

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc569201>

Внезапная сердечная смерть у молодых спортсменов: результаты экзомного секвенирования

Р.В. Деев^{1,2}, А.И. Кадыкова¹, М.А. Шилова³, Е.И. Шарова⁴, И.В. Федюшкина⁴,
Н.А. Кулемин⁴, А.В. Жолинский¹

¹ Федеральное научно-клиническое учреждение здравоохранения «Федеральный научный центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

³ АНО «Центр медико-криминалистических исследований», Москва, Россия;

⁴ Федеральное научно-клиническое учреждение здравоохранения «Федеральный научный центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Ранжирование рисков и профилактика внезапной сердечной смерти у профессиональных молодых спортсменов являются одной из важных нерешённых проблем спортивной медицины. Под влиянием интенсивных физических нагрузок происходят адаптационные изменения сердечно-сосудистой системы, которые могут маскировать некоторые наследственные заболевания с преимущественным поражением миокарда, например гипертрофическую кардиомиопатию. Недиагностированные случаи таких заболеваний могут стать одним из факторов риска развития летальных исходов, связанных с тренировочно-соревновательной деятельностью, что делает эту проблему чрезвычайно актуальной.

Цель исследования — провести диагностический поиск возможных молекулярных причин заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с высоким риском внезапной смерти у молодых спортсменов.

Материалы и методы. Было проведено полноэкзомное секвенирование ДНК, экстрагированной из двух групп биоматериала: 9 аутопсийных образцов тканей сердца молодых спортсменов, умерших во время интенсивной физической нагрузки, и 3 образца венозной крови действующих спортсменов сборных команд РФ с последующей биоинформатической обработкой полученных данных и их клинической интерпретацией.

Результаты. Всего проанализировано 12 проб ДНК по панели из 277 генов, ассоциированных с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы с высоким риском внезапной смерти. При клинической интерпретации результатов секвенирования в четырёх из них (33,3%) обнаружены варианты, по всей вероятности, имеющие отношение к фенотипу. Найден патогенный вариант гена *MYBPC3*, приводящий к развитию гипертрофической кардиомиопатии (OMIM: 115197), и вероятно-патогенный вариант гена *TRPM4*, ассоциированный с развитием прогрессирующей семейной блокады сердца типа IB (OMIM: 618531). Обнаружены также два варианта с неопределённой клинической значимостью в генах *CAV3* и *SCN1B*.

Заключение. В настоящий момент происходит накопление данных результатов высокопроизводительного секвенирования с целью поиска молекулярных основ развития заболеваний сердечно-сосудистой системы с высоким риском внезапной сердечной смерти. Выявление молодых спортсменов — носителей патогенного и вероятно-патогенного вариантов генов — является эффективной мерой профилактики летального исхода и персонифицирует медицинское сопровождение профессионального атлета.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть; спортсмены; наследственные заболевания миокарда; аутопсийно-отрицательная смерть; секвенирование; экзом; патогенные варианты.

Как цитировать:

Деев Р.В., Кадыкова А.И., Шилова М.А., Шарова Е.И., Федюшкина И.В., Кулемин Н.А., Жолинский А.В. Внезапная сердечная смерть у молодых спортсменов: результаты экзомного секвенирования // Гены и клетки. 2024. Т. 19, № 1. С. 169–180. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc569201>

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc569201>

Sudden cardiac death in young athletes: exome sequencing results

Roman V. Deev^{1,2}, Anastasia I. Kadykova¹, Marina A. Shilova³, Elena I. Sharova⁴,
Irina V. Fedyushkina⁴, Nikolay A. Kulemin⁴, Andrey V. Zholinsky¹

¹ Federal Research and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Autonomous Non-Commercial Organization Centre for Medical and Forensic Research, Moscow, Russia;

⁴ Lopukhin Federal Research And Clinical Center Of Physical-Chemical Medicine Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Ranking risks and prevention of sudden cardiac death in professional young athletes is a crucial unresolved problem in sports medicine. Intense physical exertion can lead to adaptive changes in the cardiovascular system, which can mask inherited diseases with predominant myocardial involvement, such as hypertrophic cardiomyopathy. Undiagnosed cases of such diseases can be a risk factor for fatal outcomes associated with training and competitive activities, making this problem extremely relevant.

AIM: To conduct a diagnostic search for possible molecular causes of cardiovascular diseases associated with a high risk of sudden death in young athletes.

MATERIALS AND METHODS: Whole-exome sequencing of DNA extracted from two groups of biomaterials was performed: nine autopsy samples of heart tissues from young athletes who died during intense physical exertion and three venous blood samples from active athletes of the Russian national team. Obtained data were subjected to bioinformatic analysis and clinical interpretation.

RESULTS: In total, 12 DNA samples were analyzed using a panel of 277 genes associated with the development of cardiovascular diseases with a high risk of sudden death. In 4 of 12 samples (33.3%), variants possibly related to the phenotype were found upon clinical interpretation of the sequencing results. A pathogenic variant was found in the *MYBPC3* gene, leading to the development of hypertrophic cardiomyopathy (OMIM: 115197), and a potential pathogenic variant was found in the *TRPM4* gene, associated with progressive familial heart block type IB (OMIM: 618531). Moreover, two variants with uncertain clinical significance were found in *CAV3* and *SCN1B*.

CONCLUSION: Currently, data from high-throughput sequencing are collected to identify the molecular basis of cardiovascular diseases with a high risk of sudden cardiac death. Identifying young athletes who are carriers of pathogenic and possibly pathogenic gene variants is beneficial for preventing fatal outcomes and personalizing medical support for professional athletes.

Keywords: sudden cardiac death; athletes; hereditary myocardial disease; autopsy-negative death; sequencing; exome; pathogenic variants.

