

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.127:616.12-008.318

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

**Кофейникова О. А., Алексеева Д. Ю., Костарева А. А.,
Васичкина Е. С.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кофейникова Ольга Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kofeolyaa@gmail.com

Статья поступила в редакцию 10.02.2023
и принята к печати 27.02.2023.

РЕЗЮМЕ

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) — генетически детерминированное заболевание с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Спектр генетических причин данного заболевания достаточно широк и включает мутации как в десмосомных, так и недесмосомных генах. Положительный результат генетического обследования используется в качестве диагностического инструмента у пациентов с АКМП, поэтому его правильная интерпретация — один из ключевых факторов персонифицированного подхода к ведению пациента с данной патологией. В обзоре представлены обобщенные современные представления о генетической природе АКМП.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, генотипирование, десмосома, дети.

Для цитирования: Кофейникова О.А., Алексеева Д.Ю., Костарева А.А., Васичкина Е.С. Современный взгляд на генетические аспекты аритмогенной кардиомиопатии. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(2):38-45. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-38-45.

MODERN VIEW ON GENETIC ASPECTS OF ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY

Kofeynikova O. A., Alekseeva D. Yu., Kostareva A. A., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kofeynikova Olga A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: kofeolyaa@gmail.com

Received 10 February 2023; accepted
27 February 2023.

ABSTRACT

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a genetically determined disease with a high risk of sudden cardiac death (SCD). The spectrum of genetic causes of this disease is quite wide and includes mutations in both desmosomal and non-desmosomal genes. A positive result of a genetic examination is used as a diagnostic tool in patients with ACM, so its correct interpretation is one of the key factors in a personalized approach to managing a patient with this pathology. The review presents generalized modern ideas about the genetic nature of ACM.

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy, children, desmosoma, genotyping, sudden cardiac death.

For citation: Kofeynikova OA, Alekseeva DYU, Kostareva AA, Vasichkina ES. Modern view on genetic aspects of arrhythmogenic cardiomyopathy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):38-45. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-38-45.

Список сокращений: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, БиВ — бивентрикулярная, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность.

ВВЕДЕНИЕ

АКМП — заболевание с фиброзно-жировым замещением миокарда, ведущим симптомом которого является сочетание структурных и электрических аномалий сердца [1–2]. Кроме того, данная патология ассоциирована с крайне высоким риском ВСС [1–3].

Первоначально считалось, что в патогенез вовлечен исключительно ПЖ, однако в последние годы исследования показали возможность поражения и левого желудочка (ЛЖ) [3]. В настоящее время принято выделять не только классическую ПЖ форму, но и бивентрикулярные (БиВ) и ЛЖ фенотипические варианты [3].

Диагностика АКМП основана на многопараметрическом подходе, в основе которого лежат данные об электрокардиографических аномалиях и желудочковых нарушениях ритма, структурных и морфофункциональных изменениях сердца, а также учитываются сведения о семейном анамнезе (наследственности) [3]. Следует подчеркнуть, что, в отличие от других кардиомиопатий, одним из «основных» диагностических признаков АКМП в настоящее время является идентификация у пациента вероятной патогенной/патогенной мутации [4–5]. Однако первые диагностические критерии, предложенные в 1994 году, еще не учитывали молекулярно-генетическую природу заболевания

[6]. Лишь в 2010 году при пересмотре Task Force Criteria 1994, в качестве «большого» критерия было предложено использовать положительный результат генетического обследования [4]. Принимая во внимание поражение не только ПЖ, но и левого, в 2020 году были представлены новые Падуанские критерии, которые на данный момент находятся на этапе валидации [5]. При стратификации пациента согласно как Task Force 2010, так и Падуанским критериям, в зависимости от количества «больших» и «малых» критериев диагноз может быть интерпретирован как «достоверный», «вероятный» и «возможный» [3–5].

Роль генетического обследования особенно велика в сомнительных диагностических случаях. Нередко после положительных результатов генотипирования пациенты переходят из категории «возможного» или «вероятного» диагноза в категорию «достоверного» диагноза АКМП, что безусловно влияет на тактику ведения больного, особенно в отношении профилактики ВСС [3]. Также важно подчеркнуть, что для диагностики неклассических форм заболевания согласно новым Падуанским критериям генетическая верификация диагноза обязательна [5].

Действительно, еще в 1980-х наблюдения за семейными случаями данной патологии позволили предположить ее наследственный характер [7]. На сегодня доказано, что АКМП является генетически детерминированным заболеванием [3, 7]. Однако, несмотря на открытие большой группы генов, вызывающих заболевание, в 10–20 % случаев результат генетического исследования остается отрицательным [3, 9].

