABCG8</i>	Повышение ХС-ЛНП
Абеталипопротеинемия	Аутосомно-рецессивный	<i>MTTP</i>	Низкий ХС-ЛНП
Гипобеталипопротеинемия	Кодоминантный	<i>APOB</i>	Низкий ХС-ЛНП
Гипобеталипопротеинемия	Кодоминантный	<i>PCSK9</i>	Низкий ХС-ЛНП, снижение риска ССЗ
Болезнь задержки хиломикронов, болезнь Андерсона	Аутосомно-рецессивный	<i>SAR1B</i>	Низкий ХС-ЛНП
Комбинированная гиполипидемия	Аутосомно-рецессивный	<i>ANGPTL3</i>	Низкий ХС-ЛНП, ХС-ЛВП могут быть снижены, без повышения риска атеросклероза
Гиперальфапопротеинемия	Аутосомно-рецессивный	<i>CETP</i>	Высокий ХС-ЛВП
Дефицит печеночной липазы	Аутосомно-доминантный	<i>LIPC</i>	Высокий ХС-ЛВП
Дефицит скавенджер рецептора В-І	Аутосомно-доминантный	<i>SCARB1</i>	Высокий ХС-ЛВП
Гипоальфапротеинемия (болезнь Танжер)	Аутосомно-рецессивный	<i>ABCA1</i>	Низкий ХС-ЛВП
Первичная гипоальфапротеинемия	Аутосомно-доминантный	<i>APOA1</i>	Низкий ХС-ЛВП
Дефицит лецитин-холестерин ацилтрансферазы	Аутосомно-рецессивный	<i>LCAT</i>	Низкий ХС-ЛВП
Хиломикронемия, дефицит липопротеин-липазы	Аутосомно-рецессивный	<i>LPL</i>	Гипертриглицеридемия
Хиломикронемия, дефицит апобелка С-II	Аутосомно-рецессивный	<i>APOC2</i>	Гипертриглицеридемия
Дефицит апобелка А-V	Аутосомно-доминантный	<i>APOA5</i>	Гипертриглицеридемия
Дефицит фактора созревания липазы 1	Аутосомно-рецессивный	<i>LMF1</i>	Гипертриглицеридемия
Гиперлипопротеинемия тип 5	Аутосомно-рецессивный	<i>GPIHBP1</i>	Гипертриглицеридемия
Инфантильная гипертриглицеридемия	Аутосомно-рецессивный	<i>GPD1</i>	Гипертриглицеридемия
Гиперлипопротеинемия тип 3, дисбеталипопротеинемия	Аутосомно-рецессивный	<i>APOE</i>	Гипертриглицеридемия
Дефицит апо С-III	Аутосомно-рецессивный	<i>APOC3</i>	Снижение триглицеридов

варианты, ассоциированные с СГХС, удаётся установить не менее чем в 50 % случаев при ХС-ЛНП более 5 ммоль/л, и не менее чем в 90 % случаев при уровне ХС-ЛНП более 8 ммоль/л [35]. Кроме того, пациенту может быть рассчитан полигенный балл (SNP-score), учитывающий 10, 16 и 9 полиморфных вариантов, модифицирующих показатели липидного спектра крови — ХС-ЛНП, триглицериды и ХС-ЛВП, соответственно, которые были установлены исходя из данных, полученных ранее в исследованиях полногеномного

анализа ассоциаций [35]. Экстремально высокий балл определяется как соответствующий значению 90-го перцентиля, определённого в референтной группе лиц без нарушений липидного обмена. Исследования показали, что 20 % пациентов с фенотипической гетерозиготной СГХС, у которых не удалось установить патогенные варианты в известных генах, как правило имеют высокий полигенный балл [35]. Опыт показывает, что такое представление полигенных эффектов в виде нормализованного статистического показателя

более понятно пациенту, чем список аллелей, и это знание позволяет пациенту в дальнейшем сохранять приверженность к терапии [35].

Согласно нашим данным, полученным ранее с использованием минимальной панели генов СГХС, уровень выявления вероятно патогенных и патогенных вариантов у пациентов с диагнозом определённая СГХС (согласно голландским диагностическим критериям) был приемлемым и составил 58 % [39]. Внедрение скрининга с помощью расширенной таргетной панели ожидаемо должно повысить эффективность генодиагностики СГХС, а также будет способствовать выявлению более редких дислипидемий [35, 47]. Опыт применения различных панелей для диагностики наследственных гиперлипидемий, а также секвенирования клинического экзема, показал, что клинические проявления могут быть нетипичными для «классических» фенотипов, что на первый взгляд увеличивает вероятность новых мутаций в новых генах, однако часто выявляются варианты в известных генах [47, 48]. В Голландии для генетического скрининга дислипидемий в настоящее время используется панель из 29 генов [47]. Помимо патогенных вариантов в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, а также *ABCG5/8* у пациентов часто выявляются варианты гена *LIPC*, ассоциированные с высоким уровнем ОХС за счёт повышения ХС-ЛВП и/или триглицеридов [47]. В случае тяжёлой гипертриглицеридемии большинство патогенных вариантов обнаруживаются в генах *LPL*, *APOA5*, *APOC2*, реже — *GPIHBP1*, *LMF1*, *APOE*, *GPD1* [47]. Вопрос о роли некоторых из этих вариантов в патогенезе заболевания остаётся спорным, так как они, по-видимому, приводят к дислипидемии при наличии вторичных факторов, таких как алкоголь, особенности питания, другие заболевания. Иногда чрезвычайно высокие уровни триглицеридов отмечаются у лиц с гетерозиготными функциональными вариантами в этих генах [47].

