ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

С. Н. Колюбаева

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г.
Санкт-Петербург, Россия

GENETIC REASONS OF SUDDEN CARDIAC DEATH

S. N. Kolyubaeva

S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg,
Russia

Резюме. В обзоре представлен анализ научных работ, в которых исследовали генетические причины внезапной сердечной смерти. Обсуждаются мутации в генах, ассоциированных основными формами внезапной сердечной смерти: синдромом Бругада, синдромом удлиненного интервала QT, синдромом укороченного интервала QT, катехоламинергическая полиморфная вентрикулярная тахикардия, в основе которых лежит аритмия, возникшая в результате генетических повреждений в ионных каналах (6 рис., библи.: 43 ист.).

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, гены, каналопатии, катехоламинергическая полиморфная вентрикулярная тахикардия, мутации, синдром Бругада, синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT.

Статья поступила в редакцию 31.01.2017 г.

Summary. The review presents the recent data on genetic reasons of sudden cardiac death. Mutations discuss in gens associated with sudden cardiac death. Channalopathies, such as Brugada syndrome, long QT syndrome, short QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia are characterized by arrhythmias in normal heart resulting from genetic anomalies in ion channels (6 figs, bibliography: 43 refs).

Key words: Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, channelopathies, genes, long QT syndrome, shortened QT interval, sudden cardiac death, mutations.

Article received 31.01.2017.

Выдающийся русский ученый Феодосий Добржанский, эмигрировавший в начале прошлого века в США, утверждал, что генетика — сердцевина биологической науки и что лишь в рамках генетики разнообразие жизненных форм и процессов может быть осмыслено как единое целое. Это высказывание сделано, когда еще не была известна структура ДНК, открытая Уотсоном и Криком в 1953 г. Еще не доказаны дискретность гена и появление в нем мутаций. Еще не расшифрована структура генома человека. Только в 2000 г. был выпущен рабочий вариант структуры генома, полный геном — в 2003 г., однако и сегодня дополнительный анализ некоторых участков еще не закончен и даже не установлено пока точное количество генов, составляющих геном человека. В настоящее время считается, что их около 25 тыс.

Расшифровка генома человека дала огромный толчок развитию медицинской генетики. В результате выявлены ассоциативные связи генов с различными

заболеваниями, определение которых помогает предотвратить или лечить эти заболевания. Настоящий обзор посвящен научным работам, в которых исследовали генетические факторы, определяющие развитие внезапной сердечной смерти (ВСС).

Предрасположенность к ВСС могут иметь пациенты как молодого, так и зрелого возраста с наследственной болезнью сердца, которая может вызвать внезапную смерть. В настоящее время считается, что около 85% всех внезапных смертей имеет кардиологическое происхождение [1, 2].

Внезапная кардиологическая смерть встречается с частотой от 50 до 100 на каждые 100 тыс. смертей. Наиболее часто она наблюдается в возрасте свыше 40 лет, и обычно смерть наступает в результате коронарной болезни или ишемических событий. В противоположность этому внезапная кардиологическая смерть в молодом возрасте (менее 35 лет) наиболее часто происходит в результате аритмического синдрома со структурными повреждениями сердца или без них. Кардиомиопатии, такие как гипертрофическая, дилатационная и аритмогенная, характеризуются структурными кардиологическими повреждениями, которые приводят к ВСС, вызванной аритмией. Эти аритмии часто являются результатом генетических aberrаций.

К основным кардиологическим каналопатиям, связанным с внезапной кардиологической смертью с отсутствием морфологических изменений, относятся следующие заболевания: синдром Бругада (СБ), синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT и катехоламинергическая полиморфная вентрикулярная тахикардия. Как известно, вся информация об организме человека закодирована в генах, и эти гены можно сравнить с «кирпичиками», из которых состоят хромосомы. Эта информация включает многие параметры — от цвета глаз до образования в клетках белков, отвечающих за работу внутренних органов. Деятельность

миоцитов тоже контролируется генами, так как в них синтезируются белки, переносящие натрий, калий и кальций в клетку и из нее.

В свою очередь, перечисленные вещества играют важную роль в электрохимических процессах, способствующих сокращению и расслаблению клетки. То есть частота сокращений мышечных клеток сердца напрямую зависит от поступления ионов натрия в клетку.

