

Получена: 17 апреля 2022 / Принята: 22 июня 2022 / Опубликовано online: 30 июня 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.3.015

УДК 616.12-008.318

МУТАЦИИ В ГЕНАХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ АРИТМИЕЙ

Аяулым Е. Чамойева ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>

Айнур Р. Акильжанова ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Аритмии сердца являются одними из самых распространенных в группе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) состояний, и могут приводить к внезапной сердечной смерти (ВСС). Более 2 миллионов случаев ВСС возникают вследствие аритмии. Ионные каналы имеют важное значение для передачи электрических сигналов в кардиомиоцитах. Калиевые (K⁺) каналы играют важную роль в реполяризации потенциала действия (ПД). Сердечные каналопатии поражают не менее 1:1000 человек, клинически проявляясь различными нарушениями ритма сердца, судорогами, обмороками, ВСС и др. Идентификация мутации в генах калиевых каналов у больных аритмией и выявления генетических причин аритмических болезней сердца являются актуальными в кардиологии.

Цель. Рассмотреть мутации в генах калиевых каналов у пациентов сердечной аритмией по данным обзора литературы.

Стратегия поиска. Поиск источников проводили в следующих базах: PubMed, Scopus, Web of Science и Google Академия. Определены критерии включения публикаций в обзор литературы – это публикации с полным текстом, на русском и английском языках. Глубина поиска составила 10 лет: с 2012 по 2022 годы. Выбраны 21 статей в качестве аналитического материала, которые прошли критический процесс оценки.

Результаты. Обзор литературы показал, что за последние десятилетия мы продвинулись в понимании генетических причин аритмических болезней сердца. Мутации в генах калиевых каналов лежат в основе наследственных каналопатий, как синдром удлиненного интервала QT (LQTS), синдром укороченного интервала QT (SQTS), синдром Бругада, синдром Андерсена-Тавила, и включая фибрилляцию предсердия (ФП).

Выводы. Молекулярные механизмы, вызывающие дисфункцию калиевых каналов, остаются плохо изученными. Технологии генотипирования улучшают понимание молекулярных путей, связанных с мутациями в генах калиевых каналов и помогут выявлению новых терапевтических мишеней для лечения аритмии.

Ключевые слова: аритмия, наследственная аритмия, сердечные калиевые каналы, генные мутации, мутации в генах калиевых каналов, антиаритмогенная терапия

Abstract

MUTATIONS OF POTASSIUM CHANNEL GENES IN PATIENTS WITH CARDIAC ARRHYTHMIA. LITERATURE REVIEW.

Ayaulym E. Chamoieva ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>

Ainur R. Akilzhanova ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

² L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Cardiac arrhythmias are the most common among the group of cardiovascular diseases (CVD), and can lead to sudden cardiac death (SCD). More than 2 million cases of SCD occur due to arrhythmia. Ion channels are crucial for the transmission of electrical signals in cardiomyocytes. Potassium (K⁺) channels play an important role in repolarization of action potential (AP). Cardiac channelopathies affect at least 1:1000 people, clinically appearing in various cardiac arrhythmias, seizures, syncope, SCD, etc. Nowadays identification of mutations in potassium channel genes in patients with arrhythmia and detection of genetic causes of arrhythmic heart diseases are actual in cardiology.

Aim. To do research about potassium channel mutations in patients with cardiac arrhythmia according to a literature review.

Research strategy. Search for scientific publications was carried out in the following databases: PubMed, Scopus, Web of Science and Google Academy. Criteria for inclusion of publications in the literature review were defined as publications with the full text, in Russian and English. The search depth was 10 years: from 2012 to 2022. 21 articles were selected as analytical material and went through a critical evaluation process.

Results. The literature review showed that over the past decades we have made progress in understanding the genetic causes of arrhythmic heart diseases. Mutations in potassium channel genes underlie hereditary channelopathies, such as

long QT syndrome (LQTS), short QT syndrome (SQTS), Brugada syndrome, Andersen-Tawil syndrome, and including atrial fibrillation (AF).

Conclusions. The molecular mechanisms that cause potassium channel dysfunction remain poorly understood. Genotyping technologies can help to understand molecular pathways associated with mutations in potassium channel genes and will identify new therapeutic targets in arrhythmia.

Keywords: *arrhythmia, hereditary arrhythmia, cardiac potassium channels, gene mutations, mutations in potassium channel genes, antiarrhythmic therapy.*

Түйіндеме

ЖҮРЕК АРИТМИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ КАЛИЙ КАНАЛЫ ГЕНДЕРІНДЕГІ МУТАЦИЯЛАР. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Аялым Е. Чамойева ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>

Айнур Р. Акильжанова ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Жүрек-қан тамыр аурулар тобында жүрек аритмиясы ең көп таралған және кенеттен жүрек өліміне әкелуі мүмкін. Кенеттен жүрек өлімінің 2 миллионнан астам жағдайы аритмия әсерінен пайда болады. Иондық каналдар кардиомиоциттерде электр сигналдарын тасымалдауға ықпалын тигізеді. Калий (K⁺) каналдары әсер ету потенциалын реполяризациялауда маңызды рөл атқарады. Жүрек каналопатиялары кем дегенде 1:1000 адамға әсер етеді, және клиникалық түрде жүрек ырғағының түрлі бұзылуларымен, құрысулармен, талмамен, кенеттен жүрек өлімімен және т. б. көрінеді. Қазіргі таңда аритмиямен ауыратын науқастарда калий каналдары гендеріндегі мутацияны анықтау және аритмиялық жүрек ауруларының генетикалық себептерін анықтау кардиологияда өте маңызды болып табылады.

Мақсаты. Әдебиеттік шолу арқылы жүрек аритмиясы бар науқастардағы калий каналдары гендеріндегі мутацияны қарастыру.

Іздеу стратегиясы. Дереккөздерді іздеу келесі базаларда жүргізілді: PubMed, Scopus, Web of Science және Google Академиясы. Басылымдарды әдебиеттік шолуға енгізу критерийлері анықталды - бұл толық мәтіні бар, орыс және ағылшын тілдерінде табылған жарияланымдар. Іздеу тереңдігі 10 жылды құрады: 2012 жылдан 2022 жылға дейін. Осы тақырып бойынша сыни бағалау процесінен өткен 21 мақала таңдалды.

Нәтижелер. Әдебиеттік шолу деректері соңғы онжылдықта аритмиялық жүрек ауруларының генетикалық себептері жайлы түсінікті тереңдетті. Калий каналының гендеріндегі мутациялар тұқым қуалайтын каналопатиялардың негізінде жатыр. Мысалы, ұзартылған QT синдромы (LQTS), қысқартылған QT синдромы (SQTS), Бругада синдромы, Андерсен-Тавил синдромы және атриалды фибрилляция.