To cite this article:

Deev RV, Kadykova AI, Shilova MA, Sharova EI, Fedyushkina IV, Kulemin NA, Zholinsky AV. Sudden cardiac death in young athletes: exome sequencing results. *Genes & cells*. 2024;19(1):169–180. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc569201>

Received: 11.09.2023

Accepted: 31.10.2023

Published online: 19.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Внезапная смерть — это непредвиденный летальный исход, возникший в течение одного часа с момента появления первых острых изменений в клиническом статусе у человека без видимых отклонений в состоянии здоровья и не связанный с травмой. Если летальный исход произошёл без свидетелей, то внезапную смерть констатируют при условии, что погибший находился в удовлетворительном состоянии за 24 ч до смерти и его в этот временной интервал видели живым [1]. Внезапную

смерть, произошедшую из-за патологических изменений сердца или коронарных сосудов, принято называть внезапной сердечной смертью (ВСС) [2].

Данные о распространённости ВСС у спортсменов весьма противоречивы. Часть исследований свидетельствуют, что встречаемость ВСС у атлетов не отличается от среднепопуляционной или даже ниже её. Другие же работы показывают, что частота ВСС в выборке профессиональных спортсменов выше среднепопуляционной: например, проспективные исследования продемонстрировали, что в Италии ВСС у спортсменов развивается в 2,5 раза чаще, в США — в 3,65 раза, во Франции — в 4,5 раза по сравнению с лицами, не испытывающими интенсивных физических нагрузок (табл. 1) [3–6]. В нашей стране данных о распространённости ВСС у людей, испытывающих интенсивные физические нагрузки, нет.

Показано, что причины, по которым развивается ВСС, отличаются в разных возрастных группах (табл. 2 [7]).

Большинство действующих спортсменов находятся в возрастном диапазоне от 14 до 34 лет. Именно в этот период чаще всего проявляются наследственные моногенные заболевания с поражением сердца, такие как гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии (ГКМП, ДКМП), синдром удлинённого интервала QT (СУИ QT), синдром Бругада и др. [8]. Идентифицировано более 200 генов, ассоциированных с их развитием (табл. 3). Следует отметить, что, как правило, перечисленные заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу,

Таблица 1. Данные о распространённости внезапной сердечной смерти среди спортсменов в различных странах [3–6]

Table 1. Data on the prevalence of sudden cardiac death among athletes in different countries [3–6]

Страна	Период наблюдения, лет	Число случаев внезапной сердечной смерти среди спортсменов на 100 000 человек в год
Италия	26	1,9
США	12 10	1,38 1,9
Израиль	24	2,6
Великобритания	20	6,8

Таблица 2. Основные патологические состояния, связанные с внезапной сердечной смертью, в зависимости от возраста (по [7] с изменениями)

Table 2. Major pathological conditions associated with sudden cardiac death according to age (from [7] with revisions)

Возрастная группа	Патологические состояния
От рождения до 13 лет	Врождённые структурные аномалии сердца, например тетрада Фалло
От 14 до 34 лет	Гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, миокардиты, каналопатии, синдром Марфана
Старше 35 лет	Коронарная болезнь сердца

Таблица 3. Гены, ассоциированные с развитием наследственных заболеваний миокарда (по [2, 7] с изменениями)

Table 3. Genes associated with the development of inherited myocardial diseases (according to [2, 7])

Тип кардиомиопатии	Количество ассоциированных генов	Основные гены
Гипертрофическая кардиомиопатия	Не менее 30	<i>TNNT2, MYH7, TPM1, MYBPC3, MYLK2, MYL3, MYL2, TTN, PRKAG2, ACTC1, VCL, MYH6, PLN, MYPN, JPH2, NEXN</i>
Дилатационная кардиомиопатия	Не менее 100	<i>ABCC9, ACTN2, ACTC1, TPM1, ANKRD1, BAG3, CALR3, CAV3, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DES, DMD, DSC2, DSP, DTNA, EMD, EYA4, FLNA, FLNC, JPH2, JUP, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYOZ2, MYPN, FOXC1, FOXC2, GATA4, NOTCH1, NOTCH2, TMPO, TCAP</i>
Синдром удлинённого интервала QT	Не менее 20	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, ANKB, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CACNA1C, CAV3, AKAP9, SCN4B, SNTA1, TRDN</i>
Синдром Бругада	Не менее 20	<i>SCN5A, KCN3, GPD1L, CACN2B, SCN1B, SCN3B, PKP2, MOG1, HCN4, CACNA1C</i>

и, следовательно, если спортсмен является носителем патогенного варианта гена, его родственники первой линии также будут нуждаться в проведении молекулярно-генетического тестирования для предупреждения ВСС.

Выделяют также ряд особенностей рисков возникновения ВСС в зависимости от пола и вида нагрузки. Большинство зарегистрированных случаев ВСС было у мужчин-спортсменов молодого возраста в таких видах спорта, как баскетбол, американский футбол, бег и футбол [6].

Цель исследования — провести диагностический поиск возможных молекулярных причин заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с высоким риском внезапной смерти у молодых спортсменов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы исследования

Для работы использовали два вида биологического материала (табл. 4):

- девять аутопсийных образцов в виде парафиновых блоков тканей сердца молодых людей, умерших во время интенсивной физической нагрузки, у которых посмертно была диагностирована ГКМП;
- венозная кровь трёх действующих спортсменов сборных команд РФ, не имеющих патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) по данным углублённого медицинского обследования (УМО) за 2020–2022 год и не входящих в группу риска по развитию ВСС.

Спортсменки были отобраны случайным образом для сравнения их генотипов с фенотип-положительными молодыми спортсменами, умершими во время нагрузки.