При СБ наблюдается генетическая мутация, приводящая к инактивации натриевых каналов в миоцитах, и в результате возникает аномальная электрическая активность миокарда. Более подвержен этому правый желудочек, в котором чаще всего формируется очаг возбуждения, вызывающий пароксизм возбуждения [2–4].

СБ чаще всего встречается в Юго-Восточной Азии (1–60 человек на 10 тыс. населения, по данным разных авторов). Среди европейцев распространенность его меньше. Чаще страдают мужчины. Выделяют синкопальный и бессимптомный типы синдрома.

Несмотря на то что СБ является генетическим, т. е. врожденным, заболеванием, манифестирует он чаще всего в возрасте 30–40 лет. Однако описаны единичные случаи внезапной смерти, вызванной СБ, у детей и подростков [5].

Основное проявление синдрома — это пароксизм желудочковой тахикардии. Пароксизмальная тахикардия — вид аритмии, характеризующийся приступами сердцебиения (пароксизмами) с частотой сердечных сокращений от 140 до 220 и более в минуту, возникающих под влиянием эктопических импульсов, которые приводят к замещению нормального синусового ритма. Пароксизмы тахикардии имеют внезапные начало и окончание, различную продолжительность и, как правило, сохраненный регулярный ритм. Эктопические импульсы могут генерироваться в предсердиях, атриовентрикулярном соединении или желудочках [6–7].

В большинстве случаев заболевание сопровождается потерей сознания (синкопе). Пациент в покое (вечером или ночью), а также после нагрузки, употребления алкоголя или во время лихорадки чувствует внезапное недомогание, толчки в области сердца с последующим отчетливо ощущаемым сердцебиением. Все это может сопровождаться оглушенностью, потливостью, головокружением, мельканием мушек перед глазами. Пациент может потерять сознание, иногда это сопровождается судорогами. Через 20–30 с сознание полностью восстанавливается, но в 11% случаев может развиваться фибрилляция желудочков и наступить остановка сердца [8–10].

Иногда синдром проявляется пароксизмом тахикардии без потери сознания. Причина этого — мутация генов, ответственных за синтез белков, транспортирующих ионы натрия в клетку. Заболевание наследуется аутосомно — доминантным способом, т. е. если мутированный ген передастся ребенку от матери или от отца, то он обязательно проявится у ребенка в виде заболевания, в отличие от рецессивного типа наследования, когда должны встретиться два мутированных гена, по одному от каждого родителя. Только в этом случае заболевание возникнет у ребенка. СБ может появиться у потомства в соотношении 1 : 1 (т. е. половина всех детей, рожденных в браке) только в том случае, если один родитель, носитель мутированного гена, будет страдать этой патологией [2].

Для диагностики кроме осмотра пациента применяются:

1. ЭКГ. Признаки на ЭКГ:

- полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса;
- элевация (подъем) точки j (точка перехода комплекса QRS в сегмент ST, отражает деполяризацию желудочков);
- элевация сегмента ST по типу «свода» или

«седла». Элевация по типу «свода» соответствует синкопальной форме синдрома, по типу «седла» — бессинкопальной.

Эти признаки регистрируются в правых грудных отведениях V_{1-3} . На ЭКГ признаки синдрома могут быть зарегистрированы чаще всего при достижении 5-летнего возраста [2–7].

На рис. 1 изображены признаки синдрома по типу «свода» (тип 1) и по типу «седла» (типы 2, 3).

На рис. 2 представлена диаграмма совпадений между генами, ассоциированными с СБ, синдромом укороченного интервала QT, синдромом

удлиненного интервала QT и катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией.

Первый ген, который был выявлен в связи с заболеванием СБ, — это SCN5A, кодирующий α -субъединицу натриевого канала сердца Nav1.5. Затем было идентифицировано более чем 450 патогенетических вариантов в 24 генах, кодирующих натриевые, калиевые, кальциевые каналы, или ассоциированных с протеинами [2, 9–13].

Показано, что мутация в KSND3-гене непосредственно связана с СБ и что при этом происходит увеличение потока градиента I_{to} в правом желудочке, где экспрессия KSND3 самая высокая [14]. KSNE3-ген кодирует MIRP2 (MinK-related peptide 2), увеличивая поток I_{to} за счет взаимодействия с каналом Kv4.3, что, возможно, является главным в патогенезе рисунка ЭКГ при СБ. KSNE5-ген расположен на хромосоме X и кодирует вспомогательную β -субъединицу для K-каналов. Мутации в KSNE5 вызывают изменения в каналах, которые приводят к уменьшению потока и индуцируют СБ [12–14].

