

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar626595>

Синдром Бругада: вариабельность клинических и генетических характеристик

С.М. Комиссарова¹, Н.Н. Чакова², Н.М. Ринейская¹, С.С. Ниязова²,
Т.В. Долматович², В.Ч. Барсукевич¹, Л.И. Плащинская¹

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — оценить клиническую характеристику у пациентов с различными генетическими вариантами синдрома Бругада.

Материалы и методы. Обследовано 24 пациента (17 мужского и 7 женского пола) в возрасте от 18 до 55 лет (медиана возраста 32,5 [20; 42] года) с паттерном синдрома Бругада на электрокардиограмме, наблюдаемых в течение 3 лет. У 9 (37,5 %) пациентов зарегистрирован спонтанный паттерн электрокардиограммы 1 типа, у 14 (58,3 %) — паттерн электрокардиограммы 2 типа, у 1 — паттерн электрокардиограммы 3 типа. Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию электрокардиограммы в 12 отведениях, суточное мониторирование электрокардиограммы, проведение провоцирующего теста с блокатором натриевых каналов новокаиномидом, выполнение эндокардиального электрофизиологического исследования по показаниям, сбор генеалогического анамнеза с оценкой электрокардиограмм всех членов семьи с выявлением случаев внезапной сердечной смерти в семье или наличия семейной формы заболевания, эхокардиограммы и магнитно-резонансной томографии сердца для исключения структурных изменений миокарда. Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием каналопатий и других наследственных нарушений ритма, проводили методом высокопроизводительного секвенирования.

Результаты. У 15 (62,5 %) из 24 включенных в исследование пробандов выявлены варианты нуклеотидной последовательности III–V классов патогенности согласно критериям Американского общества медицинской генетики (2015) в генах, кодирующих натриевые (*SCN5A*, *SCN10A*) и калиевые (*KCNE3*, *KCNJ2*, *KCNJ8*, *KCNA5*) каналы, а также в генах *HCN4* и *SNTA1*, ассоциированных с этими каналами. Кроме того, выявлено 3 варианта в гене *ANK2*, ассоциированном с анкиринопатиями, и 3 варианта в генах *DSP* и *DES*, ассоциированных с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка. Четыре генетических варианта в гене *SCN5A* были IV и V классов патогенности, остальные являлись вариантами с неопределенной значимостью (VUS, III класс). Шесть (40,0 %) из 15 генотип-положительных пациентов имели несколько генетических вариантов. Наиболее тяжелая форма заболевания, манифестирующая развитием фибрилляции желудочков с успешным проведением реанимационных мероприятий и последующей имплантацией кардиовертера-дефибриллятора, наблюдались у пациентов с мутациями в генах *SCN5A*, *SCN10A*. Рецидивирующие синкопальные состояния, полиморфная желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, индуцированная программируемой стимуляцией желудочков при эндокардиальном электрофизиологическом исследовании, с последующей имплантацией кардиовертера-дефибриллятора наблюдались у пациентов с вариантами *KCNJ8* и *HCN4*, *DES* и *MYH11*. У 2 пациентов с клиническими проявлениями мутаций не выявлено. 13 (54,2 %) пациентов были бессимптомными, при этом у 3 из них обнаружены патогенные и вероятно патогенные мутации в гене *SCN5A*, а также вариант VUS в этом же гене.

Заключение. Изучены клинические проявления у пациентов с различными генетическими вариантами синдрома Бругада. Влияние генотипа на фенотип синдрома Бругада не однозначно. Наиболее тяжелая форма заболевания с развитием фибрилляции желудочков и успешным проведением реанимационных мероприятий с последующей имплантацией кардиовертера-дефибриллятора наблюдалась преимущественно у пациентов с вариантами в нескольких генах (*SCN5A* и *JUP*, *KCNJ8* и *HCN4*, *DES* и *MYH11*). Полученные данные подтверждают идею о том, что синдром Бругада наряду с моногенным может иметь и полигенный характер заболевания, при котором клинический фенотип обусловлен вариантами в нескольких генах, ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: паттерн синдрома Бругада; генотипическое и фенотипическое разнообразие; провокационные пробы.

Как цитировать

Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Ринейская Н.М., Ниязова С.С., Долматович Т.В., Барсукевич В.Ч., Плащинская Л.И. Синдром Бругада: вариабельность клинических и генетических характеристик // Cardiac Arrhythmias. 2023. Т. 3, № 4. С. 5–19. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar626595>

Рукопись получена: 06.11.2023

Рукопись одобрена: 26.12.2023

Опубликована: 10.02.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar626595>

Brugada syndrome: variability of clinical and genetic characteristics

Svetlana M. Komissarova¹, Natalya N. Chakova², Nadiia M. Rineiska¹, Svetlana S. Niyazova², Tatyana V. Dolmatovich², Veronika Ch. Barsukevich¹, Larisa I. Plashchinskaya¹

¹ State Institution Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus;

² Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

ABSTRACT

AIM: To evaluate the clinical characteristics of patients with diverse genetic variants of Brugada syndrome.

MATERIALS AND METHODS: 24 patients (17 male and 7 female) aged 18 to 55 years (median age 32.5 [20; 42] years) with a pattern of Brugada syndrome on electrocardiogram were observed for 3 years. From their ECGs, a type 1 pattern was found in 9 (37.5%) of these patients, type 2 pattern in 14 (58.3%) and type 3 pattern only in 1 patient. The clinical and instrumental study included 12-lead electrocardiogram, 24-hour Holter electrocardiogram monitoring, provocative drug test with intravenous administration of sodium channel blockers (novocainamide), electrophysiologic study according to indications, genealogical history collection and family history of sudden cardiac death, transthoracic echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging to detect structural myocardial changes. High-throughput sequencing was utilized to search for mutations in genes linked to the onset of channelopathies and other inherited rhythm disorders.

RESULTS: In 15 (62.5%) of the 24 probands included in the study, variants of the nucleotide sequence of pathogenicity classes III–V according to The American College of Medical Genetics and Genomics criteria (2015) were found in genes encoding sodium (*SCN5A*, *SCN10A*) and potassium (*KCNE3*, *KCNJ2*, *KCNJ8*, *KCNA5*) channels, as well as in *HCN4* and *SNTA1* genes linked with these channels. Moreover, 3 variants were identified in *ANK2* gene associated with ankyrinopathies, and 3 variants in *DSP* and *DES* genes connected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Four genetic variants in *SCN5A* gene were of pathogenicity classes IV and V, the rest were variants of uncertain clinical significance (class III). Six (40.0%) of the 15 genotype-positive patients had several genetic variants. The most severe form of the disease, manifested by the development of ventricular fibrillation with successful resuscitation and subsequent cardioverter-defibrillator implantation, was observed in patients with mutations in *SCN5A*, *SCN10A* genes. Recurrent syncope, polymorphic ventricular tachycardia induced by programmed ventricular stimulation during electrophysiologic study, followed by cardioverter-defibrillator implantation were observed in patients with variants *KCNJ8* and *HCN4*, *DES* and *MYH11*. In 2 patients with clinical manifestations, no mutations were identified. 13 (54.2%) patients were asymptomatic, while 3 of them had pathogenic and likely pathogenic mutations in *SCN5A* gene, as well as variants of uncertain clinical significance.

CONCLUSION: Thus, this study examined various genetic variants in patients with Brugada syndrome based on their clinical manifestation. The impact of the genotype on the Brugada syndrome phenotype is not unambiguous. The most severe form of the disease with the development of ventricular fibrillation and successful resuscitation with subsequent cardioverter-defibrillator implantation was observed mainly in patients with variants in several genes (*SCN5A* and *JUP*, *KCNJ8* and *HCN4*, *DES* and *MYH11*). This substantiate the idea that Brugada syndrome, along with monogenic, may also have a polygenic nature of the disease, in which the clinical phenotype is determined by variants in respective genes linked to the onset of cardiovascular disorders.

Keywords: Brugada pattern; genotypic and phenotypic diversity; provocative drug tests.

To cite this article

Komissarova SM, Chakova NN, Rineiska NM, Niyazova SS, Dolmatovich TV, Barsukevich VCh, Plashchinskaya LI. Brugada syndrome: variability of clinical and genetic characteristics. *Cardiac Arrhythmias*. 2023;3(4):5–19. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar626595>

Received: 06.11.2023

Accepted: 26.12.2023

Published: 10.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Бругада (BrS) — наследственная сердечная каналопатия, впервые диагностированная в 1992 году, до сих пор считается сложным заболеванием с точки зрения диагностики, прогнозирования риска аритмий, патофизиологии и лечения. Электрофизиологически характеризуется типичной картиной выявляемого на электрокардиограмме (ЭКГ) паттерна Бругада типа 1, демонстрирующего подъем сегмента *ST* на 2 мм, за которым следует отрицательный зубец *T* по меньшей мере в 1 или 2 правых прекардиальных отведениях, и высокой частотой угрожающих жизни аритмических событий при отсутствии явной структурной патологии сердца [1]. BrS может быть причиной 4–12 % всех случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) и до 20 % ВСС вследствие полиморфных желудочковых тахикардий (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ) [2]. Распространенность BrS колеблется от 1 : 5000 до 1 : 2000 с наибольшей частотой у лиц с азиатским происхождением [3].