Во время прохождения УМО от действующих спортсменов было получено добровольное информированное согласие на проведение исследования и обработку персональных данных. Проводимое одномоментное исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. Дизайн исследования одобрен Этическим комитетом Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства России (версия 1.0 от 15.03.22) [9].

Экзомное секвенирование и биоинформатическая обработка данных для аутопсийных образцов

ДНК умерших выделяли из тканей миокарда, заключённых в парафиновые блоки, с помощью набора QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN, Германия). Концентрацию ДНК определяли наборами Qubit dsDNA HS Assay Kit и Qubit dsDNA BR Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Ввиду того, что в результате изготовления парафиновых блоков нуклеиновые кислоты подвергаются деградации, перед генотипированием было проведено определение эффективной концентрации ДНК набором QuantumDNA («Евроген», Россия) на длине 91 п.о. Эффективная концентрация ДНК составила не менее 10% от концентрации, измеренной флуориметрически, что позволяет использовать образцы для полноэкзомного секвенирования. Экзомные библиотеки из ДНК были

Таблица 4. Характеристика исследуемых образцов

Table 4. Characteristics of tested samples

№ образца	Вид биологического материала	Пол	Возраст на момент исследования, полных лет	Возраст наступления смерти, полных лет	Отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы
1		Ж		15	
2		М		15	
3		М		<25	
4		М		22	
5	Аутопсийный материал (ткань миокарда)	М	—	19	Гипертрофическая кардиомиопатия
6		М		23	
7		М		27	
8		М		26	
9		М		24	
10		Ж	19		
11	Свежая цельная кровь	Ж	18	—	Отсутствуют
12		Ж	19		

приготовлены с применением реактивов Ion AmpliSeq Exome RDY Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Секвенирование осуществляли на приборе Ion Proton (Thermo Fisher Scientific, США) набором Ion PI Hi-Q OT2 Kit 200 (Thermo Fisher Scientific, США) при номинальной длине прочтений 200 п.о по протоколам производителя. Процедуру распознавания вариантов проводили с использованием Ion Reporter v. 5.16 (Thermo Fisher Scientific, США) по протоколу выявления врождённых вариантов. Дополнительно была выполнена постобработка vcf-файлов рукописным R-скриптом, в результате которой дополнительно отфильтровали варианты, в том числе в области гомоплимерных участков и триаллельные варианты.

Экзомное секвенирование и биоинформатическая обработка данных для образцов венозной крови

Выделение ДНК от трёх действующих спортсменок из свежей цельной венозной крови проводили с помощью набора DNeasy blood and tissue kit (QIAGEN, Германия) по протоколу производителя. Концентрацию ДНК определяли набором Qubit dsDNA BR Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Качество выделенной ДНК определяли методом капиллярного гель-электрофореза на приборе Agilent Bioanalyzer (Agilent, США). Целевое обогащение экзомной ДНК проводили с использованием наборов Roche Hyper Exome (Roche, Германия). Библиотеки отсеквенированы на приборе MGISEQ-2000 MGI Tech (MGI, Китай) с величиной среднего покрытия 100X. Файлы формата fastq сгенерированы с использованием программного обеспечения производителя ZebraCallV2

по описанному протоколу [10]. Геномные варианты (SNV variant calling) определяли с использованием программного пакета Google DeepVariant [11].

Аннотация вариантов и их клиническая интерпретация

Для аннотации полученных итоговых генетических вариантов всех 12 экзотов использовали программный протокол Tapex [12] с применением открытых баз данных и программных пакетов. Анализ проводили с помощью панелей, выгруженных по запросу “sudden cardiac death” (внезапная сердечная смерть) из Human phenotype ontology и “sudden unexplained death or survivors of a cardiac event” (внезапная необъяснимая смерть или выжившие после сердечного приступа) из ресурса PanelApp. Всего проанализировано 277 генов, ассоциированных с развитием заболеваний ССС с высоким риском ВСС.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все 12 проб ДНК удовлетворили требованиям контроля качества. Сводные данные по общему числу выявленных вариантов и их клиническим типам приведены в табл. 5. Для каждого образца обнаружены патогенные и вероятно-патогенные варианты различных генов, однако не все они имеют отношение к патогенезу и манифестации заболеваний ССС с высоким риском ВСС. После фильтрации полученных вариантов выявлено, что варианты, возможно ассоциированные с фенотипом наследственных заболеваний с поражением сердца, обнаружены в четырёх случаях (33,3%) (табл. 6); причём три

Таблица 5. Общее количество выявленных вариантов

Table 5. Total number of variants identified

№ образца	Всего вариантов	Патогенные	Вероятно-патогенные	Варианты с неопределённой клинической значимостью	Вероятно-доброкачественные	Доброкачественные	Заведомо доброкачественные
1	27 693	0	8	1880	308	149	25 348
2	23 963	1	5	1386	246	132	22 193
3	25 247	2	12	1445	253	102	23 433
4	20 753	2	8	1315	173	106	19 149
5	26 149	0	13	1499	246	117	24 274
6	23 495	0	10	1460	255	136	21 634
7	22 388	2	6	1292	229	88	20 771
8	28 747	2	6	1774	304	162	26 499
9	21 573	4	3	1339	197	108	19 922
10	34 846	2	10	1818	532	183	32 301
11	33 874	3	10	1580	455	144	31 682
12	34 146	3	6	1666	506	169	31 796

Таблица 6. Варианты, ассоциированные с фенотипом сердечно-сосудистой системы, обнаруженные в результате полноэкзомного секвенирования и клинической интерпретации 277 генов

Table 6. Variants associated with the cardiovascular system phenotype detected by full-exome sequencing and clinical interpretation of 277 genes