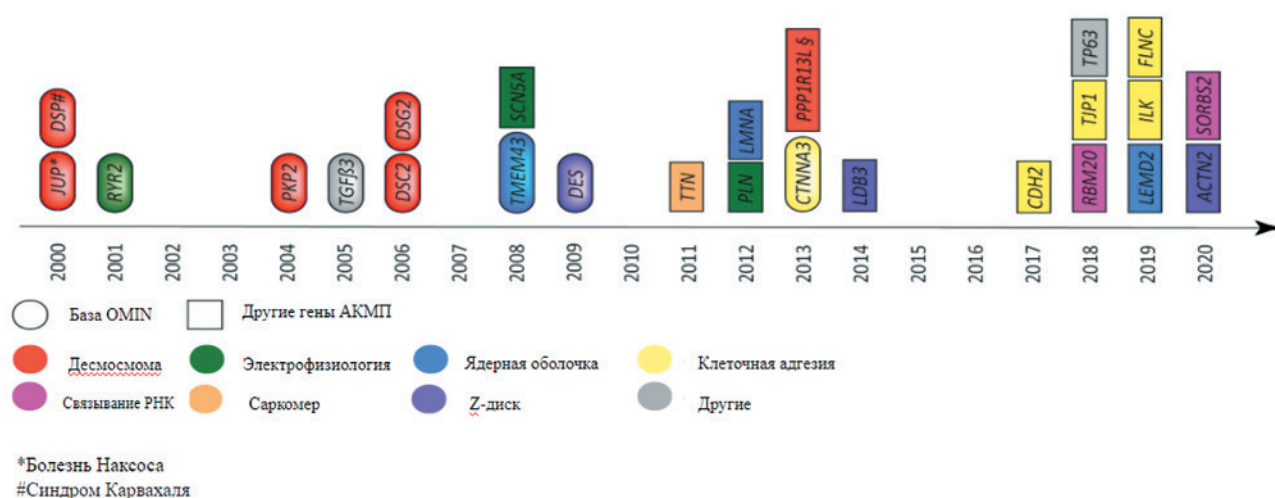


Рис. 1. Гены, ассоциированные с аритмогенной кардиомиопатией, в зависимости от года открытия. Цвета указывают на субклеточное расположение и/или функциональную связь. Адаптировано на русский язык [8]

Безусловно, понимание генетической природы заболевания имеет прямое значение для диагностики и лечения. Так, по данным литературы в 11 % случаев ВСС может возникать как первое проявление заболевания еще до появления структурных изменений, что в свою очередь подчеркивает значимость генетического исследования [9]. Кроме того, неверная интерпретация результата генетического исследования может привести к гипер-/гиподиагностике, упущению правильного диагноза и неправильному семейному скринингу, недооценке риска ВСС и определению неверной тактики ведения пациента [10].

В данном обзоре мы описываем современные представления о генетической природе АКМП.

Генетическая природа АКМП. Как уже было отмечено, большинство пациентов с АКМП имеют семейный анамнез заболевания. Однако неполная пенетрантность и переменная экспрессивность обуславливают широкую вариабельность клинических проявлений патологии даже в пределах одной семьи — от легких фенотипов до тяжелых случаев, включая ВСС [11]. В настоящее время описано около 26 различных генов, ассоциированных с развитием АКМП [8].

АКМП классически считается заболеванием кардиальной десмосомы с преимущественно аутомно-доминантной, реже аутомно-рецессивной формой наследования [12].

Открытие генетических причин АКМП началось с исследования двух рецессивных сердечно-кожных синдромов, названных болезнью Наксоса и синдромом Карвахала [13–14].

Так, в 2000 году впервые была описана у пациентов, рожденных от кровных родственников населения греческого острова Naxos, мутация гена, кодирующего цитоскелетный белок плакоглобин (JUP). Данный синдромальный вариант АКМП с ладонно-подошвенным кератозом и кучерявыми волосами был назван болезнью Наксоса [15]. Другой, аутомно-рецессивный, синдром у пациентов в Эквадоре, имеющих сердечно-кожные проявления, а также нарушение функции как правого, так и левого желудочков, назван синдромом Карвахала [16]. Ученые установили, что его причиной является гомозиготная мутация гена белка десмоплакина (DSP) [16].

Данные открытия положили начало целенаправленному генетическому анализу других десмосомных белков у пациентов с АКМП, что, в свою очередь, привело к идентификации патогенных вариантов во всех известных десмосомных генах (рис.1) [8, 13–14].

