

Пациент с семейной формой некомпактной кардиомиопатии левого желудочка и патогенным вариантом rs1471414348 гена *TTN*

Ольга Викторовна Куликова^{1*}, Алексей Николаевич Мешков¹,
Роман Петрович Мясников¹, Анна Витальевна Киселева¹,
Сергей Николаевич Корецкий¹, Анастасия Александровна Жарикова¹,
Мария Сергеевна Харлап¹, Елена Александровна Мершина²,
Валентин Евгеньевич Синицын², Ольга Петровна Скирко¹,
Ирина Александровна Ефимова¹, Мария Сергеевна Покровская¹,
Сергей Анатольевич Бойцов³, Оксана Михайловна Драпкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

В статье представлено выявление семейной формы некомпактной кардиомиопатии с проведением клинико-инструментального и молекулярно-генетического исследования членам семьи пробанда, а также поиск новых патогенных вариантов, ассоциированных с развитием некомпактной кардиомиопатии. При эхокардиографическом исследовании и магнитно-резонансной томографии сердца у пациента была диагностирована некомпактная кардиомиопатия. Была скорректирована фармакотерапия, также пациенту с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Учитывая наследственный характер заболевания, был проведен семейный скрининг, в результате которого некомпактная кардиомиопатия была диагностирована у матери пробанда. При этом обращало на себя внимание ее доброкачественное течение, сохранная систолическая функция левого желудочка, отсутствие нарушений ритма и дилатации сердца у матери пробанда. При экзомном секвенировании в группе генов, связанных с развитием некомпактной кардиомиопатии, был выявлен один, вероятно, патогенный вариант (rs1471414348, стоп кодон) в гене *TTN*. Представленный вариант был найден в гетерозиготном состоянии у одного мужчины (Non-Finnish European) с фенотипом сердечно-сосудистого заболевания. Найденный вариант был подтвержден методом секвенирования по Сэнгеру и был выявлен у пробанда и у его матери, а у остальных родственников отсутствовал. Других патогенных и, вероятно патогенных вариантов в генах, связанных с развитием некомпактной и других кардиомиопатий выявлено не было. Таким образом, был диагностирован новый случай заболевания, и был выявлен патогенный вариант гена *TTN*, предположительно, ответственный за развитие фенотипа некомпактной кардиомиопатии.

Ключевые слова: *TTN*, экзомное секвенирование, некомпактная кардиомиопатия левого желудочка, кардиомиопатия, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Куликова О.В., Мешков А.Н., Мясников Р.П., Киселева А.В., Корецкий С.Н., Жарикова А.А., Харлап М.С., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Скирко О.П., Ефимова И.А., Покровская М.С., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Пациент с семейной формой некомпактной кардиомиопатии левого желудочка и патогенным вариантом rs1471414348 гена *TTN*. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):524-529. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-524-529

Pathogenic Variant Rs1471414348 of the *TTN* Gene in the Patient with Familial Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy

Olga V. Kulikova^{1*}, Alexey N. Meshkov¹, Roman P. Myasnikov¹, Anna V. Kiseleva¹, Sergey N. Koretsky¹, Anastasia A. Zharikova¹, Maria S. Kharlap¹, Elena A. Mershina², Valentin E. Sinitsyn², Olga P. Skirko¹, Irina A. Efimova¹, Mariya S. Pokrovskaya¹, Sergey A. Boytsov³, Oxana M. Drapkina¹

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Lomonosov Moscow State University
Leninskie Gory ul. 1, Moscow, 119991 Russia

³ National Medical Research Center of Cardiology
Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

The clinical, instrumental and molecular-genetic studies for proband and family members for identification of family form of left ventricular noncompaction cardiomyopathy (LVNC) presented in the article. According to the results of the examination, the diagnosis LVNC was made. Drug therapy was adjusted, and a cardioverter defibrillator was implanted for the primary prevention of sudden cardiac death. Given the hereditary nature of the disease, family screening was conducted. By the family screening the disease was diagnosed in the mother of proband. Later, was made exome sequencing in a group of genes related to the development of left ventricular noncompaction cardiomyopathy. One likely pathogenic variant (rs1471414348, stop codon) in the *TTN* gene was detected. The discovered variant was validated by Sanger sequencing and was detected only in the proband and his mother, and was absent in other relatives. There were no other pathogenic and probably pathogenic variants in genes associated with the development of left ventricular noncompaction and other cardiomyopathies. As a result of family screening the new cases were diagnosed, the pathogenic variant of the *TTN* gene was identified, that is probably responsible for the development of the LVNC phenotype.