Источник ДНК	Ген	Положение в кДНК: замена АК	Транскрипт	Частота аллеля по gnomAD	Патогенность согласно Американскому колледжу медицинской генетики и геномики и Российским рекомендациям по интерпретации данных массового параллельного секвенирования	Критерии патогенности	Ассоциированный фенотип
	<i>MYBPC3</i>	c.1625-2A>G	NM_000256.3	0,00002	Патогенный	PS4 PS1 PP4	ГКМП (OMIM: 115197)
Аутопсийный материал	<i>CAV3</i>	c.C233T: p.T78M	NM_001234	0,0026	Неопределённого клинического значения	BS1 PP3	Синдрома Бругада, СУИ QT, ГКМП, ДКМП
	<i>SCN1B</i>	c.G632A: p.C211Y	NM_001037	0,0004	Неопределённого клинического значения	BS1 PP3	
Свежая цельная кровь	<i>TRPM4</i>	c.A1678T: p.K560X	NM_001321285	0,0011	Вероятно-патогенный	PVS1 PM1	Семейная блокада сердца типа IB (OMIM: 618531)

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; СУИ QT — синдром удлинённого интервала QT; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия.

Note: ГКМП — hypertrophic cardiomyopathy; СУИ QT — long QT syndrome; ДКМП — dilated cardiomyopathy.

варианта найдены в ДНК, полученной из секционного материала, один вариант в генетическом материале, экстрагированном из прижизненно взятой крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ДНК одного из умерших спортсменов обнаружен патогенный вариант NM_000256.3:c.1625-2A>G в гене *MYBPC3*, потенциально являющийся причиной развития патологии сердца. Этот вариант относится к мутациям сайта сплайсинга и не встречается в контрольных выборках, находится в высококонсервативном регионе. Патогенные варианты в этом гене ассоциированы с аутосомно-доминантной ГКМП и ДКМП [13]. Ген *MYBPC3* кодирует сердечный миозин-связывающий белок С и экспрессируется только в кардиомиоцитах. В российской популяции клинические случаи с таким вариантом не описаны.

Остальные обнаруженные в ДНК умерших спортсменов варианты пока имеют неопределённое клиническое значение, их вклад в развитие синдрома Бругада, СУИ QT и ГКМП не подтверждён [14, 15]. Следует отметить, что при диагностировании ГКМП её причины остаются неизвестными у четверти пациентов [16]. При проведении полноэкзомного секвенирования только в 30–50% случаев удаётся найти каузативный вариант

[17], поэтому накопление данных о распространённости патогенных вариантов, приводящих к развитию ГКМП и других наследственных заболеваний сердца, остаётся весьма актуальной задачей.

У одной действующей спортсменки при отсутствии жалоб, таких как периодические потери сознания, непереносимость физической нагрузки, и отклонений со стороны ССС по результатам УМО найден вероятно патогенный вариант гена *TRPM4*, ассоциированный с развитием прогрессирующей семейной блокады сердца типа IB, а также с вариабельной прогрессирующей эритрокератодермией 6-го типа. Оба указанных заболевания имеют аутосомно-доминантный тип наследования [18].

Ген *TRPM4* кодирует белок из семейства неселективных ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом, опосредует транспорт одновалентных катионов и отвечает за регуляцию деполяризации мембраны, предотвращая нарушения сердечной проводимости [19]. Всего в этом гене описано 47 патогенных вариантов, однако сегрегацию и пенетрантность обнаруженного варианта оценить нельзя, так как семей с аналогичными изменениями в экзоме пока описано не было. При исследовании животных в этом гене выявлены различные варианты с неизвестным клиническим значением, но при этом ассоциированные с внезапной смертью [20].

При полноэкзомном исследовании геномов китайской семьи были выявлены новые варианты гена *TRPM4*, приводящие к атриовентрикулярной блокаде [21].

Прогностическая и клиническая трактовка выявленного варианта гена *TRPM4* у вышеописанной спортсменки затруднительна. С одной стороны, по полу, возрасту, неотягощённому семейному анамнезу, отсутствию на момент исследования патологических изменений ССС, расовой принадлежности и виду спорта атлетка не входит в группу повышенного риска ВСС, с другой — в её геноме обнаружен вероятно-патогенный вариант с неизвестной пенетрантностью, который может привести к нарушению проводимости в сердце, спровоцировать аритмию и так называемую аутопсийно-негативную смерть. Аутопсийно-негативная смерть (синоним — внезапная аритмическая смерть) — необъяснимый внезапный летальный исход без структурной патологии миокарда при макроскопическом и гистологическом исследовании. Как правило, причиной аутопсийно-негативной смерти являются наследственные каналопатии [1].

С точки зрения генотипа спортсменка относится к группе высоко риска развития ВСС, а с точки зрения фенотипа на момент исследования — низкого. Поскольку спортсменка не заявляла желания не знать результаты высокопроизводительного секвенирования, ей было рекомендовано дополнительное кардиологическое обследование и динамическое наблюдение.

Считалось, что ведущей причиной ВСС у спортсменов является ГКМП. Однако в 2015 году K.G. Harmon с коллегами провели реанализ 1866 актов вскрытия спортсменов США и доказали, что если включать в анализ спортсменов без структурных аномалий сердца, то лидирующей причиной смерти становится не ГКМП, а аутопсийно-негативная смерть [5]. В отчёте британского регистра ВСС в спорте показано, что аутопсийно-негативные смерти молодых атлетов могут достигать 42% [22]. В исследованиях М.В. Гордеевой и соавт. продемонстрировано, что каждая четвёртая смерть молодых людей в возрасте от 14 до 35 лет является аутопсийно-негативной [23]. Следовательно, при выявлении случая аутопсийно-негативной смерти требуется проведение молекулярно-генетического исследования для верификации заболевания и семейного консультирования врачом-генетиком и кардиологом [24, 25].