Следует отметить, что при стандартной терапии статинами носительство мутаций в гене *LDLR* ассоциировано с высоким риском недостижения целевых уровней ОХС и ХС-ЛНП, кроме того, эффективность терапии зависит от типа мутации в гене *LDLR* [49–50]. В случае терминирующих мутаций и протяжённых делеций уровень ХС-ЛНП как правило, выше изначально, а пациенты реже достигают целевого уровня [49]. Но даже независимо от начального уровня ХС-ЛНП пациенты с мутациями класса V (рецептор связывается с ЛНП, но нарушена интернализация частиц ЛНП) лучше отвечают на терапию, чем с мутациями класса II (белок не транспортируется к мембране) [50]. Ожидается, в случае гомозиготного носительства мутации, терапия становится неэффективной, в то время как гетерозиготные носители этой мутации могут отвечать на терапию достаточно эффективно — до 60 % снижения уровня ХС-ЛНП при комбинации статинов и эзетимиба [51].

Таким образом, использование таргетных панелей в первую очередь важно для генетического подтверждения диагноза СГХС, поскольку позволяет начать использовать более интенсивные терапевтические стратегии для снижения уровня ХС-ЛНП в том числе у детей, а также позволяет выявить другие более редкие наследственные нарушения обмена липопротеинов, требующие терапевтической коррекции, с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Фармакогенетика в кардиологии: адаптация таргетных панелей / Pharmacogenetics in Cardiology: Adaptation of targeted panels

Фармакогенетическое тестирование используется для персонализации подбора терапии с целью повышения её эффективности и безопасности [4, 52]. В настоящее время ряд сообществ и организаций специалистов по клинической фармакогенетике, таких как Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium — CPIC; создан в 2009), Голландская рабочая группа по фармакогенетике (Dutch Pharmacogenetics Working Group — DPWG; создана в 2005), Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA drug-geneinteraction recommendations), разрабатывают соответствующие клинические руководства для внедрения фармакогенетического тестирования в рутинную практику [53]. Так, рекомендации CPIC в настоящее время включают фармакогенетическое тестирование для 35 лекарственных средств, включая широко используемые в кардиологии варфарин, клопидогрел и симvastатин [54]. Клинические рекомендации определяют порядок применения и интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования, особенности дозирования или смену препарата. Уровень доказательности для каждого генетического варианта основывается на данных клинических исследований, функциональных исследований *in vivo* и *in vitro*, изучении побочных эффектов [55].

В настоящее время происходит активное развитие фармакогенетики с переходом от тестирования одного гена/варианта к сканированию целой панели генов, участвующих в абсорбции, распределении, метаболизме и выведении лекарств (упреждающее генотипирование) путём применения различных типов мультиплексного анализа, в частности на платформах NGS. В последнее несколько лет в ряде исследований изучали различные подходы NGS, в том числе проводили апробацию таргетного секвенирования для нужд фармакогенетики [52, 53, 56–58].

Согласно проведенным исследованиям с применением таргетных NGS панелей, от 78 до 96 % индивидуумов имеет хотя бы 1 вариант, уже включённый в рекомендации по подбору дозы или выбору альтернативной терапии, — то есть уровня 1A или

1В по рекомендациям CPIC [53, 56]. Таким образом, фармакогенетическое тестирование уже может быть рекомендовано большинству пациентов, а рекомендованный минимум фармакогенетических маркеров целесообразно включать в целевые генетические панели для диагностики различных патологий.