Первое появление симптомов часто происходит в молодом возрасте, и ВСС или ВСС с успешной реанимацией может быть первым клиническим проявлением BrS. Хотя BrS, по-видимому, в равной степени встречается у мужчин и женщин, большинство пациентов с клинически выраженным BrS — мужчины [4]. У пациентов чаще появляются симптомы при лихорадке или состояниях, которые приводят к повышению тонуса блуждающего нерва, включая сон. Диагноз устанавливается при выявлении ЭКГ-паттерна Бругада типа 1, который может наблюдаться либо спонтанно, либо с помощью провокационного лекарственного теста с блокатором натриевых каналов, таким как аймалин, флекаинид, пилсикаинид или прокаинамид [5]. Эти антиаритмические препараты, ингибируя быстрый натриевый ток (INa), увеличивают дисбаланс между внутренним и внешним токами на ранних фазах потенциала действия (ПД), выявляя таким образом фенотипическую экспрессию BrS. Однако у большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно. Поскольку известно, что индуцируемость ЖТ/ФЖ во время эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭЭФИ) связана с риском желудочковых аритмий в будущем, пациентам с BrS проводится ЭЭФИ и, если индуцируется ЖТ/ФЖ, имплантируется кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) [6].

Клиническую вариабельность BrS в первую очередь можно объяснить генетической гетерогенностью. Наиболее частая причина BrS — изменения в гене *SCN5A*, отвечающем за синтез альфа-субъединицы натриевого канала миокарда Nav1.5. На его долю приходится 15–30 % подтвержденных случаев BrS. С этим синдромом связаны и гены, кодирующие субъединицы других натриевых каналов, а также калиевых и кальциевых каналов, включая *SCN10A*, *SCN1B-3B*, *GPD1L*, *RANGRF*, *SLMAP*, *ABCC9*, *KCNH2*, *KCNE3*, *KCNJ8*, *KCNE5*, *KCND3*, *HCN4*, *CACNA1C*, *CACNB2B*, *CACNA2D1*, *TRPM4* и *PKP2*.

Многие из идентифицированных вариантов в этих генах обнаружены в отдельных семьях и ответственны за менее чем 5 % случаев BrS.

В настоящее время показано, что определенный вклад в фенотипическую реализацию основных мутаций вносят и полиморфные варианты других генов, а также негенетические факторы, такие как лихорадка, прием некоторых лекарственных средств и многое другое. Именно поэтому один и тот же генетический вариант может приводить к разным фенотипам даже среди членов одной семьи [7]. Некоторые исследователи считают, что BrS представляет собой группу заболеваний, объединенных общими изменениями на ЭКГ, которые характеризуются совершенно разными клиническими картинами и моделями наследования [8]. Это связано с тем, что фенотип BrS может быть обусловлен вариантами генов, ассоциированных с другими заболеваниями. При этом наблюдается так называемый синдром перекрытия BrS и других заболеваний сердца, таких как аритмогенная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, синдром удлиненного интервала *QT* (Long QT syndrome — LQTS). Было описано, что десмосомные белки, включая плакофиллин-2, кодируемый *PKP2*, и десмоглеин-2, кодируемый *DGC2*, причастны не только к аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ), но и к BrS, поскольку взаимодействуют с натриевым каналом Nav1.5 [9]. Однако роль десмосомных белков в структуре BrS до сих пор дискутируется.

Перечисленные проблемы подчеркивают необходимость лучшего понимания молекулярно-генетических причин BrS и более точной генотип-фенотип корреляции.

Цель исследования — оценить клиническую характеристику у пациентов с различными генетическими вариантами BrS.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 24 пациента (17 мужского и 7 женского пола) в возрасте от 18 до 55 лет (медиана возраста 32,5 [20; 42] года) с паттерном синдрома Бругада на ЭКГ. Медиана периода наблюдения составила 3 года.

Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях (ЭКГ-12), суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), проведение провоцирующего лекарственного теста с блокатором натриевых каналов новокаиномидом, а также ЭЭФИ по показаниям, сбор генеалогического анамнеза с оценкой ЭКГ всех членов семьи с выявлением случаев ВСС в семье или наличия семейной формы заболевания.

По данным ЭКГ-12 оценивались следующие параметры: частота сердечного ритма (ЧСС), скорректированный интервал *QT* (*QTc*), морфология и альтернатива зубца *T* (отрицательный, положительный или двухфазный), элевация точки *J*, конфигурация (куполообразная или седловидная) и конечная часть (плавно нисходящая или элевация) сегмента *ST* в правых грудных отведениях, наличие блокады

правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и периодическое удлинение интервала *PR*.

В условиях кардиотерапевтической реанимации РНПЦ «Кардиология», под постоянным контролем ЭКГ и артериального давления (АД) пациентам проводили диагностическую пробу с новокаиномидом (10 мг/кг в течение 10 мин). BrS диагностировали в случае, если у пациента в правых прекардиальных отведениях (V1 и/или V2) регистрировались изменения ЭКГ, характеризующиеся элевацией сегмента *ST* от точки *J* более 2 мм «сводчатой» конфигурации в сочетании с негативно направленной *T* волной с небольшим изоэлектрическим разделением. Для пациентов с паттерном Бругада 1-го типа провоцирующие пробы не проводились, так как они не имеют дополнительного диагностического значения.

Для исключения структурных нарушений миокарда проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате IE-33 фирмы PHILIPS (США) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) на томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) согласно действующим рекомендациям.

ЭКГ выполняли на аппаратно-программном комплексе «Интекард-3» (Республика Беларусь) с использованием компьютерной обработки. СМ ЭКГ проводили на регистраторе «Oxford Medilog AR12» (Великобритания). ЭЭФИ выполнено на системах Siemens (Германия) и Bard (США).

При СМ ЭКГ оценивали среднюю ЧСС за сутки, фрагментацию QRS, паттерн ранней реполяризации, заметную S-волну в отведении *I*, различные желудочковые тахикардии (неустойчивые и устойчивые ЖТ, ФЖ), паттерн ЭКГ Бругада (интермиттирующий или перманентный), а также изменения сегмента *ST* и зубца *T*. Желудочковый генез аритмии был подтвержден данными СМ ЭКГ, регистрацией ЭКГ во время приступа, в ряде случаев — при проведении ЭЭФИ. 11 пациентам было проведено ЭЭФИ на предмет аритмического риска путем исследования местоположения и степени аритмогенного субстрата, ответственного за аритмию. Данный метод соответствовал международно признанному протоколу, использующему стимуляцию 2 областей — в области верхушки правого желудочка и выходного тракта правого желудочка, с длиной цикла 600, 430 и 330 мс, с нанесением 1, 2 или 3 экстрастимулов, с прогрессивным уменьшением интервала сцепления до минимальных значений (200 мс) [10]. Программируемая электростимуляция проводилась в соответствии со стандартным протоколом. Если была вызвана устойчивая ЖТ или ФЖ длительностью более 30 с или требовалась кардиоверсия, пациентов классифицировали как имеющих индуцируемую аритмию.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием каналопатий и других наследственных нарушений сердечного ритма, проводили методом высокопроизводительного секвенирования на генетическом анализаторе «MiSeq» (Illumina, США). Пробоподготовку образцов осуществляли с использованием

набора «TruSight Cardio Sequencing Kit» (Illumina, США). Аннотирование результатов секвенирования проводилось с помощью программного обеспечения ANNOVAR [11]. Интерпретация патогенности новых и ранее описанных генетических вариантов осуществлялась согласно рекомендациям Американского общества медицинской генетики (2015) [12]. Диагностически значимыми считали патогенные (V класс) и вероятно патогенные (IV класс) генетические варианты. В анализ включены также варианты с неопределенной клинической значимостью (VUS, III класс), патогенные по предикторам *in silico*, частота встречаемости которых в популяционных базах (gnomAD) не превышала 0,01 %.

