

ФИЛАМИНОВАЯ РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: О ЧЁМ СЛЕДУЕТ ЗНАТЬ

Мельник О.В.¹, Князева А.А.¹, Полубояринова О.Ю.¹,
Вахрушев Ю.А.¹, Фомичева Ю.В.¹, Ситникова М.Ю.¹,
Симоненко М.А.¹, Вершинина Т.Л.¹, Козырева А.А.¹,
Полякова А.А.¹, Васичкина Е.С.¹, Гудкова А. Я.^{1,2},
Костарева А.А.¹

Контактная информация:
Костарева Анна Александровна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккурагова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: akostareva@hotmail.com

*Статья поступила в редакцию 24.07.2018
и принята к печати 01.08.2018*

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад.
И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Ранее считалось, что мутации в структуре гена филамина С способны вызывать только скелетные миопатии, сердечные ткани при этом не исследовались. Однако недавно были обнаружены филаминовые мутации, которые приводят как к сочетанным повреждениям скелетной и сердечной мускулатуры, так и изолированному поражению сердечной ткани. Более того, в настоящее время стало известно, что мутации в FLNC ассоциированы со всеми известными видами кардиомиопатий (ГКМП, ДКМП, РКМП, аритмогенной). В статье представлены собственные клинические наблюдения взрослого и детского случаев изолированной филаминовой РКМП на базе нашего учреждения. Изучение данной проблемы в дальнейшем позволит включить известные нам мутации в скрининговые панели, что приведет к ранней диагностике кардиомиопатий, ассоциированных с мутациями в FLNC, возможности предотвращения быстрого прогрессирования заболевания, а также к более поздним срокам трансплантации сердца.

Ключевые слова: рестриктивная кардиомиопатия, FLNC, филамин С.

Для цитирования: Полубояринова О.Ю., Князева А.А., Мельник О.В., и соавт. Филаминовая рестриктивная кардиомиопатия: о чём следует знать. Трансляционная медицина. 2018; 5 (3): 15–22.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY ASSOCIATED WITH MUTATIONS IN THE FILAMIN C GENE

Melnik O.V.¹, Knyazeva A.A.¹, Poluboyarinova O.Y.¹, Vakhrushev Yu.A.¹, Fomisheva Yu. V.¹, Sitnikova M.Yu.¹, Simonenko M.A.¹, Vershinina T.L.¹, Kozyreva A.A.¹, Polyakova A.A.¹, Vasichkina T.S.¹, Gudkova A.Ya.^{1,2}, Kostareva A.A.¹

Corresponding author:

Anna A. Kostareva
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: akostareva@hotmail.com

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Received 24 July 2018; accepted 01 August 2018.

Abstract

Previously, it was believed that mutations in filamin C are able to cause only skeletal myopathies, cardiac tissues have not been studied. However mutations in FLNC have been recently found that lead to both joint damage to the skeletal and cardiac musculature and to isolated cardiac tissue damage. Moreover, had known that mutations in FLNC are associated with all known types of cardiomyopathies (HCM, DCM, RCM, arrhythmogenic) at present. The article presents our own clinical observations of an adult and children's cases of isolated phylaminic RCM based on our institution. The study of this problem will allow us to include the known mutations in the genetic screening panels, which will lead to early diagnosis of cardiomyopathies associated with mutations in FLNC and the ability to prevent rapid disease progression and more later cardiac transplantation in the future.

Key words: restrictive cardiomyopathy, FLNC, filamin C.

For citation: Poluboyarinova O.Y., Knyazeva A.A., Melnik O.V., et al. Clinical and morphological characteristics of restrictive cardiomyopathy associated with mutations in the filamin c gene. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2018; 5 (1):(In Russ.)

Список сокращений

АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ВС — внезапная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, FLNC — филламин С.