Возможность использования больших фармакогенетических панелей в рутинной практике должна быть дополнительно исследована, и разработаны биоинформатические подходы к оценке фенотипа с учётом большого объёма данных. Было предложено и апробировано несколько таких панелей, которые включали все кодирующие области клинически значимых фармакогенов, а также некоторые гены-кандидаты, для которых в исследованиях была показана ассоциация с метаболизмом лекарств и ответом на терапию (порядка 100 генов) [52]. Такие панели в целом подходят как для фармакогенетического тестирования в клинике, так и для исследовательских целей. Однако на настоящий момент в большинстве случаев остаются нерешёнными некоторые технические вопросы адекватного типирования и интерпретации сложных маркеров, в частности это копияность локуса *CYP2D6*. Однако *Gulilat M и соавт.* показал, что можно разработать панель и дизайн зондов так, чтобы успешно типировать такие варианты как (ТА) 7 ТАА повтор в гене *UGT1A1* (*28) или копияность *CYP2D6* в сочетании с используемым биоинформатическим анализом в сравнении со стандартными методами [52]. Что является важным, поскольку цитохром 2D6 метаболизирует 25 % лекарств, в том числе адреноблокаторы [59].

В целом, целевые NGS панели не только показывают высокую степень конкордантности со стандартными методами генотипирования, но и позволяют выявлять редкие и новые варианты в фармакогенах [57]. Роль редких вариантов в вариабельных фенотипах лекарственного ответа в настоящее время полностью не изучена, прежде всего в связи с необходимостью исследовать большие выборки. В частности, *Han SM и соавт.* выявили два новых варианта в гене *CYP2C19*, приводящие к замене аминокислот, *in silico* было предсказано их влияние на функцию белка, а в функциональных исследованиях впоследствии авторами было доказано, что они действительно снижают активность фермента [58]. Однако тестирование тысяч вариантов *in vitro* в настоящее время непозволительно по времени и финансовым причинам. Поэтому попытки интегрировать редкие варианты в клиническую фармакогенетику в настоящее время полагаются в основном на вычислительные инструменты прогнозирования функциональности и патогенности. Предварительные данные показали, что редкие варианты могут обуславливать до 30 % вариабельности ответа на лекарство и что, вероятно, каждый пациент является носителем по крайней мере одного «действующего» фармакогенетического варианта [57]. В будущем

широкое внедрение технологий полноэкзомного и полногеномного секвенирования в клиническую практику позволит провести переход от фармакогенетики к фармакогеномике [51].

Однако в настоящее время, клиническое внедрение фармакогенетических тестов на основе NGS технологии требует соответствующих сроков выполнения, сочетая при этом высокую эффективность и экономичность. Поэтому может быть весьма целесообразно включать скрининг минимальной панели фармакогенетических маркеров во время тестирования наследственной кардиопатологии, а также в целевые панели для диагностики других заболеваний. Такой подход был частично реализован в исследовании *Crosslin DR и соавт.*: анализ включал фармакогенетические маркеры в 27 генах CPIC, а также поиск вариантов в генах *SCN5A*, *KCNH2*, *RYR2* (аритмия) и *LDLR* (гиперхолестеринемия) [60]. В этом случае пациент будет получать максимально полезную информацию, превентивное тестирование всех релевантных маркеров для назначения и дозирования препаратов, использующихся в кардиологии. В частности, это актуально для пациентов с наследственными дислипидемиями с высоким риском ССЗ, которым потребуется не только назначение гиполипидемической терапии. Кроме того, данные фармакогенетического тестирования могут быть использованы в течение жизни при лечении других заболеваний.

Вопрос о том, сколько и какие фармакогенетические маркеры должны быть включены в современные целевые кардиопанели, остаётся открытым. В первую очередь, это генетические варианты, уже включённые в клинические рекомендации. В настоящее время для ряда препаратов, использующихся в кардиологии, согласно современным рекомендациям, требуется проведение фармакогенетического тестирования. В первую очередь, это варфарин и клопидогрел, основными ферментами биотрансформации которых являются цитохромы *CYP2C9* и *CYP2C19*, соответственно, а также статины [61–63]. У носителей аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* (суммарная частота в Российской популяции около 20 %) наблюдается снижение активности *CYP2C9*, что сопровождается значительным снижением скорости гидроксилирования варфарина и замедлением его клиренса [4, 63, 64]. Также у данных лиц чаще развиваются кровотечения и эпизоды чрезмерной гипокоагуляции, поэтому этим пациентам может потребоваться более длительный период для подбора дозы препарата [63]. Другим важным маркером, который следует учитывать при терапии варфарином, является вариант *G(1639)A* гена *VKORC1*, кодирующий молекулу-мишень для варфарина — субъединицу 1 фермента витамин К-эпоксидредуктазы [61, 63]. Аллель *1639A* (частота в Российской популяции 13 %) ассоциирован с высокой чувствительностью к варфарину — в этом случае пациенту требуется низкая доза препарата, а аллель *1639G* — с резистент-