Внедрение генетических методов исследования для стратификации рисков ВСС вызывает настороженность профессионалов. Результаты так называемой молекулярной аутопсии (оценки генетического профиля умершего для выявления причин смерти) рассматривают лишь как гипотезу. Согласно Европейским рекомендациям по интеграции генетического тестирования в междисциплинарное исследование ВСС, проводимое «молекулярное вскрытие» только указывает на возможное заболевание, но не подтверждает его [26]. Результаты генетического исследования должны оцениваться

в комплексе со всеми другими результатами обследования, что в каждом конкретном случае будет способствовать определению клинической значимости найденного варианта [27].

Сегодня генетическое тестирование не является основой ранжирования рисков и мерой профилактики ВСС у действующих спортсменов. Как правило, молекулярно-генетическое исследование проводят уже после смерти атлета, и далее, если в аутопсийном материале обнаружены каузативные варианты генов, ассоциированные с развитием наследственных заболеваний с поражением миокарда, осуществляют генетическое обследование его родственников.

Скрининг и прогноз летального исхода по механизму ВСС основывается на данных семейного анамнеза, врачебного осмотра и анализа 12-канальной ЭКГ [8]. При обнаружении признаков заболевания проводят дополнительные исследования: эхоКГ, стресс-тест, суточное холтеровское мониторирование и МРТ сердца. Согласно Национальным рекомендациям по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу (2011), наследуемая патология ССС может быть успешно установлена при проведении УМО, а дорогостоящие молекулярно-генетические методы исследования малоприменимы для скрининга большой популяции спортсменов [28]. Однако практика показывает, что используемые подходы к допуску спортсменов всё же не исключают развития ВСС.

Кроме этого, важно отметить, что за последние 12 лет генетические методы исследования стали более дешёвыми и доступными. У исследователей и врачей появилась возможность выполнять выборочное (таргетное) секвенирование группы генов, ассоциированных с развитием ВСС. Если проведение массового генетического скрининга всех спортсменов экономически нецелесообразно, то тестирование атлетов, выступающих на Олимпийских играх, обосновано. Подготовка спортсмена такого уровня — это длительный и высокозатратный процесс для государства, летальные случаи таких атлетов вызывают большой общественный резонанс, снижают уровень доверия к проводимым медицинским обследованиям перед соревнованиями. Атлетам с выявленными патогенными вариантами может стать доступной персонифицированная медикаментозная терапия или своевременное хирургическое вмешательство. Эти меры значительно снижают риск летального исхода по механизму ВСС и позволяют оставаться в профессиональном спорте.

Алгоритм персонифицированного медицинского сопровождения профессионального спортсмена при обнаружении у него вариантов генов, ассоциированных с развитием заболеваний с высоким риском ВСС, не утверждён. Связано это в том числе и с тем, что эффективность и прогностическая значимость генетического

Таблица 7. Эффективность молекулярно-генетического исследования различных моногенных заболеваний с преимущественным поражением миокарда

Table 7. Efficiency of molecular genetic studies of various monogenic diseases with predominant myocardial damage

Заболевание	Диагностическая значимость	Прогностическая значимость	Терапевтическая значимость	Влияние на рекомендации по допуску к интенсивным физическим нагрузкам
СУИ QT	+++	+++	+++	+++
КПЖТ	+++	+	+	+
ГКМП	++	+	–	–
АКМП	++	++	+	+++

Примечание: – польза не известна или отсутствует; + польза ограничена; ++ полезно в некоторых видах спорта; +++ явная польза в большинстве видов спорта. Здесь: СУИ QT — синдром удлинённого интервала QT; КПЖТ — катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия; ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; АКМП — аритмогенная кардиомиопатия.

Note: – no or no known benefit; + limited benefit; ++ useful in some sports; +++ clear benefit in most sports. Here: СУИ QT — long QT syndrome; КПЖТ — catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; ГКМП — hypertrophic cardiomyopathy; АКМП — arrhythmogenic cardiomyopathy.

анализа не одинакова для различных наследственных заболеваний ССС [26] (табл. 7).

В результате проведённого исследования более чем в 50% случаев не обнаружено вариантов, ассоциированных с моногенными заболеваниями с преимущественным поражением ССС. Процентное соотношение обнаруженных и необнаруженных каузативных вариантов у пробандов в собственном проводимом исследовании сопоставимо с мировыми данными. К примеру, в работе по полноэкзомному секвенированию 60 человек, выживших после внезапной остановки сердца, только в 45% случаев найдены варианты, объясняющие это событие [29].

В основе летального исхода по механизму ВСС могут быть не только моногенные заболевания, но также патологические состояния мультифакториальной природы, например изменения липидного гомеостаза [30]. Если рассматривать заболевания с высоким риском ВСС как мультифакториальные, то выбор генов-кандидатов для анализа данных секвенирования является ещё более сложной задачей.

Идёт непрерывное накопление данных результатов высокопроизводительного секвенирования аутопсийного материала умерших от ВСС [31]. Эта информация способствует пониманию молекулярных причин внезапной смерти и расширяет возможности диагностического поиска маркёров, ассоциированных с повышенным риском неблагоприятных исходов у людей, испытывающих интенсивные физические нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено полноэкзомное секвенирование девяти аутопсийных образцов, полученных от молодых спортсменов, умерших во время интенсивной физической нагрузки, с установленным посмертно диагнозом гипертрофической кардиомиопатии, и трёх образцов

действующих спортсменов сборных команд РФ, не входящих в группу риска по внезапной сердечной смерти и не имеющих заболеваний сердечно-сосудистой системы на момент исследования.