Кардиомиопатии (КМП) представляют собой врожденные и приобретенные заболевания миокарда ишемического генеза, сопровождающиеся изменением формы и размеров сердца, нарушени-

ем его систолической или диастолической функции и приводящие к развитию сердечной недостаточности (СН), нарушению сердечного ритма и проводимости. В структуре всех кардиомиопатий большую часть занимают идиопатические КМП, в основе которых лежат генетические причины. На сегодняшний день благодаря многолетнему опыту исследований нам известно множество генов, являющихся причиной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), также хорошо изучена генетическая структура дилатационной (ДКМП) и аритмогенной кардиомиопатий (АКМП). Самой редкой, а потому и малоизученной, остается рестриктивная кардиомиопатия (РКМП). РКМП — заболевание, характеризующееся ригидностью

или сниженной степени комплаентности стенок миокарда, что приводит к его диастолической дисфункции, нарушению внутрисердечной гемодинамики и развитию СН [1]. В качестве причин формирования рестриктивного фенотипа у пациентов с наследственными КМП известны мутации в генах, кодирующих синтез саркомерных и несаркомерных белков кардиомиоцита, а также некоторых белков теплового шока. Панель генов РКМП выглядит следующим образом: ACTC1, DES, GLA, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR, ACTN2, FHL1, HFE, MYPN, TNNC1, TTN, BAG3, FLNC, LMNA, CRYAB. Мутации данных генов ведут к формированию РКМП посредством различных механизмов. Например мутации в генах DES и CRYAB вызывают возникновение рестриктивного фенотипа путем структурного нарушения внутриклеточной локализации промежуточных филаментов, тогда как мутации в генах саркомерных белков TNNI3, TNNT2, ACTC служат причиной нарушений функций самого саркомера, что приводит к формированию РКМП [2, 3].

РКМП проявляется клиникой прогрессирующей диастолической СН, которая плохо поддается медикаментозной коррекции. Характерной чертой РКМП являются наджелудочковые нарушения ритма, такие как фибрилляция и трепетание предсердий, нередко приводящие к образованию тромбов в полостях сердца и тромбоэмболическим осложнениям. В редких случаях заболевание манифестирует с клиникой желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [4, 5]. При морфологическом и электронно-микроскопическом анализе биоптатов миокарда пациентов с РКМП регистрируются выраженная степень фиброза, миофибриллярная деструкция и вакуолизация мембран [1]. Нередко в эндо- и субэндокардиальных слоях миокарда обнаруживается феномен дисконплектации, или так называемый «disarray», характерный для ГКМП [6].

Ранее считалось, что мутации в FLNC приводят исключительно к возникновению скелетных миопатий [7]. Доминантные мутации, вызывающие миофибриллярную миопатию типа 5 (MFM; MIM #609524) и дистальную миопатию типа 4 (MIM #614065), были описаны Vorgerd и соавторами [8]. Однако ряд последних исследований показал, что определенные мутации FLNC способны вызывать кардиальную патологию, причем, как в сочетании со скелетной миопатией, так и без нее. Совсем недавно были описаны FLNC мутации у пациентов с ГКМП и пациентов с ДКМП, подтверждая то, что мутации FLNC могут привести к кардиальному фенотипу, не вызывая нейромышечную патологию [9]. При этом экспрессия мутантных вариантов FLNC

обуславливает образование крупных внутриклеточных агрегатов филамина С, что и лежит в основе дисфункции отдельных кардиомиоцитов [10].

Одними из первых были описаны случаи ДКМП, обусловленной гомозиготными рецессивными мутациями в FLNC. Исследования проводились на семье евреев Ашкенази, которая состояла из родителей и пяти детей. Признаков дистальной или проксимальной миопатии ни у кого в описанной семье обнаружено не было. Гистологическое исследование миокарда пробанда после проведения трансплантации сердца выявили заметные саркомерные аномалии, дезорганизацию и редукцию миофибрилл, непостоянную морфологию ядра и вакуолей кардиомиоцитов, разорванные волокна миокарда [11].