Таблица 4

Фармакогены для основных препаратов в кардиологии

Table 4

Pharmacogenetics of the main drugs in cardiology

Препарат	Назначение	Фармакогенетическое тестирование
Варфарин	Антикоагулянт	CYP2C9
Клопидогрел	Антиагрегант	CYP2C19
Статины	Гиполипидемическая терапия	SCLO1B1, ABCG2, CYP2C9
Карведилол	Альфа и бета-блокатор	CYP2D6, ADRB1/2
Метопролол	Бета-блокатор	CYP2D6, ADRB1/2
Небиволол	Бета-блокатор	CYP2D6, ADRB1/2
Пропранолол	Бета-блокатор	CYP2D6, ADRB1/2
Апиксабан	Оральный антикоагулянт	CYP3A4
Ривароксабан	Оральный антикоагулянт	F5, CYP3A4
Гидралазин	Вазодилатор	NAT
Прокаинамид	Антиаритмическое средство	NAT
Пропафенон	Антиаритмическое средство	CYP2D6

ностью к варфарину, когда пациенту требуются большие дозы для достижения эффекта [63]. Медленным метаболитам клопидогрела, носителям полиморфных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*, у которых отмечается слабый антиагрегантный эффект, требуется назначение другого антиагреганта [4, 62]. Частота встречаемости данных аллелей в Российской популяции согласно базе данных Ruseq, которая базируется на результатах секвенирования более 6000 экзотов, составляет 13 % и 0,2 %, соответственно [65]. Следует отметить, известно ещё 16 вариантов гена *CYP2C19*, которые ассоциированы со сниженной активностью фермента, несколько из них также встречается в Российской популяции с небольшой частотой не более 0,2 %, но могут быть также учтены при разработке популяционно-специфических фармакогенетических тестов [62, 65]. Таким образом, в настоящее время база данных Ruseq позволяет оценить в популяции частоту многих распространённых генетических вариантов, так и редких вариантов в кодирующей области, имеющих фармакогенетическую значимость и определить целесообразность их включения в таргетные панели [65]. Однако, данная база данных пока включает только жителей европейской части России, в то время как Россия является многонациональным государством с разнообразием этнических групп. В настоящее время ведётся работа по изучению распространённости фармакогенетических маркеров в различных регионах России, чтобы в дальнейшем можно было лучше адаптировать персонализированные алгоритмы для различных регионов и этнических групп [66].

Персонализированная медицина развивается непрерывно, благодаря проводимым исследованиям в области фармакогенетики накоплен большой пласт данных о генетических особенностях человека, которые могут влиять на фармакологический ответ.

Основываясь на этих данных, в фармакогенетическое тестирование сегодня можно включить более 100 генетических маркеров, ассоциированных с эффективностью и безопасностью лекарственных средств. Дальнейшие популяционные исследования будут способствовать повышению уровня доказательности и расширению клинических рекомендаций, и соответственно повышению уровня информативности фармакогенетического тестирования. Например, недавно Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики официально расширил рекомендации на всю группу гиполипидемических препаратов — статинов, использующих при лечении гиперлипидемии [67]. Основной задачей фармакогенетического тестирования в этом случае является профилактика статин-индуцированной миопатии, частота которой по данным различных исследований, варьирует в широком диапазоне — от 0 до 16 % [68]. Настоящие рекомендации обобщают последние данные клинических исследований и подчеркивают необходимость генотипирования трёх генов — *SLCO1B1*, *ABCG2*, *CYP2C9* [67].

Таким образом, по мере публикации новых данных, в ближайшее время можно ожидать расширения списка фармакогенетических маркеров в клинической практике кардиолога [69]. В табл. 4 обобщено современное представление о роли основных фармакогенов в терапии ССЗ.

Заключение / Conclusion

Развитие технологий массового параллельного секвенирования и биоинформатической обработки данных в настоящее время позволяет полностью перейти к таргетным генетическим панелям, сочетающим в себе генетическую диагностику широкого спектра

нозологий и фармакогенетическое тестирование. В кардиологии это диктуется необходимостью проводить скрининг как распространённых наследственных заболеваний, таких как семейная гиперхолестеринемия и гипертрофическая кардиомиопатия, так и дифференциальную диагностику редких синдромов, которые связаны с высоким риском сердечной смерти. Повышение доступности этой генетической диагностики актуально как для взрослых, так и для детей. При этом целесообразно одномоментное проведение фармакогенетического тестирования на основные генетические маркеры, ассоциированные с ответом на лекарственные средства, поскольку это не потребует дополнительных финансовых и временных затрат. При этом пациент получит максимальную информацию о своём диагнозе и рекомендации по терапии, которые позволят повысить её эффективность и снизить риски побочных эффектов. Дополнительно при генетической диагностике возможно учитывать полиморфные маркеры, ассоциированные с нарушением липидного спектра плазмы крови, ранним развитием ССЗ или риском сердечно-сосудистых осложнений, что будет

способствовать коррективке образа жизни. Развитие генодиагностики в данном направлении существенно снизит смертность от ССЗ и повысит качество жизни населения России.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2022-05-04.

