Исследование ассоциаций полиморфизмов генов *KCNN2* и *NOS1AP* с внезапной сердечной смертью

Орлов П. С.^{1,2,3}, Иваношук Д. Е.^{1,2,3}, Иванова А. А.¹, Малютин С. К.¹, Новосёлов В. П.⁴, Воевода М. И.^{1,2,3}, Максимов В. Н.^{1,2,3}

Цель. Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов: *KCNN2* (rs13184658, rs10076582, rs338625) и *NOS1AP* (rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842) с внезапной сердечной смертью (ВСС) и определение их блоков сцепления.

Материал и методы. Дизайн исследования построен по типу случай-контроль. Группа мужчин умерших ВСС (n=278) сформирована с использованием критериев Европейского общества кардиологов. Контрольная группа (n=274), сопоставимая по возрасту и полу была подобрана из банка ДНК международных исследовательских проектов MONICA и HAPIEE. Генотипирование проводилось с использованием ПЦР в реальном времени. Для оценки неравновесия групп сцепления между парами ОНП использовался коэффициент D'. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. Относительный риск ВСС вычисляли как отношение шансов с использованием двустороннего точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Для изучаемых ОНП гена *NOS1AP* получены следующие статистически значимые различия по частотам генотипов: rs12567209 GG vs AA+AG ОШ=1,76 (ДИ 1,07-2,9) $p=0,026$, rs3751284 CC vs CC+TT ОШ=0,68 (ДИ 0,47-0,97) $p=0,037$, rs12143842 CC vs CT+TT ОШ=0,54 (ДИ 0,38-0,75) $p=0,0004$. При рассмотрении аллелей ОНП гена *NOS1AP* получены следующие статистически значимые различия: rs12567209 A vs G ОШ=0,58 (ДИ 0,36-0,93) $p=0,025$ и rs12143842 C vs T ОШ=0,6 (ДИ 0,46-0,79) $p=0,0004$. При дальнейшей обработке показано, что локусы rs12143842 и rs12567209 сцеплены между собой ($D' = 1$). При рассмотрении полученного блока сцепления между rs12143842 и rs12567209 получены следующие данные: TG vs CG+CA ОШ=1,64 (ДИ 1,25-2,16) $p=0,0004$.

Заключение. ОНП (rs13184658, rs10076582, rs33862) гена *KCNN2* и rs348624 гена *NOS1AP*, вероятно, не участвуют в формировании ВСС у лиц г. Новосибирска. rs12143842, rs12567209 и rs3751284 *NOS1AP* ассоциированы с ВСС. Дальнейшие исследования целесообразны в отношении rs12143842 и rs3751284 гена *NOS1AP*, так как rs12567209 сцеплен с rs12143842.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):59–63
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-59-63>

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, *KCNN2*, *NOS1AP*, ОНП, rs13184658, rs10076582, rs338625, rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 17-29-06026, а также частично бюджетными проектами № 0324-2016-0002 и № 0324-2017-0048.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ²ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ³ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск; ⁴ГБУЗ Новосибирской области Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы, Новосибирск, Россия.

Орлов П. С. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-9371-2178, Иваношук Д. Е. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0403-545X, Иванова А. А. — к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-9460-6294, Малютин С. К. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, Новосёлов В. П. — д.м.н., профессор, начальник, ORCID: 0000-0002-6312-5543, Воевода М. И. — д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-9425-413X, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dinara2084@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, *KCNN2* — potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel, subfamily N, member 2, *NOS1AP* — nitric oxide synthase 1 (neuronal) adaptor protein.