Keyword: *TTN*, exome sequencing, left ventricular noncompaction cardiomyopathy, cardiomyopathy, heart failure.

For citation: Kulikova O.V., Meshkov A.N., Myasnikov R.P., Kiseleva A.V., Koretsky S.N., Zharikova A.A., Kharlap M.S., Mershina E.A., Sinitsyn V.E., Skirko O.P., Efimova I.A., Pokrovskaya M.S., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Pathogenic Variant Rs147141434 of the *TTN* Gene in the Patient with Familial Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):524-529. (In Russ) DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-524-529

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): olgakulikova2014@mail.ru

Received / Поступила: 06.06.2019

Accepted / Принята в печать: 03.07.2019

Введение

Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (НКМ ЛЖ) – это заболевание сердца, характеризующееся наличием двухслойной структуры миокарда, основной слой которой представлен компактным миокардом, а другой слой представляет собой губчатую структуру с множественными трабекулами и межтрабекулярными пространствами, сообщающимися с полостью левого желудочка [1]. В клинической картине НКМ ЛЖ преобладают следующие симптомы: сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения и аритмии [2]. Поэтому большой интерес представляет выявление заболевания на ранних стадиях. НКМ ЛЖ – это генетически гетерогенное заболевание с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, и X-связанным типом наследования. Известно более 50 генов, связанных с развитием НКМЛЖ [3,4]. Проведение комплексного обследования в семьях пробандов с некомпактным миокардом левого желудочка позволяет выявлять новые случаи заболевания, что способствует раннему началу лечения и профилактики осложнений.

Целью данной клинической демонстрации явилось описание выявления семейной формы некомпактной кардиомиопатии при проведении клинко-инструментального и молекулярно-генетического исследования членам семьи пробанда при поиске новых патогенных вариантов, ассоциированных с развитием некомпактной кардиомиопатии.

Методы обследования

Объектами обследования были пробанд с НКМ ЛЖ и его родственники 1 и 2 степени родства (рис. 1). При обследовании родственников пробанда использовались клинко-инструментальные методы, описанные нами в схожей работе ранее [5]. Диагноз некомпактного миокарда был установлен на основании эхокардиографических (ЭХО-КГ) критериев некомпактного миокарда: выявление двухслойной структуры утолщенной стенки левого желудочка (ЛЖ) – некомпактного (N) и компактного (C), где $N/C > 2$, выявление кровотока в межтрабекулярных пространствах [6]. Секвенирование следующего поколения экзома было проведено пробанду, матери пробанда и бабушке по ма-

теринской линии пробанда и тете по отцовской линии пробанда. Геномные библиотеки были приготовлены с помощью набора Kapa Library Amplification kit (Roche, Швейцария), экзомное обогащение – с использованием набора Nimble Gen Seq Cap EZ Exome v 3.0 (Roche, США). Секвенирование выполнялось на геномном секвенаторе Illumina HiSeq 1500 (Illumina, США) ридами длиной 2×125 bp. Все этапы секвенирования проводились согласно протоколам производителей. Найденный вариант подтверждался методом секвенирования по Сенгеру на Applied Biosystem 3730 DNA Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США) (рис. 2).