Financing. The research was carried out with the financial support of the Foundation for Scientific and Technological Development of Ugra within the framework of scientific project No. 2022-05-04.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Мирошникова Валентина Вадимовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: mutantropol@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3160-2314>

к. б. н., зав. лабораторией медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; с. н. с. лаборатории молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ, Гатчина, Российская Федерация

Пчелина Софья Николаевна

e-mail: sopchelina@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7431-6014>

д. б. н., руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; зав. лабораторией молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ, Гатчина, Российская Федерация

Донников Максим Юрьевич

e-mail: donnikov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>

к. м. н., врач-лабораторный генетик, в. н. с. научно-образовательного центра, медицинского института, БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Российская Федерация

Valentina V. Miroshnikova

Corresponding author

e-mail: mutantropol@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3160-2314>

PhD, Cand. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russian Federation; Senior Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics NRC “Kurchatov Institute” — PNPI, Gatchina, Russian Federation

Sofya N. Pchelina

e-mail: sopchelina@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7431-6014>

Dr. Sci. (Biology), Head of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Laboratory of Human Molecular Genetics NRC “Kurchatov Institute” — PNPI, Gatchina, Russian Federation

Maksim Yu. Donnikov

e-mail: donnikov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>

PhD, Cand. Sci. (Med), doctor-laboratory geneticist, leading researcher of the scientific SurGU, Surgut, Russian Federation

Воробьев Антон Сергеевич

e-mail: a.s.vorobyov@gmail.com

к. м. н., доцент кафедры кардиологии, медицинский институт БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Российская Федерация

Цай Виктория Викторовна

e-mail: viktoriya14054@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6488-8369>

м. н. с. НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; н. с. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Коваленко Людмила Васильевна

e-mail: kovalenko_lv@surgu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

д. м. н., директор медицинского института, зав. кафедрой патофизиологии и общей патологии БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Российская Федерация

Глотов Олег Сергеевич

e-mail: olglotov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

к. б. н., руководитель НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; с. н. с. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Anton S. Vorobyev

e-mail: a.s.vorobyov@gmail.com

PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Cardiology, Medical Institute SurGU, Surgut, Russian Federation

Viktoriya V. Tsay

e-mail: viktoriya14054@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6488-8369>

Junior Researcher at the Research organization of Experimental Medical Virology, Molecular Genetics and biobanking PRCCID, St. Petersburg, Russian Federation; research associate FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott" St. Petersburg, Russian Federation

Lyudmila V. Kovalenko

e-mail: kovalenko_lv@surgu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

Dr. Sci. (Med.), Director of the Medical Institute, Head of the Department of Pathophysiology and General Pathology SurGU, Surgut, Russian Federation

Oleg S. Glotov

e-mail: olglotov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

PhD, Cand. Sci. (Biology), Research Institute of Experimental Medical Virology, Molecular Genetics and Biobanking PRCCID, St. Petersburg, Russian Federation; Senior Researcher FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott" St. Petersburg, Russian Federation

Список литературы / References

1. Kasi G, Precone V, Paolacci S, et al. Genetics and pharmacogenetics in the diagnosis and therapy of cardiovascular diseases. *Acta Biomed.* 2019 Sep 30;90(10-S):7–19. DOI: 10.23750/abm.v90i10-S.8748.
2. Esteve-Luque V, Fanlo-Maresma M, Padró-Miquel A, et al. Polygenic Risk of Hypertriglyceridemia Is Modified by BMI. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 30;23(17):9837. DOI: 10.3390/ijms23179837.
3. Civeira F, Arca M, Cenarro A, Hegele RA. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2022 Nov-Dec;16(6):813–821. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.09.006.
4. Сычёв Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная Клиническая Практика.* 2011;(1):3–10. [Sychev DA. Rekomendacii po primeneniiu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoy praktike. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2011;(1):3–10. (In Russ.)].
5. Сычев Д.А., Черняева М.С., Остроумова О.Д. Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022;10(1):48–64. [Sychev DA, Chernyaeva MS, Ostroumova OD. Genetic risk factors for adverse drug reactions. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(1):48–64. (In Russ.)]. DOI: 10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64.
6. Школьников М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2011;(1):8–25. [Shkolnikova MA, Kharlap MS, Ildarova RA. Genetically determined cardiac arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology.* 2011;(1):8–25. (In Russ.)].