Исследование одобрено этическим комитетом Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси (протокол № 2 заседания Комитета по биоэтике от 08.06.2021). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были обследованы 24 пробанда из неродственных семей, у которых на ЭКГ зарегистрирован паттерн Бругада (табл. 1). Большинство пациентов составили мужчины ($n = 17$ (70,8 %)), медиана возраста 32,5 [20; 42] года. У 9 (37,5 %) пациентов зарегистрирован спонтанный паттерн ЭКГ 1 типа, у 14 (58,3 %) — паттерн ЭКГ 2 типа, у 1 — паттерн ЭКГ 3 типа. У 4 (16,7 %) пациентов в семейном анамнезе ВСС среди близких родственников. Пациенты с клиническими проявлениями синдрома Бругада (синкопальные состояния, спонтанная или индуцированная полиморфная ЖТ/ФЖ, с реанимацией после ВСС) составили 7 (29,2 %) человек: у 4 пробандов (16,7 %) заболевание манифестировало развитием ФЖ с успешным проведением реанимационных мероприятий и последующей имплантацией ИКД; у 3 пробандов (12,5 %) наблюдались рецидивирующие синкопальные состояния, полиморфная ЖТ/ФЖ, индуцированная программируемой стимуляцией желудочков при ЭЭФИ, с последующей имплантацией ИКД. У 1 пациента при ЭЭФИ был выявлен синдром слабости синусового узла и имплантирован ЭКС, у 2 пациентов — дисфункция синусового узла, 1 имплантирован событийный монитор. У 2 пациентов зарегистрирована суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия. У 1 пациента наблюдались желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) и эпизоды атриовентрикулярной (АВ) блокады 2 степени тип I. Пациенту с 1-кратным синкопе и паттерном типа 3 BrS на ЭКГ имплантирован событийный монитор. Остальные 13 (54,2 %) пациентов не имели симптомов.

С целью определения рисков развития аритмических событий 11 (45,8 %) пациентам проводили ЭЭФИ с программируемой стимуляцией желудочков. У 3 (12,5 %) пациентов индуцирована ЖТ и имплантирован ИКД. У 8 (33,3 %) пациентов желудочковые тахикардии не индуцированы. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-генетическая характеристика пациентов с синдромом Бругада
Table 1. Clinical and genetic characteristics of patients with Brugada syndrome

| Код пациента | Возраст | Пол | ВСС в анамнезе | Синкопе | Паттерн Бругада | ЭЗФИ | Проба с новокаином | Мутация в гене | Класс патогенности | События/Исходы |
|--------------|---------|-----|----------------|---------|-----------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------------------|
| 611 | 26 | Ж | + | + | 1 тип | Не проводилось | Не проводилась | SCN5A | P | Отказ от ИКД |
| 799 | 41 | М | + | + | 1 тип | Не проводилось | Не проводилась | SCN5A JUP | P VUS | ФЖ, ИКД |
| 717 | 20 | М | - | - | 1 тип | Не проводилось | Не проводилась | SCN5A | LP | Преходящая СА блокада 2 ст. тип 1 |
| 716 | 18 | М | - | - | 2 тип | Не проводилось | + | SCN5A TRP1 | LP VUS | - |
| 668 | 31 | М | - | - | 1 тип | Не проводилось | Не проводилась | SCN5A | VUS | - |
| 732 | 55 | Ж | - | + | 1 тип | Не проводилось | Не проводилась | SCN5A | VUS | ФЖ, ИКД |
| 641 | 38 | М | - | - | 2 тип | ЖТ не индуцирована | + | SCN10A | VUS | ЖЭС, АВ блокада 2 ст. тип 1 |
| 638 | 37 | Ж | + | + | 2 тип | Индуцирована полиморфная ЖТ | + | SNTA1 | VUS | ИКД, ПЖТ, СВТ |
| 606 | 44 | М | - | - | 2 тип | ЖТ не индуцирована | + | KCNJ8 HCN4 | VUS | СВТ |
| 580с | 36 | М | + | + | 2 тип | ЖТ индуцирована | + | KCNJ2 DES MYH11 | VUS VUS VUS | ПЖТ/ИКД |
| 598 | 29 | М | - | - | 1 тип | ЖТ не индуцирована | Не проводилась | DSP | VUS | - |
| 788 | 26 | М | - | - | 2 тип | Не проводилось | Не проводилась | MYOZ2 DSP RBM20 | VUS VUS VUS | - |
| 796 | 25 | М | - | - | 2 тип | ЖТ не индуцирована | + | ANK2 | VUS | СССУ, ЭКС |
| 756с | 19 | М | - | + | 3 тип | Не проводилось | + | ANK2 | VUS | Событийный монитор |
| 12м | 19 | М | - | - | 2 тип | Не проводилось | + | ANK2 | VUS | - |
| 626 | 46 | Ж | - | + | 1 тип | Не проводилось | Не проводилась | Не выявлена | - | ФЖ, ИКД |
| 789 | 34 | Ж | - | + | 2 тип | ПЖТ индуцирована | + | Не выявлена | - | ПЖТ/ФЖ, ИКД |
| 667 | 47 | Ж | - | - | 1 тип | Не проводилось | Не проводилась | Не выявлена | - | - |
| 605 | 55 | М | - | - | 1 тип | ЖТ не индуцирована | Не проводилась | Не выявлена | - | - |
| 806 | 20 | М | - | - | 2 тип | ЖТ не индуцирована | + | Не выявлена | - | - |
| 792 | 18 | М | - | - | 2 тип | ЖТ не индуцирована | + | Не выявлена | - | ДСУ, событийный монитор |
| 730 | 40 | М | - | - | 2 тип | ЖТ не индуцирована | + | Не выявлена | - | - |
| 779 | 48 | Ж | - | - | 2 тип | Не проводилось | + | Не выявлена | - | - |
| 2м | 20 | М | - | - | 2 тип | Не проводилось | + | Не выявлена | - | - |

Примечание: ВСС — внезапная сердечная смерть; ДСУ — дисфункция синусового узла; ЖТ — желудочковая тахикардия; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ПЖТ — полиморфная желудочковая тахикардия; СВТ — суправентрикулярная тахикардия; СА — синоатриальная; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; СССУ — синдром слабости синусового узла; ФЖ — фибрилляция желудочков; ЭКС — электрокардиостимулятор; ЭЗФИ — эндкардиальное электрофизиологическое исследование; # — у 4 родственников; * — у 2 родственников.

Note: SCD — sudden cardiac death; SND — sinus node dysfunction; VT — ventricular tachycardia; ICD — implantable cardioverter defibrillator; PVT — polymorphic ventricular tachycardia; SVT — supraventricular tachycardia; SA — sinoatrial; PVCs — premature ventricular contractions; SSS — sick sinus syndrome; VF — ventricular fibrillation; PM — pacemaker; EEPS — endocardial electrophysiological study; # — in 4 relatives; * — in 2 relatives.

При генотипировании у 15 (62,5 %) из 24 включенных в исследование пробандов выявлены варианты нуклеотидной последовательности III–V классов патогенности согласно критериям Американского общества медицинской генетики (2015) в генах, кодирующих натриевые (*SCN5A*, *SCN10A*) и калиевые (*KCNE3*, *KCNJ2*, *KCNJ8*, *KCNA5*) каналы, а также в генах *HCN4* и *SNTA1*, ассоциированных с этими каналами (табл. 1). Кроме того, выявлено 3 варианта в гене *ANK2*, ассоциированном с анкиринопатиями, и варианты в генах *DSP* и *DES*, мутации в которых приводят к развитию АКПЖ. Следует отметить, что только 4 варианта относились к IV и V классам патогенности, из них 2 варианта были новыми, остальные — вариантами с неопределенной значимостью (VUS, III класс). Все патогенные и вероятно патогенные варианты находились в гене *SCN5A*. Шесть (40,0 %) из 15 генотип-положительных пациентов имели несколько генетических вариантов, при этом чаще всего они затрагивали гены, ассоциированные с кардиомиопатиями различного генеза.

У 7 пациентов обнаружены варианты в генах, кодирующих натриевые каналы и ассоциированные с ними белки (табл. 2). Пять пациентов были носителями вариантов в гене *SCN5A*.

Наиболее тяжелые клинические проявления заболевания наблюдались у пробанда № 799 (41 год), у которого заболевание манифестировало развитием ФЖ с проведением реанимационных мероприятий и последующей имплантацией ИКД. В семейном анамнезе ВСС у ближайшего родственника (отец в возрасте 28 лет). Синкопальные состояния пробанд испытывал в течение дня без связи с физической нагрузкой, ночью произошла остановка сердца. На ЭКГ зафиксирован спонтанный паттерн Бругада типа 1. При дальнейшем наблюдении на ЭКГ паттерна Бругада не наблюдали, регистрировали синусовый ритм с ЧСС 68 уд/мин. продолжительность интервала PQ 110 мс, интервала QTc 380 мс, QRS 120 мс. При генотипировании выявлен патогенный вариант p.Glu48Lys в гене

SCN5A и дополнительная замена в гене *JUP*, ассоциированном с АКПЖ. При МРТ сердца структурных изменений миокарда не выявлено и данных за АКПЖ нет.

У пациентки № 611 (26 лет) с семейным анамнезом ВСС у родственника (старшего брата в возрасте 30 лет) и спонтанным паттерном Бругада 1 типа на ЭКГ клинических проявлений BrS не было отмечено, от проведения ЭЭФИ и имплантации ИКД она отказалась. При генотипировании выявлена патогенная мутация c.3840 + 1G > A, затрагивающая сайт сплайсинга, в гене *SCN5A*.