Рукопись получена 03.09.2018
 Рецензия получена 19.09.2018
 Принята к публикации 26.09.2018

Association of polymorphisms *KCNN2* and *NOS1AP* with sudden cardiac death

Orlov P. S.^{1,2,3}, Ivanoshchuk D. E.^{1,2,3}, Ivanova A. A.¹, Malyutina S. K.¹, Novosyolov V. P.⁴, Voevoda M. I.^{1,2,3}, Maximov V. N.^{1,2,3}

Aim. Assessment of the associations of mononucleotide polymorphisms (MNP) of genes: *KCNN2* (rs13184658, rs10076582, rs338625) and *NOS1AP* (rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842), with sudden cardiac death (SCD), and evaluation of the clutch units.

Material and methods. The study designed as a case-control. Group of males, died SCD (n=278) was formed according with the European Cardiology Society criteria. The controls (n=274), matched by age and gender, was collected from DNA of international research projects MONICA and HAPIEE. Genomic sequencing was done with real time PCR. For inequtation assessment of the clutch groups within the MNP pairs, the D' coefficient was in use. Comparison of the groups by the rates of genotypes and alleles was done with a contingency tables and Chi-square by Pearson. Relative SCD risk was calculated as an odds ratio with Fischer criteria and Chi-square. The differences were noted as significant with $p < 0,05$.

Results. For the assessed MNPs gene *NOS1AP* the following significant differences in genotypes frequencies were found: rs12567209 GG vs AA+AG OR=1,76 (CI 1,07-2,9) $p=0,026$, rs3751284 CC vs CC+TT OR=0,68 (CI 0,47-0,97) $p=0,037$, rs12143842

CC vs CT+TT OR=0,54 (CI 0,38-0,75) $p=0,0004$. For alleles of the gene *NOS1AP* the following significant differences were found: rs12567209 A vs G OR=0,58 (CI 0,36-0,93) $p=0,025$ and rs12143842 C vs T OR=0,6 (CI 0,46-0,79) $p=0,0004$. In further assessment it was shown that the loci rs12143842 and rs12567209 are clutched ($D' = 1$). In evaluation of the clutch block for rs12143842 and rs12567209 the following was found: TG vs CG+CA OR=1,64 (CI 1,25-2,16) $p=0,0004$.

Conclusion. MNPs (rs13184658, rs10076582, rs33862) of the gene *KCNN2* and rs348624 gene *NOS1AP*, probably, does not play role in SCD in Novosibirsk population. rs12143842, rs12567209 and rs3751284 *NOS1AP* are associated with SCD. Further studies needed to assess rs12143842 and rs3751284 of gene *NOS1AP*, as the rs12567209 is clutched with rs12143842.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):59–63
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-59-63>

Key words: sudden cardiac death, *KCNN2*, *NOS1AP*, MNP, rs13184658, rs10076582, rs338625, rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842.

Funding. Supported by the grants of RFRF № 17-29-06026, and partially the state assignments № 0324-2016-0002 and № 0324-2017-0048.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹SRI of Therapy and Prevention Medicine — branch of the Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics of SD RAS, Novosibirsk; ²Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SD RAS, Novosibirsk; ³Novosibirskiy National Research State University, Novosibirsk; ⁴Novosibirsk Regional Clinical Bureau of Forensic Medicine, Novosibirsk, Russia.

Orlov P. S. ORCID: 0000-0001-9371-2178, Ivanoshchuk D. E. ORCID: 0000-0002-0403-545X, Ivanova A. A. ORCID: 0000-0002-9460-6294, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466, Novosyolov V. P. ORCID: 0000-0002-6312-5543, Voevoda M. I. ORCID: 0000-0001-9425-413X, Maximov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Received: 03.09.2018 **Revision Received:** 19.09.2018 **Accepted:** 26.09.2018

Проблема внезапной сердечной смерти (ВСС) заключается во внезапности развития фатального исхода и сложности его предотвращения. Выделяют несколько факторов риска развития ВСС, основными из которых являются удлинение интервала QT на электрокардиограмме и отягощенный семейный анамнез. Последнее указывает на существенный вклад в развитие ВСС генетической компоненты [1]. Молекулярно-генетические исследования показали, что гены, ассоциированные с удлинением QT, также ассоциированы с развитием ВСС [2]. К таким генам относятся ген *KCNN2* (Potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel, subfamily N, member 2) [3] и ген *NOS1AP* (Nitric oxide synthase 1 (neuronal) adaptor protein) [1].

