ARTICOLE DE SINTEZĂ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кристина Бутовская – научный сотрудник,

Лаборатория генетики ГУМФ «Николае Тестемицану»
тел. 022 205374, cristina.butovscaia@usmf.md

Rezumat. Predictorii genetici ai dereglării conducerii și ritmului cardiac. Revista literaturii
Printre bolile cardiovasculare o mare atenție este acordată bolilor care se manifestă cu dereglari electrofiziologice în cardiomiocite. Acest lucru se datorează faptului că acest grup de boli se caracterizează printr-un risc crescut de moarte subită. Factorii genetici joacă un rol substanțial în dezvoltarea dereglărilor de conducere și de ritm cardiac. Acest articol descrie genele și variantele lor identificate prin tehnologia GWAS (studiul de asociere pe dimensiunea genomului întreg), ce duc la dereglări ale electrogenezei cardiomiocitelor.
Cuvinte-cheie: genetica, conducerii cardiace, aritmie, GWAS, SNP

Summary. Genetic predictors of cardiac conduction and rhythm disorders. Review
Among cardiovascular diseases a lot of attention is paid to diseases that manifest with electrophysiological abnormalities in cardiomyocytes. This is due to the fact that for this group of diseases is characterized by a high risk of sudden death. Genetic factors play a substantial role in the development of cardiac conduction and rhythm disorders. This review describes the genes and their variants identified through technology GWAS (genome-wide association studies), leading to electrogenesical abnormalities of cardiomyocytes.
Key words: genetics, cardiac conduction, arrhythmia, GWAS, SNP

Резюме
Среди сердечно-сосудистых заболеваний большое внимание уделяется заболеваниям, проявляющимся преимущественно или исключительно электрофизиологическими нарушениями в кардиомиоците. Это связано с тем, что для данной группы заболеваний характерным является высокий риск внезапной смерти. Значительную роль в развитии нарушений сердечного ритма и проводимости играют генетические факторы. В данной статье описаны гены и их варианты, выявленные с помощью технологии GWAS (полногеномные исследования ассоциаций), приводящие к нарушению электрогенеза кардиомиоцита.
Ключевые слова: генетика, аритмия, сердечная проводимость, GWAS, SNP

Введение. Заболевания сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой причиной смертности во всем мире. Непрерывное накопление информации о патогенезе данных заболеваний показало, насколько значительную роль в их развитии играют генетические факторы. Для каждого заболевания существует достаточно большое число генов, различные аллельные формы которых влияют на вероятность развития заболевания, скорость прогрессирования и выраженность клинических симптомов [1].

В последнее время среди сердечно-сосудистых заболеваний большое внимание уделяется наследственным заболеваниям, проявляющимся электрофизиологическими нарушениями в кардиомиоците. В основе этих заболеваний лежат мутации групп генов и их модуляторов которые кодируют белки ионных каналов, экспрессирующихся в миокарде [2].

Нормальные амплитуда и продолжительность сердечного потенциала действия обеспечиваются взаимодействием многих ионных каналов и регуляторов их активности, каждый из которых кодируется отдельным геном. Поэтому количество белков и кодирующих их генов, способных привести к нарушениям электрогенеза, потенциально оценивается несколькими десятками [3].

Для группы заболеваний сердечно-сосудистой системы, вызванных нарушением ритма и проводимости, характерным является высокий риск внезапной смерти. К данным заболеваниям относятся: фибрилляция предсердий, синдром слабости синусового узла, синдром детской внезапной смерти, желудочковые тахикардии, синдромы удлиненного интервала QT (long QT syndrome, LQTS), укороченного интервала QT (short QT syndrome, SQTS), синдром Бругада, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдром Лева-Ленегра [1,3,4].

Полногеномные исследования ассоциаций *(genome-wide association studies, GWAS).*

Молекулярно-генетические исследования нарушений сердечного ритма и проводимости сосредоточены в основном в 2 направлениях: 1) выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению нарушений (наследование таких заболеваний осуществляется по классическому менделевскому типу); 2) изучение полиморфизма различных генов-кандидатов [5].