У 3 пациентов (№ 668, 716, 717) также наблюдалось бессимптомное течение заболевания. На ЭКГ у пробанда № 717 (20 лет) зарегистрировали паттерн Бругада типа 1. При генотипировании выявлена новая вероятно патогенная дупликация 1 нуклеотида c.2572dupA, приводящая к сдвигу рамки считывания и возникновению преждевременного стоп-кодона (p.Met858Asnfs*73) в гене *SCN5A*. От проведения ЭЭФИ пациент отказался. У пациента № 716 (18 лет) на ЭКГ зафиксирован паттерн Бругада типа 2 и получен положительный результат при проведении пробы с новокаиномидом. У этого пациента обнаружен новый, патогенный по предикторам *in silico*, вариант C. 4055G > A (p.Gly1352Asp) в 23 экзоне гена *SCN5A*. У пациента № 668 (31 год) на ЭКГ зарегистрирован паттерн Бругада 1 типа. При генотипировании выявлена замена с неустановленной клинической значимостью p.Ser1787Asn в гене *SCN5A*.

У пробанда № 732 (женщина, 55 лет), без известных факторов риска развития ишемической болезни сердца, без семейного анамнеза ВСС, поступившей в реанимационное отделение с остановкой сердца с документированной ФЖ и последующей имплантацией ИКД, на сериях ЭКГ обнаружен паттерн Бругада типа 1. При генотипировании выявлена замена p.Asp1739Val в гене *SCN10A*, кодирующем нейрональный натриевый канал (Nav1.8) и связанным с BrS, что было доказано в ходе недавних полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) [13]. В одном из исследований продемонстрировано сходство в фенотипах

Таблица 2. Генетическая характеристика пациентов с вариантами в генах, кодирующих натриевые каналы и ассоциированные с ними белки

Table 2. Genetic characteristics of patients with variants in genes encoding sodium channels and associated proteins

| Код пациента | Ген | Нуклеотидная замена / Rs | Аминокислотная замена | Класс варианта | MAF (GnomAD) |
|--------------|---------------|---------------------------------|-----------------------|----------------|--------------|
| 799 | <i>SCN5A</i> | c.142G > A, rs199473048 | p.Glu48Lys | P | 0,000039 |
| | <i>JUP</i> | c.427G > A, rs375788626 | p.Ala143Thr | VUS | 0,000098 |
| 611 | <i>SCN5A</i> | c.3840 + 1G > A rs1366120635 | — | P | 0,0000048 |
| 716 | <i>SCN5A</i> | c.4055G > A | p.Gly1352Asp | LP* | — |
| | <i>TPM1</i> | c.76G > C | p.Glu26Gln | VUS | — |
| 717 | <i>SCN5A</i> | c.2572dupA | p.Met858Asnfs*73 | LP* | — |
| 668 | <i>SCN5A</i> | c.5360G > A, rs199473316 | p.Ser1787Asn | VUS | 0,000495 |
| 732 | <i>SCN10A</i> | c.5216 A > T, rs760863009 | p.Asp1739Val | VUS | 0,000014 |
| 641 | <i>SNTA1</i> | c.787G > T, rs150576530 | p.Ala263Ser | VUS | 0,00026 |

Примечание: * — новый вариант; P — патогенный вариант; LP — вероятно патогенный вариант; VUS — вариант с неопределенной значимостью; MAF — частота минорного аллеля.

Note: * — new variant; P — pathogenic variant; LP — likely pathogenic variant; VUS — variant with uncertain significance; MAF — minor allele frequency.

между пациентами с вариантом в гене *SCN10A* с вариантами в гене *SCN5A*, включая семейный анамнез, наличие синкопе, спонтанный паттерн на ЭКГ [14]. В нашей когорте пациентов замена в гене *SCN10A* также была ассоциирована с манифестацией заболевания развитием ФЖ, остановкой сердца с последующей имплантацией ИКД. В исследовании D. Hu et al. [15] выявлены мутации в гене *SCN10A* у 25 из 150 пробандов (17 %) с BrS, что указывает на важную роль этого гена при данном заболевании. Его значимость подтверждается исследованиями о влиянии гена *SCN10A* как на сердечную проводимость [16], так и на вегетативную нервную систему [17].

У пробанда № 641 (мужчина 38 лет) при выполнении рутинной ЭКГ зарегистрирован паттерн Бругада типа 2 (рис. 1).

Проведена новокаиновая проба с положительным результатом. При ЭЭФИ желудочковые нарушения ритма не были индуцированы. На холтеровском мониторинге ЭКГ зарегистрированы частые ЖЭС и эпизоды АВ-блокады

2 степени, тип 1. Назначено медикаментозное лечение. При генотипировании выявлена замена p.Ala263Ser в гене *SNTA1*, кодирующем синтрофин, представляющий собой каркасный белок цитоплазматической периферической мембраны, который является компонентом дистрофин-ассоциированного белкового комплекса. Этот ген является членом семейства генов синтрофина и кодирует наиболее распространенную изоформу синтрофина, обнаруженную в тканях сердца. N-концевой домен PDZ этого белка-синтрофина взаимодействует с C-концом порообразующей альфа-субъединицы (*SCN5A*) сердечного натриевого канала Nav1.5. Этот ген ассоциирован с LQTS и синдромом внезапной детской смерти (СВДС). Этот белок также связывается с дистрофином и родственными дистрофину белками в нервно-мышечных соединениях и изменяет внутриклеточные уровни ионов кальция в мышечной ткани [18].

У 2 пациентов с BrS выявлены варианты в генах, кодирующих калиевые каналы (табл. 3), и проанализированы их клинические проявления.

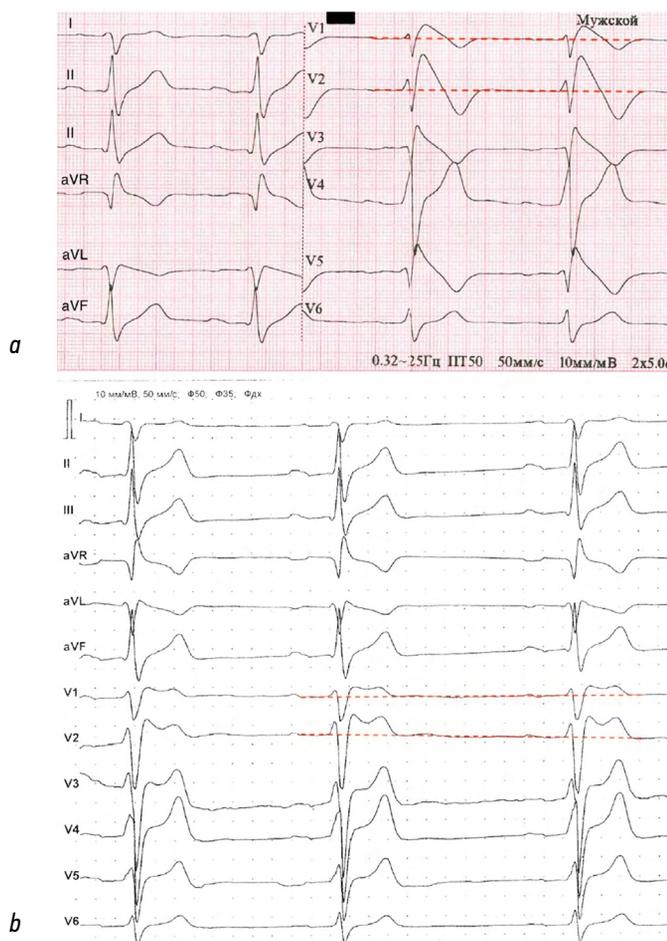


Рис. 1. Электрокардиограмма в 12 отведениях пациентов № 598 и 641 с разными паттернами Бругада: *a* — паттерн Бругада тип 1 (coved), показывающий «сводчатый» подъем сегмента ST более 2 мм в более чем одном правом прекардиальном отведении, за которым следует отрицательный зубец T; *b* — паттерн Бругада типа 2 (saddle-back), показывающий «седловидный» подъем сегмента ST более 2 мм в более чем одном правом прекардиальном отведении, за которым следует положительный зубец T

Fig. 1. 12-lead electrocardiogram of patients (No. 598 and 641) with distinct Brugada patterns: *a* — Brugada pattern type 1 (coved), showing a “vaulted” elevation of the ST segment of more than 2 mm in more than one right precordial lead, followed by a negative T-wave; *b* — Brugada pattern type 2 (saddle-back), showing a “saddle-shaped” elevation of the ST segment of more than 2 mm in more than one right precordial lead, followed by a positive T-wave

Таблица 3. Генетическая характеристика пациентов с вариантами в калиевых каналах
Table 3. Genetic characteristics of patients with variants in potassium channels

| Код Пациента | Ген | Нуклеотидная замена / Rs | Аминокислотная замена | Класс мутации | MAF (GnomAD) |
|--------------|--------------|----------------------------|-----------------------|---------------|--------------|
| 638 | <i>KCNJ8</i> | c.980T > C rs1940609307 | p.Ile327Thr | VUS | 0,0000034 |
| | <i>HCN4</i> | c.415C > T | p.Pro139Ser | VUS* | — |
| 606 | <i>KCNJ2</i> | c.845T > G rs758092571 | p.Leu282Trp | VUS | 0,00001735 |

Примечание: * — новый вариант; VUS — вариант с неопределенной значимостью; MAF — частота минорного аллеля.

