

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА У МОЛОДЫХ

Кирх Е.А.¹, Логинова Е.Н.¹

¹ - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме

На современном этапе одним из нерешенных вопросов отечественной кардиологии является высокая смертность населения вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы. Более того, по данным эпидемиологических исследований в России отмечается тенденция к росту внезапной сердечной смерти, в том числе среди лиц молодого, трудоспособного возраста. Ведущим механизмом развития внезапной сердечной смерти у молодых признаны нарушения ритма и проводимости сердца, главным образом – желудочковые тахикардии, вызывающие остро возникающее прекращение эффективной сердечной деятельности. При этом наиболее трагичными являются случаи первой и единственной манифестации внезапной сердечной смерти у детей и лиц молодого возраста без структурной патологии сердца. В связи с вышеизложенным, целью настоящего обзора стал анализ генетических причин жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых, возможность их ранней идентификации в рамках персонифицированного диагностического подхода. В обзоре отражены современные представления о генетической основе фатальных аритмий, представлен анализ данных отечественных и зарубежных клинических рекомендаций, научных статей, мнений экспертов. Подробно освещены возможности молекулярно-генетической диагностики при синдроме удлиненного интервала QT, синдроме укороченного интервала QT, синдроме Бругада, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, идиопатической желудочковой тахикардии, аритмогенной дисплазии правого желудочка и ряде других нарушений ритма и проводимости сердца, сопровождающихся высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, в представленном обзоре освещены текущие знания о роли генетических факторов в развитии жизнеугрожающих аритмий, сопровождающихся высоким риском развития внезапной сердечной смерти, а также о значении генетической диагностики при данной патологии. Проведение ранней и качественной персонифицированной диагностики внезапной аритмической сердечной смерти позволит выявлять предрасположенность к развитию фатального события задолго до его возникновения, что будет способствовать своевременному проведению профилактических мероприятий, сохранению трудоспособности, творческой и социальной активности пациентов молодого возраста, повысит качество жизни.

Введение

Одним из нерешенных вопросов современной отечественной кардиологии по-прежнему является высокая смертность населения вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы (614 на 100 000 жителей в год), превышая аналогичные показатели в Европе [2, 14, 15]. Кроме того, согласно эпидемиологическим данным, в России отмечается тенденция к росту числа случаев внезапной сердечной смерти (ВСС), в том числе среди лиц молодого, трудоспособного возраста [2, 15]. В работе «Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины» А.В. Ардашев и соавторы подчеркивают необходимость дифференцировать внезапную сердечную смерть и внезапную смерть, возникшую вследствие массивной тромбоэмболии легочной артерии, разрыва аневризмы сосудов головного мозга и т.д. [1]. Эта необходимость обусловлена, в том числе, существенными различиями в статистических данных, характеризующих распространенность ВСС в разных исследованиях и в разных странах [1, 9]. Между тем, согласно данным Федеральной службы государственной статистики в РФ в 2018 г., смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний составляет не менее 290 на 100 000 человек населения (составляя половину всех кардиальных летальных исходов) [10, 15]. Ее ведущим механизмом развития у молодых признаны нарушения ритма и проводимости сердца, главным образом – желудочковые тахикардии, вызывающие остро возникающее прекращение эффективной сердечной деятельности. При этом наиболее трагичными являются случаи первой и единственной манифестации ВСС у детей и лиц молодого

