

Рубрика: хирургическая аритмология

© Л.А. БОКЕРИЯ, И.В. ПРОНИЧЕВА, 2018

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.12-008.318:575

DOI: 10.15275/annaritmol.2018.3.2

СОВРЕМЕННЫЙ СТАТУС ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОБОСНОВАННОСТИ АРИТМИЙ*Тип статьи: обзорная статья***Л.А. Бокерия, И.В. Проничева**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Лео Антонович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН и РАМН, директор Центра; Проничева Ирина Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., E-mail: Irene_Pr@mail.ru

Генетические мутации являются общепризнанными причинами наследственных фенотипических сдвигов. Завершение проекта «Геном человека» и технические достижения, которые позволяют проводить высокопроизводительное секвенирование, продвинули исследования в области генетических сигнатур, которые ассоциируются с заболеваниями человека и, возможно, вызывают их. На данный момент нам стало известно о более чем 40 различных сердечно-сосудистых заболеваний, которые напрямую вызваны мутациями в генах, кодирующих белки сердца. К таким сердечно-сосудистым патологиям относятся первичные аритмогенные заболевания, наследственные кардиомиопатии, нарушения обмена веществ и врожденные пороки сердца. Идентификация генетических причин жизнеугрожающих аритмий ведет к более качественной и ранней диагностике у лиц, подверженных риску внезапной сердечной смерти, и в некоторых случаях помогает оптимизировать терапию, а также информировать о прогнозе. Мы представляем обзор текущих знаний о роли генетических факторов в развитии аритмогенных заболеваний с высоким риском кардиогенной смерти и значении молекулярно-генетических методов исследования в стратификации риска у данной группы больных.

Ключевые слова: патогенная мутация; наследственные аритмии; фибрилляция предсердий; внезапная смерть; генотипирование; первичные каналопатии.

CONTEMPORARY STATUS OF GENETIC RATIONALE FOR ARRHYTHMIAS**L.A. Bockeria, I.V. Pronicheva**

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Leo A. Bockeria, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of RAS, Director of the Center; Irina V. Pronicheva, Cand. Med. Sc., Senior Researcher, E-mail: Irene_Pr@mail.ru

Genetic mutations are generally recognized causes of hereditary phenotypic changes. The completion of the Human Genome Project and technological advances that allow to fulfil high-throughput sequencing have advanced the research of genetic signatures that are associated with human diseases and possibly cause them. At the moment, we know more than 40 different cardiovascular diseases which are directly caused by mutations in the genes encoded by heart proteins. Such cardiovascular diseases include hereditary cardiomyopathies, primary arrhythmogenic diseases, metabolic disorders and congenital heart diseases. Identification of the genetic causes of cardiovascular diseases leads to better and early diagnosis for persons at risk and, in some cases, helps to guide therapy, as well as inform about the prognosis. In this article, we offer a review of current knowledge about the role of genetic factors in the development of arrhythmogenic diseases and the role of molecular-genetic methods in risk stratification for this group of patients.

Keywords: pathogenic mutation; hereditary arrhythmias; atrial fibrillation; sudden death; genotyping; primary channelopathies.

За последние два десятилетия были достигнуты значительные успехи в определении генетической основы многих сердечно-сосудистых заболеваний, включая первичные аритмические болезни сердца, наследственные кардиомиопатии, нарушения обмена веществ и врожденные пороки сердца. Но самым захватывающим моментом являются поразительные достижения в области генетических технологий, которые отмечены за последние 3 года. От скрининга генов по одному, затем скрининга панелей 5–10 генов мы перешли в эпоху скрининга от 50 до 100 сердечных генов в одной панели, что особенно актуально в случае наследственно обусловленного риска развития жизнеугрожающих аритмий. Эти возможности появились благодаря технологиям секвенирования нового поколения, которые служат платформой для секвенирования многих сегментов ДНК, проводятся быстро и обстоятельно, сразу по многим генам. Действительно, технология секвенирования цельного экзома (whole-exome sequencing), посредством которого все 23 тыс. белок-кодирующих генов, составляющих человеческий организм, могут быть секвенированы в одном тесте, революционизирует наше понимание генетической основы многих наследственных заболеваний. Идентификация генетических причин наследственных аритмий ведет к более качественной и ранней диагностики у лиц, подверженных риску внезапной сердечной смерти и в некоторых случаях помогает оптимизировать терапию, а также информировать о прогнозе. В настоящем обзоре мы освещаем роль генетических факторов в развитии аритмогенных заболеваний с высоким риском кардиогенной смерти и значение молекулярно-генетических методов исследования в стратификации риска у данной группы больных.

Согласно текущей оценке, геном человека состоит примерно из 3,2 млрд пар оснований ДНК, которые насчитывают около 23 тыс. генов. Азотистые основания нуклеотидов образуют пару в цепочке ДНК с помощью водородных связей, при этом аденин (А) канонически формирует спаренное основание с тиминном (Т), а гуанин (G) — с цитозином (С). Каждый ген определяется как молекулярная единица, которая может кодировать как РНК, так и белки, представляющие собой важнейший строительный материал в организме человека. Функционально экспрессия генов в кардиомиоците определяет синтез ключевых клеточных структур, в том чис-

ле сарколеммы, трансмембранных ионных каналов, цитоскелета, а также элементов эмбрионального развития сердца. При возникновении дефектов в генах, кодирующих белки кардиомиоцита, может развиваться фенотип сердечно-сосудистого заболевания [1].

Генный дефект (мутация) заключается в нарушении последовательности аминокислот или в замене одной аминокислоты на другую. Тяжесть течения заболевания зависит от выраженности функциональной недостаточности экспрессируемого геном мутантного белка. Большинство описанных генетических детерминант аритмогенных заболеваний представляют собой точковые однонуклеотидные замены (миссенс-мутации). Наряду с точковыми мутациями довольно часто причиной наследственных аритмий являются делеции и инсерции сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до субхромосомного сегмента. Они выявляются у 16,5% и 6% больных соответственно [1]. Если количество делетированных или вставленных нуклеотидов не кратно трем, рамка считывания генетического кода сдвигается, что приводит к образованию белка, не способного нормально функционировать. Еще одним типом однонуклеотидных замен являются мутации, возникающие на границе экзонов и интронов, так называемые сплайсинговые мутации, выявляемые у 9,5% пациентов [1]. При наличии таких мутаций нарушается нормальный процесс сплайсинга или образуется новый сайт сплайсинга за счет утраты смежного с мутацией экзона или невырезания соответствующего интрона в ходе процессинга первичного РНК продукта, что обуславливает более тяжелые патологические состояния. При возникновении нонсенс-мутаций также происходит замена одного нуклеотида в молекуле ДНК, однако, в отличие от миссенс-мутаций, в этом случае наблюдается образование терминирующего кодона (стоп-кодона), который прекращает процесс трансляции, в результате чего синтезируется укороченный белок с измененными свойствами. Такой тип мутаций обнаруживается примерно у 12,2% больных [1]. Нонсенс-мутации обычно приводят к выраженному фенотипу заболевания, однако тяжесть клинических проявлений зависит от локализации точковой замены: чем она ближе к началу транскрипции, тем короче белковый продукт гена и тяжелее течение болезни. Такие укороченные белки, как правило, не способны выполнять свои функции и быстро деградируют. Если

нонсенс-мутации или мутации со сдвигом рамки считывания расположены в 5'-области гена, то они могут приводить к прекращению процессов транскрипции и полному отсутствию белкового продукта. Такие мутации часто называют нулевыми (null mutation).