Скрининг генов-кандидатов и изучение их полиморфизмов осуществляется в основном, с использованием технологии полногеномного исследования ассоциаций (GWAS). Данная технология позволяет, используя базу полиморфизмов единичных нуклеотидов (*single nucleotide polymorphism*, *SNP*) генома человека, просканировать всю ДНК, и найти нуклеотидные замены в изменчивых участках генома, связанные с патологией. Выявление подобных вариантов с помощью GWAS возможно только благодаря соблюдению нескольких принципов. Первый: только большой размер выборки обладает достаточной статистической мощностью для выявления истинных ассоциаций. Второй: применение строгих статистических методов. В связи с большим количеством тестируемых вариантов современные платформы генотипирования требуют нескольких сотен, тысяч, а часто миллионов статистических тестов в одном эксперименте. Такой подход иногда выявляет ложноположительные ассоциации. Поэтому, чтобы избежать псевдо - открытий, принимаются во внимание результаты только с уровнем значимости $p \leq 5'10^{-8}$. Помимо статистических методов, для обеспечения точности генотипирования, требуются высокие стандарты контроля качества. Третьим принципом в технологии GWAS является репликация начальных значимых результатов в независимых выборках. Чем больше накапливается данных от независимых повторных исследований, тем более надежной становится ассоциация SNP – фенотип [6].

Полногеномные исследования ассоциаций фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий (ФП), или мерцательная аритмия, является одной из наиболее распространенных и опасных аритмий. В развитых странах ее частота составляет от 1 до 2% [7]. Согласно прогнозам, основанным на популяционных исследованиях, частота встречаемости ФП возрастет к 2050 году в 3 раза [8]. ФП характеризуется хаотичной электрической активностью предсердий, что вызывает у пациентов нерегулярные сердцебиения. При фибрилляции предсердий повышается риск развития ишемического инсульта. Около 15% всех инсультов вызваны ФП [9].

В большинстве случаев данное нарушение ритма обусловлено каким-либо заболеванием, но в 1/3 случаев этиологию ФП установить не удается. Такую аритмию обозначают терминами «идиопатическая» или «первичная» ФП. Недавние исследования показали, что идиопатическая ФП наследственно обусловлена в 30% случаев [10].

Первое полногеномное исследование ассоциаций (GWAS) связанное с мерцательной аритмией, проведенное в 2007 году группой исландских ученых (Gudbjartsson D., et al.) выявило, устойчивую ассоциацию с ФП двух SNP - rs2200733 ($p=3.3 \times 10^{-41}$) и rs10033464 ($p=6.93 \times 10^{-11}$), расположенных на участке хромосомы 4q25 (rs - это обозначение SNP по референсному сиквенсу (*reference sequence*) человека. Данное исследование проводилось среди двух европейских когорт. Оно включало 3580 пациентов с ФП и контрольную группу, из 19256 человек с нормальным ритмом сердца. Также было произведено репликационное исследование ассоциации rs2200733 с ФП на группе лиц китайского происхождения из Гонг-Конга ($p=6.4 \times 10^{-4}$) [11].

Устойчивую ассоциацию SNP rs2200733 с мерцательной аритмией позднее подтвердили и другие исследователи [12,13,14,15]. Интересной особенностью этих работ является тот факт, что SNP rs2200733 выявлялся чаще у молодых лиц [11,12].

Дальнейшие исследования в этой области привели к открытию новых локусов, связанных с ФП. Так, в 2009 году Psaty B. et al., обнаружили rs2106261 ($p=1.8 \times 10^{-15}$) на участке хромосомы 16q22 [16], а Gudbjartsson D. et al., идентифицировали SNP rs7193343 ($p=1.4 \times 10^{-10}$), смежный с rs2106261 [17].

Позднее, в 2010 году, полногеномные исследования ассоциаций сфокусировались на пациентах, у которых фибрилляция предсердий развивалась в более раннем возрасте. Был выявлен SNP rs13376333 ($p = 1.83 \times 10^{-21}$), расположенный на участке хромосомы 1q21 [18].

Единичные нуклеотидные полиморфизмы, расположенные на участке хромосомы 4q25, попадают в так называемую “геномную пустыню” (“genomic desert”) – большой межгенный регион с неизвестными генами. Ближайшим геном кандидатом в данном регионе является ген PITX2. Он кодирует гомеодоменный фактор транскрипции, участвующий в индукции развития асимметрии сердца [6].

Единичные нуклеотидные полиморфизмы, обнаруженные на участке хромосомы 16q22, картированы в первом интроне гена кодирующего

транскрипционный фактор “цинковые пальцы” гомеобокса 3 – ZFHZ3. Ранее в литературе не встречались данные о вовлечении этого гена в развитие фибрилляции предсердий. Данный ген является геном супрессором некоторых видов рака, а также фактором дифференциации нервной ткани и скелетных мышц [17,19].

Единичные нуклеотидные полиморфизмы, выявленные на участке хромосомы 1q21 обладают более заметной связью с ФП, так как они находятся в первом интроне гена KCNN3, который кодирует вольтаж-зависимые калиевые каналы активируемые кальцием [18].