возраста без структурной патологии сердца, задолго до появления первых симптомов заболевания [7, 9, 15]. Учитывая это, по-прежнему актуальным является изучение самых ранних, генетических предвестников фатальных аритмий. За последние пять лет отмечены серьезные достижения в области генетических технологий, исследований, посвященных скринингу генов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с риском развития фатальных аритмий [3]. Открытия в сфере молекулярной диагностики позволили достичь существенных успехов в изучении первичных аритмических патологий сердца, врожденных пороков сердца и других органов, определить механизм развития ряда кардиомиопатий [11]. При этом тяжесть течения того или иного вида аритмий во многом зависит от степени выраженности нарушения функции кодируемого измененным геном мутантного белка [11]. Благодаря технологии секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) стало возможным исследовать многие сегменты дезоксирибонуклеиновой кислоты, определять мутации генов, ответственные за высокий риск ВСС [3, 21]. На сегодняшний день показания к генетическим исследованиям внесены в отечественные и зарубежные клинические рекомендации по желудочковым нарушениям ритма и ВСС, брадиаритмиям и нарушениям проводимости [12, 15, 19, 41]. Генетическое исследование аутопсийного материала показано во всех случаях ВСС при подозрении на наследственные кардиоваскулярные заболевания [15]. Настоящий обзор посвящен анализу роли генетических исследований в диагностике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых, что бу-

дет способствовать персонализированному подходу к выбору тактики ведения этой группы пациентов и их родственников.

Согласно литературным данным, у пациентов молодого возраста аритмогенные заболевания чаще всего протекают на фоне нормальной структуры и функции сердца, это так называемые каналопатии, болезни ионных каналов кардиомиоцитов [23]. К ним относятся синдром удлиненного интервала QT (long QT syndrome – LQTS), синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia – CPVT) и синдром короткого интервала QT (short QT syndrome – SQTs), при этом большинство идентифицированных мутаций происходит в генах, кодирующих белки ионных каналов кардиомиоцитов, участвующих в процессах формирования потенциала действия [1, 3, 4, 15, 8, 19, 22, 29, 30]. На современном этапе развития клинической генетики идентифицированы мутации в генах, которые кодируют калиевые (KCNH2, KCNQ1, KCNA5, KCNK1, KCNJ2, KCNJ3, KCNJ5, KCNJ11, KCNJ12), натриевые (SCN5A, SLCBA1) и кальциевые (CACNL1A1, CACNA1H) каналы [28]. При этом с позиций современной кардиологии влияние генетической диагностики на клиническое ведение пациентов молодого возраста с аритмиями не вызывает сомнений. В частности, генетические тесты играют важную роль в выявлении «предсимптомных» или «малосимптомных» молодых лиц с генетическим фенотипом, ассоциированным с риском развития ВСС. Новые возможности для более детальной генетической диагностики у лиц, предрасположенных к развитию фатальных аритмий, несут высокопроизводительные технологии секвенирования [13, 36, 39,

40]. Так, на сегодняшний день, NGS технологии, в том числе полноэкзомное секвенирование, позволяет исследовать панель нарушений ритма сердца, включающая в себя 40 генов, а также их мутаций, связанных с развитием синдрома удлиненного интервала QT, синдрома Бругада, синдрома короткого интервала QT, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии [31]. В таблице 1 представлены ведущие гены, мутации в которых ассоциированы с развитием нарушений ритма и проводимости сердца, как на фоне коморбидной сердечно-сосудистой патологии, так и изолировано [23, 25].

В то же время в медицинской генетике по-прежнему используется клинико-генеалогический метод. В случае наличия мутации только в одном аллеле, при аутосомно-доминантном типе наследования, клинические симптомы аритмии могут носить выраженный характер, вероятность передачи этого аллеля от родителей к детям составит 50% [46]. Именно таким образом наследуется большая часть аритмогенных заболеваний. Другие варианты наследования можно встретить гораздо реже. Четыре наиболее часто встречающихся способа наследования представлены на рисунке 1.

Для того, чтобы болезнь себя проявила при аутосомно-рецессивном типе, необходимо, чтобы мутация затронула обе аллели (если наследуется по одной мутации от каждого родителя), при этом вероятность передачи будет равна 25% (например, синдром удлиненного интервала QT). Существует еще один вариант наследования, когда мутация локализуется в X-хромосоме, в этом случае лица женского пола будут являться перенос-

чиками мутаций, а у мужчин будет развиваться патологический фенотип (рис. 1). По такому типу может наследоваться некомпактная кардиомиопатия левого желудочка, которая также может стать причиной развития фатальной аритмии [3, 46].

Роль генетических исследований в диагностике фатальных аритмий у пациентов молодого возраста.