Note: * — new variant; VUS — variant with uncertain significance; MAF — minor allele frequency.

У пациентки № 638 (34 года) с наличием в семейном анамнезе случаев ВСС по мужской линии у ближайших родственников: троюродный брат в возрасте 24 лет, 3 дяди по отцовской линии (в возрасте 36, 47 и 52 лет), — зарегистрирован паттерн Бругада типа 2 на ЭКГ (рис. 2).



Рис. 2. Электрокардиограмма в 12 отведениях пациентки № 638 в покое, 10 мм/мВ, 50 мм/с

Fig. 2. 12-lead electrocardiogram of patient 638 at rest, 10 mm/mV, 50 mm/s



Рис. 3. Электрокардиограмма в 12 отведениях пациентки № 638 на 10-й минуте проведения новокаинамидовой пробы, 10 мм/мВ, 50 мм/с

Fig. 3. 12-lead electrocardiogram of patient 638, 10 min of the novocainamide testing, 10 mm/mV, 50 mm/s

Пробанд испытывала учащенное сердцебиение, сопровождающееся ощущением нехватки воздуха, головокружением с 16 лет. За несколько месяцев до госпитализации у пациентки наблюдались 3 эпизода синкопе. При анализе серии ЭКГ зарегистрированы следующие изменения: нарушение внутрижелудочкового проведения (уширение комплекса QRS до 130 мс), слабое нарастание зубца R в отведениях V1–V3, замедление АВ проведения — преходящая АВ блокада 1-й степени, преходящая СА блокада 2-й степени I типа и паузы длительностью 1495 мс.

Во время проведения пробы с новокаинамидом (10 мг/кг массы тела внутривенно в течение 10 мин) на 10 минуте зарегистрировали изменения в отведениях V1–V2 в виде сводчатого подъема сегмента ST (рис. 3), характерный для паттерна Бругада типа 1 (амплитуда свода > 2 мм, основание под сводом > 4 мм, индекс Коррада > 1).

В ходе проведения ЭЭФИ при программируемой стимуляции желудочков экстрасимулами (интервалы сцепления 220 и 230 мс) спровоцирован устойчивый пароксизм полиморфной ЖТ с циклом 224–176 мс, который купировался самостоятельно, и характерный паттерн Бругада с подъемом ST на 2–3 мм. Учитывая наличие у пациентки BrS, рецидивирующих синкопальных состояний, спровоцированную полиморфную желудочковую тахикардию при выполнении ЭЭФИ, высокий риск ВСС, выполнена имплантация 1-камерного ИКД по неотложным показаниям. На фоне лечения (метопролол 12,5 мг 2 раза в день под контролем ЧСС и АД) состояние пациентки улучшилось, была выписана в удовлетворительном состоянии. При генотипировании выявлены 2 новых аллельных варианта: мутация p.Ile327Thr в гене *KCNJ8*, кодирующем одну из субъединиц АТФ-чувствительного калиевого канала Kir6.1, и мутация p.Pro139Ser в гене *HCN4*, отвечающем за синтез одного из членов семейства, управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых калиевых каналов.

У пациента № 606 (44 года) с паттерном Бругада типа 2 на ЭКГ с бессимптомным течением заболевания проба с новокаинамидом показала положительный результат. При ЭЭФИ ЖТ не индуцирована. Назначено медикаментозное лечение. При генотипировании обнаружен вариант с неизвестной клинической значимостью p.Leu282Trp

в гене *KCNJ2*, кодирующего альфа-субъединицу канала входящего калиевого тока Kir2.1.

Генетические варианты, приводящие к BrS, в одном из калиевых каналов обычно приводят к усилению функции канала. Показано, что редкие варианты в гене *KCNJ8*, увеличивая пропускную способность АТФ-чувствительного калиевого канала (IK-АТФ), приводят к сокращению потенциала действия, а также к депрессии плато, вызывая изменения на ЭКГ, наблюдаемые при BrS [19]. Возможно, что тяжелая клиническая картина у пробанда № 638 была обусловлена наличием у нее еще одной, также не описанной ранее, мутации с.415C > T (p.Pro139Ser) в гене *HCN4*, кодирующем белок активируемого гиперполяризацией циклического нуклеотид-зависимого калиевого канала 4.

Варианты в гене *KCNJ2* ассоциированы с LQTS тип 7 и синдромом короткого интервала QT тип 3. Этот ген

является родственным гену *KCNJ8*, связанным с BrS тип 8, и, вероятно, варианты в нем могут быть причиной развития этого синдрома.

У 3 пациентов № 598, 788, 580с мужского пола с паттерном Бругада на ЭКГ выявлены замены в десмосомных генах (табл. 4).

Пробанду № 580с (36 лет) с рецидивирующими синкопальными состояниями, паттерном Бругада типа 2 на ЭКГ и ВСС у 2 родственников в семье (отец и брат в возрасте 32 года) проведены новокаиновая проба (положительная) и ЭЭФИ. При ЭЭФИ был спровоцирован пароксизм ФЖ, успешно купирован электроимпульсной терапией, выполнена абляция субстрата аритмии (рис. 4). Учитывая сохраняющийся высокий риск ВСС, пациенту 2-м этапом был установлен ИКД. При генотипировании выявлено 2 новых варианта, патогенных по предикторам *in silico*: p.Gln251Pro

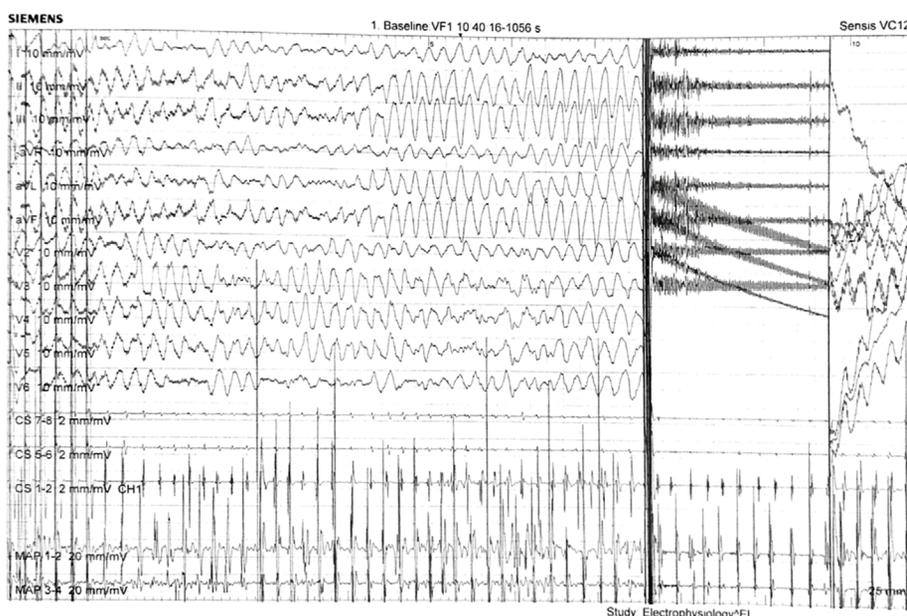


Рис. 4. Эндоэлектрограмма пробанда № 580с, представляющая пароксизм фибрилляции желудочков
Fig. 4. Endo-electrogram of proband 580с, representing the paroxysm of ventricular fibrillation

Таблица 4. Результаты генотипирования пациентов с синдромом Бругада (перекрывающиеся фенотипы с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка)

Table 4. Genotyping results of patients with Brugada syndrome (overlapping phenotypes with right ventricular arrhythmogenic cardiomyopathy)

| Код пациента | Ген | Нуклеотидная замена / Rs | Аминокислотная замена | Класс мутации | MAF (GnomAD) |
|--------------|--------------|----------------------------|-----------------------|---------------|--------------|
| 580с | <i>DES</i> | c.752A > C | p.Gln251Pro | VUS* | — |
| | <i>MYH11</i> | c.3925G > C | p.Asp1309His | VUS* | — |
| 598 | <i>DSP</i> | c.6188G > A rs142927608 | p.Arg2063Gln | VUS | 0,00001115 |
| | <i>MYOZ2</i> | c.674C > T rs200428820 | p.Pro225Leu | VUS | 0,0001289 |
| 788 | <i>DSP</i> | c.6014C > T rs749925817 | p.Ala2005Val | VUS | 0,000007 |
| | <i>RBM20</i> | c.1244G > A rs748133931 | p.Ser415Asn | VUS | 0,000035 |

Примечание: * — новый вариант; VUS — вариант с неопределенной значимостью; MAF — частота минорного аллеля.