На сегодняшний день выявлены тысячи причинных генных мутаций для более чем 40 различных генетических заболеваний сердца. В таблице 1 представлен сокращенный список наиболее распространенных причинно-следст-

венных генов, идентифицированных до настоящего времени и встречающихся не менее чем у 5% генотипированных пробандов [1]. Мутации в данных генах приводят к развитию многих аритмогенных заболеваний, которые могут протекать изолированно, но могут и сопровождаться структурными изменениями миокарда (первичные кардиомиопатии), и они наследуются согласно менделевским законам. Генетическая основа такого многофакторного заболевания, как фибрилляция предсердий (ФП), остается

Таблица 1

Ответственные гены, мутации в которых встречаются более чем в 5% случаев наследственных аритмических заболеваний (адаптировано из M.J. Ackerman et al. [1])

Ген	Локус	Белок	Частота генетического подтверждения, %
Синдром удлиненного интервала Q-T (LQTS)			
KCNQ1 (LQT1)	11p15.5	α -субъединица калиевого канала KvLQT1/ Kv7.1	30–35
KCNH2 (LQT2)	7q35	α -субъединица калиевого канала Kv11.1 (hERG)	25–40
SCN5A (LQT3)	3p21	α -субъединица натриевого канала Nav1.5	5–10
Катехоламинергическая желудочковая тахикардия (CPVT)			
RYR2 (CPVT1)	1q42.1	Рианодиновый рецептор, изоформа 2	60
Синдром Бругада			
SCN5A	3p21	α -субъединица натриевого канала Nav1.5	20–30
CACN1Ac	12p13.33	α -субъединица кальциевого канала L-типа Cav1.2	
Болезни сердечной проводимости			
SCN5A	3p21	α -субъединица натриевого канала Nav1.5	5
Гипертрофическая кардиомиопатия			
MYBPC3	11p11.2	Миозин-связанный C-белок	20–45
MYH7	14q11.2	Тяжелая цепь β -миозина	15–20
TNNT2	1q32	Сердечный тропонин T2	1–7
TNNI3	19q13.4	Сердечный тропонин T3	1–7
Аритмогенная дисплазия правого желудочка			
PKP2	12p11	Плакофиллин-2	25–40
DSG2	18q12.1	Десмоглеин-2	5–10
DSP	6p24	Десмоплакин	2–12
DSC2	18q12.1	Десмоколлин-2	2–7
Дилатационная кардиомиопатия			
TTN	2q31	Титин	15–20
Дилатационная кардиомиопатия с болезнями сердечной проводимости			
SCN5A	3p21	α -субъединица натриевого канала Nav1.5	5–10
LMNA	1q22	Ламин A/C	5–10
Некомпактный миокард левого желудочка			
LBD3	10q22.2	LIM-связывающий домен 3	5
Рестриктивная кардиомиопатия			
MYH7	14q11.2	Тяжелая цепь β -миозина	5
TNNI3	19q13.4	Сердечный тропонин T3	5

в постоянном фокусе интенсивных исследований, хотя на данный момент не установлено каких-либо окончательных причинных генетических дефектов более чем у 5% генотипированных пациентов [2].

Четыре основных способа наследования кратко представлены на рисунке 1. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний являются аутосомно-доминантными, что обуславливает клиническую выраженность заболевания в случае присутствия мутации только в одном аллеле [2]. В результате вероятность передачи мутантного аллеля от родителей к потомству составляет 50%. Большинство первичных аритмогенных заболеваний наследуются именно таким образом. Остальные три способа наследования, показанные на диаграмме, встречаются значительно реже. Для развития болезни при аутосомно-рецессивном типе передачи требуется, чтобы человек унаследовал мутации на обоих аллелях (то есть наследуется по одной мутации от каждого родителя). Вероятность передачи генной мутации от родителя к потомству в этом случае составляет 25%. Синдром Джервелла–Ланге–Нильсена, семейная форма синдрома удлиненного интервала Q–T, наследуется по

аутосомно-рецессивному типу. X-сцепленное наследование относится к ситуации, когда генная мутация находится на X-хромосоме. В этом случае лица мужского пола развивают фенотип, тогда как женщины чаще всего являются бессимптомными переносчиками генных мутаций. Показано, что редкие формы дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) имеют X-связанную модель наследования. Некомпактный миокард левого желудочка, помимо аутосомно-доминантного, также наследуется по X-сцепленному рецессивному типу [2].

Гены, расположенные на хромосомах в клеточном ядре, подчиняются менделевским законам наследования. Однако существует и внеядерная ДНК, которая находится в митохондриях цитоплазмы клеток. Митохондриальный тип наследования не относится к менделевской модели и, в отличие от мутаций ядерных генов, мутантная митохондриальная ДНК передается исключительно по материнской линии, что означает наличие патологии у всех детей больной матери и рождение здоровых детей у больного отца и здоровой матери. Митохондрии служат важнейшим источником аденозинтрифосфата, необходимого для обеспечения энергетических

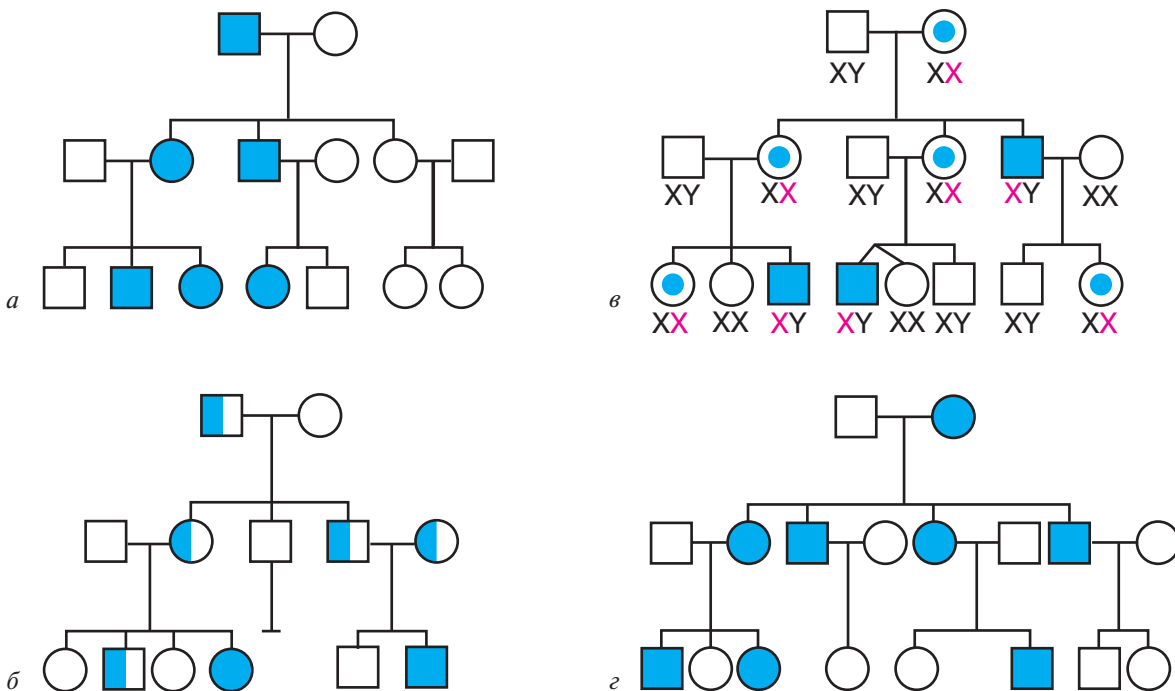


Рис. 1. Четыре наиболее распространенных типа наследования генетически детерминированных нарушений ритма сердца:

а – аутосомно-доминантное (составляет более 90% случаев генетических заболеваний сердца); б – аутосомно-рецессивное; в – X-сцепленное рецессивное; г – митохондриальное.