В результате анализа у одного умершего был обнаружен патогенный вариант гена *MYBPC3*, ассоциированный с развитием гипертрофической кардиомиопатии, что может свидетельствовать о недиагностированном наследственном заболевании сердечно-сосудистой системы при жизни, а развивающаяся гипертрофия миокарда могла быть расценена как компенсаторная реакция сердца на интенсивную физическую нагрузку. У действующей спортсменки был обнаружен вероятно-патогенный вариант гена *TRPM4*. Установленный вариант не позволяет спрогнозировать летальный исход по механизму внезапной сердечной смерти ввиду того, что не описаны смертельные исходы носителей подобного изменения в экзOME. Неизвестно также, как интенсивная физическая нагрузка влияет на фенотип при носительстве этого варианта.

Генетическое тестирование в спорте высших достижений весьма ограничено и не входит в программу углублённого медицинского обследования, из-за того что молекулярно-генетические методы исследования пока принято считать малоприменимыми для скрининга и профилактики неблагоприятных исходов. Однако неожиданно наступивший летальный исход молодых людей мог бы быть предотвращён при всестороннем исследовании спортсменов, в том числе их генома или экзОма. Выявление носительства каузативных генов у бессимптомных носителей позволяет персонифицировать медицинское сопровождение профессиональных спортсменов. Кроме того, накопление данных массового параллельного секвенирования расширит понимание молекулярных причин заболеваний с высоким риском внезапной сердечной смерти.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Геномика, протеомика и метаболомика» на базе Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства России (<http://rcpcm.org/?p=2806>).

Источник финансирования. Научное исследование проведено на основании выполнения государственного задания «Изучение генетических маркеров, лимитирующих и определяющих успешность соревновательной деятельности, профилактика нежелательных последствий такой деятельности для жизни и здоровья спортсменов» (шифр МГИ-22). Регистрационный номер НИОКТР — 122032300491-3.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Р.В. Деев — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; А.И. Кадыкова — сбор биоматериала, анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; М.А. Шилова — сбор секционного биоматериала, редактирование статьи; Е.И. Шарова — проведение лабораторной части исследования; И.В. Федюшкина — клиническая интерпретация вариантов; Н.А. Кулемин — аннотация вариантов, проведение секвенирования; А.В. Жолинский — написание текста и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования

и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgments. This work was performed using the core facilities of the Lopukhin Federal Research And Clinical Center Of Physical-Chemical Medicine Federal Medical Biological Agency PCM “Genomics, proteomics, metabolomics” (<http://rcpcm.org/?p=2806>).

Funding source. The scientific research was carried out on the basis of the State task: “Study of genetic markers limiting and determining the success of competitive activity, prevention of undesirable consequences of such activity for life and health of athletes” (code MGI-22). Registration number of the R&D programme: 122032300491-3.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. R.V. Deev — literature review, collection and analysis of literature sources, writing and editing of the article; A.I. Kadykova — collection of biomaterial, analysis of literature sources, preparation and writing of the article; M.A. Shilova — collection of sectional biomaterial, editing of the article; E.I. Sharova — conducting the laboratory part of the study; I.V. Fedyushkina — clinical interpretation of variants; N.A. Kulemin — annotation of variants, carrying out sequencing; A.V. Zholinsky — writing and editing of the article. All authors confirm that their authorship complies with the ICMJE international criteria (all authors made a substantial contribution to the conceptualisation, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., и др. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). Москва: ИД «Медпрактика-М», 2018. 247 с. EDN: OGIVYR
2. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016. Vol. 69, N 2. P. 176. doi: 10.1016/j.rec.2016.01.001
3. Гаврилова Е.А. Сердце спортсмена. Актуальные проблемы спортивной кардиологии. Москва: Издательство «Спорт», 2022. С. 432 с. EDN: GZBJJQ
4. Steinvil A., Chundadze T., Zeltser D., et al. Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death proven fact or wishful thinking? // *J Am Coll Cardiol*. 2011. Vol. 57, N 11. P. 1291–1296. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.037
5. Harmon K.G., Asif I.M., Maleszewski J.J., et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes: a decade in review // *Circulation*. 2015. Vol. 132, N 1. P. 10–19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015431
6. Malhotra A., Dhutia H., Yeo T.J., et al. Accuracy of the 2017 international recommendations for clinicians who interpret adolescent athletes' ECGs: a cohort study of 11 168 British white and black soccer players // *Br J Sports Med*. 2020. Vol. 54, N 12. P. 739–745. doi: 10.1136/bjsports-2017-098528
7. Kumar A., Avishay D.M., Jones C.R., et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management // *Rev Cardiovasc Med*. 2021. Vol. 22, N 1. P. 147–158. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.207
8. Смоленский А.В., Михайлова А.В. Кардиология: национальное руководство. Спорт и сердечно-сосудистые заболевания // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2019. Т. 7, № 4. С. 62–65. EDN: МНОИЕР
9. <https://rosrid.ru/> [интернет]. Протокол исследования. Режим доступа: <https://rosrid.ru/nioctr/detail/R4RNNYCT62QS8A3RFZT8JITC>
10. Huang J., Liang X., Xuan Y., et al. A reference human genome dataset of the BGISEQ-500 sequencer // *Gigascience*. 2017. Vol. 6, N 5. P. 1–9. Corrected and republished from: *Gigascience*. 2018. Vol. 7, N 12. doi: 10.1093/gigascience/gix024
11. <https://github.com/> [интернет]. Программный пакет. Режим доступа: <https://github.com/google/deepvariant>