Рис. 1. ЭКГ пациентов с СБ

Рис. 2. Гены, ассоциированные с основными видами внезапной сердечной смерти. СБ (BrS), синдром с увеличенным интервалом QT (LQTS), синдром с

укороченным интервалом QT (SQTS), катехоламинергическая вентрикулярная тахикардия (CPVT) (цит. по [2])

Мутации в генах KSNJ8 и ABCC9 могут вызывать аритмический фенотип, типичный для СБ. RANGRF-ген, который кодирует MOG1, может ослаблять траффик Nav1.5 к мембране, приводя к редукции I_{Na} и клинической манифестации СБ. Функции гена SLMAP до настоящего времени не установлены, однако что касается СБ, то он вызывается модуляцией межклеточного траффика каналов Nav1.5. GPD1L регулирует поток натрия в сердечной мышце, но до настоящего времени зарегистрировано очень мало случаев мутаций этого гена при СБ.

Патогенетические варианты гена PKP2 считаются важнейшими для возникновения аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка, которые ассоциируют с СБ. Патогенетические мутации в TRPM4-гене могут уменьшать доступность натриевых каналов, тем самым ультимативно приводя к СБ. FGF12 — ген фактора роста фибробластов, он

Рис. 3. ЭКГ больного с синдромом удлиненного интервала QT

экспрессируется в желудочке сердца и вовлечен в утрату функции натриевых каналов, совпадая с СБ. При патологии HCN4-гена отмечена прямая связь с СБ [2, 15, 16].

Ген HEY2 кодирует репрессор транскрипции. Этот ген играет роль регулятора экспрессии SCN5A-гена и проведения скорости импульса в сердце, подтверждая, таким образом, что СБ может происходить из-за повреждения программы транскрипции уже при эмбриональном формировании организма. Взаимодействие этих генов является примером сложнейших взаимодействий различных генов при СБ еще на ранних этапах развития заболевания [2].

SEMA3A-ген экспрессирует протеин, который ингибирует Kv4.3 и также связан с СБ.

Синдром удлиненного интервала QT — генетическое гетерогенное заболевание, которое характеризуется нарушением структуры и функции ионных каналов

кардиомиоцитов. Выраженность патологии колеблется в широких пределах — от почти бессимптомного проявления (только на ЭКГ) до тяжелой глухоты, обмороков и аритмий. На рис. 3 представлена ЭКГ пациента с синдромом удлинённого интервала QT [16]. Синдром удлинённого интервала QT — группа кардиологических расстройств генетической

Рис. 4. ЭКГ пациента с синдромом укороченного интервала QT (менее 360 мс у мужчин)

природы, при которых нарушается прохождение ионных токов в кардиомиоцитах, что способствует появлению обмороков, аритмий и ВСС. Установлено, что у женщин интервал длиннее, чем у мужчин [16]. Спустя несколько лет после открытия синдрома заболевание было подразделено на два варианта. Первый наследуется по доминантно-аутосомному типу, его частота достигает 1 : 5000. Второй вариант более редкий: 1–6 : 1 000 000. Имеет тот же тип наследования, но более выражен. Около 20% от общего числа смертей с этим синдромом происходит в младенчестве [2].

Генетическая гетерогенность синдрома с удлинённым интервалом QT обусловила появление классификации на субтипы, основанные на генетических локусах. В настоящее время идентифицировано 19 генов, ассоциированных с синдромом удлинённого интервала QT, при этом 85% пациентов имели мутацию в одном из этих генов. Три самых важных гена — это KSNQ1, KSNH2, SCN5A, мутации в этих генах связаны с 75% случаев заболевания [17]. Остальные 16 генов ответственны за возникновение всего 10% случаев синдрома удлинённого интервала LQTS [18–20].

Мутация в KSNQ1-гене уменьшает I_{Ks} (медленный компонент токов задержанного выпрямления) пролонгирование реполяризационной фазы. Мутация в гене KSNH2 приводит к уменьшению I_{Kr} (быстрый компонент токов задержанного выпрямления) и снижает кардиологическую реполяризацию, приводя к пролонгированию интервала QT. Потеря некоторых функций в SCN5A вызывает увеличение длительности внутреннего потока Nav1.5, который замедляет сердечную реполяризацию, приводящую к удлинению QT [20–22].