Обозначения: квадраты – мужчины; круги – женщины; пустые символы – здоровые; полностью заполненные символы – больные; круг в середине символа – облигатный носитель мутации; наполовину заполненный символ – гетерозиготный носитель мутантного гена в аутосомно-рецессивной семье

потребностей клетки. Как можно предположить исходя из дефекта системы окислительного фосфорилирования, больше всего страдают органы, требующие самых больших энергетических затрат. Указанные особенности объясняют, почему митохондриальные болезни, включая атрофию зрительного нерва Лебера, миоклоническую эпилепсию, митохондриальную миопатию с рваными красными волокнами, митохондриальную энцефалопатию, клинически могут проявляться как фенотип гипертрофической кардиомиопатии (или ее фенокопии) [2].

Аритмогенные заболевания, не сопровождающиеся структурной патологией сердца, в совокупности были определены как ионные каналопатии, в силу того что большинство идентифицированных мутаций происходит в генах, которые отвечают за функционирование ключевых сердечных ионных каналов и связанных с ними белков. До настоящего времени были преимущественно идентифицированы мутации в генах, которые кодируют калиевые, натриевые и кальциевые каналы, непосредственно обеспечивающие процессы деполяризации и реполяризации. Дефекты канальных генов лежат в основе таких первичных (наследственных) каналопатий, как синдром удлиненного интервала $Q-T$ (long $Q-T$ syndrome – LQTS), синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia – CPVT) и синдром короткого интервала $Q-T$ (short $Q-T$ syndrome – SQTs) [3].

В настоящее время первичные каналопатии – новая, стремительно растущая группа заболеваний, характеризующаяся высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС). Их также называют болезнями электрогенеза или первичными электрическими болезнями сердца (primary electric heart disease), так как они проявляются преимущественно или исключительно наследственно обусловленными нарушениями образования и/или распространения электрического импульса в миокарде. В связи с тем что изменения, вызванные мутациями, затрагивают клетку на уровне ионного обмена, структурные изменения миокарда в случае первичных каналопатий обычно отсутствуют.

Биофизические свойства мутаций канальных генов и их роль в аритмогенезе были хорошо изучены на модельных клетках в исследованиях *in vitro*. Мутации калиевых каналов, идентифи-

цированные у больных с LQTS, вызывают снижение или утрату тока калия во 2-ю и 3-ю фазы потенциала действия (ПД) за счет уменьшения численности калиевых каналов на мембране кардиомиоцитов или кинетических дефектов (ускорение инактивации/замедление активации), то есть обуславливают потерю функции (loss of function – LOF) калиевого канала. Мутации натриевых и кальциевых каналов, приводящие к развитию LQTS, характеризуются биофизическим фенотипом усиления функции (gain of function – GOF), вызывая рост натриевых и кальциевых деполяризующих влияний путем различных активационных или инактивационных кинетических нарушений. В частности, при синдроме удлиненного интервала $Q-T$ 3-го типа (LQT3) мутации в гене *SCN5A* вызывают замедление быстрой инактивации α -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.5, смещая кривую инактивации к негативным потенциалам, и также приводят к увеличению плотности позднего входящего натриевого тока (I_{NaL}) во время фазы-плато ПД. Несмотря на разнообразные механизмы, нарушающие нормальную работу ионных каналов, общим для всех мутаций LQTS результатом является замедление и асинхронизм процесса реполяризации, что способствует появлению ранних следовых постдеполяризаций и реализации триггерной активности, индуцирующей желудочковую тахикардию (ЖТ) типа пируэт [4, 5].

Биофизический эффект мутаций при SQTs противоположен эффектам мутаций, приводящих к развитию LQTS. Избыточная функция калиевых каналов (GOF) с увеличением оттока калия на различных этапах ПД или же потеря функции кальциевых каналов (LOF) с уменьшением притока кальция во время фазы плато ПД приводят к более быстрой реполяризации с заметным сокращением интервала $Q-T$ на электрокардиограмме (ЭКГ) [6].

Результатом мутаций натриевых и кальциевых каналов при синдроме Бругада является снижение пиковой плотности токов натрия и кальция на поверхности кардиомиоцита, в то время как мутации в генах калиевых каналов и их модуляторов приводят к усилению функции (GOF) и увеличению исходящих реполяризующих калиевых токов [7]. Например, мутации в наиболее часто встречающемся гене *SCN5A* при синдроме Бругада, кодирующем натриевый канал Nav1.5, демонстрируют биофизический фенотип потери функции (LOF), обратный эф-

фекту мутаций в этом же гене при LQT3. Эффект LOF при синдроме Бругада обусловлен трансляцией измененных белковых каналов, которые либо не могут достичь плазматической мембраны из-за дефектов внутриклеточного транспорта, либо разрушаются через нонсенс-опосредованный распад мРНК, либо достигают плазматической мембраны, но не способны нормально функционировать, несмотря на поверхностную локализацию. Биофизический анализ мутантных каналов в последнем случае показывает изменения кинетики активации или инактивации (сдвиг кривой активации в сторону более положительных значений, ускоренная инактивация) по сравнению с каналами дикого типа, что увеличивает степень деполяризации, необходимую для активации [8, 9]. Несмотря на разнообразные механизмы повреждения, общим результатом нарушения функционирования натриевых каналов Nav1.5 является снижение или утрата суммарного входящего натриевого тока, что приводит к преждевременной реполяризации, преимущественно в клетках эпикарда правого желудочка, в то время как в эндокарде реполяризация протекает обычно. Так создается трансмуральная дисперсия реполяризации, которая на ЭКГ отражается в виде подъема сегмента ST, при этом деполяризованный эндокард может стать источником повторного возбуждения преждевременно реполяризованного эпикарда, что создает условия для возникновения желудочковой тахикардии по механизму риентри [2].

Патогенетическим механизмом развития CPVT являются мутации генов рианодинного рецептора (RyR2), кальсеквестрина (CASQ2) и триадины (TRDN), которые дестабилизируют макромолекулярный комплекс по высвобождению кальция из саркоплазматического ретикула и приводят к спонтанной избыточной утечке ионов кальция через каналы рианодинного рецептора в цитозоль [4]. Пусковым фактором в развитии аритмии является нарушение процессов фосфорилирования протеинкиназы RyR2 или нарушение активации RyR2 ионами кальция. Другой пусковой фактор в аритмогенезе — увеличение обратного захвата кальция саркоплазматическим ретикуломом и переполнение его кальцием в ответ на симпатическую стимуляцию. Нарушения кальциевого гомеостаза сопровождаются возникновением задержанных постдеполяризаций и триггерной активности, инициирующих развитие желудочковой тахикардии [4].

Таким образом, развитие ДНК-диагностики позволило достоверно установить наследственный характер ряда аритмогенных заболеваний и сделать важные шаги в понимании клеточных и молекулярно-генетических основ аритмогенеза. Исследования экспрессии в гетерологичных клеточных линиях обеспечили критическую информацию для понимания биофизических последствий мутаций на уровне канал — ионный ток. Тем не менее тестирование ген-специфических субстанций в исследованиях *in vitro* не способно в полной мере изучить все механизмы аритмогенности, которые инициируют и поддерживают аритмии. В этих условиях компьютерное моделирование сердечной возбудимости станет самым ценным инструментом для изучения эффектов мутаций на ПД желудочков в дальнейшем.

Говоря о современных достижениях в области генетики первичных аритмогенных заболеваний, необходимо указать на некоторые важные аспекты с генетической точки зрения. Первый — это результаты генетического тестирования. Для LQTS и CPVT частота выявления патогенетических мутаций достаточно высока — от 60% до 75%, с преобладанием выявления мутаций в трех основных генах (KCNQ1, KCNH2 и SCN5A), ответственных за развитие первых трех типов LQTS (LQT1–3), и одном гене RyR2, определяющем большинство случаев CPVT [1]. Напротив, встречаемость генетических дефектов для синдрома Бругада и SQTs в настоящее время низка. Количество достоверно установленных генов, поражение которых приводит к развитию синдрома Бругада, в настоящее время достигло 21 [4], но только два из них (SCN5A и CACN1Ac) встречаются с частотой более 5% среди всех потенциально позитивных генотипов [1]. При этом самой частой причиной заболевания (около 20–30%) остаются мутации в гене SCN5A, которые лидируют с момента их первой верификации в 1998 г. [10]. Несмотря на идентификацию шести генов, связанных с возникновением SQTs, чувствительность генетического скрининга в случае SQTs также невелика [11].