7. Леонтьева И.В., Макарова В.А. Гипертрофическая кардиомиопатия у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2013;5:23–34. [Leontyeva IV, Makarova VA. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2013;5:23–34. (In Russ.)].
8. Дземешкевич С.Л., Мотрева А.П., Калачанова Е.П., и др. Манифестация гипертрофической кардиомиопатии у детей: фенотип, генотип и особенности хирургического лечения. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2021;9(3):16–24. [Dzemeshkevich SL, Motreva AP, Kalachanova EP, et al. Manifestation of hypertrophic cardiomyopathy in children: phenotype, genotype and features of surgical treatment. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2021;9(3):16–24. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-3-16-24.
9. Заклязьминская Е.В., Букаева А.А., Шестак А.Г., и др. Дилатационная кардиомиопатия: разнообразие генетических причин и стратегия ДНК диагностики. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2019;7(3):44–53. [Zaklyazminskaya EV, Bukaeva AA, Shestak AG, et al. Dilated cardiomyopathy: genetic causes and the strategy of DNA diagnostics. *Clin Experiment Surg. Petrovsky J.* 2019;7(3):44–53. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2308-1198-2019-13005.
10. Шлык И.В., Стрельцова А.А., Теплов В.М., и др. Кардиомиопатия со смешанным фенотипом, ассоциированная с вариантом в гене DSP (клинико-морфологическое наблюдение и обзор сведений литературы). *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):4102. [Shlyk IV, Streltsova AA, Teplov VM, et al. Mixed cardiomyopathy associated with a DSP gene variant: a case report and literature review. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):4102. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4102.