Синдром укороченного интервала QT (SQTS) является редкой наследственной кардиоканалопатией, при которой развивается склонность к тахикардии предсердия и желудочка (рис. 4). Дрожь с обмороком и фибрилляцией предсердия — первые признаки болезни у 20% пациентов.

Заболевание может быть наследственным или, есть такая версия, приобретенным впоследствии и ассоциированным с гиперкальциемией, гиперкалиемией, ацидозом и приемом лекарств [23, 24].

SQTS — кардиологическая каналопатия с аутосомно-доминантным типом наследования. Установлена связь нарушений в 6 генах с укороченным интервалом QTS [25–27].

Ген KSNH2, локализованный на хромосоме 7, кодирует аминокислотную последовательность белка α -субъединицы другого типа калиевых каналов. KSNQ1, расположенный на хромосоме 11, наиболее часто выявляется при удлинённом и укороченном интервалах QT. Ген кодирует последовательность α -субъединицы одной из разновидностей калиевых каналов кардиомиоцитов. KSNJ2, локализованный на хромосоме 17, кодирует одну из белковых цепей калиевых каналов [28–30].

Рис. 5. ЭКГ пациента с фибрилляцией желудочков (цит. по [24])

На рис. 5 представлена ЭКГ пациента с фибрилляцией желудочка, индуцированной программируемой стимуляцией из выводного тракта правого желудочка двумя экстрасимулами с интервалом сцепления 170 и 150 мс.

Катехоламинергическая желудочковая тахикардия (КЖТ) — патологическое наследственное состояние, при котором интенсивные физические нагрузки, сильные эмоциональные стрессы и другие факторы могут запускать скрытые дефекты: желудочковую тахикардию, головокружение, обмороки и затем самое худшее — внезапную смерть.

Частота встречаемости катехоламинергической вентрикулярной (желудочковой) тахикардии 1 : 10 000. Заболевание манифестирует в раннем возрасте. Более часто наблюдается у мужчин [31].

На рис. 6 представлена ЭКГ пациента с КЖТ. Каналопатия встречается и как аутосомно-доминантное, и как аутосомно-рецессивное заболевание [32].

RYR2 — один из первых генов, выявленных при этом заболевании при отсутствии структурных сердечных изменений. Около 60% пациентов с

заболеванием КЖТ — носители мутаций в этом гене. Ген RYR2 (рианодиновых рецепторов) расположен в локусе 1q42-43. Рианодиновый рецептор является основной составляющей кальциевых каналов в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, отвечает за сокращение мышцы. Он играет главную роль в так называемом кальций-индуцируемом высвобождении кальция [33–35].

Таким образом, в результате гетерозиготных мутаций развивается до 55–60% случаев КЖТ. С мутацией в этом гене связывают также аритмогенную дисплазию правого желудочка, синдром удлиненного интервала QT 1-го типа, синдром внезапной детской смерти. Средняя пенетрантность в этом гене составляет 83%, т. е. достаточно высока.

Второй генотип КЖТ связан с мутациями в гене кальсеквестрина-2, расположенного в локусе 1p13.3-11. Кальсеквестрин-2 является основным кальцийсвязывающим белком в *саркоплазматическом* ретикулуме кардиомиоцитов. Он функционально и физически связан с рианодиновым рецептором RYR2 и формирует полимеры терминальной цистерны саркоплазматического рецептора в закрытом рианодиновом рецепторе, что обеспечивает промежуточное хранение ионов кальция. В настоящее время выявлено около 10 мутаций в этом гене, которые изменяют процесс высвобождения ионов кальция из внутриклеточных депо.

Белки основных генов RYR2, CASQ2 вовлечены в один внутриклеточный метаболический процесс, связанный с контролем потоков внутриклеточного кальция и концентрации свободного кальция в цитоплазме. Вследствие мутации в обоих генах происходит усиленное высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума в ответ на вход ионов кальция в клетку. При этом происходит перегрузка клеток ионами кальция и усиливается трансмембранная дисперсия реполяризации. Вследствие этого и запускается

желудочковая тахикардия по механизму обратного входа электрического возбуждения [36].