Ген *KCNN2* локализован на длинном плече пятой хромосомы в позиции 5q22.3 и кодирует белок, состоящий из 579 аминокислотных оснований [4]. В полипептиде присутствуют 6 трансмембранных доменов, представленных альфа-спиральными трансмембранными доменами, а также интро-мембранный домен, представленный порообразующей субъединицей. Белковый продукт гена *KCNN2* является гетеро олигомером, состоящим из 4 канальных субъединиц, каждая из которых связывается с субъединицей кальмодулина. Экспрессия гена показана для большинства тканей, кроме гладкомышечной мускулатуры, сетчатки глаза и тимуса [4]. Белок гена *KCNN2* относится к кальций-активируемым калиевым каналам малой проводимости (SK), которые отвечают за гиперполяризационное последствие нейронов в центральной нервной системе [4]. Показано увеличение экспрессии этого белка при сердечной недостаточности, так как он играет важную роль в реполяризации желудочков [5]. Обнаружена связь некоторых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *KCNN2* с желудочковой тахикардией [6], удлинением интервала QT [3] и развитием аневризм при синдроме Кавасаки [7]. Для rs13184658, rs10076582 гена *KCNN2* ОНП показана связь с желудочковой тахикардией [6].

Белок *NOS1AP* является цитозольным. Он связывает сигнальную молекулу pNOS и тем самым регулирует активацию нейрональной NO-синтазы [8]. В эксперименте на модельных животных показано, что нейрональная NO-синтаза изменяет сер-

дечную сократимость и играет роль в сердечной деполяризации [9]. Белковый продукт гена *NOS1AP* содержит 506 аминокислот и имеет молекулярную массу в 56.2 KDa. Из структурно значимых доменов в белке присутствуют coiled coil домен-регион взаимодействия с NOS1. Белок экспрессируется в большом количестве тканей, кроме костного мозга, гладкомышечной мускулатуры, сетчатки и тимуса [10]. Сам ген локализован на длинном плече 1 хромосомы (1q23.3). Ранее в литературе показана связь как интронных, так и экзонных ОНП гена *NOS1AP* с удлинением интервала QT [11], идиопатической вентрикулярной тахикардией [12] и ВСС [1, 9, 13]. Ассоциация rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842 гена *NOS1AP* с ВСС обнаружена в различных этнических группах [1, 9, 13].

Таким образом, основываясь на данных литературы, нами были взяты в анализ следующие ОНП: rs13184658, rs10076582 гена *KCNN2* (rs338625 был взят в исследование для уточнения границ блока сцепления в нашей популяции, так как по литературным данным в китайской популяции находится в неравновесии по сцеплению с rs13184658 с частотой 95% [6]). И rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842 гена *NOS1AP*.

Целью данного исследования является изучение ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов: *KCNN2* (rs13184658, rs10076582, rs338625) и *NOS1AP* (rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842) с внезапной сердечной смертью, и определение характера неравновесия по сцеплению в изучаемых локусах.

Материал и методы

Дизайн исследования был построен по типу случай-контроль. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. Группа ВСС (n=278, средний возраст 53,0±9,2 лет, мужчины) сформирована с использованием критериев Европейского общества кардиологов [14]. В группу ВСС включены лица, умершие вне лечебно-профилактических учреждений на территории Октябрьского района г. Новосибирска, после проведения судебно-медицинского исследования причинной смерти которых была признана сердечная патология. Основные патологоанатомические диагнозы

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей гена *KCNN2* по исследованным ОНП