Данные анамнеза, клинического и инструментального обследования

Пробанд (возраст на момент обследования 22 года, рост 168 см, вес 92 кг) с 16 лет стал отмечать одышку при физической нагрузке, которую связывал с началом курения. В 18-ти летнем возрасте впервые выявлены изменения на электрокардиограмме в виде признаков гипертрофии миокарда ЛЖ. Данные ЭХО-КГ: фракция выброса (ФВ) составила 42%, размер левого предсердия – 5,5 см, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ – 7,7 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 0,9 см, выраженная трабекулярность нижней стенки. Пациенту тогда же была назначена терапия карведилолом, гидрохлоротиазидом, периндоприлом. С начала ноября 2015 г. (18 лет) отметил ухудшение состояния в виде усиления одышки при физических нагрузках, в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности был направлен в НМИЦ ПМ. Данные ЭХО-КГ: размер левого предсердия – 5,5 см, КДР ЛЖ – 7,1 см, ТМЖП – 1,1 см, ФВ – 20%, признаки некомпактного миокарда в области верхушки, боковой стенки ЛЖ (Критерии Chin, Jenni, Stolberger) [6-8]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием: отмечается двухслойное строение миокарда ЛЖ в области верхушки, передне-перегородочных сегментов и боковой стенки, соответствующее критериям некомпактной кардиомиопатии (более чем в 6 сегментах). Толщина компактного слоя в этих сегментах составляла 4-6 мм, некомпактного – 17-30 мм. Некомпактный слой представлен губчатым мио-