Среди суправентрикулярных тахикардий жизнеугрожающие аритмии – фибрилляция или трепетание предсердий – могут развиваться у пациентов с манифестирующим синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). Частота случаев ВСС среди пациентов с синдромом WPW составляет от 0,15 до 0,39% [5]. При коротком антеградном рефрактерном периоде пучка Кента проведение импульсов на желудочки с высокой частотой во время фибрилляции предсердий может привести к фибрилляции желудочков [17]. В рутинной клинической практике не используется генетическая диагностика [5]. В то же время, в статье, посвященной предикторам синдрома WPW, Г.В. Матюшин и соавторы сообщают о том, что мутация в гене PRAK2, кодирующем гамма-2 субъединицу аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, приводит к развитию аутосомно-доминантной формы синдрома WPW, что повышает риск развития ВСС у этих пациентов [14]. Кроме того, по данным Г.В. Матюшина и соавторов, снижение вероятности возникновения синдрома WPW у женщин связывают с генотипом 4b/4b гена NOS3. У противоположного пола такой взаимосвязи не обнаружено, что, возможно, обусловлено гормональными влияниями [14]. По данным В.И. Подзолкова и соавторов, мутация гена KCNA5 приводит к увеличению длительности потенциала действия кардиомио-

цитов предсердий и значительно увеличивает риск развития фибрилляции предсердий [17]. Кроме того, при фибрилляции предсердий была выявлена гетерозиготная мутация в гене NPPA, кодирующем предсердный натрийуретический пептид [20].

Генетическое тестирование является обязательным критерием диагностики желудочковых тахикардий и ВСС [12]. Авторы отечественных и зарубежных клинических рекомендаций подчеркивают, что при выявлении у пациента мутации генов, ассоциированных с развитием фатальных аритмий, рекомендуется проведение обследования с целью выявления данной мутации среди всех близких родственников, несмотря на отсутствие у них жалоб, клинических проявлений и/или патологии на ЭКГ, для оценки индивидуального прогноза [12].

Синдром удлиненного интервала QT – это наследственный синдром первичной аритмии, клинически проявляющийся учащенным сердцебиением, обмороком и судорожным синдромом [15, 45]. Средний возраст манифестации клинических проявлений – 14 лет. Удлинение интервала QT возникает в результате сбоя в фазе восстановления потенциала покоя, что приводит к постдеполяризации по типу ранней триггерной активности – одного из патогенетических механизмов развития полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» [45]. У больных с выявленным синдромом удлиненного интервала QT были диагностированы мутации в 13 генах, большая часть которых отвечает за кодирование субъединиц электрически активируемых ионных каналов: калиевых, натриевых или кальциевых. На данный момент скрининг генома позволяет выявить патологические мутации практически в 75% случаев синдрома удлинен-

ного интервала QT в трех основных генах (KCNQ1, KCNH2 и SCN5A), что соответствует 1, 2 и 3 типам данного синдрома и составляет 90% положительно генотипированных случаев [3]. В связи с этим, при наличии у пациента клинических проявлений синдрома удлинения интервала QT либо наследственной предрасположенности, необходимо провести подробный генетический анализ для обнаружения возможных мутаций в генах KCNQ1, KCNH2 и SCN5A (синдром удлиненного интервала QT 1, 2 и 3 типов) [12]. Это необходимо для выбора оптимальной терапевтической стратегии и предсказания дальнейшего течения процесса. Например, выявление носительства определенного генотипа (первого (LQTS1), второго (LQTS2) или третьего (LQTS3)) может существенно повлиять на лечение β -блокаторами, а также определить осложнения в течении заболевания [3]. Помимо этого, если на ЭКГ было зарегистрировано удлинение интервала QT >480 мс при отсутствии других возможных причин, также рекомендуют проведение генетического анализа [12, 33, 34, 45]. Однако, если исследование генотипа показало отрицательный результат в отношении синдрома удлиненного интервала QT, это все же не позволяет наверняка исключить данный диагноз [12].