Также, в 2009 году, были проведены GWAS исследования, которые выявили связь между удлинением PR интервала и развитием ФП. PR интервал считается маркером предсердной и атриовентрикулярной проводимости. Удлинение PR интервала является прогностическим фактором, указывающим на повышение риска фибрилляции предсердий [20,21]. Наследственный компонент удлинения PR интервала составляет 30 - 50% [22]. В GWAS исследованиях интервала PR были обнаружены 5 локусов связанных с ФП. Они располагались соответственно в генах SCN5A, SCN10A, NKX2.5, CAV1/CAV2 и SOX5 [23].

В 2012 году Ellinor P., et al., в ходе мета-анализа выявили 6 новых локусов связанных с ФП [24]. Также авторы обнаружили 3 новых SNP в локусах ранее ассоциированных с ФП (таб. 1).

Генетические предикторы синдрома слабости синусового узла. Синдром слабости синусового узла (СССУ) – клиническое понятие, объединяющее ряд нарушений ритма, обусловленных снижением функциональной способности синусового узла. Проявлениями нарушения автоматизма синусового узла являются синусовая брадикардия, угнетение синусового узла вследствие экстрасистолы или пароксизма тахиаритмии, остановка синусового узла. Нарушения проведения в синоатриальной зоне сопровождается развитием синоатриальной блокады [25]. СССУ наиболее часто встречается у пожилых людей, но может возникнуть у плода, новорожденных или детей без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В 40 - 50% случаев СССУ является идиопатическим состоянием [26]. К настоящему времени получены данные молекулярно-генетических исследований, указывающих на то, что СССУ может быть обусловлен мутациями определенных генов. Наиболее изученными генами, полиморфизмы которых связывают с развитием СССУ, являются: ген тяжелых цепей миозина MYH6, ген альфа-субъединицы вольтаж-зависимых натриевых каналов типа 5 SCN5A, ген нуклеотидзависимых калиевых каналов HCN4, ген коннексина-40, а также ген альфа-2B-адренорецептора ADRA2B, и ген эндотелиальной NO-синтетазы eNOS [25,27].

Необходимо отметить, что имеющиеся литературные данные о роли конкретных полиморфизмов в возникновении СССУ, немногочисленны и представлены в основном небольшим количеством случаев. Исключением является работа, проделанная исследователями из Исландии (Holm H., et al., 2011). Они опубликовали данные о мутации в гене MYH6 приводящей к развитию синдрома слабости синусового узла. GWAS исследование среди 38,384 исландцев выявило миссенс-мутацию c.2161C>T, приводящую к аминокислотной замене p.Arg721Trp в альфа-тяжелой цепи сердечного миозина. Данная мутация была представлена rs28730774[T] с уровнем значимости $p = 1.5 \times 10^{-29}$, и располагалась в 18 экзоне гена MYH6. Риск преждевременной смерти у больных синдромом слабости синусового узла, носителей данной мутации, составил 50% [28].

Генетически детерминированные желудочковые нарушения ритма сердца. Фибрилляция желудочков (ФЖ) вызывает внезапную сердечную смерть (ВСС) являющуюся основной причиной смерти (более 50% всех случаев) от сердечно-сосудистых заболеваний [29]. Таким образом,

Таблица 1

Результаты мета-анализа GWAS (Ellinor P., et al.) [24]

Заболевание/ Нарушение	SNP	Локус	Ген	Локализация	p-значимость
Фибрилляция предсердий	rs6817105	4q25	PITX2	150 т.п.н. перед геном	$p=1.8 \times 10^{-74}$
	rs7164883	15q24	HCN4	интрон	$p=2.8 \times 10^{-17}$
	rs2106261	16q22	ZFHX3	интрон	$p=3.2 \times 10^{-16}$
	rs6666258	1q21	KCNN3-PMVK	интрон	$p=2.0 \times 10^{-14}$
	rs3903239	1q24	PRRX1	46 т.п.н. перед геном	$p=8.4 \times 10^{-14}$
	rs1152591	14q23	SYNE2	интрон	$p=5.8 \times 10^{-13}$
	rs3807989	7q31	CAV1	интрон	$p=3.6 \times 10^{-12}$
	rs10821415	9q22	C9orf3	интрон	$p=4.2 \times 10^{-11}$
	rs10824026	10q22	SYNPO2L	5 т.п.н. перед геном	$p=4.0 \times 10^{-9}$

ФЖ является самой опасной из всех аритмий сердца. Фибрилляция желудочков – некоординированные, очень быстрые и неэффективные сокращения желудочков, вызванные множественными хаотическими электрическими импульсами. Часто ФЖ происходит при инфаркте миокарда [30]. ВСС в 5% случаев наступает у лиц без структурных изменений сердечно-сосудистой системы [31]. Причиной ВСС в этом случае считают первичную (идиопатическую) фибрилляцию желудочков, в том числе генетически обусловленную. Понятие «идиопатическая ФЖ» включает некоторые генетически детерминированные заболевания, вызванные первичными нарушениями электрических процессов в сердце, которые приводят к злокачественным желудочковым нарушениям сердечного ритма и внезапной сердечной смерти. К ним относят подтвержденные молекулярно-генетическим анализом моногенные заболевания: синдром удлиненного интервала QT (LQTS), синдром укороченного интервала QT (SQTS), синдром Бругада, зависимую от катехоламинов желудочковую тахикардию [32].