Қорытынды. Калий каналының дисфункциясын тудыратын маңызды молекулалық механизмдер жайлы ақпарат нашар қамтылған. Генотиптеу технологиясы калий каналының мутацияға ұшыраған гендерінің молекулалық жолдардың түсінуді жақсартады және аритмияны емдеуде жаңа емдік құралдарды анықтауға көмектеседі.

Түйін сөздер: *аритмия, тұқым қуалайтын аритмия, жүрек калий арналары, гендік мутация, калий каналы гендеріндегі мутация, аритмияға қарсы терапия.*

Библиографическая ссылка:

Чамойева А.Е., Акильжанова А.Р. Мутации в генах калиевых каналов у больных сердечной аритмией. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 3(Т.24). С. 117-126. doi 10.34689/SH.2022.24.3.015

Chamoieva A.E., Akilzhanova A.R. Mutations of potassium channel genes in patients with cardiac arrhythmia. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 3, pp. 117-126. doi 10.34689/SH.2022.24.3.015

Чамойева А.Е., Акильжанова А.Р. Жүрек аритмиясы бар науқастардағы калий каналы гендеріндегі мутациялар. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 3 (Т.24). Б. 117-126. doi 10.34689/SH.2022.24.3.015

Введение

В группе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нарушения ритма сердца являются одними из самых распространённых и могут приводить к внезапной смерти. Внезапная сердечная смерть (ВСС) ежегодно уносит множество жизней, около 20% умерших от ВСС не имели признаки кардиологических болезней [21]. По данным ВОЗ, в 2016 году от ССЗ умерло 17,9 миллиона человек, что составило 31 % всех случаев смерти в

мире. Из них более 2 миллиона умерли от ВСС вследствие аритмии [20]. За последние десятилетия в Казахстане наблюдается рост в 5-7 раз заболеваемости сердечно-сосудистой системы [3]. Как правило, аритмия происходит из-за нарушения частоты и ритмичности сердечного сокращения. Известно, что ионные каналы имеют важное значение для передачи электрических сигналов в возбудимых клетках. Поэтому функции и регуляции ионных каналов сердца важны для

понимания физиологии и патофизиологии сердца. В кардиомиоцитах калиевые (K⁺) каналы играют важную роль в формировании потенциала покоя (ПП) и потенциала действия (ПД). При помощи секвенирования нового поколения (NGS) стало возможно определить каналопатии, в частности, мутации в генах калиевых каналов, вызывающие сердечную аритмию. К примеру, блокада калиевых каналов вызывает замедление фазы реполяризации ПД, что приводит к увеличению их длительности и QT интервала, и проявлению синдрома удлиненного интервала QT. В совокупности сердечные каналопатии поражают не менее 1 человека из 1000, а общие сердечные явления включают желудочковые аритмии, судороги, обмороки и ВСС [11]. Определение генетических причин наследственных аритмий у людей, которые подвержены риску ВСС может привести к ранней диагностике, а также может помочь улучшить терапию и информировать о прогнозе. Мы представляем обзор текущих знаний о мутациях в генах калиевых каналов у больных сердечной аритмией и генетических причин аритмических болезней сердца.

Цель: Рассмотреть мутации в генах калиевых каналов у пациентов сердечной аритмией по данным обзора литературных источников.

Стратегия поиска. Поиск научных публикаций осуществлялись в поисковых системах доказательной медицины: PubMed, Scopus, Web of Science и Google Академия. Публикации, включенные в обзор литературы, были полнотекстовые статьи на русском и английском языках. Глубина поиска составила 10 лет: с 2012 по 2022 годы. Выбраны 21 статей по данной теме, которые прошли критический процесс оценки.

Результаты и обсуждение.

Сердечная аритмия

Сердце функционирует как механический насос, которое обеспечивает кровообращение, необходимое для транспорта продуктов жизнедеятельности и газообмен. В нормальных условиях, сердце работает непрерывно и устойчиво, ежедневно выполняя около 100 000 скоординированных сокращений. Эти сокращения контролируются электрическими сигналами, известными как потенциалы действия (ПД). Один малейший неправильный электрический сигнал может создать дисбаланс в стабильной работе сердца и в конечном итоге может привести к внезапной остановке сердца [17].

Как правило, любое отклонение от стабильного сердечного ритма определяется как аритмия. Аритмии часто диагностируются на основании нарушения поверхностной электрокардиограммы (ЭКГ), которая показывает деполяризацию и реполяризацию предсердий и желудочков.

Способность сердца эффективно перекачивать кровь по всему телу зависит от взаимодействий предсердных, узловых и желудочковых кардиомиоцитов. Нормальный сердечный ритм генерируется спонтанной деполяризацией специализированных клеток (пейсмекерные клетки) в синоатриальном (СА-) узле, который расположен в стенке правого предсердия. Деполяризующие электрические импульсы передаются к соседним кардиомиоцитам предсердий, что запускает возбуждение и далее сокращение предсердий, которое отображается на электрокардиограмме знаком Р (Рисунок 1).

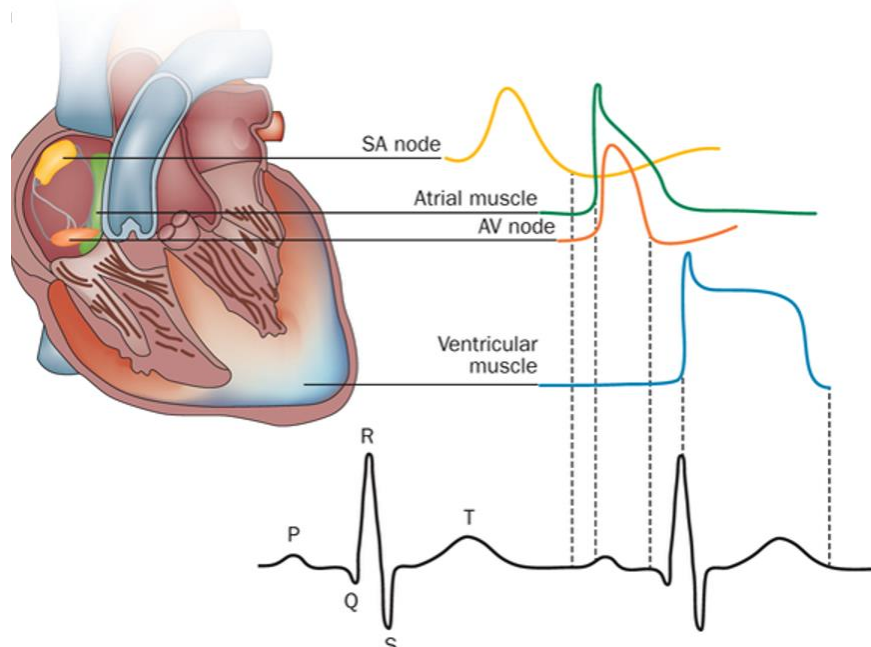


Рисунок 1. Схематическое изображение проводящей системы сердца и корреляция между потенциалами действия кардиомиоцитов в различных областях сердца и поверхностной электрокардиограммой (ЭКГ). Фазы ЭКГ: P-волна представляет деполяризацию предсердий, комплекс QRS - деполяризацию желудочков, а T-волна- реполяризацию желудочков.