Семейная форма некомпактной кардиомиопатии
Familial Noncompaction Cardiomyopathy

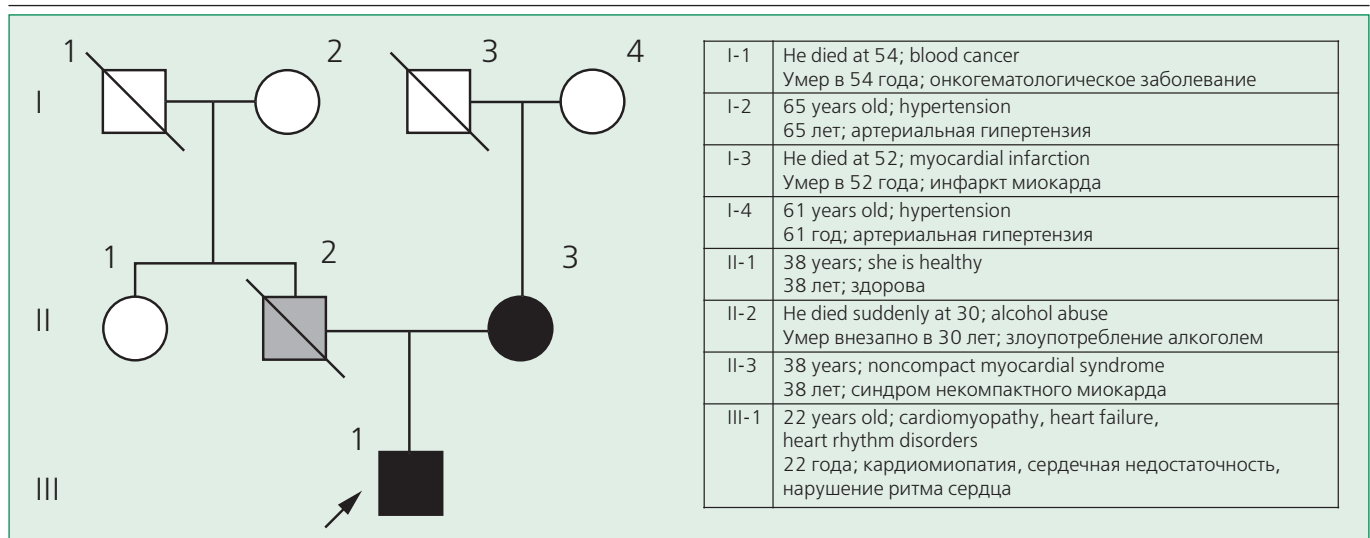


Figure 1. Proband's pedigree

Рисунок 1. Родословная пробанда

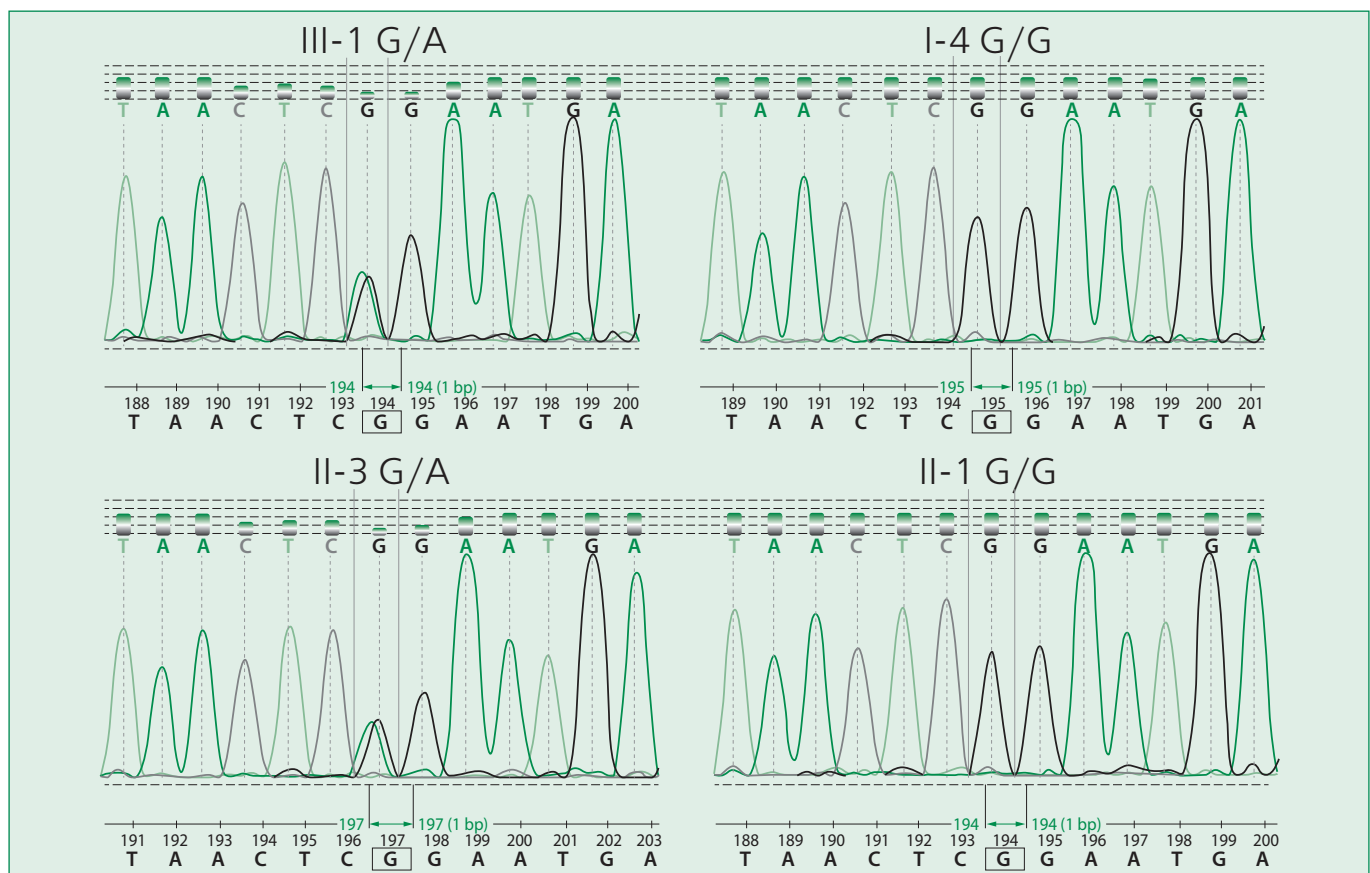
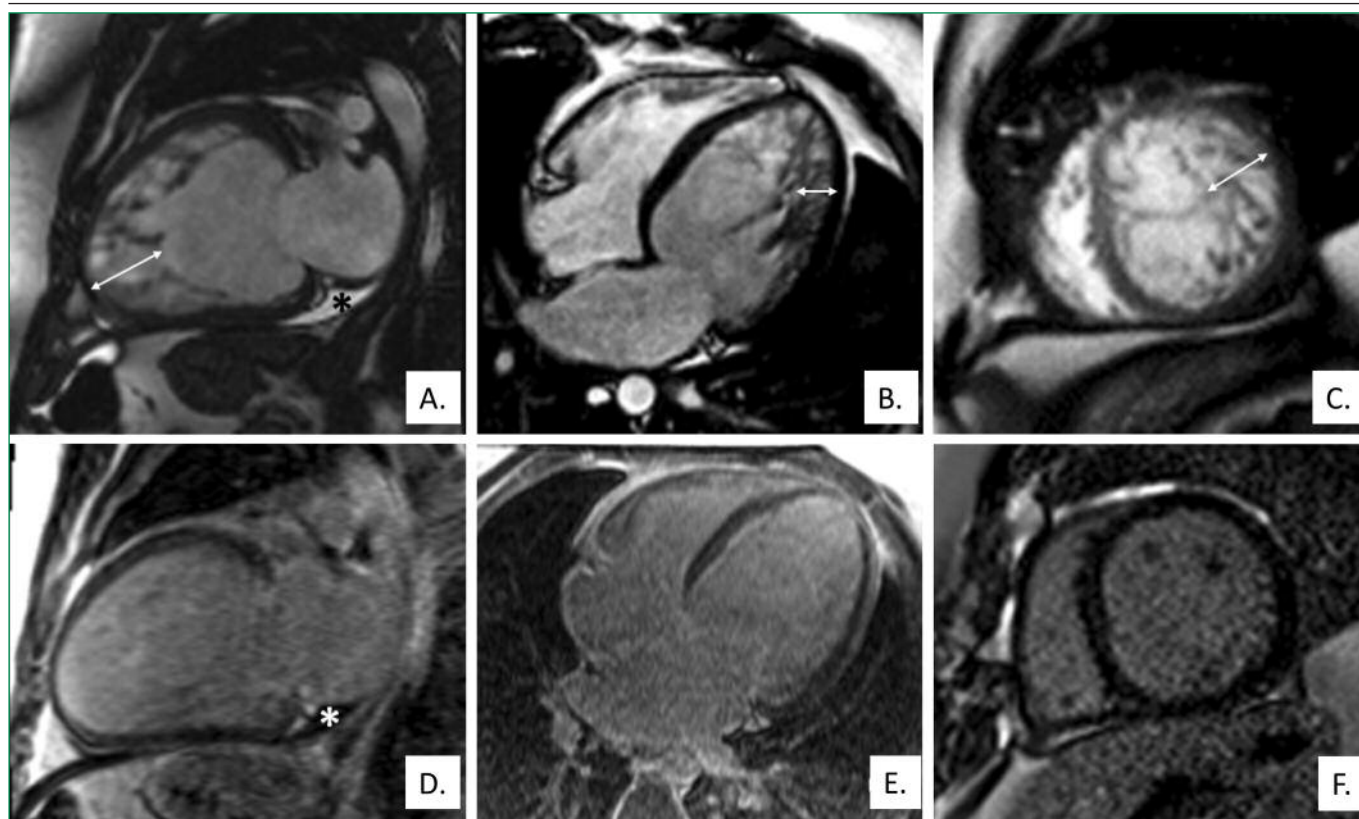