ОНП	Генотипы/ Аллели	Контрольная группа		ВСС		ОШ (95% ДИ)	P
		n	%	n	%		
rs13184658	AA	34	12,4	24	8,7	0,67 (0,39-1,17)	0,167
	AG	121	44,2	119	43,1	0,96 (0,68-1,34)	0,863
	GG	119	43,4	133	48,2	1,21 (0,87-1,7)	0,267
	A	189	34,5	167	30,3	0,82 (0,64-1,06)	0,139
	G	359	65,5	385	69,7	1,21 (0,94-1,56)	0,139
rs10076582	CC	58	21,2	49	17,8	0,80 (0,52-1,22)	0,333
	CT	131	48	141	51,1	1,13 (0,81-1,58)	0,495
	TT	84	30,8	86	31,2	1,02 (0,71-1,46)	0,927
	C	247	45,2	239	43,3	0,92 (0,72-1,17)	0,544
	T	299	54,8	313	56,7	1,08 (0,85-1,37)	0,544
rs338625	AA	45	16,4	31	11,2	0,64 (0,39-1,04)	0,084
	AG	122	44,5	135	48,6	1,18 (0,84-1,64)	0,349
	GG	107	39,1	112	40,3	1,05 (0,75-1,48)	0,794
	A	212	38,7	197	35,4	0,87 (0,68-1,11)	0,289
	G	336	61,3	359	64,6	1,15 (0,9-1,47)	0,289

лиц, включенных в группу ВСС: острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения, удовлетворяющие критериям ВСС Европейского общества кардиологов. Из группы были исключены лица, находящиеся в состоянии алкогольного и наркотического опьянения, которое могло спровоцировать развитие летального исхода. Также исключены лица с патологоанатомическими диагнозами гипертрофическая кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда. Поскольку инфаркт миокарда не относится к ВСС по МКБ-10, а ВСС, развившаяся по причине кардиомиопатии, является отдельной этиологической группой ВСС. В ходе проведения аутопсии у умерших забиралась ткань миокарда массой 5-10 г, которая хранилась в дальнейшем при температуре -20° С до этапа выделения ДНК. Контрольная группа (n=274, средний возраст 52,9±9,1 лет, мужчины) подобрана по полу и возрасту из банка ДНК международных исследовательских проектов Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease (MONICA) и Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe (HAPIEE). В ходе проведения исследований у участников забиралась венозная кровь в пробирки с ЭДТА, которая хранилась в дальнейшем при температуре -20° С до этапа выделения ДНК. Выделение ДНК выполняли методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда и венозной крови.

Генотипирование групп ВСС и контроля по ОНП генов: *KCNN2* (rs13184658, rs10076582, rs338625) и *NOS1AP* (rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842) проводилось с использованием ПЦР в реальном времени с детекцией по конечной точке с использованием наборов TaqMan (TermoFisher USA), и набором реактивов для проведения полимеразной цепной

реакции в реальном времени (Биолабмикс, Россия) на приборе StepOnePlus (TermoFisher USA) в соответствии с рекомендациями фирмы производителя.

Для расчета неравновесия групп сцепления (linkage disequilibrium) между парами полиморфных локусов с помощью коэффициента D' использовалась программа Haploview 4.2. [6]. Тест на соответствие частот генотипов равновесия Харди-Вайнберга проводили с использованием метода хи-квадрат. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц применяли точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йейтса на непрерывность. Относительный риск ВСС вычисляли как отношение шансов (ОШ) с использованием двустороннего точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону. Различия считались достоверными при уровне значимости p<0,05.

Дизайн исследования, генотипирование по выбранным ОНП проводился при поддержке гранта РФФИ № 17-29-06026. Хранение и содержание биобанка было частично поддержано бюджетными проектами № 0324-2016-0002 и № 0324-2017-0048.

Результаты

Распределение частот генотипов полиморфизмов гена *KCNN2* rs13184658, rs10076582, rs338625 и *NOS1AP* rs12567209, rs348624, rs3751284, rs12143842 в контрольной выборке соответствовало распределению Харди-Вайнберга.