(Picture 1. Schematic representation of the conducting system of the heart and correlation between the action potentials of cardiomyocytes in various areas of the heart and electrocardiogram (ECG).

ECG phases: P-wave represents atrial depolarization, QRS complex represents ventricular depolarization, and T-wave represents ventricular repolarization).

Затем эти сигналы передаются к атриовентрикулярному (АВ-) узлу, расположенному в задней нижней части межпредсердной перегородки. АВ-узел задерживает распространение электрического сигнала к желудочкам, позволяя оптимизировать их наполнение. Затем сигнал распространяется через левый и правый ножки пучки Гиса, а затем по волокнам Пуркинью левого и правого желудочков. Далее эти сигналы передаются через мембраны сердечных миоцитов. Возбуждение кардиомиоцитов желудочков приводит к сокращению желудочков и представляется комплексом QRS на поверхностной ЭКГ [11].

Сердечные клетки обладают способностью генерировать и распространять потенциал действия (ПД), электрический сигнал, который преобразуется в сокращение кардиомиоцитов. В целом, сердечный ПД формируется движением ионов через клеточную мембрану, которые переводят клетку из состояния покоя в активированное состояние путем деполяризации и обратно в мембранный потенциал покоя в стадию реполяризации. На клеточном уровне происходит сдвиг ионов натрия, кальция и калия в кардиомиоцитах посредством последовательного открытия и закрытия ионных каналов. Каждая фаза ПД является результатом большого ионного тока. В фазе деполяризации Na^+ и Ca^{2+} токи проходят внутрь, а во время реполяризации K^+ токи наружу [7].

Сердечные K^+ -каналы

Известно, что примерно 80 генов в геноме человека кодируют порообразующие субъединицы калиевых каналов, которые играют главную роль в сердечной возбудимости и реполяризации [4, 14]. Калиевые каналы представляют собой самое большое семейство канальных белков в геноме человека [11]. В целом, калиевые каналы с порообразующей α -субъединицей делятся на три основных класса: 1) потенциал-зависимые калиевые каналы (Kv) и кальций-активируемые калиевые каналы (KCa), обладающие шестью трансмембранными и одной порообразующей областью; 2) калиевые каналы внутреннего выпрямления (Kir) с двумя трансмембранными и одной порообразующей областью и 3) двупоровые калиевые каналы (K2p), имеющие четыре трансмембранные и две порообразующие области. α -субъединицы Kv и Kir каналов взаимодействуют с β -субъединицами и другими внутриклеточными и трансмембранными белками [11]. Важно отметить, что потенциал-зависимый Kv канал играет существенную роль в реполяризации ПД, также они могут варьироваться в зависимости от их плотности в разных областях сердца. Kv каналы пропускают миллионы ионов в секунду, открывая и закрывая ворота каналов [7]. Kv каналы сформированы из α -субъединиц, которые содержат шесть трансмембранных сегментов (S1-S6, Рисунок 2).

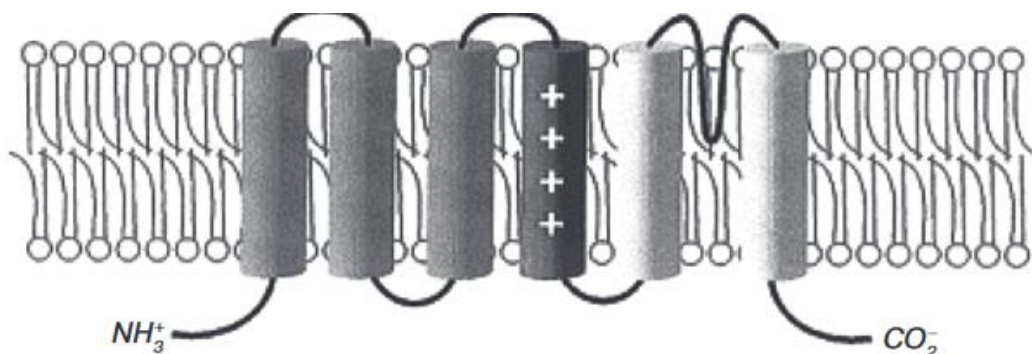


Рисунок 2. Пороформирующая α -субъединица из шести (S1-S6) трансмембранных доменов с внутриклеточными N- и C-концевыми остатками и положительно заряженной S4 сегментом.

(Picture 2. A pore-forming α -subunit of six (S1-S6) transmembrane domains with intracellular N- and C-terminal residues and a positively charged S4 segment).

Сегменты S1–S4 образуют область, которая чувствительна к напряжению, а сегменты S5–S6 обеспечивают трансмембранный канал для селективного K^+ потока [6]. Несмотря на некоторые различия в молекулярной структуре, все α -субъединицы K^+ каналов имеют несколько общих черт.

1) высококонсервативная порообразующая область, где возможен отток K^+ в ионов по электрохимическому градиенту через плазматическую мембрану;

2) специфичный структурный мотив в порообразующей области, который позволяет проникать только K^+ ионам посредством селективного фильтра

3) механизм стробирования, который регулирует переход канала из открытой формы в закрытую в ответ на деполяризацию мембраны; и

4) один или несколько доменов сборки субъединиц, которые позволяют отдельным мономерным α -субъединицам собираться в функциональные димеры или тетрамеры. Последовательные открытия и закрытия ионных каналов, которые проводят реполяризующие внешние калиевые токи в кардиомиоцитах управляют сердечным циклом. В частности, переходный внешний ток (Ito), запаздывающие внешние выпрямляющие токи (IKs , IKr и IKur) и внутренние выпрямляющие токи (IK1 , IKAch , и IKATP) проводятся сердечными K^+ -каналами и отвечают за реполяризацию, которая необходима для восстановления и поддержания мембранного потенциала покоя кардиомиоцитов. Вышеуказанные калиевые токи являются значительными для своевременного восстановления сердечного ПД и

скоординированного сокращения предсердий и желудочков [11].

Как известно, ПД сердца делится на пять отдельных фаз (фазы 0–4). В фазе 0 ПД происходит деполяризация, которая инициирует систолический период и управляется притоком Na^+ через натриевый канал NaV1.5 , кодирующий ген *SCN5A*. Далее в фазе 1 в предсердиях дополнительный ток I_{Kur} способствует ранней реполяризации. I_{Kur} проводится $\text{K}_v 1.5$. Из-за своей медленной и частичной инактивации I_{Kur} играет роль во всех фазах 1–3, частично отвечая за треугольную форму потенциала действия.