Второй ключевой момент — интригующее совпадение генетического происхождения некоторых наследственных аритмий. В гене SCN5A были идентифицированы мутации (см. табл. 1), которые вызвали не только синдром LQT3, но также синдром Бругада, SQTs, болезни сердечной проводимости, ФП и некоторые случаи синдрома внезапной детской смерти [1].

Такой общий источник возникновения может отражать некоторое совпадение механизмов развития аритмий при этих разных синдромах. Более того, эпигенетические или генетические факторы, в том числе генетическая изменчивость, обусловленная наличием полиморфизмов, могут вносить вклад в экспрессию болезни и смешанные фенотипы в случае перекрестных синдромов с нарушениями функции Nav1.5.

Для первичных кардиомиопатий характерны специфические морфофункциональные изменения кардиомиоцитов и высокий риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС по мере прогрессирования заболевания. Для пяти основных кардиомиопатий было доказано генетическое происхождение (см. табл. 1). Наиболее изученной является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). На сегодняшний день идентифицированы мутации по меньшей мере в 13 генах, которые кодируют саркомер или связанные с ним белки миокарда. Из них наиболее частыми при ГКМП являются мутации двух генов — гена миозин-связывающего протеина С (MYBSP3) и гена тяжелой цепи β -миозина (MYH7), которые ответственны за 25–40% и 15–20% всех случаев заболевания соответственно, в то время как мутации генов тропонина Т ответственны за патологию у малой части больных (см. табл. 1) [1].

Полный скрининг всех известных генов, ответственных за развитие ГКМП, или избирательный скрининг с использованием панели от 8 до 10 генов рекомендован всем пациентам, у которых установлен диагноз ГКМП, так как частота выявления патогенной мутации может составлять до 60%, что сопоставимо с эффективностью генетического тестирования для больных с LQTS и CPVT [2]. Результаты генетического тестирования позволяют определить фенотип, включая особенности клинического течения, вероятность жизнеугрожающих аритмий, неблагоприятного исхода, и, следовательно, обеспечивают персонализированный подход к стратегии ведения пациента.

Результаты генетического тестирования, доступные в настоящее время для других кардиомиопатий, менее продуктивны. Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка была пересмотрена как болезнь десмосом, которые важны для клеточной адгезии. Наиболее частой причиной данной патологии являются мутации в гене десмосом плакофиллине-2 (PKP2), ответственном за 25–40% всех патогенных вари-

антов (см. табл. 1) [1, 2]. Далее по частоте выявленных мутаций следуют гены десмосомальных белков: десмоплакина (DSP) — до 12,2%, десмоглеина-2 (DSG2) — до 10% и десмоколлина-2 (DSC2) — от 3,6% до 7% [1, 12]. Мутации в генах десмосом обнаруживаются также у 5% больных с ДКМП [1, 13]. У меньшего количества пациентов выявляются мутации в недесмосомных генах (TGFB3, TMEM43, LMNA, DES, CTNNA3, PLN, TTN) [14].

Генетические исследования семейной ДКМП привели к идентификации более 30 генов, несущих патогенные мутации, среди которых наблюдаются мутации генов, кодирующих саркомерные белки (тяжелые цепи β -миозина, сердечный тропонин Т и тропонин С). Однако на сегодняшний день только три гена были показаны в качестве причины развития ДКМП более чем в 5% случаев: мутации гена титина (TTN) при изолированном течении, мутации гена ламина А/С (LMNA) и гена SCN5A в сочетании с нарушениями проводимости [1].

Генетическая основа остальных двух кардиомиопатий (рестриктивная кардиомиопатия и некомпактный миокард левого желудочка) не так хорошо изучена, и только несколько причинных генов были установлены в небольших сериях наблюдений.

В целом следует особо отметить, что диагностическая польза генетического тестирования в стратификации риска ВСС была не только определена, но и доказана у пациентов с LQTS и ДКМП с мутацией гена ламина А/С, относительно которых, по сравнению с другими наследственными каналопатиями и кардиомиопатиями, накоплен наибольший объем данных [15].

Основное клиническое применение генетического тестирования — каскадное обследование пробанда и членов его семьи. Помимо подтверждения заболевания у пробанда ключевым приложением генетического тестирования является определение статуса риска членов семьи. У пробандов с аутосомно-доминантной передачей аритмических заболеваний вероятность того, что у кровных родственников первой степени родства будет положительный прогностический генетический тест, составляет 50%. Пациентам с отрицательным результатом генетического тестирования дальнейшее клиническое наблюдение не требуется, и они могут быть свободны от потенциального 10-летнего клинического скрининга, как и их дети. Экономичес-

кие последствия генетического тестирования для здравоохранения показывают весьма эффективную с точки зрения материальных затрат стратегию.

Обоснованность проведения генетического тестирования определяется тем, что в некоторых ситуациях его результаты могут пролить свет на выбор оптимальной терапевтической стратегии и прогноз. В таблице 2 обобщено индексированное влияние генетического тестирования среди различных наследственных кардиопатий с точки зрения диагностики, прогноза и направленной терапии [1]. Например, в случае LQTS определение того, является ли пациент носителем первого (LQTS1), второго (LQTS2) или третьего (LQTS3) генотипа, может повлиять на то, принесет ли ему пользу прием β -блокаторов, и, главное, может указать на прогноз, если рассматриваются другие клинические факторы, включая пол, синкопе и степень удлинения интервала $Q-T$.

Предполагается, что по мере роста количества генотипированных пациентов и их семей, а также проведения дополнительных долгосрочных клинических исследований на основе генотипов наше понимание влияния генотипа на терапевтический ответ и прогноз значительно улучшится.

Выявление генетической природы приобретает все большее значение в условиях ВСС — трагического осложнения многих первичных аритмических заболеваний сердца. Примерно в 1/3 всех случаев внезапной смерти в молодом возрасте причину смерти установить не удастся [16]. Генетические исследования образцов крови, собранных посмертно, идентифицируют

причинную генную мутацию в 30% случаев внезапных необъяснимых смертей лиц молодого возраста [17]. Такое приложение генетического тестирования, называемое молекулярной аутопсией, имеет важные последствия как для определения причины смерти, так и для выяснения статуса риска выживших членов семьи с целью предотвращения других внезапных смертей [18].

Подтверждение генетического диагноза у пробанда имеет серьезные последствия для его родственников. Главная цель клинического и генетического скрининга членов семьи заключается в выявлении как лиц с клиническими проявлениями заболевания, так и тех, кто несет ту же патогенную мутацию, что и пробанд, но не показывает клинического фенотипа. Здесь важно понимание того, что бессимптомные носители мутаций, вызывающих аритмические заболевания, имеют такой же риск развития ВСС, как и симптомные [1].

Как уже говорилось, раннее выявление лиц, подверженных риску, дает возможность начать раннюю терапию, направленную на предотвращение осложнений заболевания. Например, носителям мутаций генов LQTS могут потребоваться изменение образа жизни, исключение лекарств, продлевающих интервал $Q-T$, иницирование β -блокирующей терапии или рассмотрение вопроса об имплантации кардиовертера-дефибрилятора.

Таким образом, в настоящее время во всем мире молекулярно-генетическая диагностика занимает важное место в качестве подтверждающей и дифференциальной диагностики первичных каналопатий и наследственных кардиомиопатий с нарушениями ритма и проводимости.

