

УДК 575.162

**ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ
ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ****Е.В. Филатова, М.И. Шадрин, И.Н. Власов, П.А. Сломинский***Институт молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия*

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – самая распространённая форма наследственных заболеваний сердца, которая характеризуется гипертрофией стенки левого и / или изредка правого желудочка, и встречается в общей популяции с частотой 1:500. По современным представлениям в большинстве случаев ГКМП – аутомно-доминантное заболевание, хотя и не исключается аутомно-рецессивный тип наследования. В настоящее время идентифицировано около 50 генов и 1500 мутаций в них, которые связаны с развитием ГКМП. Однако до сих пор не выявлены все гены, которые могут быть связаны с патогенезом ГКМП, и как минимум в четверти случаев генетическая основа ГКМП остаётся не выявленной. При этом патогенетическая значимость большинства выявленных при ГКМП мутаций остаётся до конца не выясненной, поскольку из-за низкой встречаемости большинства мутаций в популяции и небольшого размера семей провести коагрегационный анализ в достаточном объёме не представляется возможным. Более того, у российских больных до сих пор не описан спектр генов и мутаций, которые вносят вклад в развитие ГКМП в нашей популяции. В связи с этим крайне актуальной является изучение генетических факторов, связанных развитием ГКМП в российской популяции, в выборке из 99 неродственных русских пациентов с ГКМП из Московской области, диагностированных в соответствии с европейскими диагностическими критериями для семейной ГКМП. Секвенирование клинического было проведено с использованием набора для обогащения SomeSelectFocusedExome на секвенаторе Illumina HiSeq 2500 со средним покрытием 30. Биоинформационный анализ полученных последовательностей проводился в среде «R» с использованием алгоритмов CADD и REVEL и базы данных ClinVar. В результате было показано, что большинство мутаций с доказанной согласно ClinVar патогенетической значимостью у наших пациентов наблюдается в генах MYBPC3 и MYH7 (например, нонсенс мутации Q1233* и Y847* в гене MYBPC3 и миссенс мутация G741R в гене MYH7). Общая частота мутаций в этих генах в нашей выборке составила 5 %., Частота встречаемости отдельных мутаций в нашей популяции была очень низкой. Следует отметить, что, несмотря на то, что точно идентифицированные мутации не являются уникальными для нашей выборки больных и обнаруживаются у пациентов во всем мире, частоты этих мутаций в нашей популяции немного отличаются от тех, о которых сообщалось в Европе. Мы также идентифицировали несколько потенциально патогенетически значимых мутаций в генах саркомерных белков MYH7, MYBPC3, TNNT2, MYL3 и TPM1, которые считаются основными генами ГКМП. Эти потенциально патогенетически значимые варианты также очень редки и встречаются в отдельных случаях ГКМП у больных во всем мире. Они были классифицированы как патогенетически значимые с помощью анализа биоинформатики, проведенного в этом исследовании. 22 потенциально патогенетически значимых варианта выявлены в генах ACTN2, TRIM63, LDB3, TTN, MYH6, TCAP, NEXN и VCL, которые могут быть причиной развития ГКМП у 24 пациентов из нашей выборки. Некоторые из этих генов кодируют белки, которые являются структурными компонентами саркомера, тогда как другие структурно связаны с саркомером или участвуют в поддержании функции саркомера.

Выполнение работы частично поддержано Курчатовским геномным центром – ИМГ (соглашение № 075–15–2019–1664).