Note: * — new variant; VUS — variant with uncertain significance; MAF — frequency of the minor allele.

Таблица 5. Результаты генотипирования пациентов с синдромом Бругада, ассоциированные с анкирином
Table 5. Genotyping results of patients with Brugada syndrome associated with ankyrin

| Код пациента | Ген | Экзон | Нуклеотидная замена / Rs | Аминокислотная замена | Класс мутации | MAF (GnomAD) |
|--------------|------|-------|--------------------------|-----------------------------|---------------|--------------|
| 12м | ANK2 | 38 | c.6097A > G | p.Lys2033Glu rs756877862 | VUS | 0,0000032 |
| 756с | ANK2 | 38 | c.9841C > G | p.Gln3281Glu rs372534074 | VUS | 0,00017 |
| 796 | ANK2 | 26 | c.2890A > G | p.Ile964Val rs750129234 | VUS | 0,00001055 |

Примечание: VUS — вариант с неопределенной значимостью; MAF — частота минорного аллеля.

Note: VUS — variant with uncertain significance; MAF — frequency of the minor allele.

в гене *DES*, кодирующем десмин и ассоциированном с АКПЖ [20] и p.Asp1309His в гене *MYH11*, ассоциированном с ВСС, семейной аневризмой аорты.

У пациента № 598 (29 лет) без клинических проявлений заболевания и семейного анамнеза на ЭКГ зарегистрирован паттерн Бругада типа 1 (см. рис. 1). При ЭЭФИ ЖТ не индуцирована, и наблюдение за пациентом продолжается. Выявлен вариант неопределенной клинической значимости p.Arg2063Gln в гене *DSP*, кодирующем десмоплакин.

У пациента № 788с (26 лет) без клинических проявлений на ЭКГ зафиксирован паттерн Бругада 2 типа. Проба с новокаиномидом и ЭЭФИ не проводились. Пациент отказался от проведения дальнейшего обследования. При МРТ сердца данных за структурные изменения в сердце не обнаружено. При генотипировании выявлена замена p.Ala2005Val в гене *DSP*.

У пациентов № 580с, 598, 788с при генетическом тестировании дополнительно обнаружены редкие варианты в генах *MYO22*, *RBM20* и *MYH11*, ассоциированных со структурными изменениями миокарда.

Генетические варианты в десмосомных генах у пациентов ЭКГ паттерном Бругада указывают на синдром перекрытия фенотипов BrS и АКПЖ. Гены, кодирующие десмосомные белки, известные как гены предрасположенности к АКПЖ [21], описаны также у нескольких пациентов с признаками BrS при отсутствии явных проявлений структурного заболевания. Функциональные исследования *in vitro* в клетках HL-1, а также в кардиомиоцитах человека, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, показали, что мутации в десмосомных генах могут уменьшать ток ионов натрия (INa), нарушая взаимодействие между десмосомными белками и каналом Nav1.5 в сердечной мышце [22]. Эти данные позволили выдвинуть гипотезу о том, что АКПЖ и BrS не являются совершенно разными состояниями, а могут рассматриваться как конечные состояния одного и того же заболевания — заболевания сердечного коннекса [9].

У пациентов № 12м, 756с, 796 при генотипировании были выявлены замены в гене *ANK2* (табл. 5).

У пациентов № 12м и 756с (оба — мужского пола, 19 лет) с паттерном Бругада типа 2 и 3 на ЭКГ с трансформацией при пробе с новокаиномидом в тип 1 не было

клинических проявлений. У пациента № 796 (25 лет) при ЭЭФИ ЖТ не индуцировано, а выявлен СССУ и имплантирован ЭКС.

Анкирин является многофункциональным белком, участвующим в функционировании ионных каналов и транспортеров в различных тканях [23]. Несмотря на общую основу, эти белки несут различные функции. Гены кодируют 3 различных белка анкирина: анкирин-R (ANK-1), анкирин-B (ANK-2) и анкирин-G (ANK-3). ANK-2, как и ANK-3 контролирует функционирование натриевого канала (Nav1,5) и ассоциирован с синдромом Бругада [24]. При нарушении ANK-B наблюдаются и другие фенотипы аритмий, включая СССУ, ФП, жизнеугрожающие желудочковые аритмии с риском ВСС [25]. Все это фенотипическое разнообразие нарушений ритма было объединено и представлено как синдром анкирина-B. В японской когорте из 535 пробандов с наследственными нарушениями ритма у 12 пробандов (2,2 %) были обнаружены мутации в гене *ANK2*, при этом у 8 из 12 пробандов была выявлена брадикардия, у 2 — фенотипы синдрома Бругада, у 7 пробандов — злокачественная желудочковая тахикардия [26]. Таким образом, варианты в гене *ANK2* — потенциальные кандидаты при BrS. Дальнейшие функциональные и молекулярные исследования обнаруженных вариантов должны прояснить механизмы, связанные с вариантами гена *ANK2* и лежащие в основе BrS.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мы охарактеризовали клинические проявления, в том числе неблагоприятные аритмические события, и провели анализ фенотипических проявлений в зависимости от генотипа у пациентов с паттерном Бругада на ЭКГ. В обследуемой когорте клинический диагноз BrS подтвержден генетическим тестированием у 7 (29,2 %) пациентов, преимущество составили носители вариантов в гене *SCN5A* (20,8 %), считающимся наиболее клинически значимым в отношении данного синдрома [27]. У 1 пациента с тяжелой клинической картиной BrS обнаружен вариант в гене *SCN10A*, кодирующем другой натриевый канал Nav1.8. Недавние исследования показывают, что канал Nav1.8 является

модулятором сердечной проводимости и варианты *SCN10A* могут быть связаны с ФП и BrS [28]. Варианты *SCN10A* влияют на продолжительность интервала *PR*, *QRS*, ЧСС и риск аритмий [14].

Еще у 1 пациентки выявлены 2 редких варианта в генах *KCNJ8* и *HCN4*, кодирующих калиевые каналы и также ассоциируемые с BrS. Ген *KCNJ8* отвечает за синтез мембранного белка калиевого канала типа внутреннего выпрямления (Kir, IRK), через которые положительные ионы легко проходят внутрь клетки. Ток ионов внутрь клетки может играть важную роль в регуляции нейронной активности, помогая стабилизировать мембранный потенциал покоя клетки. Дефекты в этом гене могут быть также причиной синдромов J-волны и СВДС. Ген *HCN4* кодирует белок активируемого гиперполяризацией циклического нуклеотид-зависимого калиевого канала 4. Этот ген экспрессируется в основном в клетках сердца с высокой автоматичностью. Через канал *HCN4* ионы калия, а также натрия проникают в клетки синоатриального узла, в результате чего генерируются электрические импульсы, запускающие каждое сердцебиение и участвующие в поддержании регулярного сердечного ритма. Белок *HCN4* отвечает за медленную кинетическую активацию и инактивацию, необходим для процесса возбуждения сердца и для правильного функционирования проводящей системы сердца [29]. Мутации в указанном гене ассоциированы также с CCCU.

У 8 (33,3 %) пациентов были выявлены редкие замены в генах *SNTA1*, *KCNJ2*, *ANK2*, *DSP*, *DES*, ассоциированных преимущественно с LQTS и АКПЖ. В настоящее время набирается все больше фактов о том, что некоторые аллельные варианты этих генов могут быть причиной и BrS. Такой феномен связывают с синдромом перекрытия нескольких заболеваний: BrS и LQTS, BrS и АКПЖ.

Отметим, что 6 из 15 пациентов с положительным генетическим анализом имели несколько нуклеотидных вариантов, при этом чаще всего они затрагивали гены, связанные со структурными изменениями миокарда: *MYOZ2*, *RBM20*, *JUP*, *TRPM1*, *MYH11*. Хотя первоначально BrS описывался как моногенное аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью, в настоящее время появляется все больше доказательств того, что оно может соответствовать более сложной генетической модели. Действительно, его можно рассматривать как олигогенное или полигенное заболевание, при котором более чем 1 причинный ген способствует созданию клинического фенотипа [30].