Длительное деполяризованное плато в фазе 2 ПД является предпосылкой для дальнейшего возбуждения и сокращения. Оно вызвано балансом между внешними и внутренними калиевыми токами через Ca^{2+} каналы.

Третья фаза представляет собой реполяризацию от фазы плато до мембранного ПП, которая вызвана между инактивирующим кальциевым током и повышением K^+ каналов. Как правило, у людей и у крупных млекопитающих калиевые токи I_{Kr} , I_{Ks} и I_{K1} ответственны за реполяризацию ПД [17].

Фаза 4 представляет интервал между полной реполяризацией и началом следующего потенциала действия. В данном интервале сердечные миоциты находятся в состоянии покоя, а движение заряда проходит по калиевым каналам (Kir2.x и двупоровые калиевые каналы). Дополнительные K^+ -каналы KV11.1 и KV7.1 остаются открытыми в начале фазы 4 и направлены на противодействие возможному событию деполяризации, которые возникают в результате отсрочки деполяризации. Однако, силы сопротивления в проводимости калиевых токов недостаточно, чтобы противостоять большому деполяризующим стимулам ПД. Эффективным механизмом для продления рефрактерного периода остается ингибирование калиевого канала и инактивация Na^+ канала. Важно отметить, что продолжительность и степень гиперполяризации в фазе 4 будут влиять на морфологию последующего ПД [17].

K^+ -каналопатии сердца

В силу технических достижений в области генетики стало возможно проводить высокопроизводительное секвенирование, выявлять мутации в генах, ассоциированные с заболеваниями человека. На сегодняшний момент известно о более 40 различных сердечно-сосудистых заболеваний, которые напрямую вызваны мутациями в генах, кодирующих белки кардиомиоцитов. К таким сердечно-сосудистым патологиям относятся первичные аритмогенные заболевания, наследственные кардиомиопатии, нарушения обмена веществ и врожденные пороки сердца. С помощью технологий секвенирования нового поколения достигается идентификация каналопатии, в частности, мутации K^+ -каналов в генах, вызывающие сердечную аритмию. Термин «каналопатия» относится к любому заболеванию, которое возникает из-за нарушения функции ионных каналов. Как правило, аритмогенные болезни, связанные с ионной каналопатией не сопровождаются структурной патологией сердца. В целом, сердечные каналопатии поражают не менее 1:1000 человека, а общие

сердечные явления включают желудочковые аритмии, судороги, обмороки и ВСС. Также, клиническое течение расстройств сердечных каналопатий может колебаться от внезапной смерти в младенчестве до бессимптомного состояния на протяжении всей жизни [11].

Известно, что некоторые желудочковые и наджелудочковые аритмии, такие как синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада (BrS), синдром Андерсена-Тавила и фибрилляция предсердий (ФП), были связаны с нарушением функции калиевых каналов [17].

Синдром удлиненного интервала QT (Long QT Syndrome или LQTS) является наследственным электрическим расстройством, который представляет собой аномально увеличенный интервал QT на электрокардиограмме (Рисунок 3). Это отображает длительную реполяризацию сердечных клеток, вторичную по отношению к изменениям ионных токов, участвующих в ПД. В LQTS длительная реполяризация дает кальциевым каналам L типа время для восстановления после инактивации и облегчает поступление нового Ca^{2+} , что вероятно может привести к новой деполяризации, то есть ранней постдеполяризации, что в свою очередь, может способствовать аритмогенезу. Таким образом, у пациентов с LQTS могут наблюдаться желудочковые аритмии и ВСС [10].

Как известно, предполагаемая распространенность LQTS достигает 1:2000 человек. На сегодняшний момент диагноз LQTS устанавливается по следующим критериям: 1) наличие интервала QT с поправкой на частоту сердечных сокращений на ЭКГ в 12 отведениях обычно определяется как > 470 мс для мужчин и > 480 мс для женщин [5]; 2) наличие подтвержденной патогенной мутации LQTS, независимо от продолжительности QT; (3) оценка риска LQTS, основанная на симптомах, семейном анамнезе и результатах ЭКГ при отсутствии вторичной причины удлинения QT. Пациенты, страдающие LQTS, имеют структурно нормальное сердце, однако подвержены высокому риску жизнеугрожающих аритмий, поскольку удлинение реполяризации может привести к последующей повторной активации Ca^{2+} или Na^+ токов. Их активация, в свою очередь, могут создавать раннюю деполяризацию и способствовать запуску электрической активности в конце реполяризации [6]. Как правило, у большинства пациентов симптомы не наблюдаются на протяжении всей жизни. Показано, что до 13% случаев могут привести к внезапной сердечной смерти, у 36% в возрасте до 40 лет могут возникнуть обмороки [11]. ВСС и обморок являются клиническими проявлениями длительных желудочковых аритмий. Средний возраст на момент появления первого симптома составляет около 14 лет. По результатам генетического тестирования, частота выявления мутаций являются высокими в вариабельности 60-75% для LQTS и катехоламинергической полиморфной ЖТ. При этом учитываются основные гены *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*, развивающие три типа LQTS (LQT1, LQT2 и LQT3) соответственно. Напротив, встречаемость

генетических дефектов для синдрома Бругада и синдрома укороченного интервала QT в настоящее время низка [1].

Характерные симптомы подчеркивающее электрическое расстройство при LQTS могут возникать различными обстоятельствами, такими как физические упражнения у пациентов LQTS первого типа, эмоции у LQTS второго типа или во время сна у LQTS 3 типа.

Терапия: Лечение пациентов с диагнозом LQTS включает β -блокаторы, отказ от препаратов, продлевающих QT и триггеров аритмий. Известно, что терапию с блокаторами β -адренорецепторов следует начинать на первоначальной стадии диагноза, поскольку внезапная сердечная смерть может быть первым проявлением заболевания у 12% нелеченных пациентов [6]. В частности, β -блокаторы являются наиболее эффективной формой терапии для пациентов с LQT1, которые более чувствительны к аритмиям, вызванным стрессом и физической нагрузкой, чем другие подтипы LQTS. β -блокаторы противодействуют адренергическим рецепторам и помогают предотвратить дисбаланс между потоками калия и кальция, вызванный недостаточной активацией I_{ks}, тем самым уменьшая предрасположенность к сердечным аритмиям [5]. β -блокатор мексилетин показал значительное сокращение интервала QT у пациентов с LQT2, поскольку это оказывало антиаритмический эффект. Однако, не все β -блокаторы одинаково эффективны. К примеру, надолол и пропранолол следует использовать выборочно, отталкиваясь от совместимости и дозы применения [6].