Синдром Бругада – это патология, вызванная нарушением структуры и функции субъединиц ионных каналов с доминантным типом наследования. Патология чаще встречается среди взрослых групп населения, в 8 раз чаще у мужчин, чем у женщин [35]. При этом фибрилляция желудочков чаще встречается в возрасте 41 ± 15 лет. Катастрофичность ситуации заключается в том, что асинхронная серия непродуктивных сокращений желудочков чаще всего прослеживается во время отдыха или во сне. При этом

факторами, предрасполагающими к развитию фибрилляции желудочков при синдроме Бругада, являются лихорадка, чрезмерное употребление алкоголя и обильное питание [12]. Современными генетическими исследованиями достоверно установлено, что к развитию синдрома Бругада может привести мутация в 21 гене, но только два из них (SCN5A и SACS1Ac) встречаются с частотой более 5% среди всех потенциально позитивных генотипов [3, 30]. По данным разных авторов, мутации в генах основной субъединицы натриевых каналов (SCN5A) удается диагностировать в 30% случаев, поэтому отрицательный результат генетического анализа не позволяет полностью исключить диагноз данного синдрома [12]. Но, как отмечается в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, если имеются изменения на ЭКГ, говорящие о 2 и 3 типе синдрома Бругада, отягощенный семейный анамнез по поводу ВСС, генетический анализ можно не проводить [12].

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия – наследственный вариант адренергически-индуцируемой двунаправленной и полиморфной желудочковой тахикардии. При этом изменения на ЭКГ в покое и нарушения в структуре миокарда могут отсутствовать [38]. Клинические проявления данной аритмии обычно возникают в первом десятилетии жизни и вызваны физической активностью или эмоциональным стрессом. На сегодняшний день идентифицировано 2 генетических типа катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии: доминантный вариант, который кодируется геном рецептором кардиального рианоина (RyR2), и рецессивный вариант, вызванный мутацией в гене кардиального кальсеквестрина (CASQ2). При ка-

техоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии всем пациентам рекомендовано провести генетическую диагностику, чтобы выявить мутации в генах *RyR2* и *CASQ2*, особенно в тех случаях, когда у пациента отягощен семейный анамнез [12].

Синдром короткого интервала QT связан с уменьшением продолжительности реполяризации сердца и выступает в качестве субстрата для развития жизнеугрожающих аритмий. Заболевание характеризуется эпизодами обморочных состояний, пароксизмальной фибрилляцией предсердий или желудочковой тахикардией и является летальным во всех возрастных группах, включая детей в первые месяцы жизни; вероятность первой остановки сердца к возрасту 40 лет составляет 40% [12, 29]. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу и характеризуется мутацией в генах α -субъединиц каналов, через которые проходят исходящие реполяризующие калиевые ионные токи [29]. На сегодняшний день идентифицированы пять генов, связанных с данным синдромом: *KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *SACNA1C* и *SACNB2b*. Но положительный результат генетического скрининга остается невысоким (всего 20%) [12]. При этом авторы подчеркивают ненадлежащую диагностику синдрома короткого интервала QT в общей популяции, в связи с чем считается обоснованным проведение полного генетического скрининга на выявление наиболее частых мутаций в генах *KCNH2*, *KCNQ1* и *KCNJ2* всем пациентам с синдромом короткого интервала QT [12].

При подозрении на аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка рекомендовано проведение генетического тестирования с целью поиска патогномной генетической мутации в генах *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *JUP*, *PKP2* и *TMEM43*

[12]. При этом наличие лишь одного несущественного диагностического критерия аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка не является показанием к генетическому исследованию [12].

Кроме того, в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, посвященных желудочковым тахикардиям, во всех случаях необъяснимой сердечной смерти рекомендовано проведение молекулярно-генетической экспертизы крови и других жидкостей умершего организма, в том числе методом NGS секвенирования, с целью возможной идентификации мутаций генов, потенциально ассоциированных с риском развития фатальных аритмий [12].