11. Бокерия О.Л., Испириян А.Ю. Внезапная сердечная смерть у спортсменов. *Анналы аритмологии*. 2013;10(1):31–39. [Bokeriya OL, Ispiriyan AY. Vnezapnaya serdechnaya smert' u sportsmenov. *Annaly aritmologii*. 2013;10(1):31–39. (In Russ.)].
12. Gran F, Fidalgo A, Dolader P, et al. Differences between genetic dilated cardiomyopathy and myocarditis in children presenting with severe cardiac dysfunction. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):287–294. DOI: 10.1007/s00431-021-04175-z.
13. Juang JJ, Horie M. Genetics of Brugada syndrome. *J Arrhythm*. 2016 Oct;32(5):418–425. DOI: 10.1016/j.joa.2016.07.012.
14. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, et al. Recent Advances in Short QT Syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2018 Oct 29;5:149. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00149.
15. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature. *J Intern Med*. 2019 Oct;286(4):362–372. DOI: 10.1111/joim.12944.
16. Glotov AS, Kazakov SV, Zhukova EA, et al. Targeted next-generation sequencing (NGS) of nine candidate genes with custom AmpliSeq in patients and a cardiomyopathy risk group. *Clin Chim Acta*. 2015 Jun 15;446:132–40. DOI: 10.1016/j.cca.2015.04.014.
17. van Lint FHM, Mook ORF, Alders M, et al. Large next-generation sequencing gene panels in genetic heart disease: yield of pathogenic variants and variants of unknown significance. *Neth Heart J*. 2019 Jun;27(6):304–309. DOI: 10.1007/s12471-019-1250-5.
18. Cuenca S, Ruiz-Cano MJ, Gimeno-Blanes JR, et al. Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016 May;35(5):625–35. DOI: 10.1016/j.healun.2015.12.014.
19. Lu C, Wu W, Liu F, et al. Molecular analysis of inherited cardiomyopathy using next generation semiconductor sequencing technologies. *J Transl Med*. 2018 Aug 30;16(1):241. DOI: 10.1186/s12967-018-1605-5.
20. Wu HC, Yamankurt G, Luo J, et al. Identification and characterization of two ankyrin-B isoforms in mammalian heart. *Cardiovasc Res*. 2015 Sep 1;107(4):466–77. DOI: 10.1093/cvr/cvv184.
21. Patel PN, Ito K, Willcox JAL, et al. Contribution of Noncanonical Splice Variants to TTN Truncating Variant Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Oct;14(5):e003389. DOI: 10.1161/CIRCGEN.121.003389.
22. Zhou A, Dudley SC. Ion channel messenger RNA processing defects and arrhythmia. *Current Biomarker Findings*. 2014;4:151–160. DOI: 10.2147/CBF.S37417.
23. Ware JS, Cook SA. Role of titin in cardiomyopathy: from DNA variants to patient stratification. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Apr;15(4):241–252. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.190.
24. Papatheodorou E, Degiannis D, Anastasakis A. Genetics of Heritable Thoracic Aortic Disease. *Cardiogenetics*. 2022;12:63–79. DOI: 10.3390/cardiogenetics12010006.
25. Рудой А.С., Урываев А.М. Аневризма и расслоение грудной аорты: вопросы дифференциальной диагностики через призму генетической диссекции. *Военная медицина*. 2014;4:131–136. [Rudoj AS, Uryaev AM. Anevrizma i rassloenie grudnoj aorty: voprosy diferencial'noj diagnostiki cherez prizmu geneticheskoy dissekci. *Voennayamedicina*. 2014;4:131–136. (In Russ.)].
26. Milewicz DM, Carlson AA, Regalado ES. Genes Predisposing to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections: Associated Phenotypes, Gene-Specific Management, and Genetic Testing. *Cardiol Clin*. 2010;28(2):191–197. DOI: 10.1016/j.ccl.2010.01.017.
27. Verhagen JMA, Kempers M, Cozijnsen L, et al. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol*. 2018 May 1;258:243–248. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.145.
28. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Jan;16(1):9–20. DOI: 10.1038/s41569-018-0052-6.
29. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *J Pers Med*. 2021 May 24;11(6):464. DOI: 10.3390/jpm11060464.
30. Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, et al. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. *JAMA Cardiol*. 2020;15(2):217–229. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.5173.
31. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3478–90a. doi: 10.1093/eurheartj/ehd273. Epub 2013 Aug 15. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 14;41(47):4517.
32. Vasilyev V, Zakharova F, Bogoslovskiy T, Mandelshtam M. Familial Hypercholesterolemia in Russia: Three Decades of Genetic Studies. *Front Genet*. 2020 Dec 17;11:550591. DOI: 10.3389/fgene.2020.550591.
33. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, et al. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17093. DOI: 10.1038/nrdp.2017.93.
34. Hegele RA, Ban MR, Cao H, et al. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(2):103–13. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000163.
35. Dron JS, Wang J, McIntyre AD, Iacocca MA, Robinson JF, Ban MR, Cao H, Hegele RA. Six years' experience with LipidSeq: clinical and research learnings from a hybrid, targeted sequencing panel for dyslipidemias. *BMC Med Genomics*. 2020;13:23. DOI: 10.1186/s12920-020-0669-2.
36. Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Curr Cardiol Rep*. 2017 May;19(5):44. DOI: 10.1007/s11886-017-0848-8.
37. Di Taranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur J Med Genet*. 2020 Apr;63(4):103831. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.103831.
38. Cenarro A, Etxebarria A, de Castro-Orós I, et al. The p.Leu167del Mutation in APOE Gene Causes Autosomal Dominant Hypercholesterolemia by Down-regulation of LDL Receptor Expression in Hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 May;101(5):2113–21. DOI: 10.1210/jc.2015-3874.
39. Miroshnikova VV, Romanova OV, Ivanova ON, et al. Identification of novel variants in the LDLR gene in Russian patients with familial hypercholesterolemia using targeted sequencing. *Biomed Rep*. 2021 Jan;14(1):15. DOI: 10.3892/br.2020.1391.
40. Shakhshneider E, Ivanoshchuk D, Timoshchenko O, et al. Analysis of Rare Variants in Genes Related to Lipid Metabolism in Patients with Familial Hypercholesterolemia in Western Siberia (Russia). *J Pers Med*. 2021 Nov 19;11(11):1232. DOI: 10.3390/jpm11111232.
41. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The LDLR, APOB, and PCSK9 Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia. *Genes (Basel)*. 2021 Jan 6;12(1):66. DOI: 10.3390/genes12010066.
42. Semenova AE, Sergienko IV, García-Giustiniani D, et al. Verification of Underlying Genetic Cause in a Cohort of Russian Patients with Familial Hypercholesterolemia Using Targeted Next Generation Sequencing. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2020 May 14;7(2):16. DOI: 10.3390/jcdd7020016.
43. Dron JS, Wang J, Low-Kam C, et al. Polygenic determinants in extremes of high-density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res*. 2017 Nov;58(11):2162–2170. DOI: 10.1194/jlr.M079822.
44. Geller AS, Polisecki EY, Diffenderfer MR, et al. Genetic and secondary causes of severe HDL deficiency and cardiovascular disease. *J Lipid Res*. 2018 Dec;59(12):2421–2435. DOI: 10.1194/jlr.M088203.
45. Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, et al. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science*. 2004 Aug 6;305(5685):869–72. DOI: 10.1126/science.1099870.
46. Zanoni P, Khetarpal SA, Larach DB, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*. 2016 Mar 11;351(6278):1166–71. DOI: 10.1126/science.aad3517.
47. Zuurbier LC, Defesche JC, Wiegman A. Successful Genetic Screening and Creating Awareness of Familial Hypercholesterolemia and Other Heritable Dyslipidemias in the Netherlands. *Genes (Basel)*. 2021 Jul 29;12(8):1168. DOI: 10.3390/genes12081168.
48. Farhan SM, Hegele RA. Exome sequencing: new insights into lipoprotein disorders. *Curr Cardiol Rep*. 2014 Jul;16(7):507. DOI: 10.1007/s11886-014-0507-2.
49. Santos PC, Pereira AC. Type of LDLR mutation and the pharmacogenetics of familial hypercholesterolemia treatment. *Pharmacogenomics*. 2015;16(15):1743–50. DOI: 10.2217/pgs.15.113.
50. Miltiadous G, Xenophontos S, Bairaktari E, et al. Genetic and environmental factors affecting the response to statin therapy in patients with molecularly defined familial hypercholesterolaemia. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Apr;15(4):219–25. DOI: 10.1097/01213011-200504000-00005.
51. Schaefer JR, Kurt B, Sattler A, Klaus G, Soufi M. Pharmacogenetic aspects in familial hypercholesterolemia with the special focus on FHMarburg (FH p.W556R). *Clin Res Cardiol Suppl*. 2012 Jun;7(Suppl 1):2–6. DOI: 10.1007/s11789-012-0041-y.
52. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61–68. [Sychev DA, Shuev GN, Torbenkov ES, Adriyanova MA. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61–68. (In Russ.)].