Кроме того, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (Implantable Cardioverter Defibrillator или ICD) показан пациентам, которые считаются подверженными высокому риску опасных для жизни аритмий. Например, те пациенты, кто пережили остановку сердца, и те, у кого происходили обмороки или желудочковая тахикардия, несмотря на лечение β -адреноблокаторами, и у тех, у кого LQTS 2 типа и постоянный показатель QTc > 500 мс [10]. Однако, бессимптомным пациентам не следует имплантировать ИКД, но генетическое тестирование рекомендуется всем пациентам с диагнозом LQTS [6]. К слову, генетическое тестирование, которое направлено на три наиболее распространенных гена, чувствительных к LQTS (KCNQ1, KCNH2 и SCN5A) дает весьма убедительные результаты у 75 % пациентов [19]. В исследованиях Dotzler et al (2021) был продемонстрирован пример генной терапии при синдроме удлиненного интервала QT, который способен обеспечить полное восстановление функции KCNQ1. В качестве вектора использовалось KCNQ1-SupRep, который успешно подавлял и заменял KCNQ1 до нормального гена дикого типа. В кардиомиоцитах *in vitro* индуцировали плюрипотентные стволовые клетки, которые были получены от 4 пациентов с LQT1. По итогу, генная терапия с KCNQ1-SupRep помогла сократить продолжительность ПД, устранив главную причину LQT1 [8].

Синдром укороченного интервала QT (Short QT Syndrome или SQTs) относится к редкой форме заболевания с высокой летальностью, которому характерен короткий интервал QT на ЭКГ (Рисунок 3).

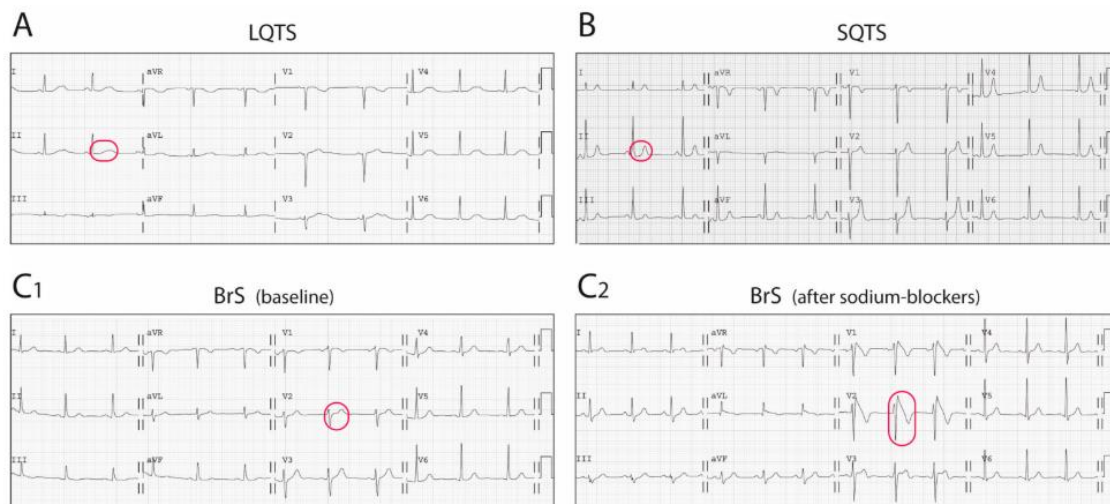


Рисунок 3. Показатели ЭКГ при электрических расстройствах и каналопатиях.

(Picture 3. ECG readings of electrical disorders and channelopathies).

Синдром укороченного интервала QT имеет предрасположенность к развитию опасных для жизни желудочковых аритмий. В худшем случае, у пациентов может развиваться синдром внезапной детской смерти. Короткий интервал QT на ЭКГ (QTc < 320–340ms) отражает короткую продолжительность ПД на клеточном уровне, вызванную более быстрыми скоростями реполяризации и более короткими рефрактерными периодами. Существует SQTs 1, 2, 3 типа связанные с мутациями в генах в KCNH2, KCNQ1 и

KCNJ2 с усилением функции, и белки кодирующие каналы Kv11.1, Kv7.1 и Kir2.1 соответственно. Напротив, SQTs 4, 5, 6 типа вызваны мутациями потери функции в кальциевых каналах [6].

Терапия: Поскольку пациенты SQTs подвергаются высокому риску развития рецидивирующих желудочковых аритмий, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) является стандартной, рекомендуемой терапией для них. Однако, из-за короткого интервала QT и формы пиковой T-

волны риск ненормальных потрясений являются довольно высокими у пациентов с SQTS. Также, в случае SQTS не стоит пренебрегать поддерживающей медикаментозной терапией, поскольку она может дополнительно обеспечить защиту от аритмии. К примеру, гидрохинидин содействовал нормализации интервал QT и эффективно предотвращал желудочковые аритмии у пациентов с SQTS [6]. У пациентов с ИКД применение препаратов, удлиняющих интервал QT — хинидин и соталол рекомендован в случае частых рецидивов желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [16]. Однако данный препарат не может быть эффективным во всех проявлениях генотипа. Блокада калиевых каналов полезна для восстановления реполяризации и интервала QT, но следует не забывать о генотип-специфических ограничениях при использовании ингибиторов K⁺-каналов. В исследованиях Napsco et al (2018) показано, что комбинация блокаторов калиевых и натриевых каналов способствуют продлению эффективного рефрактерного периода и длину волны для повторного входа [13].

Синдром Андерсена–Тавила является редким заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующий различными лицевыми и скелетными дисморфизмами и частыми желудочковыми аритмиями. Обычно заболевание возникает мутациями потери функции (loss-of-function) в гене KCNJ2, кодирующем α -субъединицу калиевых каналов Kir2.1. Известно, что ген KCNJ2 кодирует порообразующие субъединицы внутреннего выпрямляющего канала Kir2.1, где каждая субъединица состоит из внутриклеточных N- и C-концевых доменов и двух трансмембранных спиралей. Четыре субъединицы собираются с образованием фосфолипид-зависимых тетрамеров каналов, которые являются критическими для контроля мембранного потенциала в скелетных и сердечных мышцах, а также в эктодермальной ткани, которая дает начало черепно-лицевым структурам во время развития. Мутации, связанные с синдромом Андерсена–Тавила распространяются по двум областям Kir2.1: поровой петле селективного фильтра и сайтах связывания лиганды в цитоплазматических доменах (CD-I). В исследованиях Guo & Rubart (2021) было показано, что солевые мостики на границе CD-I важны для нормальной активности канала Kir2.1. Нейтрализация определенных положительно заряженных остатков на CD-I вызывает инактивацию канала Kir2.1, а именно разрушение солевого мостика CD-I помогает экспрессию фермента люциферазы E293K Kir2.1 [12]. Однако, молекулярные механизмы, с помощью которых мутации Kir2.1, связанные с синдромом Андерсена–Тавила остаются все еще плохо изученными.