Полногеномные исследования ассоциаций фибрилляции желудочков. В 2010 году Bezzina C., et al., представили данные о впервые проведенных полногеномных исследованиях ассоциаций фибрилляции желудочков при инфаркте миокарда. GWAS проводилось среди 515 случаев (инфаркт миокарда с фибрилляцией желудочков) и 457 контролей (инфаркт миокарда без фибрилляции желудочков). Исследователи обнаружили, что наиболее значимую ассоциацию с ФЖ проявлял SNP rs2824292 ($p=3.3 \times 10^{-10}$), располагающийся на участке хромосомы 21q21 [30]. Ближайшим геном этого SNP является ген CXADR. Он кодирует вирусный рецептор вовлеченный в развитие миокардитов и дилатационных кардиомиопатий. Недавно было выяснено, что данный рецептор является модулятором сердечной проводимости [33]. Таким образом, можно считать, что ген CXADR является геном-кандидатом для ФЖ при инфаркте миокарда [30].

Генетические детерминанты синдрома Бругада. Внезапная сердечная смерть является одной из ведущих причин смертности в развитых странах (1 случай из 1,000 в год) [34]. Одним из предикторов внезапной сердечной смерти является синдром Бругада (4% всех случаев ВСС, и 20% случаев ВСС у лиц со структурно неизмененным сердцем) [35].

Синдром Бругада впервые описан в 1992 году братьями П. И Дж. Бругада, как сочетание признаков нарушения проводимости в правой ножке пучка Гиса и подъема сегмента ST в правых грудных отведениях (V1-V3) ЭКГ покоя, с приступами потери сознания и повышенным риском фатальных аритмий. Причиной является дисфункция натриевых каналов, приводящая к неоднородности потенциала действия в миокарде и создающая условия для тахикардии типа “пируэт” [36].

Генетической основой синдрома Бругада (СБ) являются мутации гена SCN5A, расположенного на коротком плече 3-ей хромосомы (3p21-24). СБ наследуется по аутосомно-доминантному типу. Мутации гена SCN5A обнаруживаются у 20% пациентов с СБ [37]. Известны и другие гены, мутации в которых могут приводить к развитию заболевания, хотя их участие в СБ остается неясным [38].

Задачу по идентификации новых генетических факторов риска поставили перед собой исследователи под руководством Bezzina C., (2013 г.). Они провели полногеномное исследование ассоциаций среди 312 больных с СБ, и 1,115 индивидуумов контрольной группы, и обнаружили 2 SNP: rs10428132 ($p = 1.0 \times 10^{-68}$), располагающийся в гене SCN10A и rs9388451 ($p = 5.1 \times 10^{-17}$) находящийся возле гена HEY2. Независимая репликация подтвердила оба сигнала, а также идентифицировала дополнительный SNP – rs11708996 ($p = 1.0 \times 10^{-14}$) в гене SCN5A [39].

Сигналы ассоциированные с генами SCN5A и SCN10A демонстрируют, что генетические полиморфизмы модулирующие сердечную проводимость, могут влиять на развитие сердечных аритмий [23,40-42]. Выявление сигналов ассоциированных с геном HEY2 предполагает, что этот ген также регулирует электрическую активность сердца. Таким образом, синдром Бругада может исходить и от изменений программирования транскрипции во время развития сердца [43].

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS). Наиболее изученное наследственное заболевание, сопровождающееся злокачественными желудочковыми нарушениями сердечного ритма – синдром удлиненного интервала QT (LQTS). Данное заболевание характеризуется удлинением интервала QT (мера продолжительности реполяризации миокарда) на электрокардиограмме ≥450 мс, синкопальными состояниями и особой формой фатальной полиморфной желудочковой тахикардии типа “пируэт” [32].

Частота заболевания оценивается от 1 : 7000 до 1 : 5000 среди населения Европы и США [44]. Установлено, что LQTS приводит к внезапной сердечной смерти 3000 - 4000 детей и подростков

в год. У лиц мужского пола моложе 15 лет риск развития желудочковой тахикардии типа “пируэт” и внезапной сердечной смерти выше чем у лиц женского пола [32].