Позже было показано, что сплайсинговые мутации в гене FLNC ассоциируются с высоким риском возникновения дилатационной и аритмогенной кардиомиопатии. Так, при исследовании когорты из 2877 пациентов с различными вариантами кардиомиопатий, были выявлены 23 мутации, приводящие к трункции (усечению) филамина у 28 пациентов, при этом у 20 пациентов стоял диагноз ДКМП, у 7 пациентов — АКМП и у одного — РКМП. В других генах патогенные мутации у данных пациентов не обнаруживались. В итоге частота укорачивающих форм мутаций FLNC среди пациентов с ДКМП составила 3,9%, среди пациентов с АКМП — 3,2%, а среди пациентов с РКМП — 2,2%. У трех из вновь выявленных носителей мутаций не было симптомов на момент постановки диагноза, причиной их обследования явилось наличие случаев внезапной смерти в семье. У 43% родственников с положительным генотипом не было симптомов и патология была найдена в результате семейного скрининга. У большей части пробандов наблюдалась дилатация левого желудочка (ЛЖ) (конечно-диастолический диаметр 61 ± 13 мм) и систолическая дисфункция (фракция выброса левого желудочка $34 \pm 13\%$), так же данные симптомы часто наблюдались среди родственников (конечно-диастолический диаметр 53 ± 9 мм, фракция выброса $52 \pm 12\%$). Умеренная гипертрофия ЛЖ (максимальная толщина стенки ≤ 14 мм) не удовлетворяла диагностическим критериям ГКМП и была описана у 10 обследуемых (13%). Желудочковые аритмии наблюдались чрезвычайно часто среди носителей мутаций в гене FLNC (82%). Частая ЖЭС и неустойчивая ЖТ являлись наиболее распространенными нарушениями ритма. Два пациента из этих обследуемых умерли в результате синдрома внезапной смерти (в возрасте 22 и 25 лет, соответственно), наличие фиброза миокарда у данных пациентов было подтверждено гистологически [12].

При первоначальной оценке, ни у кого из обследованных не было мышечной слабости или признаков скелетной миопатии. Лишь у одной пациентки с диагнозом РКМП и трансплантацией сердца в возрасте 45 лет отмечалась слабость мышц нижних конечностей, при этом электромиографическое исследование в возрасте 59 лет выявило умеренную миопатию. Однако эта женщина получала терапию симвастатином и кортикостероидами, которые могли бы объяснить данные результаты. Таким образом, мутации, вызывающие «укорочение» FLNC, связаны с определенным сердечным фенотипом, который включает дилатацию ЛЖ с систолической дисфункцией и миокардиальным фиброзом [12].

Белок FLNC (филамин С, g-филамин) принадлежит семейству филаминов и имеет наиболее высокий уровень экспрессии в скелетных и сердечных мышцах. Основной ролью филамина С в поперечно-полосатых мышцах является стабилизация трехмерной сети актиновых филаментов, а также их соединение с цитоплазматической мембраной. В скелетных мышцах филамин С преимущественно локализован в области Z-диска саркомера, связываясь с такими белками, как миотилин и миоподин; вместе с тем показано взаимодействие FLNC с белками семейства саркогликанов в зоне сарколеммы [13]. Более того, FLNC принимает участие в шаперон-опосредованной аутофагии, являясь мишенью ко-шаперона BAG3, а нормальное функционирование FLNC необходимо для поддержания целостности мышечных клеток [7, 8].