Фибрилляция предсердий или ФП является наиболее распространенной сердечной аритмией и характеризуется быстрой и неорганизованной электрической активацией предсердий, приводящей к асинхронному сокращению. Нарушение синхронного сокращения приводит к застою крови в предсердиях и предрасположенности к развитию инсульта на фоне образования предсердных тромбов. Характеристики ФП

в ЭКГ: существует множество небольших волн деполаризации, зубцы P слабые, напротив, комплексы QRS-T в норме. Хотя сама по себе ФП не является разрушительной, она может значительно повлиять на качество жизни, и болезнь связана с повышенным риском смерти [9]. Учитывая, что обычно ФП не считается наследуемым заболеванием, данные показывают, что до 5% всех пациентов с ФП и до 15% пациентов с одиночной ФП (при отсутствии структурных заболеваний сердца) могут иметь семейную форму заболевания. У ФП существует 3 различных генетических аспекта: 1) моногенная семейная ФП; 2) семейная ФП, связанная с другими наследуемыми заболеваниями, включающие структурные причины (гипертрофическая кардиомиопатия и дилатационные кардиомиопатии) или каналные причины (LQTS, синдром Бругада и SQTS); 3) несемейная ФП, связанная с генетическим фоном, предрасполагающим к ФП [11]. Большинство зарегистрированных мутаций семейных форм ФП выявлено в генах, кодирующих субъединицы трансмембранных калиевых каналов. В исследованиях полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies или GWAS) для понимания генетической основы ФП выявлены гены KCNN3 и HCN4. Известно, что гены KCNN3 и PITX2, влияют на предрасположенность к ФП [14]. KCNN3 кодирует активированный кальцием калиевый канал (канал SK3), который в большом количестве экспрессируется в миокарде предсердий. Ген HCN4 кодирует активированный катионный канал, который связан с пейсмекерной активностью сердца. Два локуса GWAS для ФП содержат гены сердечной транскрипции PITX2 и PRRX1. Эти факторы транскрипции связывают особый участок ДНК и являются критическими медиаторами онтогенеза сердца. PITX2 в свою очередь косвенно относится к асимметричному развитию сердца и подавляет левостороннюю пейсмекерную активность. Известно, что KCNN3 и PITX2, влияют на предрасположенность к ФП у бессимптомных пациентов [1]. На небольшой когорте пациентов Parvez et al (2012) показали, что варианты риска GWAS в локусе 4q25 предсказывают успешный контроль ритма при антиаритмической терапии и продемонстрировала, что варианты в гене, кодирующем β 1-адренорецептор (β 1-AR) являются весьма полезными для терапии β -адреноблокаторами [15].

Синдром Бругада впервые описан в 1992 году. Характеризуется типичной картиной ЭКГ (подъем сегмента ST в правых прекардиальных отведениях, Рисунок 2) и склонностью к развитию желудочковых аритмий и ВСС. Показатели ЭКГ реагируют на дисбаланс между внутренними и внешними токами на ранних стадиях реполяризации (первая фаза ПД), создаваемый либо уменьшением внутренних натриевых или кальциевых, либо увеличением внешних калиевых (Ito, Iks или Ikr) токов [10]. Гетерогенная реполяризация в сердечной ткани может способствовать последующему возникновению аритмий. Однако аритмогенный механизм, лежащий в основе синдрома Бругада до сих пор остается открытым, а заболевание относят к первичному нарушению деполаризации.

Терапия: Известно, что синдром Бругада связан с повышенным риском внезапной сердечной смерти. Однако распределение риска среди пациентов с синдромом Бругада неодинаково. Ведь большинство из них не испытывают неблагоприятных сердечных событий в течение жизни. Идентификация пациентов, которые подвергается наибольшему риску представляет серьезную проблему, так как вопрос назначения имплантируемого сердечного дефибриллятора стоит на первом месте. Однако не рекомендуется делать имплантацию кардиовертера-дефибриллятора бессимптомным пациентам с синдромом Бругада, поскольку считается, что у них низкий риск желудочковых аритмий [7]. Программированная стимуляция желудочков (Programmed Ventricular Stimulation или PVS) предлагается больным как метод облегчения стратификации риска у пациентов с данным синдромом [18].

Также, хинидин и изопроterenол повышают клеточные уровни натрия и кальция, одновременно подавляя уровни калия, и могут быть назначены для уравнивания ионных токов натрия в сердечных миоцитах [7].

Мутации генов калиевых каналов

Как правило, мутация или генный дефект устанавливается нарушением последовательности аминокислот или заменой одной аминокислоты на другую. Выраженность функциональной неполноценности мутантного белка определяет тяжесть заболевания. Множество аритмогенных заболеваний развиваются вследствие точковых однонуклеотидных замен (миссенс-мутации). Также, делеции и инсерции чаще могут быть причиной наследственных аритмий. Мутации генов K^+ -каналов по типу усиления функции (gain-of-function) оказывают влияние на развитие ФП за счет сокращения эффективного рефрактерного периода предсердий, что способствует формированию и поддержанию предсердной re-entry механизма [1]. Также, они сокращают продолжительность потенциала действия и обеспечивают субстрат для повторных аритмий при таких расстройствах, как синдром Бругада и SQTS.

Напротив, мутации калиевых каналов с механизмом потери функции (loss-of-function) продлевают сердечный ПД и повышают восприимчивость к ранней последующей деполяризации. В случае желудочковых аритмий потеря функции калиевой проводимости приводит к удлинению потенциала действия и таким синдромам, как LQTS [17]. Это в свою очередь может привести к возникновению пируэтной тахикардии (Torsades de Pointes) у пациентов с LQTS [11]. В Таблице 1 представлены мутации в генах, кодирующие реполяризующие калиевые каналы сердца, которые очень важны в понимании физиологической функции каналов и их роли в аритмических состояниях. Наджелудочковые аритмии как ФП показывают нам более сложную картину, поскольку существует множество мутаций как с потерей функции, так и с усилением функции в одном K^+ -канале. Также, мутации, демонстрирующие смешанный фенотип ФП и удлинение интервала QT на примере KCNE1

(усиление/снижение I_{ks}), KCNJ2 ((усиление/снижение I_{k1}) [17].