Синдром удлиненного интервала QT объединяет группу патологий причиной которых являются мутации в генах, кодирующие ионные каналы и некоторые структурные белки. Около 85% всех генетически подтвержденных случаев LQTS вызваны мутациями в генах, кодирующих калиевые каналы: KCNQ1 (примерно 57% всех случаев LQTS), KCNH2 (около 23%), KCNE1 (4%) и KCNE2 (около 0,5%) [45]. Вклад нарушений гена натриевого канала SCN5A в структуру заболевания составляет 15% (табл. 2) [46].

Многочисленные молекулярно-генетические исследования проведенные в области реполяризации миокарда, полагались только на исследования, проведенные среди семей у которых выявлялся менделевский тип наследования аритмогенных синдромов, таких как LQTS, и только у 50% больных синдромом удлиненного интервала QT идентифицировались мутации в каком либо из выше перечисленных генов [47].

Мутации в генах калиевых каналов, приводят к развитию и такого аритмогенного синдрома, как синдром укороченного интервала QT (SQTS) [3].

Синдром укороченного интервала QT (SQTS). О прогностической значимости укороченного интервала QT известно мало.

Синдром укороченного интервала QT характеризуется наличием в анамнезе пациента случаев внезапной сердечной смерти у родственников, короткими рефрактерными периодами предсердий и желудочков (120–180 мс) и возможностью индукции фибрилляции желудочков во время проведения электрофизиологического исследования [48].

По данным ЭКГ - исследований длина интервала QT у пациентов с SQTS не превышала 300 мс. Внезапная сердечная смерть у пациентов с укороченным интервалом QT может наблюдаться во всех поколениях семьи, как у мужчин, так и у женщин, и наследуется по аутосомно-доминантному типу [49].

Укорочение интервала QT связывают с генетически детерминированным укорочением потенциала действия. Молекулярным субстратом укороченного интервала QT является нарушение функционирования ионных каналов клеточных мембран кардиомиоцитов. К укорочению интервала QT могут приводить уменьшение тока ионов натрия и кальция в клетку либо увеличение выхода тока ионов калия из клетки. Реполяризация желудочков характеризуется балансом между потоком ионов натрия и кальция внутрь клетки и калия – из клетки. Изменения процессов реполяризации желудочков, в том числе мутации белков калиевых каналов, могут приводить к возникновению угрожающих жизни аритмий [49]. В настоящее время выделены гены, мутации в которых ответственны за проявления синдрома укороченного QT: 1) две миссенс-мутации гена KCNH2 (*HERG*), кодирующего быстрый компонент калиевого тока с задержанным выпрямлением фазы реполяризации (IK_R), способствующие усилению функции калиевого канала («gain of function»), ассоциированы с 1-м типом синдрома укороченного QT (SQT1) [50]; 2) мутации гена KCNQ1, приво-

Таблица 2

Гены, ответственные за развитие LQTS [1,30,46]

Вариант LQTS	Локализация	Ген	Белковый продукт	Влияние мутации на ионный ток
LQT1	11p15.5	KCNQ1	a-субъединица калиевого канала	Снижение IK_S
LQT2	7q35-36	KCNH2	a-субъединица калиевого канала	Снижение IK_R
LQT3	3p21-24	SCN5A	a-субъединица натриевого канала	Усиление INa
LQT4	4q25-27	AnkB	Анкирин B	-
LQT5	21q22.1-22	KCNE1	b-субъединица калиевого канала	Снижение IK_S
LQT6	21q22.1-22	KCNE2	b-субъединица калиевого канала	Снижение IK_R
LQT7	17q23.1-q24.2	KCNJ2	a-субъединица калиевого канала	Снижение IK1
LQT8	12p13.3	CACN1C	a-1C субъединица кальциевого канала L-типа	Усиление функции CACN1C

Примечание: *IK_S - медленный калиевый ионный ток задержанного выпрямления; IK_R – быстрый калиевый ионный ток задержанного выпрямления; INa – натриевый ионный ток; IK1 - калиевый ионный ток аномального выпрямления.*

Таблица 3

Ассоциация SNP локусов с LQTS и SQTS

Ген	Синдром	SNP	Хр.	Локализация/ Функция	Ссылка	p-значимость
KCNQ1	LQT1, SQT2	rs12296050 rs2074238 rs12576239	11	интрон интрон интрон	[54] [55] [55]	$p = 8.52 \times 10^{-9}$ $p = 3 \times 10^{-16}$ $p = 2 \times 10^{-10}$
KCNH2	LQT2, SQT1	rs2968863 rs4725982 rs2968864	7	18.9 т.п.н. после гена после гена после гена	[54] [55] [55]	$p = 3.79 \times 10^{-9}$ $p = 6 \times 10^{-9}$ $p = 1 \times 10^{-7}$
SCN5A	LQT3,	rs11129795 rs12053903	3	3¢UTR интрон	[54] [55]	$p = 3.67 \times 10^{-8}$ $p = 3 \times 10^{-8}$
KCNJ2	LQT7, SQT3	rs17779747	17	319 т.п.н. перед геном	[54]	$p = 3.36 \times 10^{-8}$
KCNE1	LQT5	rs1805128	21	миссенс	[55]	$p = 2 \times 10^{-8}$