Для всех изучаемых ОНП гена *KCNN2* (rs13184658, rs10076582, rs338625) нами не было найдено каких-либо статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей между группой ВСС и контроль-

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей гена *NOS1AP* по исследованным ОНП

ОНП	Генотипы/Аллели	Контрольная группа		ВСС		ОШ (95% ДИ)	P
		n	%	n	%		
rs12567209	AA	1	0,4	0	0	1 (0,99-1,01)	0,498
	AG	46	16,8	29	10,5	0,58 (0,34-0,96)	0,035
	GG	227	82,8	247	89,5	1,76 (1,07-2,9)	0,026
	A	48	8,6	29	5,3	0,58 (0,36-0,93)	0,025
	G	500	91,4	523	94,7	1,73 (1,08-2,79)	0,025
rs348624	CC	220	80,6	234	84,2	1,28 (0,83-1,99)	0,314
	CT	51	18,7	42	15,1	0,78 (0,50-1,21)	0,306
	TT	2	0,7	2	0,7	0,98 (0,14-7,02)	1
	C	491	89,9	510	91,7	1,24 (0,82-1,87)	0,347
	T	55	9,1	46	8,3	0,81 (0,53-1,21)	0,347
rs3751284	CC	102	37,2	79	28,4	0,68 (0,47-0,97)	0,037
	CT	133	48,5	157	56,4	1,38 (0,98-1,92)	0,073
	TT	39	14,2	42	15,1	1,07 (0,67-1,72)	0,81
	C	337	61,5	315	56,7	0,82 (0,64-1,04)	0,112
	T	211	38,5	241	43,3	1,22 (0,96-1,55)	0,112
rs12143842	CC	171	62,4	131	47,1	0,54 (0,38-0,75)	0,0004
	CT	91	33,2	123	44,2	1,60 (1,13-2,25)	0,009
	TT	12	4,4	24	8,6	2,06 (1,01-4,21)	0,057
	C	433	79	385	69,2	0,60 (0,46-0,79)	0,0004
	T	115	21	171	30,8	1,67 (1,27-2,2)	0,0004

Таблица 3

Частоты гаплотипов генов *KCNN2* и *NOS1AP* по исследованным ОНП

Ген/ОНП/Аллель		Контрольная группа		ВСС		ОШ (95% ДИ)	P
		n	%	n	%		
<i>KCNN2</i>							
rs13184658	rs338625						
G	G	303	55,5	322	58,5	1,13 (0,89-1,44)	0,329
G	A	54	9,9	62	11,3	1,16 (0,79-1,7)	0,492
A	G	32	5,8	33	6	1,03 (0,62-1,69)	1
A	A	157	28,8	133	24,2	0,79 (0,60-1,03)	0,087
<i>NOS1AP</i>		n	%	n	%	ОШ (95% ДИ)	P
rs1214384	rs12567209						
C	G	384	70,3	356	64,5	0,77 (0,60-0,99)	0,04
C	A	48	8,8	29	5,2	0,58 (0,36-0,93)	0,025
T	G	114	20,9	167	30,3	1,64 (1,25-2,16)	0,0004

ной группой (табл. 1). При обработке полученных данных в программе Haploview 4.2 обнаружено, что локусы rs13184658 и rs338625 сцеплены между собой ($D' = 0,71$). Также для изученных гаплотипов нами не были получены какие-либо статистически достоверные ассоциации.