На сегодняшний день, согласно данным литературы, по крайней мере у 50 % пациентов с АКМП обнаруживаются патогенные или вероятно патогенные мутации в десмосомных генах [17]. Десмосомы, являясь частью межклеточной структуры, называемой вставочным диском, отвечают за элек-

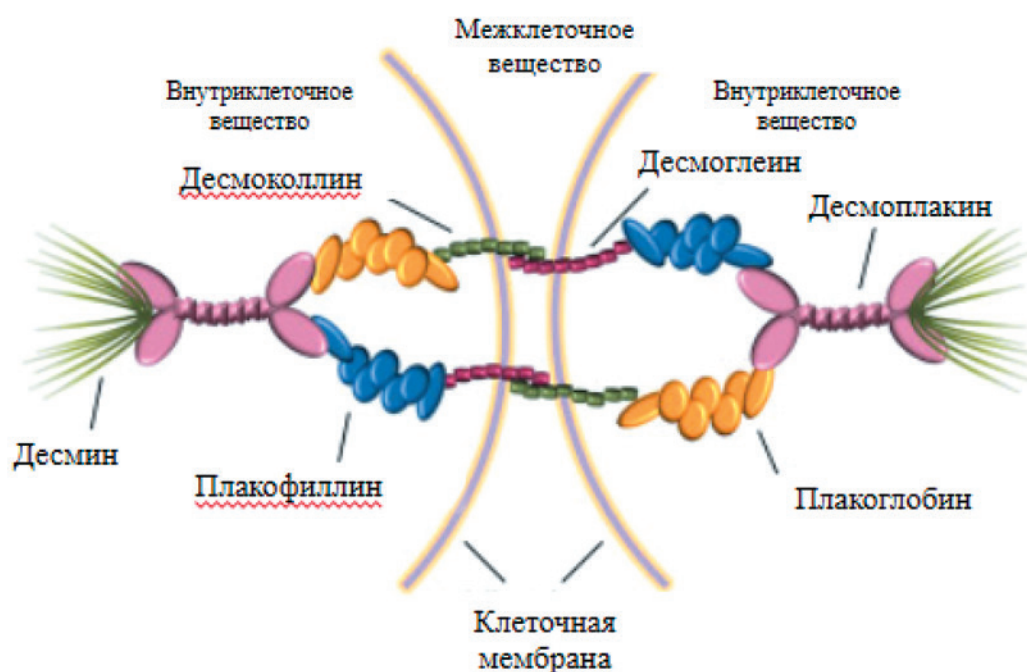


Рис. 2. Строение десмосомы. Адаптировано на русский язык [27]

трические, метаболические и структурные свойства кардиомиоцитов и состоят из трех основных групп белков: трансмембранные белки (кадгерины) десмоколлин-2 (DSC2) и десмоглеин-2 (DSG2), DSP, и линкерные белковые белки JUP и плакофиллин-2 (PKP2), которые являются посредниками между кадгеринами и десмоплакином (рис. 2) [10, 11, 17]. Около трети пациентов с АКМП имеют патогенные варианты в недесмосомных генах, таких как ламинин A/C (LMNA/C), десмин (DES), филамин C (FLNC), трансмембранный белок 43 (TMEM43), рианодинный рецептор-2 (RyR2), фосфоламбан (PLN) и трансформирующий фактор роста-3 (TGF β) [3, 16]. Было показано, что в редких случаях гены, кодирующие адгезивные соединительные белки, такие как α -Т-катенин (CTNNA3) и N-кадгерин (CDH2), также имеют значение для патогенеза АКМП, поскольку они обеспечивают межклеточное взаимодействие кардиомиоцитов, и их измененные функции, с одной стороны, приводят к гибели и замещению кардиомиоцитов фиброзной тканью, а с другой — к изменениям ионных токов и, соответственно, электрическим нарушениям [17].

По данным литературы, в половине случаев — причиной АКМП являются мутации в десмосом-

ных генах, в 20–30 % — недесмосомных, в 10–20 % мутация остается неизвестной [12].

Согласно консенсусному заявлению экспертов Общества сердечного ритма от 2019 года для диагностики АКМП рекомендуется использовать панель, состоящую из 15 генов — шаперон-регулятор-3 (BAG3), DES, DSC2, DSG2, DSP, FLNC, JUP, домен-связывающий LIM-3 (LDB3), LMNA, гомеобоксный белок NKX2-5 (NKX2-5), PKP2, PLN, PHK-связывающий белок RBM20 (RBM20), альфа-субъединицы белка натриевого канала 5 (SCN5A), TMEM43 [12].

Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи в изучении генетического спектра причин АКМП, на сегодняшний день нет четкого представления, какие же из перечисленных генов следует использовать в качестве «основного» критерия для диагностики АКМП.

Так, в недавнем исследовании группа экспертов с использованием полуколичественной модели ClinGen при анализе 26 генов, ассоциированных с АКМП, выяснила, что в настоящее время только 8 генов действительно имеют убедительные (PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP, TMEM43) или умеренные (PLN, DES) доказательства причины развития дан-

Таблица 1. Сводная таблица основных генов, ассоциированных с АКМП.
Адаптировано на русский язык [12, 17, 19, 21, 22]

Ген	Белок	Хромосома, локус	Форма АКМП	Риск ВСС
JUP	Плакоглобин	17q21.2	ПЖ, БиВ	
DSP	Десмоплакин	6p24.3	ЛЖ, БиВ	крайне высокий риск
PKP2	Плакофиллин-2	12p11.21	ПЖ, БиВ	
DSG2	Десмоглеин-2	18q12.1	ПЖ, ЛЖ, БиВ	
DSC2	Десмоколлин-2	18q12.1	ПЖ, БиВ	
DES	Десмин	2q35	ЛЖ, БиВ	
TMEM43	Трансмембранный белок 43	3p25.1	ПЖ, БиВ	крайне высокий риск
PLN	Фосфоламбан	6q22.31	ЛЖ, БиВ	крайне высокий риск

Примечания: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, БиВ — бивентрикулярная.

ного заболевания и окончательно признаны причинными [18]. Вероятно, это обусловлено тем, что мутации в этих генах наиболее часто встречаются у пациентов с АКМП и хорошо охарактеризованы в литературе [12].

Некоторые из генов, не получивших в данном исследовании убедительных доказательств связи с АКМП, представлены в редких клинических случаях и в настоящее время имеют ограниченные данные, но, безусловно, требуют дальнейшего изучения и наблюдения. Они пока не рассматриваются в качестве диагностических критериев АКМП, но, вероятно, вносят существенный вклад в патогенез, оказывая влияние на прогрессирование и электрическую нестабильность заболевания [12, 17, 18]. Другие же гены, не вошедшие в перечень причинных, также ассоциированы с иными заболеваниями сердца, и данные о них также скудны [17, 18].

Кроме того, мутации с неизвестной клинической значимостью также не следует рассматривать как «основные критерии» заболевания, но их потенциальную роль в заболевании не стоит исключать. И, возможно, в будущем реклассификация таких мутаций приведет к пересмотру их патогенности и, соответственно, расширит спектр генетических причин АКМП [12, 17, 18].

Следует отметить, что данные корреляционного анализа между генотип-фенотипическими вариантами АКМП показали, что мутации в десмосомных генах приводят к развитию классической формы АКМП, а в недесмосомных генах — к ЛЖ и БиВ формам [12, 17, 19]. Кроме того, мутации в гене *RKIP2* в большинстве случаев ассоциированы с развитием ПЖ формы АКМП, в то время как мутации в генах *DSP*, *DSG2* и *PLN* чаще наблюдаются у пациентов с БиВ или ЛЖ поражением [12, 17, 19].

Стоит подчеркнуть, что генотипирование важно не только в диагностических, но и в прогностических целях. Действительно, некоторые гены АКМП ассоциированы с более высоким риском ВСС и развитием признаков сердечной недостаточности (СН) [1–3, 12, 17]. Так, в 2015 году Bhonsale с соавторами провел исследование, целью которого было определить влияние генотипа на течение и исход АКМП [20]. Было обнаружено, что носители более чем одной мутации (имеющие дигенные или сложные гетерозиготные мутации) имели худший исход, более ранний дебют заболевания, высокий риск ВСС, быстрое прогрессирование СН, чем носители одной мутации. Также было показано, что мутации в генах *DSP* и *PLN* обуславливают более высокий риск поражения ЛЖ. Другие исследователи доказали связь мутаций в таких генах, как *DSP*, *DES*, *PLN*, *FLNC*,

TMEM43, с худшим прогнозом и высоким риском ВСС (табл. 1) [21–22].

В настоящее время генотип рассматривается в качестве фактора риска ВСС помимо пола, возраста, наличия синкопальных состояний, количества инвертированных зубцов Т, количества желудочковых экстрасистол при суточном мониторинге электрокардиографии, степени нарушения функции обоих желудочков у больных с данным заболеванием [12, 17, 23, 24].