Таблица 2

Сравнение ценности генетического тестирования для определения диагноза, терапии и прогноза (адаптировано из M.J. Ackerman et al. [1])

Заболевание	Диагноз	Терапия	Прогноз
Синдром удлиненного интервала $Q-T$	+++	++	+++
Катехоламинергическая желудочковая тахикардия	+++	—	+
Синдром Бругада	+	—	+
Болезни сердечной проводимости	+	+	+
Гипертрофическая кардиомиопатия	+++	+	++
Аритмогенная дисплазия правого желудочка	+	—	+/-
Дилатационная кардиомиопатия	+/-	—	+/-
Дилатационная кардиомиопатия с нарушениями сердечной проводимости	++	+	++
Некомпактный миокард левого желудочка	+	—	—
Рестриктивная кардиомиопатия	+	+	+

Направленное молекулярно-генетическое исследование проводится при подозрении на конкретное наследственное аритмогенное заболевание на основании клинических данных. В случае верификации у больного патогенетической мутации в ответственных генах молекулярная диагностика должна проводиться всем его кровным родственникам, даже при отсутствии характерных для этого заболевания клинических проявлений и изменений на ЭКГ.

За последние полвека мы достигли значительного успеха в понимании патофизиологии не только наследственных каналопатий и кардиомиопатий, но и такой аритмогенной патологии, как ФП. Самым главным достижением здесь является верификация генетических вариантов, лежащих в основе ФП, что подтверждает наследственный характер этой аритмии.

Поиск генов, вовлеченных в развитие ФП, ведется уже давно. Анализ связей и секвенирование генов-кандидатов выявили множественные мутации как при моногенных семейных формах ФП, так и при спорадических случаях ФП [19]. Анализ связей включает в себя выполнение генотипирования маркеров (участков хромосом, ассоциированных с той или иной болезнью), распределенных по всему геному, и исследование передачи этих маркеров с болезнью в родословной. Эти обычные методы генотипирования позволяют сузить диапазон поиска, но часто требуют значительных затрат времени [20].

Большинство зарегистрированных мутаций семейных форм ФП выявлено в генах, кодирующих субъединицы трансмембранных ионных каналов (табл. 3) [19]. Идентификация этих мутаций заставила исследователей задаться вопросом о том, может ли единичная мутация в генах ионных каналов вносить вклад в наследование ФП популяцией в целом. Ранние отчеты из исследований по скринингу кандидатных генов

показали, что эти мутации не распространены в общей популяции [21–24].

Вместе с тем следует отметить, что в генах, идентифицированных при семейных формах ФП, значительно чаще выявляют варианты редких дефектов при обследовании когорт одиночных пациентов с ФП по сравнению с контрольными здоровыми популяциями [25].

Хотя мутации, идентифицированные при моногенных формах наследственной ФП, редки, их идентификация дала интересную информацию о патогенной основе ФП. Возникло представление о том, что мутации генов, кодирующих субъединицы калиевых и натриевых каналов, лежат в основе семейных форм ФП, причем мутации могут приводить как к усилению функции ионных каналов (GOF), так и к ее потере (LOF) [26–29].

Мутации калиевых каналов по типу усиления функции оказывают влияние на развитие ФП за счет сокращения эффективного рефрактерного периода предсердий, что способствует формированию и поддержанию предсердной риентри [30]. Мутации калиевых каналов с противоположным механизмом потери функции вызывают триггерную активность в предсердиях, что также является важным фактором в генезе ФП [28]. Этому же способствуют мутации натриевых каналов с усилением функции [29], в то время как мутации натриевых каналов по механизму потери функции сокращают длину волны импульса, циркулирующего по цепи риентри [31].

Выявление генетической основы ФП в общей популяции является более сложной задачей. Большинство ранних исследований, посвященных генетической основе ФП, проводились на базе изучения генов-кандидатов, сосредоточенного на выборе конкретных генов на основе априорного знания их функции и сравнении частоты вариантов между когортами индивиду-

Таблица 3

**Моногенные мутации, ассоциированные с фибрилляцией предсердий
(адаптировано из S. Mahida [19])**

Ген	Белок	Функциональный эффект мутации (влияние на ионный ток)	Обнаруженные мутации	Связанные заболевания
KCNQ1	α -субъединица калиевого канала K _v LQT1/ K _v 7.1	GOF (усиление I _{Ks})	S140G, V141M, S209P	
KCNE1	β -субъединица калиевого канала MinK	GOF (усиление I _{Ks})	G25V, G60D	
KCNE2	β -субъединица калиевого канала MiRP1	GOF (усиление I _{Kr})	R27C	
KCNE5	β -субъединица калиевого канала MiRP4	GOF (усиление I _{Ks})	L65F	

Окончание таблицы 3

Ген	Белок	Функциональный эффект мутации (влияние на ионный ток)	Обнаруженные мутации	Связанные заболевания
KCNJ2	α -субъединица калиевого канала Kv2.1/Kir2.1	GOF (усиление I_{K1})	V93I	
KCNA5	Калиевый канал Kv1.5	LOF (снижение I_{Kur})	E375X, T527M, A576V, E610K, Y155C, D469E, P488S	
KCNA5	Калиевый канал Kv1.5	GOF (усиление I_{Kur})	E48G, A305T, D322H	
KCND3	Калиевый канал Kv4.3	GOF (усиление I_{to1})	A545P	
KCNE3	β -субъединица калиевого канала MiRP2	GOF (усиление I_{to}/I_{Ks})	V17M	
ABCC9	Субъединица канала SUR2A	LOF (снижение I_{KATP})	T1547I	
SCN5A	α -субъединица натриевого канала Nav1.5	LOF (снижение I_{Na})	D1275N, N1986K	ДКМП, нарушения проводимости
SCN5A	α -субъединица натриевого канала Nav1.5	GOF (усиление I_{Na})	M1875T, K1493R, R340Q, R1626H, D1819N, R1897W, V1951M	R340Q, D1819N, V1951M – ассоциирова- ны с LQTS
SCN1B	β -субъединица натриевого канала Nav β 1	LOF (снижение I_{Na})	R85H, D153N	
SCN2B	β -субъединица натриевого канала Nav β 2	LOF (снижение I_{Na})	R28Q, R28W	
SCN3B	β -субъединица натриевого канала Nav β 3	LOF (снижение I_{Na})	R6K, L10P, M161T	
NUP155	Нуклеопорин	Снижение проницаемости ядерной мембраны	R391H	
GJA5	Коннексин-40	Нарушение межклеточной электрической связи	P88S, M163V, G113N, I75F, V85I, L221I, L229M, Q49X, A96S	
NPPA	Предсердный натрийуретический пептид (ANP)	Повышение уровня мутантного ANP	c.456-457delAA	
RYR2	Рианодиновый рецептор, сердечная изоформа	GOF (усиление утечки Ca^{2+} из СПР)	S4153R	CPVT
JPH2	Юнктофилин- 2	LOF (снижение утечки Ca^{2+} из СПР)	E169K	ГКМП
TBX5	Транскрипционный фактор T-box 5	GOF	G125R	Синдром Холта–Ормана (синдром рука–сердце)
GATA4	Транскрипционный фактор GATA-4	LOF	S70T, S160T, Y38D, P103A, G16C, H28D, M247T	
GATA5	Транскрипционный фактор GATA-5	LOF	W200G, Y138F, C210G	
GATA6	Транскрипционный фактор GATA-6	LOF	G469V, Y235S	

Примечание. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; Ca^{2+} – кальций; LQTS – синдром удлиненного интервала Q–T; CPVT – катехоламинергическая желудочковая тахикардия; СПР – саркоплазматический ретикулум; LOF – loss-of-function (снижение функции); GOF – gain-of-function (усиление функции).