Между тем, авторы обращают внимание и на ряд трудностей в интерпретации результатов NGS секвенирования [27]. Так, в работе Gierman H.J. и соавт. была продемонстрирована интересная находка в результате полногеномного секвенирования 17 супердолгожителей (110 лет и старше). При этом при генетическом исследовании одного из долгожителей была обнаружена патогенная мутация в гене *DSC2*, предрасполагающем к аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка [32].

Среди брадиаритмий и нарушений проводимости сердца дисфункция синусоватриального узла, нарушения атриовентрикулярной и желудочковой проводимости могут клинически проявляться симптомами жизнеугрожающих аритмий: головокружением, преобморочным или обморочным состоянием [15]. При этом у пациентов с синдромом слабости синусового узла внезапная сердечная смерть нередко развивается на фоне существующей систолической дисфункции миокарда левого желудочка [1, 15]. Брадиаритмии и нарушения проводимости

характерны, в большей степени, для пациентов пожилого и старческого возраста, с сердечно-сосудистой коморбидностью. Полякова Е.Б. в своем обзоре на тему «Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла» выделяет ряд генетических причин, приводящих к возникновению брадикардий [18]. Так, выделены мутации генов, кодирующих ионные и межклеточные каналы (HCN4, TRPM4, SCN5A, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1G, генов коннексинов GJA5, GJA1, GJC1). Значимость мутаций генов TRPM4, SCN5A была продемонстрирована не только для развития болезней проводящей системы сердца, но и для синдрома Бругада, синдрома удлиненного интервала QT [34, 35]. Мутации в генах-регуляторах могут приводить к нарушениям функции клеток проводящей системы сердца (NOS3, ENOS, GNB2) [18]. Мутации генов, кодирующих структурные внутриклеточные белки (в частности – MYH6), могут вести к нарушению распространения потенциала действия и одновременно к структурному повре-

ждению саркомера, что может стать причиной развития ряда наследственных вариантов синдрома слабости синусового узла [18].

Таким образом, развитие генетической диагностики позволило установить наследственный характер ряда патологий ритма и проводимости сердца, в том числе – жизнеугрожающих. Важные шаги сделаны и в понимании клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития аритмий, что крайне важно для идентификации причин внезапной сердечной смерти у детей и лиц молодого, трудоспособного возраста. Одним из инновационных подходов к диагностике жизнеугрожающих аритмий является изучение мутаций генов с помощью применения технологии секвенирования нового поколения. В клинической практике своевременное выявление генетических маркеров фатальных аритмий будет способствовать эффективной и ранней сердечно-сосудистой профилактике внезапной сердечной смерти у молодых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ardashev A.V., Arutjunov G.P., Zheljakov E.G. et al. Mechanisms of cause and sudden cardiac death. Risk factors and stratification in clinical practice. Basic definitions and terms 2014; 4:1-10. Russian (Ардашев А.В., Арутюнов Г.П., Желяков Е.Г. и др. Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины. Клиническая практика 2014;4:1-10).
2. Wojcov S. A., Demkina A. E., Oshchepkova E. V., Dolgusheva YU. A. Achievements and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. 2019; 59(3):53–59. Russian (Бойцов С. А., Демкина А. Е., Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. Кардиология. 2019;59(3):53–59).
3. Bokerija L.A., Pronicheva I.V. Sudden cardiac death: mechanisms of occurrence and risk stratification 2018;3:142-156. Russian (Бокерия Л.А., Проничева И.В. Современный статус генетической обоснованности аритмий. Анналы аритмологии 2018;3:142-156)
4. Bokerija O. L. Ahobekov A. A Sudden cardiac death: mechanisms of occurrence and risk stratifica-