Поскольку филамин С, как и десмин, представлен в основном в скелетной и сердечной мышце, клинические проявления мутаций FLNC весьма схожи с проявлениями мутаций в гене DES, которые тоже могут приводить к формированию внутриклеточных агрегатов. Кроме того, мутации в гене BAG3, также приводящие к формированию внутриклеточных агрегатов в мышечных клетках и известные в связи с развитием миофибриллярных миопатий, недавно были описаны у пациентов с РКМП [14]. Таким образом, развитие РКМП нередко может являться следствием нарушения цитоскелетной структуры кардиомиоцитов, ведущей к формированию внутриклеточных белковых включений. Недавно было доказано, что белковые агрегаты, образующиеся вследствие мутаций в гене DES влияют на наномеханические свойства клеток, тем самым обуславливая формирование рестриктивного фенотипа [15]. И несмотря на то, что детальная молекулярная связь между филамином С и десмином в области Z-диска не расшифрована, оба белка обнаруживались среди внутриклеточных агрегатов миоцитов, что указывает на коагрегацию белков [8, 12].

Таким образом, мутации гена FLNC ассоциированы со всеми типами кардиомиопатий (ГКМП, ДКМП, РКМП, АКМП). Особый интерес в связи с редкостью представляют мутации, связанные с идиопатической РКМП.

Нами представлены два случая РКМП с дебютом во взрослом и детском возрасте, которым с целью этиологической диагностики на первом этапе было выполнено таргетное секвенирование нового поколения с использованием целевой панели из 108 генов, ассоциированных с развитием врожденных заболеваний миокарда, кардиомиопатий и каналопатий, с последующим секвенированием по Сэнгеру, по результатам которого не было обнаружено патогенных и вероятно-патогенных мутаций в генах интереса. После чего обоим пациентам было проведено полноэкзомное секвенирование, что позволило детектировать миссенс замены в гене FLNC.

Клинический случай 1

У пациентки — женщины 64 лет — с 32 лет наблюдалась клиника хронической СН, синкопальные состояния. Проведение повторных эхокардиографий (ЭхоКГ) в динамике демонстрировало картину рестриктивного фенотипа с постепенным прогрессированием диастолической дисфункции, а выполнение холтеровского мониторирования электрокардиограммы — появление, а затем прогрессирование нарушений ритма и проводимости (фибрилляция предсердий, неустойчивые пароксизмы ЖТ, групповая ЖЭС, паузы длительностью более 3 сек за счет субтотальной АВ-блокады), на фоне чего в феврале 2008г. пациентке был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор в режиме VVI. В связи с неуклонным прогрессированием заболевания пациентка была включена в лист ожидания трансплантации сердца. С целью исключения вторичной этиологии РКМП в ноябре 2012 г. выполнялась эндомиокардиальная биопсия, по результатам которой данных за миокардит, амилоидоз, гликогенозы получено не было. Также исключалось системное поражение миокарда. При проведении генетического обследования методом секвенирования нового поколения была выявлена мутация в гене FLNC [P2298S] и таким образом подтверждена РКМП в структуре филаминопатии (Рисунок 1).

В апреле 2015 г. пациентке была успешно выполнена трансплантация сердца, а в 2017г. при плановом консультировании пациентка указала на возникновение болей в области кистей и предплечий, болезненность по типу «тоннельных» синдромов, стала отмечать слабость, повышенную утомляемость дистальных отделов рук, что было расценено как возможное проявление скелетной миопатии.