дящие к усилению функции медленного компонента калиевого тока с задержанным выпрямлением фазы реполяризации (IKs), ассоциированы со 2-м типом синдрома укороченного QT (SQT2) [51]; 3) недавно выявленные мутации гена *KCNJ2*, приводящие к усилению функции IK1 компонента калиевого тока, ассоциированы с 3-м типом синдрома укороченного QT (SQT3) [52]. Однако следует отметить, что подобные мутации встречаются не столь часто. Так, Gaita F. et al. (2005г.)выявили лишь мутации гена HERG в 2-х из 6 семей с наследуемым синдромом укороченного QT [53].

Полногеномные исследования ассоциаций LQTS и SQTS. Для того чтобы обнаружить новые мутации, появилась необходимость в проведении GWAS, основанных на больших популяционных выборках. Такие работы в 2009 году проделали две группы ученых: Pfeufer et al. – на 15.842 лицах из пяти европейских когорт и Newton-Cheh et al. – на 13,685 лицах, из трех европейских когорт [54,55].В ходе данных исследований были выявили новые локусы, располагающиеся в генах (или возле них) ассоциированных с LQTS и SQTS (табл. 3).

Исследования GWAS в области реполяризации миокарда выявили и другие локусы связанные с изменением интервала QT. Прежде всего это локусы расположенные в гене NOS1AP: rs10494366 ($p = 5 \times 10^{-30}$) [55]; rs121438420 ($p = \times 10^{-46}$) [55], ($p = 1.62 \times 10^{-35}$) [54]; rs12029454 ($p = 6 \times 10^{-28}$), rs16857031 ($p = 5 \times 10^{-23}$) [55]; rs4657178 ($p = 5 \times 10^{-22}$) [54].

Ассоциации локусов с изменением длительности интервала QT также были выявлены и вблизи генов ATP1B1 и PLN. Данные гены кодируют белки с хорошо изученными электрофизиологическими функциями, но ранее их не связывали с какими-либо аритмогенными синдромами [56].

Выводы. Таким образом, молекулярно-генетические исследования, проведенные в последние десятилетия, указывают на то, что: 1) идиопатическая мерцательная аритмия может быть вызвана мутациями генов кодирующих: гомеодоменный фактор транскрипции, участвующий в индукции развития асимметрии сердца, транскрипционный фактор дифференциации нервной ткани и скелетных мышц, вольтаж-зависимые калиевые каналы активируемые кальцием, натриевые каналы, а также генов вовлеченных в сигнальную трансдукцию; 2) органическая дисфункция синусового узла может быть обусловлена не только генетически детерминированной патологией натриевых и калиевых каналов, но и полиморфизмом генов, кодирующих сердечный миозин, эндотелиальный фермент NO-синтетазы или один из подтипов альфа-адренорецепторов; 3) желудочковые нарушения ритма сердца могут быть вызваны как мутациями генов натриевых и калиевых каналов, так и полиморфизмом генов, кодирующих сердечный фосфоламбан, нейрональную синтетазу оксида азота, один из подтипов Na/K трансмембранной АТР-азы, вирусный рецептор, вовлеченный в развитие миокардитов и дилатационных кардиомиопатий.

Результаты этих исследований предоставляют возможность провести предиктивное тестирование лиц из группы риска по известным полиморфизмам определенных генов (генов-кандидатов), которое внесет важный вклад в профилактику электрофизиологических нарушений.

Большинство описанных заболеваний встречаются в популяции редко, но суммарная частота наследственно обусловленных электрофизиологических нарушений достаточно высока. Полный скрининг всех известных генов, приводящих к развитию данных нарушений не может установить первичный генетический дефект в 30-40% случаев [57]. Это связано с тем, что картированы

еще не все гены, приводящие к нарушению электрогенеза кардиомиоцита. Идентификация новых генов на материале крупных исследований и мета-анализах может позволить выявить новые молекулярно-генетические варианты заболеваний, расширить представления о молекулярных основах и патогенезе нарушений сердечного ритма и проводимости, а также значительно расширит возможности в выборе адекватной персонализированной терапии.