12. Программный пакет. Режим доступа: <https://github.com/a-xavier/tapes>
13. Halloğlu K.O., Giray D., Bişgin A., et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: a case with a new mutation in the MYBPC3 gene // *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017. Vol. 45, N 5. P. 450–453. doi: 10.5543/tkda.2016.56267
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [Internet]. ClinVar. NM_001037.5(SCN1B):c.632G>A (p.Cys211Tyr) AND Brugada syndrome 5. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV001080509/>
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [Internet]. ClinVar. NM_033337.3:c.233C>T. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/8293/>
16. Класс А.Л., Крылова Н.С., Лысенко А.В., и др. Распространенность мутаций в гене MYBPC3 у русских пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2023. Т. 41, № 1. С. 18–23. EDN: RKSIGT
17. Marian A.J. Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy // *Circ Res.* 2021. Vol. 128, N 10. P. 1533–1553. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318346
18. <https://www.omim.org/> [Internet]. Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 4; TRPM4. Режим доступа: <https://www.omim.org/entry/606936?search=TRPM4&highlight=trpm4>
19. Subbotina E., Williams N., Sampson B.A., et al. Functional characterization of TRPM4 variants identified in sudden unexpected natural death // *Forensic Sci Int.* 2018. Vol. 293. P. 37–46. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.10.006
20. <https://www.genecards.org/> [Internet]. GeneCards Symbol: TRPM4 2 Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 4. Режим доступа: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TRPM4>
21. Dong Y., Du R., Fan L.L., et al. Whole-exome sequencing identifies a novel trpm4 mutation in a Chinese family with atrioventricular block // *Biomed Res Int.* 2021. Vol. 2021. P. 9247541. doi: 10.1155/2021/9247541
22. Finocchiaro G., Papadakis M., Robertus J.L., et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry // *J Am Coll Cardiol.* 2016. Vol. 67, N 18. P. 2108–2115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.062
23. Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В., и др. Внезапная сердечная смерть молодых людей // *Вестник аритмологии.* 2012. № 68. С. 34–44. EDN: RRQFLD
24. Fellmann F., van El C.G., Charron P., et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death // *Eur J Hum Genet.* 2019. Vol. 27, N 12. P. 1763–1773. doi: 10.1038/s41431-019-0445-y
25. Митрофанова Л.Б. Мультидисциплинарный подход к проблеме внезапной сердечной смерти. Взгляд морфолога // *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2018. Т. 6, № 3. С. 16–24. EDN: UZQAUI doi: 10.24411/2308-1198-2018-13002
26. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European heart rhythm association (EHRA) // *Heart Rhythm.* 2011. Vol. 8, N 8. P. 1308–1339. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020
27. Han J., Lalario A., Merro E., et al. Sudden cardiac death in athletes: facts and fallacies // *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023. Vol. 10, N 2. P. 68. doi: 10.3390/jcdd10020068
28. Бойцов С.А., Колос И.П., Лидов П.И., и др. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011. Т. 7, № 6S. С. 1–59. EDN: OPRUET
29. Sadeghi M., Golshahi J., Talaei M., et al. 15-Year lipid profile effects on cardiovascular events adjusted for cardiovascular risk factors: a cohort study from Middle-East // *Acta Cardiol.* 2021. Vol. 76, N 2. P. 194–199. doi: 10.1080/00015385.2020.1717096
30. Asatryan B., Schaller A., Seiler J., et al. Usefulness of genetic testing in sudden cardiac arrest survivors with or without previous clinical evidence of heart disease // *Am J Cardiol.* 2019. Vol. 123, N 12. P. 2031–2038. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.02.061
31. Иванова А.А., Иваношук Д.Е., Орлов П.С., и др. Внезапная сердечная смерть у молодых мужчин: результаты экзомного секвенирования // *Атеросклероз.* 2022. Т. 18, № 4. С. 317–337. EDN: EDYQLL doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-317-337

REFERENCES

1. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YN, et al. *National recommendations on risk assessment and prevention of sudden cardiac death (2nd edition).* Moscow: "Medpraktika-M"; 2018. 247 p. (In Russ.). EDN: OGIVYR
2. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(2):176. doi: 10.1016/j.rec.2016.01.001
3. Gavrilova EA. *The athlete's heart. Actual problems of sports cardiology.* Moscow: Izdatel'stvo «Sport»; 2022. 432 p. (In Russ.). EDN: GZBJJQ
4. Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, et al. Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death proven fact or wishful thinking? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(11):1291–1296. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.037
5. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes: a decade in review. *Circulation.* 2015;132(1):10–19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015431
6. Malhotra A, Dhutia H, Yeo TJ, et al. Accuracy of the 2017 international recommendations for clinicians who interpret adolescent athletes' ECGs: a cohort study of 11 168 British white and black soccer players. *Br J Sports Med.* 2020;54(12):739–745. doi: 10.1136/bjsports-2017-098528
7. Kumar A, Avishay DM, Jones CR, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(1):147–158. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.207
8. Smolenskiy AV, Mikhaylova AV. Cardiology. National leadership. Sports and cardiovascular diseases. *Cardiology: News. Opinions. Learning.* 2019;7(4):62–65. EDN: MHOIEP