Рисунок 1. Фрагмент сиквенса гена FLNC пробанда и её сына

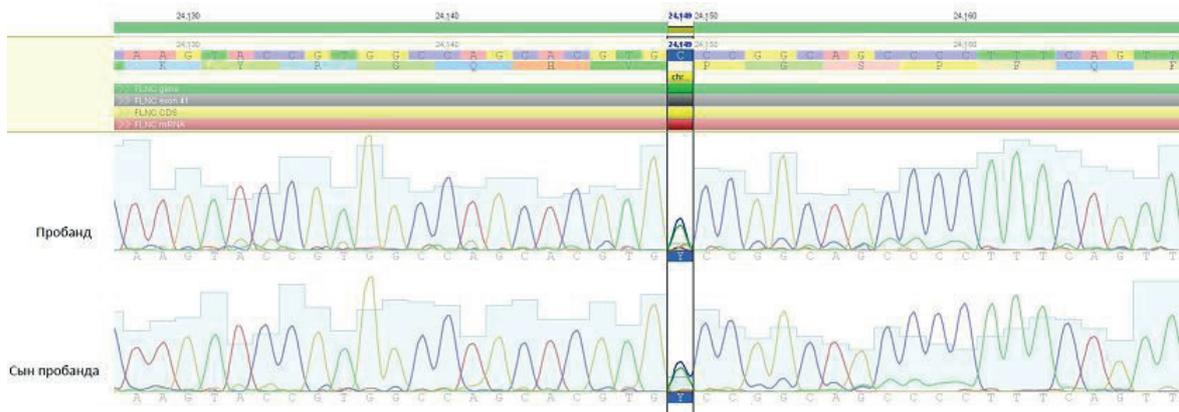
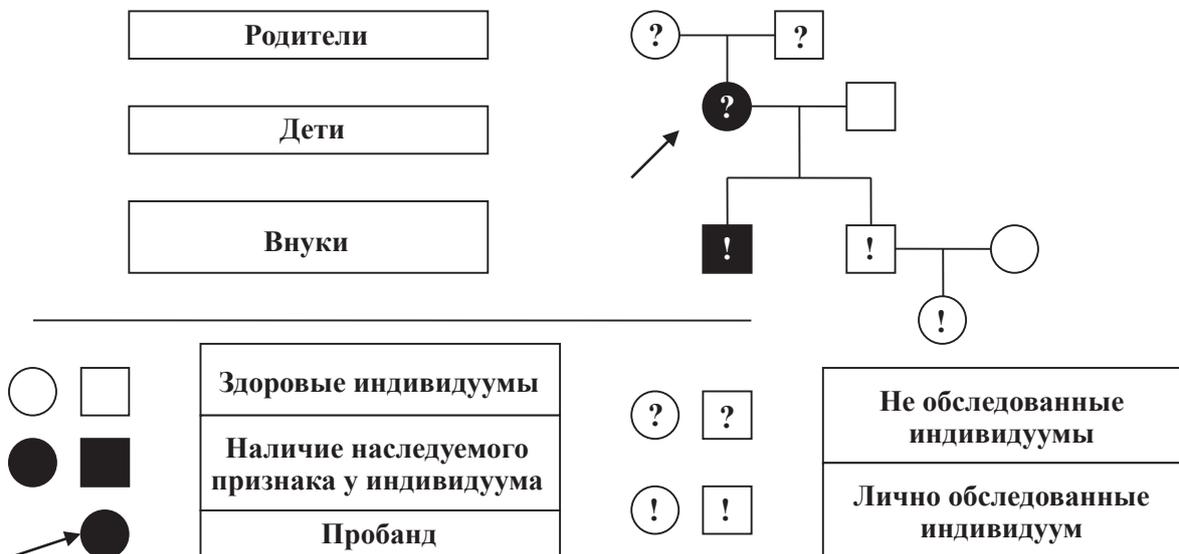