Библиография

1. Заклязьминская Е.В., Козлова С.И., Поляков А.В., *Генетическое разнообразие сердечно-сосудистых заболеваний и возможности молекулярной диагностики.* В.А., 2004; 37:69-76.

2. Pedersen O.D., Kober L., Torp-Pedersen C., et al. *Atrial fibrillation and atrial cardiomyopathy Two sides of the same coin?* Am. Heart J. 2004, V. 147: 953-955.

3. Antzelevitch C., Francis J., et al. *Congenital Short QT syndrome*. Ind. Pacing and Electroph. J. 2004; 4(2):46-49.

4. Chugh S.S., Senashova O., Watts A., et al. *Postmortem Molecular Screening in Unexplained Sudden Death*. JACC, 2004, N43:1625-1629.

5. Шульман И.А., Никулина С. Ю., Исаченко О.О. с соав., *Генетические аспекты фибрилляции предсердий.* В.А., 2006; 46:57-60.

6. Sinner M.F., Ellinor P.T., Meitinger T., et al., *Genome-wide association studies of atrial fibrillation: past, present, and future.* Cardiovasc. Res., 2011; 89:701-709.

7. Friberg J., Buch P., Scharling H., et al. *Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation.* Epidemiology, 2003;14 (6): 666–72.

8. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. *Prevalence of diagnosed atrialfibrillation in aduls: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risc Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Stady.* JAMA 2001; 285 (18): 2370–5.

9. Rockson S.G, Albers GW., et al. *Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol 2004;43:929-35.

10. Fox C.S, Parise H., D'Agostino R.B. Sr., et al. *Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring.* JAMA 2004;291:2851-5.

11. Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadottir A., et al. *Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25*. Nature 2007; 448:353 – 357.

12. Kaab S., Darbar D., van Noord C., et al. *Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation.* Eur Heart J 2009;30:813–819.

13. Viviani Anselmi C., Novelli V., Roncarati R., et al. *Association of rs2200733 at 4q25 with atrial flutter/ fibrillation diseases in an Italian population*. Heart 2008;94:1394–1396.

14. Shi L., Li C., Wang C., et al. *Assessment of association of rs2200733 on chromosome 4q25 with atrial fibrillation and ischemic stroke in a Chinese Han population.* Hum Genet 2009;126:843–849.

15. Body S., Collard C., Shernan S., et al. *Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery.* Circ Cardiovasc Genet 2009;2:499–506

16. Psaty B., O'donnell C., Gudnason V., et al. *Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium: Design of Prospective Meta-Analyses of Genome-Wide Association Studies From 5 Cohorts*. Circ Cardiovasc Genet 2009;2:73–80.

17. Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdottir S., et al. *A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke*. Nat Genet 2009;41:876–878.

18. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Glazer N., et al. *Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation.* Nat Genet 2010;42:240 – 244.

19. Benjamin E.J., Rice K., Arking D.E., et al. *Variants in ZFHX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry*. Nat Genet 2009;41:879–881.

20. Cheng S., et al., *Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block*. J. Am. Med. Assoc., 2009; 301: 2571–2577.

21. Soliman E., Prineas R., Case L., et al. *Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Stroke 2009;40: 1204 – 1211.

22. Newton-Cheh C., Guo C.Y., Wang T.J., et al., *Genome-wide association study of electrocardiographic and heart rate variability traits: the Framingham Heart Study.* BMC Med. Genet., 2007; 8 Suppl 1: S7.

23. Pfeufer A., C. van Noord., Marciante K.D., et. al., *Genome-wide association study of PR interval.* Net. Genet., 2010; 42: 153-159.

24. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Albert C.M. et al., *Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation.* Net. Genet. 2012; 44(6):670-675.

25. Chernova A.A., Nikulina S.Yu., Tret`yakova S.S., *Genetic predictors of idiopathic sick sinus syndrome.* Rational Pharmacother. Card., 2012; 8(6):804-809. Russian (Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С., *Генетические предикторы идиопатического синдрома слабости синусового узла.* Рац. Фармакотер. Кард., 2012; 8(6):804-809.)

26. Shul'man V.A., Nikulina S.Yu., Matyushin G.V. et al. *Genealogy and genetics of cardiac arrhythmias.* Krasnoyarsk: Sirius; 2005. Russian (Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. и др. *Генеалогия и генетика сердечных аритмий*. Красноярск: Сириус; 2005).

27. Никулина С.Ю., Чернова А.А., Шульман В.А. и др. *Предикторная роль коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла.* Рац. Фармакотер. Кард., 2011; 7(2):174-176.

28. Holm H., Gudbjartsson D.F., Sulem P., et al., *A rare variant in MYH6 is associated with high risk of sick sinus syndrome.* Nat. Genet., 2011; 43(4):316-320.