CASQ2, CALM2, CALM3, TRDN реже встречаются при КЖТ. В настоящее время считается, что

Рис. 6. ЭКГ пациента с КЖТ:

А — основная аритмия, В — двунаправленная желудочковая аритмия

только 5% случаев заболевания КЖТ ассоциировано с мутациями в этих генах. Ассоциация генов CALM1, KSNJ2, ANK2, возможно, также имеет место. Кальмодулин — белок, который кодируется генами CALM1,2,3. Эти белки вовлечены в кальций-зависимую (Ica) инактивацию, поэтому патогенетические варианты могут вызывать перегрузку ионами кальция [37–39].

Семейная дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — заболевание миокарда, характеризующееся развитием дилатации (растяжения) полостей сердца с возникновением систолической дисфункции, но без увеличения толщины стенок. Всего при аутосомно-доминантной форме семейной ДКМП выявлено 19 мутаций в гене LMNA: смысловые мутации, делеции, мутации, приводящие к транскрипционному сдвигу и образованию преждевременного стоп-кодона [40, 41]. У пациентов с ДКМП выявлены мутации, которые затрагивают α -спиральный палочкообразный домен ламинов: замены Arg60Gly и Leu85Arg в экзоне 1 и замены Asn195Lys и Glu203Gly — в экзоне 3. Также были выявлены мутации, которые затрагивают хвостовой домен, специфичный для ламина C (замена Arg571Ser в экзоне 10). В результате таких замен в консервативных последовательностях происходит замена заряда аминокислотных остатков и как следствие — значительные нарушения структуры ламинов [40, 41].

ДКМП может быть ассоциирована с другими мутациями в гене LMNA — единичной нуклеотидной делецией (экзон 6 кодон 959) и вставками нуклеотидов (28insA). Первая мутация приводит к сдвигу нуклеотидных последовательностей и появлению новых аминокислот на карбоксильном конце белка, что приводит к нарушению структуры домена, вовлеченного в процесс димеризации. Другая мутация (нуклеотидная вставка) приводит к образованию преждевременного стоп-кодона, вызывая тем самым функциональную недостаточность транскриптов.

Интерес к мутациям генов данных белков обусловлен тем, что каждая из таких мутаций наряду с фенотипом ДКМП также ассоциирована с развитием различных нарушений сердечного ритма и проводимости.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГК) — самая частая форма кардиомиопатий, которая характеризуется гипертрофией и утолщением стенок левого желудочка. Иногда в этот процесс вовлекается миокард правого желудочка. Частота встречаемости ГК 1 : 500, из них 50% возникает в результате мутаций в генах, которые кодируют саркомерные (сократительные) белки миокарда. Известны двенадцать генетических форм ГК. Все они наследуются по аутосомно-доминантному типу [40].

Мутация в гене TNNT2 расположена в локусе 1q32. Тропониновый комплекс входит в состав тонких филаментов поперечно-полосатых мышечных волокон. Мутации в этом гене могут также быть причиной ДКМП. CAV3 кодирует кавелин-3, мышечноспецифичный белок [42].

Синдром некомпактного миокарда левого желудочка — очень редкий вид кардиомиопатий. Заболевание формируется в результате нарушения развития миокарда в процессе эмбриогенеза. При этом наблюдаются глубокие трабекулы в миокарде левого желудочка и межжелудочковых перегородок, что приводит к снижению систолической функции левого желудочка [43]. Мутация расположена в гене LDB3 в локусе 10q22.2–23.3, а также в гене LMNA, упомянутом выше [43]. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Х-сцепленное наследование характерно для мутации в гене G4.5(TAZ), расположенном в локусе Xp28. Этот ген кодирует синтез белка тафазина, который представляет собой необходимый компонент мембран скелетной и сердечной мышц.

На сегодняшний день нет полной ясности, влияет ли локализация мутации на течение заболевания. При этом показано, что выявленная брадикардия на ЭКГ не зависит от локализации мутации в гене, ассоциированном с этой патологией.

Генетические особенности синдрома ВСС:

1. Как правило, низкая пенетрантность.
2. Возможное бессимптомное носительство патологических аллелей.
3. Корреляция между генотипом и фенотипом практически отсутствует.
4. Высокая генетическая гетерогенность. К настоящему моменту выявлено более 170 мутаций, ассоциированных с различными вариантами ВСС.
5. Наследование происходит в основном по аутосомно-доминантному типу.