Рисунок 2. Генеалогическое древо



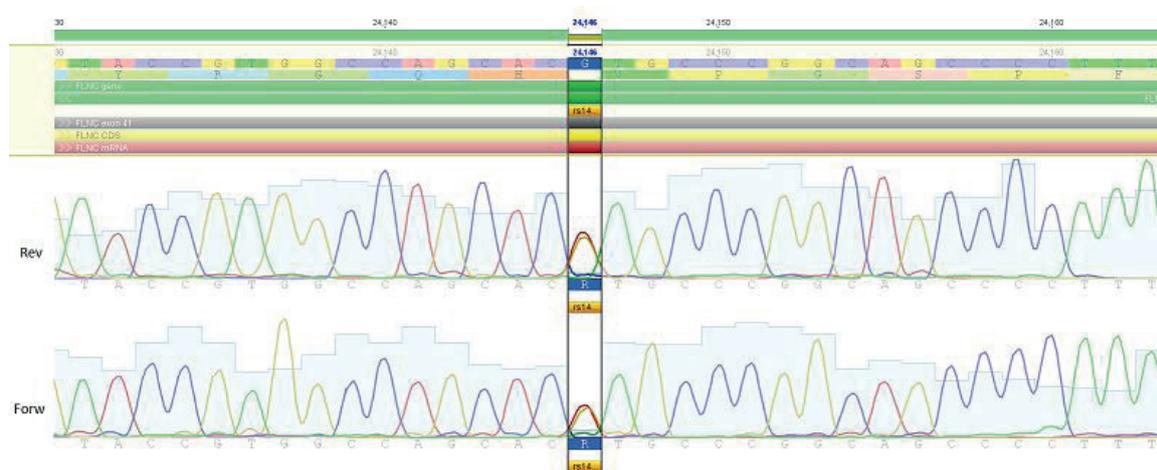
тии. Однако при выполнении миографии данных за наличие миопатии получено не было. С учетом известной генетической причины заболевания и возможным семейным характером наследования, были проведены генетический анализ родословной и генетическое обследование детей и внуков пациентки (Рисунок 2), в результате чего мутация была детектирована у сына (Рисунок 1), единственным проявлением заболевания у которого являлась умеренная дилатация левого предсердия, выявленная в возрасте 40 лет по данным ЭхоКГ.

Клинический случай 2

Пробанд — мальчик 10 лет с РКМП, хронической сердечной недостаточностью 2ФК, сниженной толерантностью к физическим нагрузкам в виде появления одышки при подъеме на 2 этаж, повышенной утомляемости. При рождении диагности-

рована врожденная кривошея, по поводу которой в возрасте 4 лет проведено оперативное вмешательство. Из анамнеза известно, что пресинкопальных и синкопальных состояний не отмечалось, случаев ВС среди лиц молодого возраста в семье не регистрировалось, у матери пробанда имеет место НРС-пароксизмальная форма фибрилляции-трепетания предсердий, тахисистолическая форма, а также врожденная кривошея. Впервые идиопатическое расширение предсердий было выявлено при проведении ЭхоКГ в трехлетнем возрасте. Диагноз РКМП установлен в 7 лет, когда по данным ЭхоКГ наблюдалась двусторонняя атриомегалия (правое предсердие — 45x50мм, левое предсердие — 40x46мм), симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка до 7,5мм, трансмитральный кровоток по рестриктивному типу. На момент госпитализации, во время которой была выполнена мо-

Рисунок 3. Фрагмент сиквенса гена FLNC пробанда



лекулярно-генетическая диагностика, на ЭХОКГ и магнитнорезонансной томографии отмечалась выраженная дилатация предсердий: левое предсердие — 49,3 x 42,5 мм, правое предсердие — 52,8 x 46,2 мм, недостаточность трикуспидального клапана 2 степени. Вместе с тем убедительных данных за диффузное поражение и полинейропатию при проведении миографии получено не было.

В результате молекулярно-генетического обследования у пробанда была обнаружена замена в гене FLNC [V2297M], rs1420394583 (Рисунок 3), описанная Tucker NR, et al. (2017), как патогенная и ассоциированная в развитии семейной формы РКМП [7].

Заключение

РКМП является наиболее редкой формой кардиомиопатии (2-5%). Она характеризуется значительной внутрисемейной изменчивостью в степени тяжести заболевания и имеет наихудший прогноз по причине высокого риска возникновения внезапной сердечной смерти и желудочковых аритмий [14, 15], что диктует необходимость проведения трансплантации сердца со средней пятилетней выживаемостью после трансплантации около 65% согласно Hong JA, et al. (2017) [16, 17]. Несмотря на то, что на настоящий момент доля филаминопатий в этиологии РКМП неизвестна ввиду редкости нозологии, по данным ряда авторов до 10% ГКМП и до 5% ДКМП обусловлено вариантами в гене FLNC [7, 8]. При этом большинство описанных мутаций являются укорачивающими и ассоциированы в большей степени с дилатационной и аритмогенной кардиомиопатиями, а большинство точечных мутаций — с гипертрофической и рестриктивной. Проводя ретроспективный анализ, следует отметить, что точечные мутации в гене филамина С ассоциированы