Для изучаемых ОНП гена *NOS1AP* были получены следующие статистически значимые различия по частотам генотипов: rs12567209 AG vs AA+GG ОШ = 0,58 (ДИ (доверительный интервал) 0,34-0,96) $p=0,035$ и GG vs AA+AG ОШ = 1,76 (ДИ 1,07-2,9) $p=0,026$, rs3751284 CC vs CC+TT ОШ = 0,68 (ДИ 0,47-0,97) $p=0,037$, rs12143842 CC vs CT+TT ОШ = 0,54 (ДИ

0,38-0,75) $p=0,0004$, CT vs CC+TT ОШ = 1,6 (ДИ 1,13-2,25) $p=0,009$. Для rs348624 нами не было показано каких-либо статистически значимых различий по частотам генотипов между группой ВСС и контрольной группой. При рассмотрении аллелей ОНП гена *NOS1AP* были получены следующие статистически значимые различия: rs12567209 A vs G ОШ = 0,58 (ДИ 0,36-0,93) $p=0,025$ и rs12143842 C vs T ОШ = 0,6 (ДИ 0,46-0,79) $p=0,0004$. Для rs348624 и rs3751284 нами не было показано каких-либо статистически значимых различий по частотам аллелей между группой ВСС и контрольной группой (табл. 2). При обработке полученных данных в программе Haploview 4.2

было показано, что локусы rs12143842 и rs12567209 сцеплены между собой ($D' = 1$). При рассмотрении полученного блока сцепления между rs12143842 и rs12567209 были получены следующие данные: CG vs TG+CA ОШ = 0,77 (ДИ 0,6-0,99) $p = 0,04$, TG vs CG+CA ОШ = 1,64 (ДИ 1,25-2,16) $p = 0,0004$ и CA vs CG+TG ОШ = 0,58 (ДИ 0,36-0,93) $p = 0,025$ (табл. 3).

Обсуждение

При изучении связи rs13184658, rs10076582, rs338625 гена *KCNN2* с вентрикулярной тахикардией в популяции Хан Китая были получены статистически значимые различия между больными и контролем, на основе чего было высказано предположение о вовлечении этих ОНП в развитие ВСС [6], однако в нашем исследовании эти ассоциации не подтвердились. Вероятнее всего это обусловлено отличиями в блоках сцепления у европеоидов ($D' = 0,71$) и монголоидов ($D' = 0,95$) для исследованных ОНП [6]. Возможно, в зависимости от расовой принадлежности и дополнительных внешних факторов в формировании патологии существенны различные сочетания ОНП гена *KCNN2*. Таким образом, rs13184658, rs10076582, rs338625 маловероятно являются участниками формирования ВСС в нашей популяции, но, возможно, другие высокочастотные ОНП гена *KCNN2* могут быть перспективными для исследования и вносить вклад в развитие изучаемой патологии.

Для всех исследованных ОНП гена *NOS1AP*, кроме rs348624, нами была показана ассоциация с возникновением ВСС. Ранее вовлеченность этого ОНП в развитие ВСС и шизофрении показана в популяции Китая [2, 15]. В соответствии с полученными нами данными и результатами исследований в других популяциях, мы предполагаем, что вероятнее всего, rs348624 не участвует в формировании ВСС в популяции г. Новосибирска.

Ассоциация rs12567209, rs12143842 и rs3751284 с развитием внезапной смерти и удлинённым интервалом QT была выявлена ранее в Китае [2, 11-13]. В нашем исследовании показана корреляция этих ОНП с риском возникновения ВСС. При гаплотипическом анализе выявлено 95% сцепление между rs12567209 и rs12143842, но не с rs3751284. Однако, анализ обоих ОНП нецелесообразен для оценки рисков возникновения ВСС, т.к. при оценке гаплотипов вариант rs12567209 не увеличивает ни показатели относительного риска, ни статистической достоверности относительно одиночного rs12143842. Кроме того, стоит заметить, что статистическая достоверность и показатели относительного риска убывают в ряду rs12143842, rs12567209, rs3751284, rs348624. Таким образом, перспективными прогностическими маркерами для ВСС, на наш взгляд, являются rs12143842 и rs3751284 гена *NOS1AP*.