мов с наличием болезни и без нее. На сегодняшний день в ряде исследований были определены общие генетические варианты, наиболее распространенные в популяциях больных с ФП по сравнению с контрольными здоровыми группами [19].

Часто гены-кандидаты выбираются по результатам изучения семейных форм ФП. Однако в целом успешность поиска генов-кандидатов сокращается из-за низкой вероятности предварительного тестирования выбранных вариантов, участвующих в патогенезе болезни, и плохой воспроизводимости [32].

Недавнее появление полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies – GWAS) привело к значительному прогрессу в нашем понимании генетической основы ФП. GWAS включает генотипирование до миллиона общих вариантов или однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms – SNPs), распределенных по всему геному, и сравнивает их частоту у больных с ФП и в контрольных группах [33]. В отличие от исследований генов-кандидатов, поиск GWAS является непредвзятым и объективным, следовательно, может идентифицировать гены, участие которых в ФП ранее и не подозревалось, но которые играют важную роль в патогенезе ФП.

Четыре больших GWAS были выполнены в когортах пациентов с ФП [34–37]. Результаты этих исследований обобщены на рисунке 2

и в таблице 4. Общие варианты, идентифицированные GWAS, расположены либо в пределах, либо в непосредственной близости от убедительных генов-кандидатов ФП [36, 37]. В частности, выявлен ген *KCNN3*, кодирующий активированный кальцием калиевый канал (канал SK3), который в большом количестве экспрессируется в миокарде предсердий [38]. Также установлен ген *HCN4*, который кодирует гиперполяризационный циклический нуклеотид – активированный катионный канал, лежащий в основе пейсмекерной активности сердца [39]. Два локуса GWAS для ФП содержат гены сердечной транскрипции *PITX2* и *PRRX1*. Эти факторы транскрипции связывают гомеобокс (особый участок ДНК) и являются критическими медиаторами онтогенеза сердца. *PITX2* опосредует асимметричное развитие сердца и ингибирует левостороннюю пейсмекерную спецификацию [40]. *PRRX1* участвует в качестве медиатора развития легочных вен [41]. *SYNPO2L* и *MYOZ1* кодируют сигнальные белки, которые локализируются на Z-диске и модулируют сердечную саркомерную функцию [42]. *CAV1* является важным мембранным белком, который играет роль в клеточной передаче сигналов и, как было показано, взаимодействует с ионными каналами, включая *HCN4* и *KCNN3* [19].

В дополнение к вариантам, определенным в GWAS для ФП, оказалось, что распространенные варианты, которые GWAS ранее определил

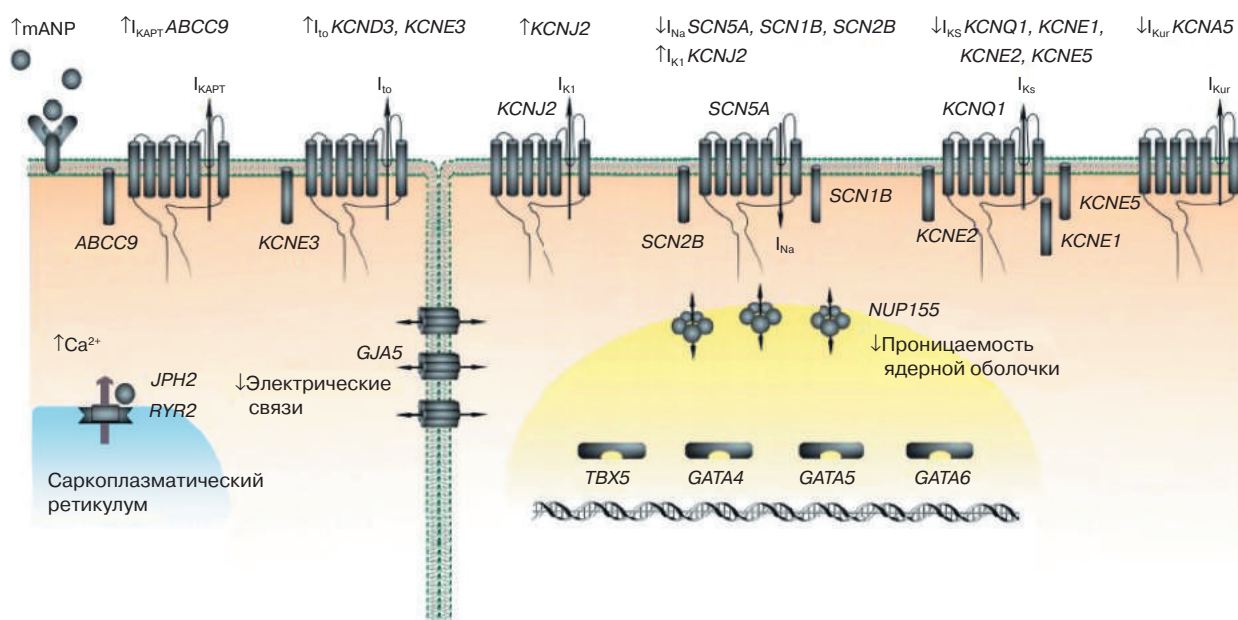


Рис. 2. Схема клетки с ионными каналами и кодирующими их генами. Отображены гены, вовлеченные в развитие фибрилляции предсердий, которые удалось идентифицировать с помощью полногеномного поиска ассоциаций (адаптировано из S. Mahida [19])

Таблица 4

Суммарные результаты исследования геномных ассоциаций в когортах пациентов с фибрилляцией предсердий (адаптировано из S. Mahida [19])

Локус	Маркер SNP	Ближайший ген	Генный продукт	Расположение SNP относительно ближайшего гена
4q25	rs2200733	PITX2	Парноподобный гомеодомен 2 (транскрипционный фактор)	На 150 kb выше
16q22	rs2106261	ZFHX3	Цинк-пальцевый гомеобокс 3 (транскрипционный фактор)	Интронно
1q21	rs13376333	KCNN3	Кальций-активируемые калиевые каналы малой проводимости (подтип 3)	Интронно
1q24	rs3903239	PRRX1	Парный связанный гомеобокс 1 (транскрипционный фактор)	На 46 kb выше
7q31	rs3807989	CAV1	Кавеолин 1	Интронно
9q22	rs10821415	C9orf3	Хромосома 9, открытая рамка считывания 3	Интронно
10q22	rs10824026	SYNPO2L	Синаптоподин-2-подобный, актин-ассоциированный белок	На 5 kb выше
14q23	rs1152591	SYNE2	Спектрин, содержащий повтор белок ядерной оболочки 2	Интронно
15q24	rs7164883	HCN4	Гиперполяризационно-активируемые каналы управляемые циклическими нуклеотидами 4	Интронно

Примечание. SNP – single nucleotide polymorphism: однонуклеотидный полиморфизм, отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (A, T, G или C) в геноме.

для синдрома Бругада, также продемонстрировали свое влияние на риск ФП. Как известно, ФП достаточно часто сопутствует фенотипу синдрома Бругада [43].

Кроме того, нельзя не упомянуть исследование японских ученых 2017 г. о связанных с ФП генетических локусах, которое включило 8180 случаев ФП и 28612 контрольных наблюдений с последующим наблюдением 3120 дополнительных и 125064 контрольных случаев [44]. Были реплицированы ранее известные локусы и идентифицированы шесть новых локусов вблизи генов KCND3, PPFIA4, SLC1A4-CEP68, HAND2, NEBL и SH3PXD2A. Пять из шести новых локусов, ассоциированных с ФП, были специфичны для японского населения, в отличие от европейской популяции. В исследовании были обнаружены варианты генов HAND2, KCND3 и NEBL, которые определяют предрасположенность миокарда предсердий к аритмогенезу. Участие PPFIA4 и SH3PXD2A в управлении аксонами также указывает на роль в патогенезе болезни. В целом вышеприведенное исследование показало многообещающие результаты, которые могут способствовать лучшему пониманию предрасположенности к ФП.