- tion 2012; 3:5-13. Russian (Бокерия О. Л., Ахобеев А.А. Внезапная сердечная смерть: механизмы возникновения и стратификация риска. *Анналы аритмологии* 2012;3:5-13)
5. Bokerija A.L., Goluhova E.Z., Popov S.V et al. Supraventricular tachycardia in adults. Clinical guidelines 2020. Russian journal of cardiology. 2021; 26(5):4484. Russian (Бокерия А.Л., Голухова Е.З., Попов С.В и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4484.)
6. Ermoshkin V.I. The "new theory of arrhythmias" clarifies the causes of arrhythmias and some "metabolic disorders". *Herald of health and education in the XII century* 2015;17(9):22-30. Russian (Ермошкин В.И. «Новая теория аритмий» проясняет причины аритмий и некоторых «нарушений обмена веществ». *Вестник здоровья и образования в XII веке* 2015;17(9):22-30).
7. Goluhova E. Z., Gromova O. I., Shomahov R. A. et al. Monogenic arrhythmic syndromes: from molecular genetic aspects to the patient's bed. *Acta Nature* 2016;8(29):70-83. Russian (Голухова Е. З., Громова О. И., Шомахов Р. А. и др. Моногенные аритмические синдромы: от молекулярно-генетических аспектов к постели больного. *Acta Nature* 2016;8(29): 70-83).
8. Gordeeva M.V., Mitrofanova L.B., Pahomov A.V. et al. Sudden cardiac death of young people 2012, 68; 34-44. Russian (Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В. и др. Внезапная сердечная смерть молодых людей. *Вестник аритмологии* 2012;68:34-44).
9. Gordeeva M.V., Veleslavova O.E., Baturova M.A. et al. Sudden Nonviolent Death of Young People (Retrospective Analysis) 2011;65:25-32. Russian (Гордеева М.В., Велеславова О.Е., Батурова М.А. и др. Внезапная ненасильственная смерть молодых людей (ретроспективный анализ). *Вестник аритмологии* 2011;65:25-32).
10. Healthcare in Russia. 2019: Stat. sb./Rosstat. M; 2019. Russian (Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб./Росстат. М; 2019).
11. Clinical genetics. Textbook edited by Academician of the Russian Academy of Medical Sciences Bochkareva. GEOTAR-Media; 2020. Russian (Клиническая генетика. Учебник под редакцией академика РАМН Н.П. Бочкарева. ГЭОТАР-Медиа; 2020).
12. Lebedev D.S., Mihajlov E.N., Neminushhij N.M et al. Ventricular rhythm disturbances. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2021;26(7):4600. Russian (Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600. [https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600.](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600))
13. Maksimov V.N., Ivanoshchuk D.E., Orlov P.S. et al. New generation sequencing in sudden cardiac death (pilot study). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2020; 25(10):3880. Russian (Максимов В.Н., Иванощук Д.Е., Орлов П.С. и др. Секвенирование нового поколения при внезапной сердечной смерти (пилотное исследование). *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(10):3880. [https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3880.](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3880))
14. Matyushin G.V., Nikulina S.YU., Chernova A.A. et al. Endothelial nitrogen synthase gene polymorphism as a predictor of Wolff-Parkinson-White syndrome 2017; 13(5):597-601. Russian (Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота как предиктор синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(5):597-601. [doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-597-601.](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-597-601))
15. National Guidelines for Risk Determination and Prevention of Sudden Cardiac Death (2nd Edition); 2018. (Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) – М.: ИД «Медпрактика-М»; 2018).
16. Oganov R.G., Maslennikova G.YA. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of diseases of the circulatory system 2012;11(1):5–10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012;11(1):5–10).
17. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Personalized medicine in the treatment of atrial fibrillation: myth or reality? 2019;15(1):90-94. Russian (Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Персонализированная медицина в лечении фибрилляции предсердий: миф или реальность? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(1):90-94. [doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-90-94.](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-90-94))