с выраженной диастолической дисфункцией и рестриктивным фенотипом, в связи с чем сопряжены с высоким риском трансплантации сердца. Изучение спектра мутаций в гене филамина С в группе пациентов, являющихся кандидатами на проведение трансплантации сердца, представляет особый интерес для дальнейших исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Работа проводилась при поддержке гранта РФФ 14-15-00745П.

Список литературы / References

1. Saryeva OP, Kamenskaya MV. Primary cardiomyopathies. Archive of pathology=Arkiv patologii. 2014; 76(5):78-83. In Russian [Сарыева О.П., Каменская М.В. Первичные кардиомиопатии. Архив патологии. 2014; 76(5):78-83].
2. Kostareva AA, Pervunina TM, Moiseeva OM et al. Genetic variants of cardiomyopathies with neuromuscular phenotype. Russian Heart Failure Journal. 2016; 4(97): 278-286. In Russian [Костарева А.А., Первунина Т.М., Моисеева О.М. и др. Генетические варианты кардиомиопатий с нейромышечным фенотипом. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016; 4(97): 278-286].
3. Mughtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. Circulation Research. 2017; 121: 819-837.
4. Mutafyan OA. Cardiomyopathies in children and adolescents. SPb.: Dialect; 2003. p. 217. In Russian [Мутафьян О.А. Кардиомиопатии у детей и подростков. СПб.: Диалект, 2003. с. 271].
5. Kaktursky LV. Primary (idiopathic) cardiomyopathies. Archive of pathology=Arkiv patologii. 2011; 3:18-20. In Russian [Кактурский Л. В. Первичные

(идиопатические) кардиомиопатии. Архив патологии. 2011; 3:18-20].

6. Gudkova AYа, Semernin EN, Baranova EI, et al. Structural and functional characteristics of the myocardium of patients with idiopathic restrictive cardiomyopathy. Journal of arrhythmology=Vestnik arithmologii. 2004; 33:34-43. In Russian [Гудкова А.Я., Семернин Е.Н., Баранова Е.И. и др. Структурно-функциональная характеристика миокарда больных идиопатической рестриктивной кардиомиопатией. Вестник аритмологии. 2004; 33: 34-43.]

7. Tucker NR, McLellan MA, Hu D, et al. Novel Mutation in FLNC (Filamin C) Causes Familial Restrictive Cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2017; 10(6). pii: e001780.

8. Vorgerd M, van der Ven PF, Bruchertseifer V, et al. A mutation in the dimerization domain of filamin c causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy. Am J Hum Genet. 2005 Aug;77(2):297-304

9. Brodehl A, Ferrier RA, Hamilton SJ et al. Mutation in FLNC are Associated with Familial Restrictive Cardiomyopathy. Hum Mutat. 2016; 37(3):269-79.

10. Valdes-Mas R, Gutierrez-Fernandez A, Gomez J et al. Mutations in Filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy. Nat Commun. 2014;5:5326.

11. Fujita M, Mitsuhashi H, Isogai S, et al. Filamin C plays an essential role in the maintenance of the structural integrity of cardiac and skeletal muscles, revealed by the medaka mutant zacro. Dev Biol. 2012;361(1):79-89

12. Konersman CG, Bordini BJ, Scharer G, Lawlor MW, Zangwill S, Southern JF, Amos L, Geddes GC, Kliegman R, Collins MP. BAG3 myofibrillar myopathy presenting with cardiomyopathy. Neuromuscul Disord. 2015; 25(5): 418-422

13. Plodinec M1, Loparic M, Suetterlin R, Herrmann H, Aebi U, Schoenenberger CA. The nanomechanical properties of rat fibroblasts are modulated by interfering with the vimentin intermediate filament system. J Struct Biol. 2011;174(3):476-84

14. Reinstein E, Gutierrez-Fernandez A, Tzur S et al. Congenital dilated cardiomyopathy caused by biallelic mutations in Filamin C. Eur J Hum Genet. 2016; 24(12):1792-1796.

15. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2016;68(22):2440-2451.

16. Hong JA, Kim MS, Cho MS et al. Clinical features of idiopathic restrictive cardiomyopathy: A retrospective multicenter cohort study over 2 decades. Medicine (Baltimore). 2017; 96(36):e7886.

17. Bublik N, Alvarez JA, Lipshultz SE. Pediatric Cardiomyopathy as a Chronic Disease: A Perspective on Comprehensive Care Programs. Prog Pediatr Cardiol. 2008;25(1):103-111.

Информация об авторах:

Мельник Олеся Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургии врожденной и наследственной патологии Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Князева Анастасия Алексеевна, лаборант-исследователь группы клеточной биологии Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Полубояринова Ольга Юрьевна, клинический ординатор по специальности «Кардиология», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вахрушев Юрий Алексеевич, ассистент научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фомичева Юлия Васильевна, ассистент научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ситникова Мария Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симоненко Мария Андреевна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиопульмонального тестирования научно-исследовательского отдела физиологии кровообращения Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующая отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Козырева Александра Анатольевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Полякова Анжелика Александровна, старший научный сотрудник группы амилоидоза научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела сердечно-сосудистых заболеваний у детей Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гудкова Александра Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры Факультетской терапии им. Г. Ф. Ланга ФГБОУВО «ПСПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Author information:

Olesya V. Melnik, PhD, Researcher of the research laboratory of surgery of congenital and hereditary pathology of the Institute of Perinatology and Pediatrics, National Almazov North-West Medical Research Centre;

Anastasiya A. Knyazeva, laboratory Assistant-researcher of the Cell Biology Group of the Institute of Molecular Biology and Genetics, National Almazov North-West Medical Research Centre;

Olga Y. Poluboyarinoва, clinical resident in cardiology, National Almazov North-West Medical Research Centre;

Yurii A. Vakhrushev, assistant of the Research Laboratory of Molecular Cardiology and Genetics, National Almazov North-West Medical Research Centre;

Yulia V. Fomicheva, assistant of the Research Laboratory of Molecular Cardiology and Genetics, National Almazov North-West Medical Research Centre;

Mariya Yu. Sitnikova, MD, PhD, prof., Chief Researcher of the Research Department of Heart Failure of the Institute of the Heart and Vessels, National Almazov North-West Medical Research Centre;

Mariya A. Simonenko, Junior Researcher of the Research Laboratory of Cardiopulmonary Testing of the Research Department of the Physiology of the Circulatory Institute of the Heart and Vessels, National Almazov North-West Medical Research Centre;

Tatyana L. Vershinina, Head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, National Almazov North-West Medical Research Centre;

Alexandra A. Kozyreva, PhD, Senior Researcher of the Research Laboratory of Molecular Cardiology and Genetics, National Almazov North-West Medical Research Centre;

Angelica A. Polyakova, Senior Researcher of the Amyloidosis Group of the Research Department of Infiltrative Heart Disease of the Institute of Molecular Biology and Genetics, National Almazov North-West Medical Research Centre;

Elena S. Vasichkina, MD, PhD, Professor, the main scientific employee of the research department of cardiovascular diseases in children of the Institute of Perinatology and Pediatrics, National Almazov North-West Medical Research Centre;

Alexandra Ya. Gudkova, MD, PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy of G. F. Lang, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health; leading researcher of the research laboratory of molecular cardiology and genetics of the Institute of Molecular Biology and Genetics, National Almazov North-West Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, PhD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, National Almazov North-West Medical Research Centre.