Figure 2. Sequencing results according to Sanger proband (III-1) and relatives (I-4, II-3, II-1) (description in the text)

Рисунок 2. Результаты секвенирования по Сэнгеру пробанда (III-1) и родственников (I-4, II-3, II-1) (описание в тексте)

кардом. Папиллярные мышцы имеют несколько головок (не менее 3-х). В полости ЛЖ визуализируются дополнительные хорды, одна из которых крепится к базальной трети МЖП. Индексированная масса некомпактного миокарда – 21,86 г/м², что составляет 25,5% от массы миокарда ЛЖ (при норме до 20%), ФВ – 31% (рис. 3). Во время госпитализации была

скорректирована терапия сердечной недостаточности (фуросемид 40 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, эналаприл 2,5 мг 2 р/сут), с целью профилактики тромбоэмболических осложнений назначены антикоагулянты (ривароксабан 20 мг/сут), явления декомпенсации были купированы. В марте 2016 г. (19 лет) с целью первичной профилактики



A-C. The long and short axis of the left ventricle. Dilation of the cavity of the left ventricle, the pronounced bilayer structure of the left ventricular myocardium (arrows indicate a non-compact layer of the myocardium), small hydropericardium (*). **D-F.** Images with delayed contrast. There are no sites of intramyocardial fibrosis
MRI – magnetic resonance imaging

A-C. Изображения по длинной и короткой оси ЛЖ. Дилатация полости ЛЖ, выраженное двуслойное строение миокарда ЛЖ (стрелками показан некомпактный слой миокарда), малый гидроперикард (*). **D-F.** Изображения с отсроченным контрастированием. Участки интрамиокардиального фиброза отсутствуют
МРТ – магнитно-резонансная томография, ЛЖ – левый желудочек

Figure 3. Cardiac MRI (gadolinium-based contrast)

Рисунок 3. МРТ сердца с гадолинием

внезапной сердечной смерти пациенту имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. После имплантации состояние пациента было стабильным, явления недостаточности кровообращения не нарастали.