В настоящее время применяются следующие методы генетического исследования пациентов с ВСС:

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. Так как многие мутации в генах не имеют строгой локализации при ВСС, определение их с помощью метода ПЦР затруднено.
2. Секвенирование, позволяющее выявить все возможные варианты мутированных генов. Однако это трудоемкий и дорогостоящий вариант.
3. Применение панелей, удешевляющее метод исследования, особенно в случае, если сначала использовать панель с часто встречающимися мутациями, а в отрицательном случае — с редко встречающимися мутациями.

И тем не менее необходимо подчеркнуть, что, несмотря на все перечисленные трудности генетических исследований пациентов с желудочковыми нарушениями ритма, только с помощью этих исследований можно преждевременно (до начала их проявления) определить аномальные гены по крайней мере у 75–85% пациентов и принять профилактические меры по предотвращению ВСС. Учитывая рекомендации рабочей группы

Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике ВСС (2015), наиболее распространенными генетическими аномалиями у этих пациентов являются следующие:

1. СБ: SCN5A, CACNA1C.
2. Синдром удлиненного интервала QT: SCN5A, KCNH2, KCNQ1.

3. Синдром укороченного интервала QT: SCN5A, CACNB2, CACNA1C.
4. Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия: ANK2, CALM1, RYR2, TRDN, KCNJ2, CASQ2.
5. ДКМП: LMNA.
6. Гипертрофическая кардиомиопатия: MYL3, TPM1, TNN13, MYH7, MYBPC3.
7. Некомпактный миокард: LMNA, LDB3, ген тафазина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Tester D. J., Ackerman M. J.* Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies channelopathies in clinical practice. *Circulation*. 2011; 123 (9): 1021–37. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914838
2. *Fernández-Falgueras A., Sarquella-Brugada G., Brugada J., Brugada R., Campuzano O.* Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. *Biology*. 2017; 6: 7–28. DOI: 10.3390/biology6010007
3. *Lakshmanadoss U., Mertens A., Gallagher M., Kutinsky I., Williamson B.* Sudden cardiac arrest due to a single sodium channel mutation producing a mixed phenotype of Brugada and Long QT3 syndromes. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2016; 16 (2): 66–9.
4. *Turker I., Ai T., Itoh H., Horie M.* Pharmacol Ther. Drug-induced fatal arrhythmias: Acquired long QT and Brugada syndromes. *Pharmacology. Therapeutics*. 2017; 176: 48–59.
5. *Patel R. B., Vaduganathan M., Shah S. J., Butler J.* Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: Insights into mechanisms and therapeutics. *Pharmacol. Ther.* 2017; 176: 32–9.

6. *Ravens U., Odening K.* Atrial fibrillation: Therapeutic potential of atrial K^+ channel blockers. *Pharmacol. Ther.* 2017; 176: 13–21.
7. *Mustroph J., Neef S., Maier L.* CaMKII as a target for arrhythmia suppression. *Pharmacol. Ther.* 2017; 176: 22–31.
8. *Liu X., Shen Y., Xie J., Bao H., Cao Q., Wan R., Xu X., Zhou H., Huang L., Xu Z., Zhu W., Hu. J., Cheng X., Hong K.* A mutation in the *CACNA1C* gene leads to early repolarization syndrome with incomplete penetrance: A Chinese family study. 2017. 12 (5): e0177532. DOI: 10.1371/journal. pone.0177532
9. *Brugada P., Brugada J.* Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden carnal-averaged electro-cardiography and body surface maps. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 8: 870–6.
10. *Watanabe H.* Sodium channel $\beta 1$ subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J. Clin. Invest.* 2016; (118); 6: 2260–8.
11. *Zaklyaz'minskaya E. V., Shestak A. Sh., Revishvili A. Sh., Pronicheva I. V., Podolyak D. G., Nechaenko M. A., Polyakov A. V., Dzemeshevich S. L.* Clinical and genetic polymorphism of Brugada syndrome caused by mutations in the *SCN5A* gene in the Russian group of patients. *Khirurgiya.* 2013; 2: 49–53. Russian (*Заклязьминская Е. В., Шестак А. Ш., Ревивили А. Ш., Проничева И. В., Подоляк Д. Г., Нечаенко М. А., Поляков А. В., Дземешкевич С. Л.* Клинико-генетический полиморфизм синдрома Бругада, обусловленного мутациями в гене *SCN5A*, в российской группе больных. *Хирургия.* 2013; 2: 49–53).
12. *Brugada P., Brugada J., Roy D.* Brugada syndrome 1992–2012: 20 years of scientific excitement, and more. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3610–5.
13. *Watanabe H., Koopmann T. T., Le Scouarnec S., Yang T., Ingram C. R., Schott J. J., Demolombe S., Probst V., Anselme F., Escande D.* Sodium channel $\beta 1$ subunit mutations associated with brugada syndrome *J. Clin. Investig.* 200; 118: 2260–8.