Однако необходимо отметить, что, хотя убедительные гены-кандидаты были идентифицированы благодаря GWAS, установление взаимо-

связи между патогенными вариантами GWAS и функцией этих генов представляет собой сложную проблему. Следует подчеркнуть тот факт, что на сегодняшний день выявлено более 1 тыс. вариантов риска GWAS для целого ряда заболеваний, но только небольшая часть этих потенциально патогенных вариантов была всесторонне функционально подтверждена [45]. GWAS редко идентифицирует причинные генетические варианты напрямую. Скорее варианты, выявленные с помощью GWAS, обычно рассматриваются как маркеры ДНК, указывающие на тесную связь с генетическим дефектом, вызывающим заболевание. На данный момент преобладающая теория относительно связи между причинными вариантами локусов GWAS и патогенезом заболевания заключается в том, что эти варианты изменяют количество экспрессии целевого гена, скорее всего – через изменение функции регуляторных элементов транскрипции.

Интересно, что редкие варианты, идентифицированные в популяционных генетических исследованиях, могут способствовать переменной пенетрантности причинных мутаций при семейных формах ФП. В исследовании, включавшем 11 семей с ФП, у которых была известна причинная мутация, M.D. Ritchie et al. убедительно показали, что наличие вариантов риска в локусе

4q25 предсказывало, разовьется ФП у носителей мутации или нет [46]. Варианты в локусе 4q25/PITX2 систематически демонстрируют влияние на развитие ФП в многочисленных популяционных исследованиях [37, 40]. Полученные данные свидетельствуют о том, что на наследуемость ФП влияют сложные взаимодействия между распространенными и редкими генетическими вариантами.

Идентификация генетических маркеров, которые способствуют предрасположенности к ФП, имеет потенциально важные последствия для ведения пациентов с данной аритмией, которые, с одной стороны, заключаются в возможности прогнозирования риска развития ФП у бессимптомных лиц, а с другой – раскрывают новые молекулярные цели для фармако-терапии и предполагают потенциальные варианты ответа на различные виды лечения у пациентов с ФП. Совсем недавно в исследовании S.A. Lubitz et al. было продемонстрировано, что если рассматривать генетические маркеры в совокупности, то четыре варианта риска в локусе 4q25/PITX2 и восемь вариантов в других локусах приводили к пятикратному увеличению риска ФП [47].

GWAS определил ряд убедительных генов-кандидатов в локусах риска ФП. Эти результаты породили дополнительные функциональные исследования, которые были сосредоточены на генах-кандидатах, показавших, что такие гены, как KCNN3 и PITX2, влияют на предрасположенность к ФП у бессимптомных пациентов [48, 49].

На относительно небольшой когорте пациентов с ФП В. Parvez et al. показали, что варианты риска GWAS в локусе 4q25 независимо предсказывают успешный контроль ритма при антиаритмической терапии [50]. Та же группа продемонстрировала, что варианты в гене, кодирующем β 1-адренорецептор (β 1-AR), предсказывают ответ на терапию β -адреноблокаторами [51]. D. Husser et al. установили, что наличие вариантов риска на локусе 4q25 предсказывает как ранние, так и поздние рецидивы ФП после катетерной аблации легочных вен [52]. Дополнительные доказательства, связывающие SNPs в локусе 4q25 и ответ на катетерную аблацию, были получены в более позднем исследовании M.B. Shoemaker et al. [53]. Наконец, В. Parvez et al. сообщают, что SNPs в 4q25 прогнозируют рецидив ФП после электрической кардиоверсии [54].

Таким образом, буквально за несколько лет исследования генетической основы ФП претерпели революционные изменения. Значительный прогресс достигнут в выявлении генетического субстрата, лежащего в основе общей формы ФП. Технологии генотипирования постоянно развиваются и обещают раскрыть больше генов и молекулярных путей, ассоциированных с ФП.

В целом можно заключить, что достигнуты значительные успехи в улучшении нашего понимания генетических причин аритмических болезней сердца. В настоящее время генетическое тестирование все более уверенно внедряется в клиническую кардиологическую практику, чему способствует распространение и коммерческая доступность генетических испытаний. Наибольшая полезность генетического тестирования заключается в скрининге и диагностике родственников из группы риска. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что информация о генотипе, лежащем в основе заболевания, полезна для выбора терапии и предсказывает прогноз. Поэтому спектр исследований, которые могут способствовать стратификации пациентов и определению алгоритма лечения, необходимо расширять, в том числе за счет применения генетического тестирования.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H. 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.2011.05.020
2. Zipes D.P., Jalife J. (Eds.) *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2014.
3. 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/ehr082
4. Fernández-Falgueras A., Sarquella-Brugada G., Brugada J., Brugada R., Campuzano O. Cardiac channelopathies and sudden death: recent clinical and genetic advances. *Biology (Basel)*. 2017; 6 (1). PII: E7. DOI: 10.3390/biology6010007
5. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C. et al. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPSC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013; 10 (12): 1932–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
6. Brugada R., Hong K., Cordeiro J.M., Dumaine R. Short QT syndrome. *CMAJ*. 2012; 173 (11): 1349–54. DOI: 10.1503/cmaj.050596