Матери пробанда (38 лет) выполнено комплексное обследование. По данным ЭХО-КГ: КДР – 5,1 см, ФВ – 54%, признаки некомпактного миокарда боковой стенки (критерий Jenni).

Бабушке пробанда (61 год) проведено комплексное кардиологическое обследование. По результатам ЭХО-КГ признаков некомпактного миокарда не выявлено. ТМЖП – 1,0 см, КДР – 5,0 см. ФВ – 62%.

Отец пробанда умер внезапно в 30 лет. Со слов родственников злоупотреблял алкоголем, жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не было, результаты патологоанатомического исследования предоставлены не были. Однако, учитывая внезапную смерть в молодом возрасте, была обследована родная сестра отца пробанда, 36 лет, которой выполнено комплексное обследование. По данным ЭХО-КГ: КДР – 4,7 см, ФВ – 58%, ТМЖП – 0,9 см. Признаков некомпактного миокарда не выявлено.

Данные молекулярно-генетической диагностики

Секвенирование экзона было проведено пробанду, маме пробанда и бабушке по материнской линии пробанда и тете по отцовской линии пробанда. В группе генов, связанных с НКМЛЖ [5], был выявлен один патогенный вариант (по классификации ACMG2015 – PVS1, PM2, PP3): стоп кодон в гене *TTN* NC_000002.11:g.179477578G>A; p.Arg16624Ter; rs1471414348. По данным базы gnomAD и ClinVar представленный вариант был найден в гетерозиготном состоянии у одного мужчины (Non-Finnish European) с фенотипом сердечно-сосудистого заболевания. Найденный вариант был подтвержден методом секвенирования по Сенгеру и был выявлен у пробанда и у его матери, а у остальных родственников отсутствовал. Других патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах, связанных с развитием НКМЛЖ и других кардиомиопатий (всего 188 генов [5]), выявлено не было.

Обсуждение

В результате обследования пробанда и его родственников была выявлена семейная форма НКМЛЖ, а при

генетической диагностике методом экзомного секвенирования выявлен патогенный вариант в гене *TTN* – предположительно, ответственный за развитие НКМЛЖ. Выявленный вариант расположен в начале А-линии белка *TTN*, мутации в этом участке являются преобладающими при дилатационной кардиомиопатии [9]. В исследовании D.S. Herman с соавт. было обнаружено, что у 54 из 312 пациентов с ДКМП встречались нонсенс-мутации и мутации со сдвигом рамки считывания в гене *TTN* [10]. Для сравнения – только 3 из 231 случаев гипертрофической кардиомиопатии и 7 из 249 контрольных образцов имели мутации в гене *TTN*, приводящие к разрушению белка. Разрушающие белок варианты в гене *TTN* были случайно распределены по длине титина с предпочтением региона А-линии титина. Кроме того, мутации в гене *TTN* в сочетании с другими патогенными генетическими вариантами повышают тяжесть ДКМП. Варианты в гене *TTN* также были описаны при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка [11]. Следует учитывать, что при более чем 300 экзонах и более чем 34000 аминокислотах *TTN* имеет самую большую кодирующую последовательность в геноме, и большинство населения в целом будет иметь, по крайней мере, 1 редкую (определяемую как среднюю, частоту аллеля <0,5%) миссенс, нонсенс или вариант со сдвигом рамки считывания в этом локусе [12].