В середине 1990-х годов KCNH2 (кодирующий Kv11.1) и KCNQ1 (кодирующий Kv7.1) были одними из первых генов, связанных с наследуемым LQTS. LQT1 составляющий около 35% всех LQTS появляется мутациями в гене KCNQ1 кодирующем α -субъединицу K^+ -канала, Kv7.1. Мутации, связанные с LQT1 в этом гене, вызывают потерю функции канала и уменьшение I_{ks}, что является причиной увеличенной продолжительности ПД и интервал QT на ЭКГ [19]. А именно, мутации, обнаруженные в трансмембранных доменах цитоплазматической петли, которые участвуют в регуляции аднергических каналов, связаны с повышенным риском аритмий, вызванных физической нагрузкой. К примеру, у пациентов с LQT1 во время физических упражнений прослеживается появление симптомов, связанных с аритмией. Мутация KCNQ1 (V307L) у пациентов с синдромом короткого QT была идентифицирована из-за увеличения функции I_{ks}. Новые мутации KCNQ1 (W305X, G314C, Q357R, 1338insC и G568A) были идентифицированы у пациентов с семейным анамнезом летальных сердечных аритмий, которые включают в себя: синдром Бругада, идиопатическую фибрилляцию желудочков и тяжелые LQTS, обмороки, прерванную остановку сердца и ВСС. Также установлено, что мутации в KCNQ1 могут вызывать каналопатию, коэкспрессию в сердце и в головном мозге с такими последствиями, как эпилепсия, синдром удлиненного интервала QT, обморок и внезапная смерть. Мутация S140G в KCNQ1 была идентифицирована, чтобы инициировать и поддерживать фибрилляцию предсердий за счет сокращения продолжительности ПД и эффективного рефрактерного периода в миоцитах предсердий [7]. LQT2 составляет около 30% всех LQTS вызван мутациями в гене KCNH2, кодирующем KV11.1 (или hERG), α -субъединицу K^+ -канала, тока типа I_{kr} с задержкой выпрямления. Данные мутации несут потерю функции KCNH2 и ведут к снижению I_{kr} (Таблица 1). Поскольку I_{kr} играет важную роль в увеличении частоты сердечных сокращений, пациенты с LQT2 склонны показывать симптомы, связанные с аритмией, при стрессе или эмоциональных обстоятельствах. Расположение мутаций, связанных с LQT2, может иметь значение для прогнозирования большего снижения I_{kr} и, следовательно, более агрессивного фенотипа: пациенты с мутациями, влияющими на область пор (S5-петля-S6), который определяет структуру канала, имеют более высокий риск возникновения опасных для жизни сердечных проблем, чем пациенты с мутациями в других местах. Также, существует мутация KCNH2 (N588K), которая вызывает синдром короткого интервала QT, пароксизмальную фибрилляцию предсердий, фибрилляцию желудочков и ВСС [7].

Мутации KCNA5 (T527M, A576V, E610K, E48G, Y155C, A305T, D322H, D469E, P488S) вызывают задержку выпрямительных калиевых токов, удлинение ПД, дефицит реполяризации и фибрилляцию предсердий. P91L и E33V, которые являются мутациями в KCNA5, также были идентифицированы у пациентов с длительными ПД и с остановкой сердца.

Таблица 1.

Мутации генов калиевых каналов, связанные с аритмией (адаптировано из Schmitt N., Grunnet M., Olesen S.P. [17])
(Table 1. Mutations of potassium channel genes associated with arrhythmia (adapted from Schmitt N., Grunnet M., Olesen S.P. [17])

Ген	Белок	Эффект мутации	Механизм	Тип аритмии
KCNQ1	α-субъединица K ⁺ -канала, Kv7.1	Gain-of-function	Усиление I _{ks}	SQTS
		Loss-of-function	Снижение I _{ks}	LQTS
KCNH2	α-субъединица K ⁺ -канала I _{kr} , Kv11.1	Gain-of-function	Усиление I _{kr}	SQTS
		Loss-of-function	Снижение I _{kr}	LQTS
KCNJ2	α-субъединица K ⁺ -канала I _{k1} , Kir2.1	Gain-of-function	Усиление I _{k1}	SQTS, ФП
		Loss-of-function	Снижение I _{k1}	LQTS, Синдром Андерсена-Тавила
KCND3	α-субъединица K ⁺ -канала, Kv4.3	Gain-of-function	Усиление I _{to}	Одиночная ФП
KCNA5	α-субъединица K ⁺ -канала, Kv1.5	Loss-of-function	Снижение I _{kur}	Семейное ФП, одиночная ФП
		Gain-of-function	Усиление I _{kur}	Одиночная ФП
KCNE1	β-субъединица K ⁺ -канала, Kv7.1	Gain-of-function	Усиление I _{ks}	Одиночная ФП
		Loss-of-function	Снижение I _{ks}	LQTS
KCNE2	β-субъединица K ⁺ -канала, Kv7.2	Gain-of-function	Усиление I _{ks}	ФП
	β-субъединица K ⁺ -канала	Loss-of-function	Снижение I _{kr}	LQTS
KCNE3	β-субъединица K ⁺ -канала, Kv7.3	Gain-of-function	Усиление I _{kr/Ito}	ФП, Синдром Бругада
	β-субъединица K ⁺ -канала	Loss-of-function	Снижение I _{ks}	LQTS
KCNE4	β-субъединица K ⁺ -канала, Kv7.4	Gain-of-function	Усиление I _{ks}	ФП
KCNE5	β-субъединица K ⁺ -канала, Kv7.5	Gain-of-function	Усиление I _{ks}	ФП
	β-субъединица K ⁺ -канала	Gain-of-function	Усиление I _{to}	Синдром Бругада

Примечание.

LQTS – синдром удлиненного интервала QT; SQTS – синдром укороченного интервала;

ФП – фибрилляция предсердий; I_{k1} – калиевый ток внутреннего выпрямителя;

I_{kr} – быстро реполяризирующий калиевый ток; I_{ks} – калиевый ток замедленного выпрямления;

I_{kur} – быстро реполяризирующий калиевый ток; I_{to} – переходный калиевый ток наружу.

В целом, генетическая изменчивость в KCNA5 способствует множественным механизмам аритмогенеза как для мутаций с усилением, так и с потерей функции, относящихся к развитию возвратного возбуждения и ранней деполяризации.

Доказано, что морфология ПД предсердий очень чувствительна к I_k активации и оказывает сильное влияние на динамику ткани. Миссенс-мутации KCNE1 (S74L и D76N) снижают калиевый ток (I_{ks}), вызывают задержку реполяризации сердца, синдром удлиненного интервала QT и повышают риск тяжелых аритмий. Кроме того, мутации KCNE1 (G25V и G60D) связаны с ранним семейным ФП, так как рост калиевого тока увеличивает предрасположенность к фибрилляции предсердий. M54T и I57T мутировавшие варианты KCNE2 приводят к усилению функции I_{ks}, что может способствовать возникновению потенциальной аритмогенности и патогенеза серьезных наследственных аритмии сердца. Делеция KCNE2 создает мультисистемный синдром, который предрасполагает к возрастному удлинению интервала QT, фибрилляции желудочков, АВ-блокаде и возникновению ВСС. Мутация в KCNE5 (L65F) тесно связана приобретенными формами фибрилляции предсердий по механизму усиления функции I_{ks} и нарушениями калиевого тока. Также, есть гипотеза о том, что мутации в гене KCNE5 не связаны с синдромом удлиненного QT, так как не удалось обнаружить мутации в гене KCNE5 у пациентов с синдромом удлиненного QT. Мутации KCNE5 (Y81H, D92E и E93X), были идентифицированы как новые модуляторы для генерации синдрома Бругада и идиопатической фибрилляции желудочков [7].