53. Tafazoli A, Guchelaar HJ, Mityk W, et al. Applying Next-Generation Sequencing Platforms for Pharmacogenomic Testing in Clinical Practice. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 25;12:693453. DOI: 10.3389/fphar.2021.693453.
54. Gulilat M, Lamb T, Teft WA, et al. Targeted next generation sequencing as a tool for precision medicine. *BMC Med Genomics*. 2019 Jun 3;12(1):81. DOI: 10.1186/s12920-019-0527-2.
55. Relling MV, Klein TE, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Hoffman JM, Caudle KE. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 Years Later. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Jan;107(1):171–175. DOI: 10.1002/cpt.1651.
56. Bush WS, Crosslin DR, Owusu-Obeng A, et al. Genetic variation among 82 pharmacogenes: The PGRNseq data from the eMERGE network. *Clin Pharmacol Ther*. 2016 Aug;100(2):160–9. DOI: 10.1002/cpt.350.
57. Klein K, Tremmel R, Winter S, et al. A New Panel-Based Next-Generation Sequencing Method for ADME Genes Reveals Novel Associations of Common and Rare Variants With Expression in a Human Liver Cohort. *Front Genet*. 2019 Jan 31;10:7. DOI: 10.3389/fgene.2019.00007.
58. Han SM, Park J, Lee JH, et al. Targeted Next-Generation Sequencing for Comprehensive Genetic Profiling of Pharmacogenes. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Mar;101(3):396–405. DOI: 10.1002/cpt.532.
59. Сычев Д.А., Парусов А.И., Лоранская И.Д., и др. Роль полиморфных маркеров гена CYP2D6 в определении оптимальной тактики лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):200–208. [Sychev DA, Parusov AI, Loranskaya ID, et al. CYP2D6 gene polymorphic markers role in determining the optimal treatment tactics for portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):200–208. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201371.
60. Crosslin DR, Robertson PD, Carrell DS, et al. Prospective participant selection and ranking to maximize actionable pharmacogenetic variants and discovery in the eMERGE Network. *Genome Med*. 2015 Jul 3; 7(1):67. DOI: 10.1186/s13073-015-0181-z.
61. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Sep; 102(3):397–404. DOI: 10.1002/cpt.668.
62. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Nov; 112(5):959–967. DOI: 10.1002/cpt.2526.
63. Сычев Д.А., Антонов И.М., Загребин С.В., и др. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2007;3(2):59–66. [Sychev DA, Antonov IM, Zagrebina SV, et al. Warfarin dose regime approaches based on pharmacogenetics test results: real possibility to optimize the pharmacotherapy. *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2007;3(2):59–66. (In Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2007-3-2-59-66.
64. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е., и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Российский кардиологический журнал*. 2004;50(6):47–50. [Sirotkina OV, Ulitina AS, Taraskina AE, et al. Allel'nyevarianty CYP2C9*2 I CYP2C9*3 gena citohroma CYP2C9 v populyacii Sankt-Peterburgaiihklinicheskoeznacheniepriantikoagulyantnojterapiivarfarinom. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2004;50(6):47–50. (In Russ.)].
65. Barbitoff YuA, Khmelkova DN, Pomerantseva EA, et al. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 6,096 exome samples. *medRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/2021.11.02.21265801.
66. Балановская Е.В., Петрушенко В.С., Кошель С.М., и др. Картографический атлас распространения 45 фармакогенетических маркеров в народонаселении России и сопредельных стран. *Вестник РГМУ*. 2020;(6):39–52. [Balanovska EV, Petrushenko VS, Koshel SM, et al. Cartographic atlas of frequency variation for 45 pharmacogenetic markers in populations of Russia and its neighbor states. *Bulletin of RSMU*. 2020;(6):39–52. (In Russ.)]. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.080.
67. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(5):1007–1021. DOI: 10.1002/cpt.2557.
68. Румянцев Н.А., Кукес В.Г., Казаков Р.Е., и др. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):82–87. [Rumyantsev NA, Kukes VG, Kazakov RE, et al. Use of pharmacogenetic testing to prevent adverse drug reactions during statin therapy. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;89(1):82–87. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201789182-87.
69. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Sep;18(9):649–665. DOI: 10.1038/s41569-021-00549-w.