14. Giudicessi J. R., Ye D., Tester D. J., Crotti L., Mugione A., Nesterenko V. V., Albertson R. M., Antzelevitch C., Schwartz P. J., Ackerman M. J. Transient outward current (I_{to}) gain-of-function mutations in the KCND3-encoded Kv4.3 potassium channel and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2011; 8: 1024–32.
15. Le Scouarnec S., Karakachoff M., Gourraud J. B., Lindenbaum P., Bonnaud S., Portero V., Duboscq-Bidot L. Daumy X., Simonet F., Teusan R. Testing the burden of rare variation in arrhythmia- susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24: 2757–63.
16. Lehmann M. H., Timothy K. W., Frankovich D., Fromm B. S., Keating M., Locati E. H., Taggart R. T., Towbin J. A., Moss A. J., Schwartz P. J. Age-gender influence on the rate-corrected qt interval and the qt-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 93–9.
17. Fukuyama M., Ohno S., Makiyama T., Horie M. Novel SCN10A variants associated with Brugada syndrome. *Europace*. 2016; 18: 905–11.
18. Bokeriya L. A., Revishvili A. Sh., Pronicheva I. V. Long QT Syndrome — clinical picture, diagnostics, treatment. *Annaly Aritmologii*. 2005; 4: 7–17. Russian (Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Проницева И. В. Синдром удлиненного интервала QT — клиника, диагностика, лечение. *Анналы аритмологии*. 2005; 4: 7–17).
19. Edelmann J., Schumann S., Nastainczyk M., Husser- Bollmann D., Lessig R. Long QT syndrome mutation detection by SNaPshot technique. *Int. J. Legal. Med.* 2012; 6: 969–73.
20. Zumhagen A., Veldkamp M. W., Stallmeyer B., Baartscheer A., Eckardt L., Paul M., Remme C. A., Bhuiyan Z. A., Bezzina C. R., Schulze-Bahr E. A Heterozygous Deletion Mutation in the Cardiac Sodium Channel Gene SCN5A with Loss- and

Gain- of-Function Characteristics Manifests as Isolated Conduction Disease, without Signs of Brugada or Long QT Syndrome. Published online 2013 Jun 28. DOI: 10.1371/journal. pone.0067963.

21. *Shadeke Y., Wulasihan M., Liu Z., Yang Y., He P.* Association between the *SCN5A* gene H558R polymorphism and atrial fibrillation in the Uygur and Han populations of Xinjiang. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016; 9: 11663–71.
22. *Kapplinger J. D., Tester D. J., Salisbury B. A., Carr J. L., Harris-Kerr C., Pollevick G. D., Wilde A. A., Ackerman M. J.* Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the familion long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm.* 2009; 6: 1297–303.

23. *Mazzanti A., O'Rourke S., Ng K., Miceli C., Borio G., Curcio A., Esposito F., Napolitano C., Priori S. G.* The usual suspects in sudden cardiac death of the young: A focus on inherited arrhythmogenic diseases. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2014; 12: 499–519.
24. *Gukasova I. I.* The syndrome of the shortened interval (clinic, diagnostics, treatment). *Annaly Arytmologii.* 2005; 4: 17–23. Russian (*Гукасова И. И.* Синдром укороченного интервала (клиника, диагностика, лечение). *Анналы арит-мологии.* 2005; 4: 17–23).
25. *Templin C., Ghadri E., Rougier J., Baumer A., Kaplan V., Albesa M., Sticht H., Rauch A., Puleo C., Hu D., Barajas-Martinez Y., Antzelevitch C., Lüscher T., Abriel H.* Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQTS6). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1077–88.
26. *Giudicessi J., Ackerman B.* Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Transl. Res.* 2013; 1: 1–14. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.08.005
27. *Gaita F., Giustetto C., Bianchi F., Wolpert C., Schimpf R., Riccardi R., Grossi S., Richiardi E., Borggrefe M.* Short QT syndrome: A familial cause of sudden death. *Circulation.* 2003; 108: 965–70.
28. *Giustetto C., Schimpf R., Mazzanti A., Scrocco C., Maury P., Anttonen O., Probst V., Blanc J. J., Sbragia P., Dalmasso P.* Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 587–95.
29. *Gollob M. H., Redpath C. J., Roberts J. D.* The short QT syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 802–12.
30. *Brugada R., Hong K., Dumaine R., Cordeiro J., Gaita F., Borggrefe M., Menendez T. M., Brugada J., Pollevick G. D., Wolpert C.* Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in *hERG*. *Circulation.* 2004; 109: 30–5.