В литературе ранее были описаны случаи развития некомпактного миокарда и наличие мутаций в гене *TTN*. В 2016 г. R. Hastings с соавт. опубликовали данные исследования 3-х поколений семьи с признаками НКМЛЖ [13]. 13 пациентам было выполнено комплексное обследование, по результатам у 7 больных была выявлена миссенс-мутация в гене *TTN*, которая была единственным вероятным вариантом, приводящим к развитию НКМЛЖ в данной семье. Выявленный миссенс вариант с. 533 С>А в р.А178D гена *TTN* отсутствовал в ExAC. Также был выполнен функциональный анализ, позволивший подтвердить патогенность данной мутации [13]. В исследовании K. Miszalski-Jamka и соавт. было выполнено геномное секвенирование 190 пациентам из 174 семей с НКМЛЖ и повышенной трабекулярностью ЛЖ, по результатам которого у 14 пробандов выявили мутации в *TTN* гене, доказав важность этого гена при развитии НКМЛЖ. При этом у 8 пациентов наблюдалась сниженная фракция выброса. Мутации были выявлены как в А-диске, так и в I-band областях титина, но различий в соотношении некомпактного к компактному слою или ФВ между двумя подгруппами не было [14].

Стоит отметить, что в обоих исследованиях были выявлены миссенс-мутации в гене *TTN*. При этом в изучаемой нами семье выявлена нонсенс-мутация, которая ранее была выявлена только у одного мужчины с фенотипом сердечно-сосудистого заболевания (более подробное описание фенотипа отсутствует), и не

была ассоциирована с развитием НКМЛЖ (данные об этом опубликованы не были).

В представленном нами случае обращает на себя внимание сильное различие в клинической картине заболевания в одной семье – доброкачественное течение, сохранная систолическая функция ЛЖ, отсутствие нарушений ритма и дилатации сердца у матери пробанда и тяжелое прогрессивное течение заболевания у пробанда с выраженной систолической дисфункцией, дилатацией полостей сердца в молодом возрасте. Половой диморфизм при наличии мутации в гене *TTN* не был ранее описан. Мутация гена *TTN* у пациентов с НКМЛЖ ассоциируется с повышенным риском возникновения сердечной недостаточности независимо от пола и возраста [15]. Возможно предположить, что клинические проявления найденной нами мутации у лиц мужского пола в данной семье сопряжены с более плохим прогнозом. Несмотря на относительно благоприятное течение заболевания у матери пробанда в настоящий момент, выявленный у нее патогенный вариант rs1471414348 гена *TTN* дает повод задуматься о назначении ей медикаментозной терапии и необходимости регулярного динамического наблюдения.

Заключение

В результате комплексного обследования семьи пробанда был диагностирован новый случай заболевания, и был выявлен патогенный вариант гена *TTN* NC_000002.11:g.179477578G>A, предположительно, ответственный за развитие фенотипа НКМЛЖ.

Ограничением явилось то, что применялся метод экзомного секвенирования, который не позволяет выявлять крупные инделы, а также замены в некодирующих и регуляторных областях. Однако, учитывая наличие стоп кодона в гене *TTN*, приводящего к укорочению белка, а также семейной агрегации наличие других вариантов, ассоциированных с заболеванием, крайне маловероятно. В настоящее время не проведен функциональный анализ для подтверждения найденной мутации. Также не представляется возможным провести МРТ сердца матери пробанда для оценки степени некомпактности ЛЖ в связи с удаленным местом жительства.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Финансирование. Работа поддержана средствами гранта РФФИ 17-04-00521 А.

Funding. This work was supported by grant 17-04-00521 A from the Russian Foundation for Basic Research.