Заключение

Полиморфизмы rs13184658, rs10076582, rs338625 гена *KCNN2* и rs348624 гена *NOS1AP*, вероятно, не участвуют в развитии ВСС у лиц г. Новосибирска. rs12143842, rs12567209 и rs3751284 гена *NOS1AP* ассоциированы с возникновением ВСС. Перспективными прогностическими маркерами для оценки индивидуального риска возникновения ВСС являются rs12143842 и rs3751284 гена *NOS1AP*.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФИ № 17-29-06026, а также частично бюджетными проектами № 0324-2016-0002 и № 0324-2017-0048.

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

Литература/References

- Crotti L, Monti MC, Insolia R, et al. NOS1AP is a genetic modifier of the long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;27;120(17):1657-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.879643.
- Huang L, Yu Y, Chen Y, et al. Association of common variants in NOS1AP gene with sudden unexplained nocturnal death syndrome in the southern Chinese Han population. *Int J Legal Med*. 2014;128(6):933-8. doi:10.1007/s00414-014-0973-5.
- Ko JS, Guo S, Hassel J, et al. Ondansetron Blocks Wildtype and p.F503L Variant Small Conductance Calcium Activated Potassium Channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018. doi:10.1152/ajpheart.00479.2017.
- Adelman JP, Maylie J, Sah P. Small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels: form and function. *Annu Rev Physiol*. 2012; 74:245-69. doi:10.1146/annurev-physiol-020911-153336.
- Yu CC, Corr C, Shen C, et al. Small conductance calcium-activated potassium current is important in transmural repolarization of failing human ventricles. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; 8:667-76. doi:10.1161/CIRCEP.114.002296.
- Yu CC, Chia-Ti T, Chen PL, et al. KCNN2 polymorphisms and cardiac tachyarrhythmias. *Medicine*. 2016;95:e4312. doi:10.1097/MD.0000000000004312.
- Kim JJ, Park YM, Yoon D, et al. Identification of KCNN2 as a susceptibility locus for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease using genome-wide association analysis. *J Hum Genet*. 2013; 58:521-5. doi:10.1038/jhg.2013.43.
- Huang Y, Lian J, Huang RS, et al. Positive association between rs10918859 of the NOS1AP gene and coronary heart disease in male Han Chinese. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2013;1(17):25-9. doi:10.1089/gtmb.2012.0254.
- Kao W, Arking D, Post W, et al. Genetic variations in nitric oxide synthase 1 adaptor protein are associated with sudden cardiac death in US white community-based populations. *Circulation*. 2009;119(7):940-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791723.
- Li LL, Melero-Fernandez de Mera RM, Chen J, et al. Unexpected heterodivalent recruitment of NOS1AP to nNOS reveals multiple sites for pharmacological intervention in neuronal disease models. *J. Neurosci*. 2015;35:7349-64. doi:10.1523/JNEUROSCI.0037-15.2015.
- Shah SA, Herrington DM, Howard TD, et al. Associations between NOS1AP single nucleotide polymorphisms (SNPs) and QT interval duration in four racial/ethnic groups in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013 Jan;18(1):29-40. doi:10.1111/anec.12028.
- Zhang R, Chen F, Yu H, et al. The genetic variation rs12143842 in NOS1AP increases idiopathic ventricular tachycardia risk in Chinese Han populations. *Sci Rep*. 2017;21(7):8356. doi:10.1038/s41598-017-08548-z.
- Huang J, Wang X, Hao B, et al. Genetic variants in KCNE1, KCNQ1, and NOS1AP in sudden unexplained death during daily activities in Chinese Han population. *J Forensic Sci*. 2015;60(2):351-6. doi:10.1111/1556-4029.12687.
- Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Giornale Italiano di Cardiologia*. 2016;17(2):108-70. doi:10.1714/2174.23496.
- Fang C, Tang W, Tang RQ, et al. Family-based association studies of CAPON and schizophrenia in the Chinese Han population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;132(5):1210-3. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.03.007.