Заключение

В заключении стоит отметить, что за последние десятилетия мы продвинулись в понимании генетических причин аритмических болезней сердца. Мутации в генах калиевых каналов являются основой наследственных каналопатий, как синдром удлиненного интервала QT (LQTS), синдром короткого интервала QT (SQTS), синдром Бругада, синдром Андерсена-Тавила, а также ФП. Известно, что информация о генотипе больных сердечной аритмией способствует выбору терапии и прогнозированию. К примеру, применение генной терапии для мутантного KCNQ1 в коррекции синдрома удлиненного интервала QT. С помощью технологии генотипирования улучшается понимание канальных генов и молекулярных путей, связанных с мутантными генами калиевых каналов.

Однако, подробные молекулярные механизмы, вызывающие дисфункцию калиевых каналов, остаются плохо изученными. Дальнейшие исследования могут содействовать стратификации пациентов и помогут выявлению новых терапевтических мишеней для лечения аритмии.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Вклад авторов: А.Е. Чамонова подготовка и написание статьи. А.Р. Акильжанова концепция статьи, корректировка и утверждение.

Финансирование: На рамках проектов AP09563474 «Оценка применения кардиогенетической панели генов для секвенирования следующего поколения в молекулярной аутопсии при внезапной сердечной смерти» и BR10965164 «Оценка влияния клинико-функциональных, иммунологических и генетических факторов на тяжесть

течения коронавирусной инфекции SARS-Cov-2 и постковидного синдрома».

Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлинённого QT-интервала // *Анналы аритмологии*. 2015. № 12(2). С. 114-127.

2. Бокерия Л.А., Пронищева И.В. Современный статус генетической обоснованности аритмий // *Анналы аритмологии*. 2018. № 15(3). С. 142-156.

3. Канатбаева А.А. Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС) // *Вестник КазНМУ*. 2013. № 4(1). С. 139-141.

4. Amin A.S., Wilde A.A. Genetic Control of Potassium Channels // *Card Electrophysiol Clin*. 2016. № 8(2). P. 285-306.

5. Bohnen M.S., Peng G., Robey S.H., Terrenoire C., Iyer V., Sampson K.J., Kass R.S. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome // *Physiological reviews*. 2017. № 97(1). P. 89-134.

6. Crotti L., Odening K.E., Sanguinetti M.C. Heritable arrhythmias associated with abnormal function of cardiac potassium channels // *Cardiovascular research*. 2020. № 116(9). P. 1542-1556.

7. Dehghani-Samani A., Madreseh-Ghahfarokhi S., Dehghani-Samani A. Mutations of Voltage-Gated Ionic Channels and Risk of Severe Cardiac Arrhythmias // *Acta Cardiologica Sinica*. 2019. № 35(2). P. 99-110.

8. Dotzler S.M., Kim C., Gendron W., Zhou W., Ye D., Bos J.M., Tester D.J., Barry M.A., Ackerman M.J. Suppression-Replacement KCNQ1 Gene Therapy for Type 1 Long QT Syndrome // *Circulation*. 2021. № 143(14). P. 1411-1425.

9. Feghaly J., Zakka P., London B., MacRae C.A., Refaat M.M. Genetics of Atrial Fibrillation // *Journal of the American Heart Association*. 2018. № 7(20), e009884.

10. Garcia-Elias A., Benito B. Ion Channel Disorders and Sudden Cardiac Death // *Int J Mol Sci*. 2018. № 19(3).

11. Giudicessi J. R., Ackerman M. J. Potassium-channel mutations and cardiac arrhythmias—diagnosis and therapy // *Nat Rev Cardiol*. 2012. № 9(6). P. 319-332.

12. Guo S., Rubart M. Illuminating Kir channel function in Anderson-Tawil syndrome // *Cardiovascular research*. 2021. № 117(8). P. 1803-1805.

13. Hancox J.C., Whittaker D.G., Du C., Stuart A.G., Zhang H. Emerging therapeutic targets in the short QT syndrome // *Expert opinion on therapeutic targets*. 2018. № 22(5). P. 439-451.

14. Mahida S. Genetic Discoveries in Atrial Fibrillation and Implications for Clinical Practice // *Arrhythmia & electrophysiology review*. 2014. № 3(2). P. 69-75.

15. 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 // *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. № 59(1). P. 49-56.

16. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) // *European heart journal*. 2015. № 36(41). P. 2793-2867.

17. Schmitt N., Grunnet M., Olesen S.P. Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia // *Physiological reviews*. 2014. № 94(2). P. 609-653.

18. Sroubek J., Probst V., Mazzanti A., Delise P., Hevia J.C., Ohkubo K., Zorzi A., Champagne J., Kostopoulou A., Yin X., Napolitano C., Milan D.J., Wilde A., Sacher F., Borggrefe M., Ellinor P.T., Theodorakis G., Nault I., Corrado D., Watanabe I., Lubitz S.A. Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis // *Circulation*. 2016. № 133(7). P. 622-630.

19. Tester D.J., Ackerman M.J. Genetics of long QT syndrome // *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2014. 10(1). P. 29-33.

20. World Health Organization (WHO) [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds> (дата обращения: 17.05.2017).

21. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K., Bhatnagar P., Leal J., Luengo-Fernandez R., Townsend N. European cardiovascular disease statistics 2017 // *European Heart Network*. Brussels. 2017. 188 p.

References: [1-3]

1. Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлинённого QT-интервала [Long Q-T syndrome]. *Annaly aritmologii* [Annals of arrhythmology]. 2015. № 12(2). P. 114-127. [in Russian]

2. Бокерия Л.А., Пронищева И.В. Современный статус генетической обоснованности аритмий [Modern status of the genetic validity of arrhythmias]. *Annaly aritmologii* [Annals of arrhythmology]. 2018. № 15(3). P. 142-156. [in Russian]

3. Канатбаева А.А. Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС) [Prevention and treatment of cardiovascular diseases (AH, CHD)]. *Vestnik KazNMU* [Journal KazNMU]. 2013. № 4(1). P. 139-141. [in Russian]

Контактная информация:

Чамойева Аяулым Ерболсынқызы - MSc, ассистент исследователь Лаборатории геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г.Нур-Султан, ул.Кабанбай батыра 53, блок S1, кабинет 409.

E-mail: ayaulym.chamoieva@nu.edu.kzr

Телефон: +7 771 833 1531