7. Juang J.M., Horie M. Genetics of Brugada syndrome. *J. Arrhythm.* 2016; 32 (5): 418–25. DOI: 10.1016/j.joa.2016.07.012
8. Zumhagen S., Veldkamp M.W., Stallmeyer B., Baartscheer A., Eckardt L., Paul M. et al. A heterozygous deletion mutation in the cardiac sodium channel gene SCN5A with loss- and gain-of-function characteristics manifests as isolated conduction disease, without signs of Brugada or long QT syndrome. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e67963. DOI: 10.1371/journal.pone.0067963
9. Calloe K., Refaat M.M., Grubb S., Wójciak J., Campagna J., Thomsen N.M. et al. Characterization and mechanisms of action of novel NaV1.5 channel mutations associated with Brugada syndrome. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013; 6 (1): 177–84. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.974220
10. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M., Benito B., Berthet M., Brugada J. et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2010; 7 (1): 33–46. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.09.069
11. Mazzanti A., Kanthan A., Monteforte N., Memmi M., Bloise R., Novelli V. et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (13): 1300–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.078
12. GTR: Genetic Testing Registry. ARVC panel. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/500211/> (accessed August 29, 2018).
13. Elliott P., O'Mahony C., Syrris P., Evans A., Rivera Sorensen C., Sheppard M.N. et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010; 3 (4): 314–22. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.937805
14. Quarta G., Muir A., Pantazis A., Syrris P., Gehmlich K., Garcia-Pavia P. et al. Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation.* 2011; 123 (23): 2701–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976936
15. Haas J., Frese K.S., Peil B., Kloos W., Keller A., Nietsch R. et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (18): 1123–35a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu301
16. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Внезапная сердечная смерть: механизмы возникновения и стратификация риска. *Анналы аритмологии.* 2012; 9 (3): 5–13. [Bockeriya O.L., Akhobekov A.A. Sudden cardiac death: mechanisms of occurrence and risk stratification. *Annaly Arithmologii (Annals of Arrhythmology).* 2012; 9 (3): 5–13 (in Russ.)]
17. Бокерия Л.А., Ревিশвили А.Ш., Проницева И.В., Заклязьминская Е.В., Поляков А.В. Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов среди пациентов с генетическими подтвержденными факторами риска внезапной сердечной смерти. *Анналы аритмологии.* 2010; 7 (1) 6: 61–9. [Bockeriya L.A., Revishvili A.Sh., Pronicheva I.V., Zaklyaz'minskaya E.V., Polyakov A.V. Implantation of cardioverter defibrillators in patients with genetically confirmed risk factors for sudden cardiac death. *Annaly Arithmologii (Annals of Arrhythmology).* 2010; 7 (1): 61–9 (in Russ.)]
18. Semsarian C., Hamilton R.M. Key role of the molecular autopsy in sudden unexpected death. *Heart Rhythm.* 2012; 9 (1): 145–50. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.07.034
19. Mahida S. Genetic discoveries in atrial fibrillation and implications for clinical practice. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* 2014; 3 (2): 69–75. DOI: 10.15420/aer.2014.3.2.69
20. Ott J. Analysis of human genetic linkage. Baltimore, London: Johns Hopkins University Press; 1999: 53–82. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2000.ahg641_0089_2.x
21. Ellinor P.T., Nam E.G., Shea M.A., Milan D.J., Ruskin J.N., MacRae C.A. Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008; 5 (1): 99–105. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.09.015
22. Watanabe H., Darbar D., Kaiser D.W., Jiramongkolchai K., Chopra S., Donahue B.S. et al. Mutations in sodium channel beta1 and beta2 subunits associated with atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009; 2 (3): 268–75. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.779181
23. Olesen M.S., Bentzen B.H., Nielsen J.B., Steffensen A.B., David J.P., Jabbari J. et al. Mutations in the potassium channel subunit KCNE1 are associated with early-onset familial atrial fibrillation. *BMC Med. Genet.* 2012; 13: 24. DOI: 10.1186/1471-2350-13-24
24. Darbar D., Kannankeril P.J., Donahue B.S., Kucera G., Stubblefield T., Haines J.L. et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation.* 2008; 117 (15): 1927–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.757955
25. Olesen M.S., Andreassen L., Jabbari J., Refsgaard L., Haunsø S., Olesen S.P. et al. Very early-onset lone atrial fibrillation patients have a high prevalence of rare variants in genes previously associated with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2014; 11 (2): 246–51. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.10.034
26. Chen Y.H., Xu S.J., Bendahhou S., Wang X.L., Wang Y., Xu W.Y. et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science.* 2003; 299 (5604): 251–4. DOI: 10.1126/science.1077771
27. Yang Y., Li J., Lin X., Hong K., Wang L., Liu J. et al. Novel KCNA5 loss-of-function mutations responsible for atrial fibrillation. *J. Hum. Genet.* 2009; 54 (5): 277–83. DOI: 10.1038/jhg.2009.26
28. Olson T.M., Alekseev A.E., Liu X.K., Park S., Zingman L.V., Bienengraeber M. et al. Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15 (14): 2185–91. DOI: 10.1093/hmg/ddl143
29. Li Q., Huang H., Liu G., Lam K., Rutberg J., Green M.S. et al. Gain-of-function mutation of Nav1.5 in atrial fibrillation enhances cellular excitability and lowers the threshold for action potential firing. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 380 (1): 132–7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.01.052
30. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 2002; 415 (6868): 219–26. DOI: 10.1038/415219a
31. Kneller J., Kalifa J., Zou R., Zaitsev A.V., Warren M., Berenfeld O. et al. Mechanisms of atrial fibrillation termination by pure sodium channel blockade in an ionically-realistic mathematical model. *Circ. Res.* 2005; 96 (5): e35–47. DOI: 10.1161/01.RES.0000160709.49633.2b
32. Tabor H.K., Risch N.J., Myers R.M. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations. *Nat. Rev. Genet.* 2002; 3 (5): 391–7. DOI: 10.1038/nrg796
33. Manolio T.A. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (2): 166–76. DOI: 10.1056/NEJMra0905980
34. Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadóttir A., Gretarsdóttir S., Holm H., Sigurdsson A. et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature.* 2007; 448 (7151): 353–7. DOI: 10.1038/nature06007
35. Benjamin E.J., Rice K.M., Arking D.E., Pfeufer A., van Noord C., Smith A.V. et al. Variants in ZFHX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat. Genet.* 2009; 41 (8): 879–81. DOI: 10.1038/ng.416
36. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Glazer N.L., Pfeufer A., Alonso A., Chung M.K. et al. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. *Nat. Genet.* 2010; 42 (3): 240–4. DOI: 10.1038/ng.537
37. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Albert C.M., Glazer N.L., Ritchie M.D., Smith A.V. et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat. Genet.* 2012; 44 (6): 670–5. DOI: 10.1038/ng.2261
38. Tuteja D., Xu D., Timofeyev V., Lu L., Sharma D., Zhang Z. et al. Differential expression of small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels SK1, SK2, and SK3 in mouse atrial and ventricular myocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289 (6): H2714–23. DOI: 10.1152/ajpheart.00534.2005
39. Milanese R., Baruscotti M., Gneschi-Ruscone T., DiFrancesco D. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (2): 151–7. DOI: 10.1056/NEJMoA052475
40. Wang J., Klysiak E., Sood S., Johnson R.L., Wehrens X.H., Martin J.F. Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (21): 9753–8. DOI: 10.1073/pnas.0912585107
41. Ihida-Stansbury K., McKean D.M., Gebb S.A., Martin J.F., Stevens T., Nemenoff R. et al. Paired-related homeobox gene Prx1 is required for pulmonary vascular development. *Circ. Res.*

- 2004; 94 (11): 1507–14. DOI: 10.1161/01.RES.0000130656.72424.20
42. Beqqali A., Monshouwer-Kloots J., Monteiro R., Welling M., Bakkars J., Ehler E. et al. CHAP is a newly identified Z-disc protein essential for heart and skeletal muscle function. *J. Cell. Sci.* 2010; 123 (Pt. 7): 1141–50. DOI: 10.1242/jcs.063859
43. Bordachar P., Reuter S., Garrigue S., Cai X., Hocini M., Jaïs P. et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (10): 879–84. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.01.004
44. Low S.K., Takahashi A., Ebana Y., Ozaki K., Christophersen I.E., Ellinor P.T. et al. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. *Nat. Genet.* 2017; 49 (6): 953–8. DOI: 10.1038/ng.3842
45. National Human Genome Institute. Division of Genomic Medicine. A catalog of published genome-wide association studies. Available at: <http://genome.gov/gwastudies/> (accessed August 29, 2018).
46. Ritchie M.D., Rowan S., Kucera G., Stubblefield T., Blair M., Carter S. et al. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (13): 1173–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.030
47. Lubitz S.A., Lunetta K.L., Lin H., Arking D.E., Trompet S., Li G. et al. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (12): 1200–10. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.015
48. Zhang X.D., Timofeyev V., Li N., Myers R.E., Zhang D.M., Singapur A. et al. Critical roles of a small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel (SK3) in the repolarization process of atrial myocytes. *Cardiovasc. Res.* 2014; 101 (2): 317–25. DOI: 10.1093/cvr/cvt262
49. Chinchilla A., Daimi H., Lozano-Velasco E., Dominguez J.N., Caballero R., Delpon E. et al. PITX2 insufficiency leads to atrial electrical and structural remodeling linked to arrhythmogenesis. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011; 4 (3): 269–79. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958116
50. Parvez B., Vaglio J., Rowan S., Muhammad R., Kucera G., Stubblefield T. et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (6): 539–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.070
51. Parvez B., Chopra N., Rowan S., Vaglio J.C., Muhammad R., Roden D.M., Darbar D. A common β 1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (1): 49–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.061
52. Husser D., Adams V., Piorkowski C., Hindricks G., Bollmann A. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (8): 747–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.041
53. Shoemaker M.B., Muhammad R., Parvez B., White B.W., Streur M., Song Y. et al. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* 2013; 10 (3): 394–400. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.11.012
54. Parvez B., Shoemaker M.B., Muhammad R., Richardson R., Jiang L., Blair M.A. et al. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm.* 2013; 10 (6): 849–55. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.02.018

Поступила 28.06.2018
Принята к печати 10.07.2018