31. *Lieve K. V., van der Werf C., Wilde A. A.* Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ. J.* 2016; 80: 1285–91.
32. *Refaat M. M., Hassanieh S., Scheinman M.* Catecho-laminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2016; 8: 233–7.
33. *Terentyev D., Nori A., Santoro M., Viatchenko-Karpinski S., Kubalova Z., Gyorke I., Terentyeva R., Vedamoorthyrao S., Blom N. A., Valle G.* Abnormal interactions of calsequestrin with the ryanodine receptor calcium release channel complex linked to exercise-induced sudden cardiac death. *Circ. Res.* 2006; 98: 1151–8.
34. *Priori S. G., Napolitano C.* Cardiac and skeletal muscle disorders caused by mutations in the intracellular Ca^{2+} release channels. *J. Clin. Investig.* 2005. 115: 2033–8.

35. *Postma A. V., Denjoy I., Kamblock J., Alders M., Lupoglazoff J. M., Vaksman G., Dubosq-Bidot L., Sebillon P., Mannens M. M., Guicheney P.* Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Ryr2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J. Med. Genet.* 2005; 42: 863–70.
36. *Lahat H., Pras E., Olender T., Avidan N., Ben-Asher E., Man O., Levy-Nissenbaum E., Khoury A., Lorber A., Goldman B.* A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in bedouin families from israel. *Am. J. Hum. Genet.* 2001. 69: 1378–84.
37. *Sumitomo N.* Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J. Arrhythm.* 2016; 32: 344–51.
38. *Nyegaard M., Overgaard M. T., Sondergaard M. T., Vranas M., Behr E. R., Hildebrandt L. L., Lund J., Hedley P. L., Camm A. J., Wettrell G.* Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91:703–12.
39. *Roux-Buisson N., Cacheux M., Fourest-Lieuvin A., Fauconnier J., Brocard J., Denjoy I., Durand P., Guicheney P., Kyndt F., Leenhardt A., Le Marec H., Lucet V., Mabo P., Probst V., Monnier N., Ray P. F., Santoni E., Trémeaux P., Lacampagne A., Fauré J., Lunardi J., Marty I.* Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21: 2759–67.
40. *Amin A. S., Asghari-Roodsari A., Tan H. L.* Cardiac sodium channelopathies. *Pflugers Arch.* 2010; 460: 223–37.
41. *Chen Q., Kirsch G. E., Zhang D., Brugada R., Brugada J., Brugada P., Potenza D., Moya A., Borggrefe M., Breithardt G., Ortiz-Lopez R., Wang Z., Antzelevitch C., O'Brien R. E., Schulze-Bahr E., Keating M. T., Towbin J. A., Wang Q.* Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation *Nature.* 1998; 392: 293–6.

42. *Petropoulou E., Soltani M., Firoozabadi A. D., Namayandeh S. M., Crockford J., Maroofian R., Jamshidi Y.* Digenic inheritance of mutations in the cardiac troponin (TNNT2) and cardiac beta myosin heavy chain (MYH7) as the cause of severe dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Med. Genet.* 2017; 60: 485–8.
43. *Shan S., He X., He L., Wang M., Liu C.* Coexistence of congenital left ventricular aneurysm and prominent left ventricular trabeculation in a patient with LDB3 mutation: a case report. *J. Med. Case. Rep.* 2017; 11 (1): 229. DOI: 10.1186/s13256-017-1405-1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Колюбаева Светлана Николаевна — докт. биол. наук, заведующая лабораторией медицинской генетики Центра клинической лабораторной диагностики, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(906)2504745, e-mail: ksnwma@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Kolyubaeva Svetlana N. — D. Sc. (Biology), the Head of the laboratory of medical genetics of the center for clinical laboratory diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(906)2504745, e-mail: ksnwma@mail.ru