У 7 (29,2 %) пациентов генетические изменения отсутствовали. Не обнаружено существенных зависимостей между течением заболевания и генотипом пациента. Наиболее тяжелое клиническое течение с остановкой сердечной деятельности вследствие развития ФЖ в возрасте 36–55 лет было у пациентов № 799, 732 и 580с с вариантами в генах *SCN5A*, *SCN10A*, а также у пациентки № 789 без генетических изменений. Полиморфная ЖТ/ФЖ, индуцированная проведением ЭЗФИ

с последующей имплантацией ИКД, наблюдалась у пациентки № 638 с редкими вариантами в генах *KCNJ8* и *HCN4*; у пациента № 580с с вариантами в генах *DES* и *MYH11* и у пациентки без мутаций. Бессимптомными были 13 (54,2 %) пациентов, при этом у 3 из них (№ 611, 716, 717) обнаружены патогенные и вероятно патогенные мутации в гене *SCN5A*, а также вариант с неопределенной клинической значимостью в этом же гене у пациента № 668. Однако, в целом, можно отметить, что чаще симптомы BrS проявлялись у пациентов с мутациями: из 9 пациентов без генетических изменений бессимптомными были 5 (55,6 %), среди лиц с редкими генетическими вариантами доля таких пациентов составила 33,3 % (5 из 15). ВСС среди близких родственников в семейном анамнезе наблюдались у 50 % пробандов с патогенными мутациями в гене *SCN5A*, что указывает на неблагоприятный прогноз у носителей патогенных вариантов в этом гене и необходимость тщательного обследования таких пациентов.

Влияние генетических вариантов на риск развития сердечных аритмий и прогноз до сих пор обсуждается. Остается неясным, в какой степени различные варианты генов увеличивают риск аритмических событий и ВСС, поэтому при стратификации риска их пока не учитывают. Однако генетические данные могут служить дополнительным инструментом для стратификации риска у генотип-положительных пациентов и если не приводить к активной стратегии лечения, то хотя бы способствовать изменению образа жизни (отказу от приема лекарств и употребления высоких доз алкоголя).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные исследования подтверждают идею о том, что BrS наряду с моногенным наследованием может иметь и полигенный характер заболевания, при котором клинический фенотип обусловлен вариантами в нескольких генах, ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией. Наличие мутаций у пациента с паттерном BrS связано с увеличением вероятности клинического проявления заболевания. Влияние генотипа на фенотип BrS не однозначно. Наиболее тяжелая форма заболевания с развитием фибрилляции желудочков и успешным проведением реанимационных мероприятий с последующей имплантацией ИКД наблюдалась преимущественно у пациентов с вариантами в нескольких генах (*SCN5A* и *JUP*; *KCNJ8* и *HCN4*; *DES* и *MYH11*).

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

К ограничениям исследования можно отнести небольшое количество пациентов с различными генетическими вариантами BrS из-за низкой распространенности этого заболевания. Тем не менее представленные данные согласуются с описанными в литературе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Заключение этического комитета. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси (протокол № 2 заседания Комитета по биоэтике от 08.06.2021).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Вклад каждого автора. С.М. Комиссарова — концепция и дизайн исследования, написание текста, динамическое наблюдение за пациентами; Н.Н. Чакова — проведение и интерпретация результатов генетического анализа пациентов, написание текста; Н.М. Ринейская — анализ полученных данных, диагностические исследования, написание текста, обзор литературы; С.С. Ниязова — проведение и интерпретация результатов генетического анализа пациентов; Т.В. Долматович — проведение и интерпретация результатов генетического анализа пациентов; В.Ч. Барсукевич — динамическое наблюдение за пациентами; Л.И. Плащинская — диагностические исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Ethics approval. The protocol of the study was approved by Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences Ethics Committee, protocol No. 2, 08.06.2021.

Author contribution. All authors made significant contributions to the preparation of the article and read and approved the final version before publication.

Contribution of each author. S.M. Komissarova — concept and design of the study, writing — original draft, patient follow-up; N.N. Chakova — conducting and interpreting the results of genetic analysis, writing — original draft; N.M. Rineiska — data curation, diagnostic studies, writing — original draft, review and editing, literature review; S.S. Niyazova — conducting and interpreting the results of the genetic analysis; T.V. Dolmatovich — conducting and interpreting the results of the genetic analysis; V.Ch. Barsukevich — patient follow-up; L.I. Plaschinskaya — diagnostic studies.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brugada J., Campuzano O., Arbelo E., et al. Present status of brugada syndrome: JACC state-of-the-art review // *J Am Coll Cardiol.* 2018. Vol. 72, N. 9. P. 1046–1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037
2. Garcia-Elias A., Benito B. Ion channel disorders and sudden cardiac death // *Int J Mol Sci.* 2018. Vol. 19, N. 3. P. 692. doi: 10.3390/ijms19030692
3. Coppola G., Corrado E., Curnis A., et al. Update on brugada syndrome 2019 // *Curr Probl Cardiol.* 2021. Vol. 46, N. 3. P. 100454. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.100454
4. Benito B., Sarkozy A., Mont L., et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome // *J Am Coll Cardiol.* 2008. Vol. 52, N. 19. P. 1567–1573. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.052
5. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *Eur Heart J.* 2022. Vol. 43, N. 40. P. 3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
6. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C., et al. Risk stratification in brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry // *J Am Coll Cardiol.* 2012. Vol. 59, N. 1. P. 37–45. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.064
7. Monasky M.M., Micaglio E., Giachino D., et al. Genotype-phenotype correlation in a family with brugada syndrome harboring the novel p.Gln371* nonsense variant in the scn5a gene // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N. 22. P. 5522. doi: 10.3390/ijms20225522
8. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Cesar S., et al. Update on genetic basis of brugada syndrome: monogenic, polygenic or oligogenic? // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N. 19. P. 7155. doi: 10.3390/ijms21197155
9. Agullo-Pascual E., Cerrone M., Delmar M. Arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome: diseases of the connexome // *FEBS Lett.* 2014. Vol. 588, N. 8. P. 1322–1330. doi: 10.1016/j.febslet.2014.02.008
10. Wilde A.A., Antzelevitch C., Borggrefe M., et al. Study group on the molecular basis of arrhythmias of the European society of cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report // *Circulation.* 2002. Vol. 106, N. 19. P. 2514–2519. doi: 10.1161/01.cir.0000034169.45752.4a

11. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data // *Nucleic Acids Res.* 2010. Vol. 38, N. 16. P. e164. doi: 10.1093/nar/gkq603
12. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genetics in Medicine.* 2015. Vol. 17, N. 5. P. 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
13. Andreasen L., Ghouse J., Skov M.W., et al. Brugada Syndrome-Associated Genetic Loci Are Associated With J-Point Elevation and an Increased Risk of Cardiac Arrest // *Front Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 894. doi: 10.3389/fphys.2018.00894
14. Monasky M.M., Micaglio E., Vicedomini G., et al. Comparable clinical characteristics in Brugada syndrome patients harboring SCN5A or novel SCN10A variants // *Europace.* 2019. Vol. 21, N. 10. P. 1550–1558. doi: 10.1093/europace/euz186
15. Hu D., Barajas-Martínez H., Pfeiffer R., et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome // *J Am Coll Cardiol.* 2014. Vol. 64, N. 1. P. 66–79. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.032
16. Chambers J.C., Zhao J., Terracciano C.M., et al. Genetic variation in SCN10A influences cardiac conduction // *Nat Genet.* 2010. Vol. 42, N. 2. P. 149–152. doi: 10.1038/ng.516
17. Qi B., Wei Y., Chen S., et al. Nav1.8 channels in ganglionated plexi modulate atrial fibrillation inducibility // *Cardiovasc Res.* 2014. Vol. 102, N. 3. P. 480–486. doi: 10.1093/cvr/cvu005
18. Jimenez-Vazquez E.N., Arad M., Macías Á., et al. SNTA1 gene rescues ion channel function and is antiarrhythmic in cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells from muscular dystrophy patients // *Elife.* 2022. Vol. 11. P. e76576. doi: 10.7554/eLife.76576
19. Barajas-Martínez H., Hu D., Ferrer T., et al. Molecular genetic and functional association of Brugada and early repolarization syndromes with S422L missense mutation in KCNJ8 // *Heart Rhythm.* 2012. Vol. 9, N. 4. P. 548555. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.10.035
20. James C.A., Jongbloed J.D.H., Hershberger R.E., et al. international evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the Clinical Genome Resource Framework // *Circ Genom Precis Med.* 2021. Vol. 14, N. 3. P. e003273. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003273
21. Campuzano O., Fernández-Falgueras A., Iglesias A., Brugada R. Brugada Syndrome and PKP2: Evidences and uncertainties // *Int J Cardiol.* 2016. Vol. 214. P. 403–405. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.194
22. Shy D., Gillet L., Abriel H. Cardiac sodium channel Nav1.5 distribution in myocytes via interacting proteins: the multiple pool model // *Biochim Biophys Acta.* 2013. Vol. 1833, N. 4. P. 886–894. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.10.026
23. Musa H., Murphy N.P., Curran J., et al. Common human ANK2 variant confers in vivo arrhythmia phenotypes // *Heart Rhythm.* 2016. Vol. 13, N. 9. P. 1932–1940. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.06.012
24. Mohler P.J., Rivolta I., Napolitano C., et al. Nav1.5 E1053K mutation causing Brugada syndrome blocks binding to ankyrin-G and expression of Nav1.5 on the surface of cardiomyocytes // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004. Vol. 101, N. 50. P. 17533–17538. doi: 10.1073/pnas.0403711101
25. Sherman J., Tester D.J., Ackerman M.J. Targeted mutational analysis of ankyrin-B in 541 consecutive, unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing and 200 healthy subjects // *Heart Rhythm.* 2005. Vol. 2, N. 11. P. 1218–1223. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.07.026
26. Ichikawa M., Aiba T., Ohno S., et al. Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes // *Circ J.* 2016. Vol. 80, N. 12. P. 2435–2442. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0486
27. Micaglio E., Monasky M.M., Ciconte G., et al. Novel SCN5A frameshift mutation in Brugada syndrome associated with complex arrhythmic phenotype // *Front Genet.* 2019. Vol. 10. P. 547. doi: 10.3389/fgene.2019.00547
28. Huang Y., Chen X.M., Barajas-Martínez H., et al. Common variants in SCN10A gene associated with Brugada syndrome // *Hum Mol Genet.* 2021. Vol. 31, N. 2. P. 157–165. doi: 10.1093/hmg/ddab217
29. Biel S., Aquila M., Hertel B., et al. Mutation in S6 domain of HCN4 channel in patient with suspected Brugada syndrome modifies channel function // *Pflugers Arch.* 2016. Vol. 468, N. 10. P. 1663–1671. doi: 10.1007/s00424-016-1870-1
30. Marsman E.M.J., Postema P.G., Remme C.A. Brugada syndrome: update and future perspectives // *Heart.* 2022. Vol. 108, N. 9. P. 668–675. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318258