References / Литература

1. Towbin J.A., Lorts A., Jefferies J.L. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813-25. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
2. Myasnikov R.P., Blagova O.V., Kulikova O.V., et al. The specifics of noncompacted cardiomyopathy manifestation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):78. (In Russ.) [Мясников Р.П., Благова О.В., Куликова О.В. и др. Особенности манифестации некомпактной кардиомиопатии. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2015;14(5):78-82]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-5-78-82.
3. Sasse-Klaassen S., Gerull B., Oechslin E., et al. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in the majority of patients. *American Journal of Medical Genetics*. 2003;119A(2):162-7. DOI:10.1002/ajmg.a.20075.
4. Xing Y., Ichida F., Matsuo T., et al. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2006;88(1):71-7. DOI:10.1016/j.ymgme.2005.11.009.
5. Myasnikov R.P., Shcherbakova N.V., Kulikova O.V., et al. Des gene mutation in a family of proband with myofibrillary myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;0(10):9-16 (In Russ.) [Мясников Р.П., Щербакова Н.В., Куликова О.В., и др. Мутация гена DES в семье пробанда с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;(10):9-16]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-10-9-16.
6. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6):666-71. DOI:10.1136/heart.86.6.666.
7. Stöllberger C., Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(1):91-100. DOI:10.1016/S0894-7317(03)00514-5.
8. Chin T.K., Perloff J.K., Williams R.G., et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;83:507-17. DOI:10.1161/01.cir.82.2.507.
9. Tabish A.M., Azzimato V., Alexiadis A., et al. Genetic epidemiology of titin-truncating variants in the etiology of dilated cardiomyopathy. *Biophysical Reviews*. 2017;9(3):207-23. DOI:10.1007/s12551-017-0265-7.
10. Herman D.S., Lam L., Taylor M.R., et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(7):619-28. DOI:10.1056/NEJMoa1110186.
11. Taylor M., Graw S., Sinagra G., et al. Genetic Variation in Titin in ARVC-Overlap Syndromes. *Circulation*. 2011;124(8):876-85. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005405.
12. Norton N., Li D., Rampersaud E., et al. Exome sequencing and genome-wide linkage analysis in 17 families illustrate the complex contribution of TTN truncating variants to dilated cardiomyopathy. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2013;6(2):144-53. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.111.000062.
13. Hastings R., de Villiers C.P., Hooper C., et al. Combination of Whole Genome Sequencing, Linkage, and Functional Studies Implicates a Missense Mutation in Titin as a Cause of Autosomal Dominant Cardiomyopathy With Features of Left Ventricular Noncompaction. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2016;9(5):426-35. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.116.001431.
14. Misalski-Jamka K., Jefferies J.L., Mazur W., et al. Novel Genetic Triggers and Genotype-Phenotype Correlations in Patients With Left Ventricular Noncompaction. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2017;10(4):e001763. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.117.001763.
15. Li S., Zhang C., Liu N., et al. Titin-truncating variants are associated with heart failure events in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Clinical Cardiology*. 2019;42(5):530-5. DOI:10.1002/clc.23172.

About the Authors:

Olga V. Kulikova – MD, Junior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Alexey N. Meshkov – MD, PhD, Head of laboratory of molecular genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Roman P. Myasnikov – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Anna V. Kiseleva – PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Sergey N. Koretskiy – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Anastasia A. Zharikova – Junior Researcher, Laboratory of molecular genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Maria S. Kharlap – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Arrhythmias and Cardiac Conduction Disorders, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Elena A. Merzhina – MD, PhD, Head of Radiology Department, Leading Researcher, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University

Valentin E. Sinitsyn – MD, PhD, Professor, Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University

Olga P. Skirko – Junior Researcher, Laboratory of molecular genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Irina A. Efimova – Laboratorian, Biobank, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Mariya S. Pokrovskaya – PhD (Biology), Head of Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center of Cardiology

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Куликова Ольга Викторовна – м.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

Мешков Алексей Николаевич – к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

Мясников Роман Петрович – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

Киселева Анна Витальевна – к.б.н., с.н.с., лаборатория молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

Корецкий Сергей Николаевич – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

Жарикова Анастасия Александровна – м.н.с., лаборатория молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

Харлап Мария Сергеевна – к.м.н., с.н.с., отдел нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, НМИЦ ПМ

Мершина Елена Александровна – к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики, Научно-образовательный центр, МГУ им. М.В. Ломоносова

Синицын Валентин Евгеньевич – д.м.н., профессор, Научно-образовательный центр, МГУ им. М.В. Ломоносова

Скирко Ольга Петровна – м.н.с., лаборатория молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

Ефимова Ирина Александровна – лаборант, лаборатория банка биологических материалов, НМИЦ ПМ

Покровская Мария Сергеевна – к.б.н., руководитель лаборатории банка биологических материалов, НМИЦ ПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, генеральный директор НМИЦ Кардиологии

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ПМ