9. <https://rosrid.ru/> [Internet]. Study protocol. Available from: <https://rosrid.ru/nioiktr/detail/R4RNNYCT62QS8A3RFZT8JITC>
10. Huang J, Liang X, Xuan Y, et al. A reference human genome dataset of the BGISEQ-500 sequencer. *Gigascience*. 2017;6(5):1–9. Corrected and republished from: *Gigascience*. 2018;7:12. doi: 10.1093/gigascience/gjx024
11. <https://github.com/> [Internet]. Programme package. Available from: <https://github.com/google/deepvariant>
12. <https://github.com/> [Internet]. Programme package. Available from: <https://github.com/a-xavier/tapes>
13. Hallioğlu KO, Giray D, Bişgin A, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: a case with a new mutation in the MYBPC3 gene. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(5):450–453. doi: 10.5543/tkda.2016.56267
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [Internet]. ClinVar. NM_001037.5(SCN1B):c.632G>A (p.Cys211Tyr) AND Brugada syndrome 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV001080509/>
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [Internet]. ClinVar. NM_033337.3:c.233C>T. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/8293/>
16. Klass AL, Krylova NS, Lysenko AV, et al. The prevalence of mutations in the MYBPC3 gene in Russian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Molekularnaa genetika mikrobiologiya i virusologiya*. 2023;41(1):18–23. EDN: RKSIGT
17. Marian AJ. Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res*. 2021;128(10):1533–1553. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318346
18. <https://www.omim.org/> [Internet]. Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 4; TRPM4. Available from: <https://www.omim.org/entry/606936?search=TRPM4&highlight=trpm4>
19. Subbotina E, Williams N, Sampson BA, et al. Functional characterization of TRPM4 variants identified in sudden unexpected natural death. *Forensic Sci Int*. 2018;293:37–46. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.10.006
20. <https://www.genecards.org/> [Internet]. GeneCards Symbol: TRPM4 2 transient receptor potential cation channel subfamily M member 4. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TRPM4>
21. Dong Y, Du R, Fan LL, et al. Whole-exome sequencing identifies a novel TRPM4 mutation in a Chinese family with atrioventricular block. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9247541. doi: 10.1155/2021/9247541
22. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(18):2108–2115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.062
23. Gordeeva MV, Mitrofanova LB, Pakhomov AV, et al. Sudden cardiac death in adolescents and young adults. *Journal of Arrhythmology*. 2012;(68):34–44. EDN: RRQFLD
24. Fellmann F, van El CG, Charron P, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(12):1763–1773. doi: 10.1038/s41431-019-0445-y
25. Mitrofanova LB. Multidisciplinary approach to the problem of sudden cardiac death. Morphologist's view. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2018;6(3):16–24. EDN: UZQAU1 doi: 10.24411/2308-1198-2018-13002
26. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1308–1339. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020
27. Han J, Lalario A, Merro E, et al. Sudden cardiac death in athletes: facts and fallacies. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(2):68. doi: 10.3390/jcdd10020068
28. Boytsov SA, Kolos IP, Lidov PI, et al. National recommendations on admission of athletes with cardiovascular system abnormalities to the training and competition process. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(6):1–59. (In Russ.). EDN: OPRUET
29. Sadeghi M, Golshahi J, Talaei M, et al. 15-Year lipid profile effects on cardiovascular events adjusted for cardiovascular risk factors: a cohort study from Middle-East. *Acta Cardiol*. 2021;76(2):194–199. doi: 10.1080/00015385.2020.1717096
30. Asatryan B, Schaller A, Seiler J, et al. Usefulness of genetic testing in sudden cardiac arrest survivors with or without previous clinical evidence of heart disease. *Am J Cardiol*. 2019;123(12):2031–2038. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.02.061
31. Ivanova AA, Ivanoshchuk DE, Orlov PS, et al. Sudden cardiac death in young men: results of exome sequencing. *Atherosclerosis*. 2022;18(4):317–337. EDN: EDYQLL doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-317-337

ОБ АВТОРАХ

* **Деев Роман Вадимович**, канд. мед. наук,
доцент;
адрес: Россия, 121059, Москва,
ул. Б. Дорогомиловская, д. 5;
ORCID: 0000-0001-8389-3841;
eLibrary SPIN: 2957-1687;
e-mail: romdey@gmail.com

Кадькова Анастасия Игоревна;
ORCID: 0000-0003-2996-6194;
eLibrary SPIN: 8764-6577;
e-mail: KadykovaAI@sportfmba.ru

AUTHORS' INFO

* **Roman V. Deev**, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Associate Professor;
address: 5 B. Dorogomilovskaya street, 121059 Moscow,
Russia;
ORCID: 0000-0001-8389-3841;
eLibrary SPIN: 2957-1687;
e-mail: romdey@gmail.com

Anastasia I. Kadykova;
ORCID: 0000-0003-2996-6194;
eLibrary SPIN: 8764-6577;
e-mail: KadykovaAI@sportfmba.ru

Шилова Марина Алексеевна, канд. мед. наук, доцент;
eLibrary SPIN: 4195-8515;
e-mail: marinauka@mail.ru

Шарова Елена Ивановна;
ORCID: 0000-0003-3208-9719;
eLibrary SPIN: 5226-3942;
e-mail: sharova78@gmail.com

Федюшкина Ирина Викторовна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-7489-7250;
eLibrary SPIN: 8307-3721;
e-mail: irinafedjushkina@gmail.com

Кулемин Николай Александрович, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-8588-3206;
eLibrary SPIN: 5926-6356;
e-mail: drkulemin@gmail.com

Жолинский Андрей Владимирович;
ORCID: 0000-0002-0267-9761;
eLibrary SPIN: 8111-9694;
e-mail: ZholinskiiAV@sportfmba.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Marina A. Shilova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
eLibrary SPIN: 4195-8515;
e-mail: marinauka@mail.ru

Elena I. Sharova;
ORCID: 0000-0003-3208-9719;
eLibrary SPIN: 5226-3942;
e-mail: sharova78@gmail.com

Irina V. Fedyushkina, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-7489-7250;
eLibrary SPIN: 8307-3721;
e-mail: irinafedjushkina@gmail.com

Nikolay A. Kulemin, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-8588-3206;
eLibrary SPIN: 5926-6356;
e-mail: drkulemin@gmail.com

Andrey V. Zholinsky;
ORCID: 0000-0002-0267-9761;
eLibrary SPIN: 8111-9694;
e-mail: ZholinskiiAV@sportfmba.ru