REFERENCES

1. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, et al. present status of brugada syndrome: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(9):1046–1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037
2. Garcia-Elias A, Benito B. Ion channel disorders and sudden cardiac death. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):692. doi: 10.3390/ijms19030692
3. Coppola G, Corrado E, Curnis A, et al. Update on brugada syndrome 2019. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100454. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.100454
4. Benito B, Sarkozy A, Mont L, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1567–1573. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.052
5. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
6. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(1):37–45. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.064
7. Monasky MM, Micaglio E, Giachino D, et al. Genotype-phenotype correlation in a family with brugada syndrome harboring the

- novel p.Gln371* nonsense variant in the scn5a gene. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5522. doi: 10.3390/ijms20225522
8. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, et al. Update on genetic basis of brugada syndrome: monogenic, polygenic or oligogenic? *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7155. doi: 10.3390/ijms21197155
9. Agullo-Pascual E, Cerrone M, Delmar M. Arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome: diseases of the connexome. *FEBS Lett*. 2014;588(8):1322–1330. doi: 10.1016/j.febslet.2014.02.008
10. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Study group on the molecular basis of arrhythmias of the european society of cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002;106(19):2514–2519. doi: 10.1161/01.cir.0000034169.45752.4a
11. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(16):e164. doi: 10.1093/nar/gkq603
12. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory quality assurance committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
13. Andreasen L, Ghouse J, Skov MW, et al. Brugada syndrome-associated genetic loci are associated with j-point elevation and an increased risk of cardiac arrest. *Front Physiol*. 2018;9:894. doi: 10.3389/fphys.2018.00894
14. Monasky MM, Micaglio E, Vicedomini G, et al. Comparable clinical characteristics in Brugada syndrome patients harboring SCN5A or novel SCN10A variants. *Europace*. 2019;21(10):1550–1558. doi: 10.1093/europace/euz186
15. Hu D, Barajas-Martínez H, Pfeiffer R, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):66–79. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.032
16. Chambers JC, Zhao J, Terracciano CM, et al. Genetic variation in SCN10A influences cardiac conduction. *Nat Genet*. 2010;42(2):149–152. doi: 10.1038/ng.516
17. Qi B, Wei Y, Chen S, et al. Nav1.8 channels in ganglionated plexi modulate atrial fibrillation inducibility. *Cardiovasc Res*. 2014;102(3):480–486. doi: 10.1093/cvr/cvu005
18. Jimenez-Vazquez EN, Arad M, Macías Á, et al. SNTA1 gene rescues ion channel function and is antiarrhythmic in cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells from muscular dystrophy patients. *Elife*. 2022;11:e76576. doi: 10.7554/eLife.76576
19. Barajas-Martínez H, Hu D, Ferrer T, et al. Molecular genetic and functional association of Brugada and early repolarization syndromes with S422L missense mutation in KCNJ8. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):548555. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.10.035
20. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, et al. International evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the Clinical Genome Resource Framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e003273. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003273
21. Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Iglesias A, Brugada R. Brugada Syndrome and PKP2: Evidences and uncertainties. *Int J Cardiol*. 2016;214:403–405. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.194
22. Shy D, Gillet L, Abriel H. Cardiac sodium channel Nav1.5 distribution in myocytes via interacting proteins: the multiple pool model. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(4):886–894. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.10.026
23. Musa H, Murphy NP, Curran J, et al. Common human ANK2 variant confers in vivo arrhythmia phenotypes. *Heart Rhythm*. 2016;13(9):1932–1940. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.06.012
24. Mohler PJ, Rivolta I, Napolitano C, et al. Nav1.5 E1053K mutation causing Brugada syndrome blocks binding to ankyrin-G and expression of Nav1.5 on the surface of cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(50):17533–17538. doi: 10.1073/pnas.0403711101
25. Sherman J, Tester DJ, Ackerman MJ. Targeted mutational analysis of ankyrin-B in 541 consecutive, unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing and 200 healthy subjects. *Heart Rhythm*. 2005;2(11):1218–1223. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.07.026
26. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, et al. Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Circ J*. 2016;80(12):2435–2442. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0486
27. Micaglio E, Monasky MM, Ciconte G, et al. Novel SCN5A Frameshift mutation in Brugada syndrome associated with complex arrhythmic phenotype. *Front Genet*. 2019;10:547. doi: 10.3389/fgene.2019.00547
28. Huang Y, Chen XM, Barajas-Martínez H, et al. Common variants in SCN10A gene associated with Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*. 2021;31(2):157–165. doi: 10.1093/hmg/ddab217
29. Biel S, Aquila M, Hertel B, et al. Mutation in S6 domain of HCN4 channel in patient with suspected Brugada syndrome modifies channel function. *Pflugers Arch*. 2016;468(10):1663–1671. doi: 10.1007/s00424-016-1870-1
30. Marsman EMJ, Postema PG, Remme CA. Brugada syndrome: update and future perspectives. *Heart*. 2022;108(9):668–675. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318258

ОБ АВТОРАХ

***Надежда Михайловна Ринейская**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности Республиканского научно-практического центра «Кардиология»; адрес: 220036, Республика Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110Б; ORCID: 0000-0002-1986-1367; eLibrary SPIN: 2782-2270, e-mail: nadya.rin@gmail.com

ABOUT AUTHORS

Nadiia M. Rineiska, MD, Cand. Sci. (Med.), researcher, Laboratory of Chronic Heart Failure, State Institution Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”, address: Belarus, Minsk, R. Luxemburg 110, 220036; ORCID: 0000-0002-1986-1367; eLibrary SPIN: 2782-2270; e-mail: nadya.rin@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Светлана Михайловна Комиссарова, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-9917-5932; eLibrary SPIN: 8023-5308; e-mail: kom_svet@mail.ru

Наталья Николаевна Чакова, канд. биол. наук, ORCID: 0000-0003-4721-9109; eLibrary SPIN: 5682-1497; e-mail: chaknat@mail.ru

Светлана Сергеевна Ниязова, младший научный сотрудник; ORCID: 0000-0002-3566-7644; eLibrary SPIN: 1093-1793; e-mail: kruglenko_sveta@tut.by

Татьяна Владимировна Долматович, канд. биол. наук; ORCID: 0000-0001-7562-131X; e-mail: t.dolmatovich@igc.by

Лариса Иосифовна Плащинская, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-8815-3543; eLibrary SPIN: 2666-1270; e-mail: lario2001@mail.ru

Вероника Чеславовна Барсукевич, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-5180-7950; eLibrary SPIN: 9413-7121; e-mail: barsukevich.v@gmail.com

Svetlana M. Komissarova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: 0000-0001-9917-5932; eLibrary SPIN: 8023-5308; e-mail: kom_svet@mail.ru

Natalia N. Chakova, MD, Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0003-4721-9109; eLibrary SPIN: 5682-1497; e-mail: chaknat@mail.ru

Svetlana S. Niyazova, junior researcher; ORCID: 0000-0002-3566-7644; eLibrary SPIN: 1093-1793; e-mail: kruglenko_sveta@tut.by

Tatyana V. Dolmatovich, MD, Cand. Sci. (Biology), ORCID: 0000-0001-7562-131X; e-mail: t.dolmatovich@igc.by

Larisa I. Plashchinskaya, MD, Cand. Sci. (Med); ORCID: 0000-0001-8815-3543; eLibrary SPIN: 2666-1270; e-mail: lario2001@mail.ru

Veronika Ch. Barsukevich, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0002-5180-7950; eLibrary SPIN: 9413-7121; e-mail: barsukevich.v@gmail.com