18. Poljakova E.B., Shkol'nikova M.A., Voinova V.Ju. Genetic mechanisms of sinus bradycardia and sick sinus syndrome. 2018;97(3); 75-83. Russian (Полякова Е.Б., Школьникова М.А., Воинова В.Ю. Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла. Клиническая генетика в педиатрии. 2018; 97(3): 75-83 [doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-75-83](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-3-75-83))
19. Revishvili A.Sh., Artjuhina E.A., Glezer M.G. et al. Bradyarrhythmias and conduction disorders. Clinical guidelines 2020. 2021;26(4):4448. Russian (Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(4):4448. [doi: 10.15829/1560-4071-2021-4448](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4448).)
20. Sapel'nikov O.V., Kulikov A.A., Favorova O.O et al. The role of genetic, epigenetic and transcription factors in atrial fibrillation 2019; 15(3):407-415. Russian (Сапельников О.В., Куликов А.А., Фаворова О.О и т.д. Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(3):407-415. [doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-407-415](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-407-415))
21. Sonicheva N.A., Zatejshchikov D.A. Cardiology: the time of genetics (based on the materials of the Congress "Genetics and the Heart", January 24-25, 2020, Moscow). Consilium Medicum. 2020;5(22):35-39. Russian (Сонищева Н.А., Затеищиков Д.А. Кардиология: время генетики (по материалам конгресса «Генетика и сердце», 24-25 января 2020 года, Москва). Consilium Medicum. 2020 (22);5:35-39. [doi: 10.26442/20751753.2020.5.200185](https://doi.org/10.26442/20751753.2020.5.200185)).
22. Shljahto E.V., Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N. et al. National guidelines for determining the risk and prevention of sudden cardiac death. Kardiologija: novosti, mneniya, obuchenije. 2019; 1 (7):64-89. Russian (Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019;1(7):64-89).
23. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S. et al HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm. 2011;8(8):1308-39. [doi: 10.1016/j.hrthm.2011.08.008](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.08.008)
24. AlMahameed ST., Ziv O. Ventricular Arrhythmias. Med Clin North Am. 2019; 103(5):881-895. [doi: 10.1016/j.mcna.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.03.001)
25. Azaouagh A., Churzidse S., Konorza T. et al Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. Clin Res Cardiol. 2011;100(5):383-94. [doi: 10.1007/s00392-011-0295-2](https://doi.org/10.1007/s00392-011-0295-2)
26. Basit H., Brito D., Sharma S.. Hypertrophic Cardiomyopathy. StatPearls Publishing; 2021.
27. Beauséjour Ladouceur V., Abrams DJ. Whole-Exome Molecular Autopsy After Exertional Sudden Cardiac Death: Not a Panacea but a Step in the Right Direction. Circ Cardiovasc Genet. 2016; 9(3):210-2. [doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001484](https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001484).
28. Cerrone M., Priori S.G. Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. Eur Heart J. 2011; 32(17):2109-18. [doi: 10.1093/eurheartj/eha411](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eha411)
29. Fadel S., Walker AE. The Postmortem Interpretation of Cardiac Genetic Variants of Unknown Significance in Sudden Death in the Young: A Case Report and Review of the Literature. Acad Forensic Pathol. 2020;10(3-4):166-175. [doi: 10.1177/1925362120984868](https://doi.org/10.1177/1925362120984868).
30. Fernández-Falgueras A., Sarquella-Brugada G., Brugada J. et al Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. Biology (Basel). 2017;29(6(1)):7. [doi: 10.3390/biology6010007](https://doi.org/10.3390/biology6010007).
31. Genotek («Генотек»). Панель аритмий сердца. https://www.genotek.ru/diagnostic/panels/cardiac_arrhythmias/. Дата последнего обновления: October 31 2021. Дата последнего доступа: October 31 2021.
32. Gierman HJ., Fortney K., Roach JC., et al. Whole-genome sequencing of the world's oldest 38 people. PLoS One. 2014; 9(11):112430. [doi:10.1371/journal.pone.0112430](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112430).
33. Hayashi K., Konno T., Fujino N. et al. Impact of Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome on Clinical Detection of Diseased Patients: Results From a Study of Patients Carrying Gene Mutations. JACC Clin Electrophysiol. 2016; 2(3):279-287. [doi: 10.1016/j.jacep.2016.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.01.003).
34. Hof T., Liu H., Sallé L. et al TRPM4 non-selective cation channel variants in long QT syndrome. BMC Med Genet. 2017;18(1):31. [doi: 10.1186/s12881-017-0397-4](https://doi.org/10.1186/s12881-017-0397-4).