29. Myerburg, RJ.; Castellanos, A. *Cardiac arrest and sudden cardiac death.* In: Libby, P.; Bonow, RO.; Mann, DL.; Zipes, DP., editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier; Oxford, UK: 2007. p. 933-974.

30. Bezzina C.R., Pazoki R., Bardai A., et al., *Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction.* Nat. Genet., 2010; 42(8):688-691.

31. Priori, S.G. et al., *Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology, Summary of Recommendations.* Europace, 2002; 4**:** 3–18.

32. Руководство по нарушениям ритма сердца. / под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. – М.:ГЭОТАР – Медия, 2010. -416с

33. Lisewski U, et al. *The tight junction protein CAR regulates cardiac conduction and cell-cell communication*. J. Exp. Med. 2008; 205:2369–2379.

34. Straus, S.M.J.M. *et al. The incidence of sudden cardiac death in the general population*. J. Clin. Epidemiol., 2004; 57: 98–102.

35. Brugada P., Brugada R., et al. *The Brugada syndrome*., Arch Mal Coeur Vaiss 2005; 98(2): 115-122.

36. Brugada, P. & Brugada, J. *Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report.* J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20**:** 1391–1396.

37. Kapplinger, J.D. 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: 33–46.

38. Crotti, L. et al. *Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1-through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing*. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 60**:** 1410–1418.

39. Bezzina C.R., Barc J., Mizusawa Yu., et al., *Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death.* Nat. Genet., 2013; 45(9):1044-1049.

40. Chambers J.C., et al., *Genetic variation in SCN10A influences cardiac conduction.* Net. Genet., 2010; 42: 149-152.

41. Holm H. et al., *Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration.* Net. Genet., 2010; 42: 117-122.

42. Sotoodehnia N., et al., *Common variants in 22 loci are associated with QRS duration and cardiac ventricular conduction.* Net. Genet., 2010; 42: 1068-1076.

43. Leimeister, C., Externbrink, A., et al. *Hey genes: a novel subfamily of hairy- and Enhancer of split related genes specifically expressed during mouse embryogenesis*. Mech. Dev.1999*;* 85**:** 173–177.

44. Schwartz P. J., Priory S. G., Napolitano C. *How really rare are rare diseases? The intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome*. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2003; Vol. 14 pp. 1120-1121.

45. Splawski I., Shen J., Timothy K.W. et al. *Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2*., Circulation., 2000; Vol. 102: P.1178-85.

46. Ревишвили А.Ш. с соав., *Опыт применения методов ДНК-диагностики в лечении больных с синдромом удлиненного интервала QT*. В.А.,2006; 42:28-34.

47. Tester D.J., Will M.L., Haglund C.M., et al. *Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing*. J Am Coll Cardiol. 2006;47(4):764.

48. Gaita F., Giustetto C., Bianchi F. et al. *Short QT syndrome. A familial cause of sudden death*. Ibid. – 2003. – Vol. 108. – P. 965–970.

49. Гукасова И.И. *Синдром укороченого интервала QT (клиника, диагностика, лечение).* Анн. Аритм., 2005; 4: 17-22.

50. Brugada P., Hong K., Dumaine R. et al. *Sudden death associated with short QT syndrome linked to mutations in HERG.* Ibid., 2004; Vol. 109: 30–35.

51. Bellocq C., Van Ginneken A., Bezzina C. *Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome*. Circulation. 2004; 109: 2394–2397.

52. Priori S. G., Pandit S. V., Rivolta I. et al. *A novel form of short QT syndrome (SQTS3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene*. Circ. Res. 2005; 96: 800–807.

53. Gaita F. *Short QT Syndrome: How Frequent Is It and What Are Its Peculiar Features?* Cardiac Arrhythmias / Ed. A. Raviele. Proceedings of the 9th International Workshop on Cardiac Arrhythmias (Venice, 2–5 October). – Italia: Springer-Verlag, 2005.

54. Pfeufer A., et al., *Common variants in ten loci modulate QT interval duration in the QTSCD study*. Nat. Genet*.,* 2009; 41:407-414.

55. Newton-Cheh C., et al., *Common variants at ten loci influence QT interval duration in the QTGEN Study.* Nat. Genet*.,* 2009; 41:399-406.

56. Svati H.S., Geoffrey S.P., *Genetics of cardiac repolarization.* Net. Genet., 2009; 41: 388-389.

57. Vincent M.: *How to make the diagnosis of Long QT syndrome in patients with reduced penetrance of the prolonged QT phenotype when DNA testing is not available or is negative.* Lecture. First international Symposium on Long QT Syndrome, www.lqts-symposium.org, 2004.