Безусловно, тщательное изучение и понимание генетических особенностей заболевания играет существенную роль в развитии персонализированной медицины и индивидуальной стратификации риска ВСС у пациентов с АКМП.

Перспективным направлением в лечении таких пациентов является генная терапия. Так, в 2021 году была предложена генная заместительная терапия *RKIP2* на основе аденоассоциированных вирусных векторов [25]. В настоящее время препарат успешно апробирован на животных моделях (мыши и приматы), и уже в ближайшем будущем планируются клинические испытания с участием пациентов [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на многопараметрический подход, зачастую верификация клинического диагноза АКМП вызывает трудности диагностики, особенно в детской популяции. Молекулярно-генетическое исследование занимает центральное место как в постановке диагноза, так и стратификации риска ВСС, что в свою очередь играет ключевую роль в определении тактики ведения пациента. Спектр молекулярно-генетических причин АКМП остается областью постоянного развития. Правильная интерпретация результатов генетического исследования — один из ключевых факторов персонализированного подхода к ведению пациента с АКМП. Комплексное и междисциплинарное взаимодействие между клиницистами, врачами-генетиками и пациентами является основой для дальнейшего изучения молекулярно-генетической природы заболевания и успешной реализации преимуществ знаний в этой области.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего об-

разования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017; 376:61–72.
2. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2021 Jul 13;heartjnl-2020-316944.
3. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/ EHRA/APHRS/LAHS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2020 Jan;17(1):e155–e205.
4. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *European Heart Journal*, 31, 806–814.
5. Corrado D, Perazzolo, Marra M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020; 319:106–14.
6. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994 Mar;71(3):215–8.
7. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, et al. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J*. 1986 Oct;56(4):321–6.
8. Gerull B, Brodehl A. Genetic Animal Models for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Front. Physiol*. 2020; 11:624.
9. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015 Jun;8(3):437–46.
10. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, et al. International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the Clinical Genome Resource Framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Jun;14(3):e003273.
11. Gerull B, Brodehl A. Insights Into Genetics and Pathophysiology of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2021 Dec;18(6):378–390.
12. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019 Nov;16(11):e301–e372.
13. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum. Mol. Genet*. 2000; 9, 2761–2766.
14. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos Disease) in families from Greece and Cyprus: genotype-phenotype relations, diagnostic features and prognosis / L. Antoniadis, A. Tsatsopoulou, A. Anastasakis [et al.] // *European Heart Journal*. 2006. Vol. 27. Is. 18. P. 2008–2016.
15. Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy / M. Norman, N. Simpson, J. Mogensen, et al. // *Circulation*. 2005. Vol. 112. Is. 5. P. 636–642.
16. Cicienia M, Drago F. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Diagnosis, Evolution, Risk Stratification and Pediatric Population — Where Are We? // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022. Vol. 9. №. 4. P. 98.
17. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, et al. International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the Clinical Genome Resource Framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Jun;14(3):e003273.
18. Bosman LP, Sammani A, James CA, et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2018 Jul;15(7):1097–1107.
19. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur. Heart J*. 2015, 36, 847–855.
20. E Verstraelen T, van Lint FHM, Bosman LP, et al. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers—reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur. Hear. J*. 2021, 42, 2842–2850.
21. Corrado D, Migliore F, Zorzi A. Arrhythmic risk stratification in arrhythmogenic cardiomyopathy: New predictors for left-sided variants? *Eur. Hear. J*. 2021, 42, 2851–2853.
22. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, et al. Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J*. 2022 Aug 21;43(32):3053–3067.

23. Jordà P, Bosman LP, Gasperetti A, et al. Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator. *Eur Heart J*. 2022 Aug 21;43(32):3041–3052.

24. Inoue H, Nakamura S, Higo S, et al. Modeling reduced contractility and impaired desmosome assembly due to plakophilin-2 deficiency using isogenic iPS cell-derived cardiomyocytes. *Stem Cell Reports*. 2022 Feb 8;17(2):337–351.

25. TN-401:программа PKP2 для генной терапии аритмогенной кардиомиопатии. <https://www.tenayatherapeutics.com/our-programs/>.

26. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Arrhythm*. 2016 Oct;32(5):398–403.

eases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine of the Almazov National Medical Research Centre;

Kostareva Anna A., MD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.

Информация об авторах:

Кофейникова Ольга Александровна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Authors information:

Kofeynikova Olga A., Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Alekseeva Darya Yu., CM, Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Dis-