

Е.Б. Полякова, М.А. Школьникова, В.Ю. Воинова

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИНУСОВОЙ БРАДИКАРДИИ И СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ



В обзоре проведен анализ основных генетических механизмов развития синусовой брадикардии, синдрома слабости синусового узла (СССУ). Генетически обусловленная брадикардия может возникать в результате различных мутаций в генах, кодирующих HCN и натриевые каналы, кальциевые каналы и белки, регулирующих их активность, а также генах, кодирующих белки коннексины, сердечный миозин или анкирин, альфа-адренорецепторы, эндотелиальный фермент, влияющий на кальциевые каналы, транскрипционные факторы. Сложность в выявлении генетических механизмов СССУ создает наличие неполной пенетрантности и его высокой фенотипической вариабельности. Генетическая идентификация ассоциированных с СССУ мутаций должна стать элементом комплексного подхода к обследованию. Ранняя генетическая диагностика исключительно важна для профилактики развития тяжелых форм патологии и профилактики внезапной сердечной смерти. Генетические исследования прежде всего необходимы у пациентов с выраженными клиническими проявлениями, тяжелой симптоматикой и с отягощенной родословной по СССУ, а также с быстро прогрессирующим течением заболевания. Важной целью будущих исследований являются оценка патогенности обнаруженных мутаций, их связи с заболеванием, а также разработка персонализированной терапии с учетом генетических данных.

**Ключевые слова:** синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, дисфункция синусового узла, мутации в генах, ассоциированных с брадикардией, HCN4, GJA5, SCN5A.

**Цит.:** Е.Б. Полякова, М.А. Школьникова, В.Ю. Воинова. Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла. Педиатрия. 2018; 97 (3): 75–83.

Е.Б. Poliakova, М.А. Sckolnikova, V.Y. Voinova

## GENETIC MECHANISMS OF SINUS BRADYCARDIA AND SINUS NODE WEAKNESS SYNDROME

Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The review analyzes main genetic mechanisms of sinus bradycardia and sinus node weakness syndrome (SNWS). Genetically caused bradycardia can result from various mutations in genes encoding HCN and sodium channels, calcium channels and proteins regulating their activity, as well as genes encoding proteins of connexins, cardiac myosin or ankyrin, alpha-adrenoreceptors, endothelial enzyme affecting calcium channels, transcription factors. The difficulty in revealing

### Контактная информация:

Полякова Екатерина Борисовна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2  
Тел.: (903) 613-76-32, E-mail: e\_polyakova75@mail.ru  
Статья поступила 15.03.18, принята к печати 20.05.18.

### Contact Information:

Polyakova Ekaterina Borisovna – Ph.D., Senior Researcher of the Pediatric Cardiology and Arrhythmology Department, Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University  
Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2  
Tel.: (903) 613-76-32, E-mail: e\_polyakova75@mail.ru  
Received on Mar. 15, 2018, submitted for publication on May 20, 2018.

the SNWS genetic mechanisms creates incomplete penetrance and its high phenotypic variability. Genetic identification of mutations associated with SNWS should be an element of a complex examination. Early genetic diagnosis is extremely important for preventing the pathology severe forms development and sudden cardiac death. Genetic studies are primarily needed in patients with severe clinical manifestations, severe symptoms and family history of SNWS, as well as with rapidly progressing disease course. An important goal of future studies is to evaluate the pathogenicity of the mutations found, their relationship to the disease, and the development of personalized therapy considering genetic data.

**Keywords:** *sinus bradycardia, sinus node weakness syndrome, sinus node dysfunction, mutations in genes associated with bradycardia, HCN4, GJA5, SCN5A.*

**Quote:** *E.B. Poliakova, M.A. Scholnikova, V.Y. Voinova. Genetic mechanisms of sinus bradycardia and sinus node weakness syndrome. PEDIATRIA. 2018; 97 (3): 75–83.*

За последние десятилетия наиболее значительные успехи в изучении возникновения и патофизиологических механизмов нарушений сердечного ритма были достигнуты в основном благодаря пониманию генетических механизмов их развития. В аритмологии наиболее активно изучались молекулярно-генетические варианты синдрома удлинённого интервала (СУИ)QT, синдрома Бругада, катехоламинергической желудочковой полиморфной тахикардии (КЖПТ) [1, 2]. На основании результатов этих исследований генетические методы обследования пациентов с данными нарушениями сердечного ритма в настоящее время включены в современные зарубежные клинические рекомендации по исследованию и выбору тактики лечения пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [1, 2]. Однако получаемые генетические данные сложны для интерпретации из-за фенотипического сходства нарушений ритма, вызываемых мутациями различных генов, а также случаев обнаружения мутаций сразу нескольких ионных каналов [3]. В настоящее время наиболее полно исследованы генетические механизмы развития желудочковых и наджелудочковых тахиаритмий. Показана возможность генетической предрасположенности к фибрилляции предсердий (ФП) [4–7]. В то же время генетически обусловленные брадиаритмии исследованы недостаточно, однако привлекают все большее внимания в силу распространенности, начиная с детского возраста. Наследственные поражения проводящей системы сердца, к которым относится генетически обусловленный синдром слабости синусового узла (СССУ), составляют около 5% от всех каналопатий и кардиомиопатий и часто имеют характерную семейную концентрацию [1]. В ряде работ описана семейная агрегация пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС), среди которых у 1/3 больных выявлялись генетические особенности, вызывающие аутосомно-доминантную брадикардию [8].

Первые сведения о наследственных механизмах СССУ относятся к 2003 г. – W. Benson и соавт. представили мутации гена натриевого сердечного канала SCN5A и гена HCN4 [9].

Одномоментно исследования E. Schulz–Bahr и соавт. подтвердили, что нарушение работы ионных каналов HCN4 в синусовом узле приводит к стойкому уменьшению частоты синусового ритма [10]. В литературе также описаны гены MYH6, GJA5 и др., дефект которых приводит к развитию брадиаритмий [1, 2].

Идентификация дефектных генов, вызывающих СССУ, проводится с использованием нескольких подходов: исследования ассоциаций, генов-кандидатов, полногеномное секвенирование, секвенирование экзозом.

Учитывая, что клинические проявления СССУ, в т.ч. генетически обусловленного, кардинально контролируются только имплантацией ЭКС, а стартом клинических проявлений СССУ является постепенное прогрессирование синусовой брадикардии, очевидно, что ранняя генетическая диагностика крайне важна для профилактики развития тяжелых форм патологии и профилактики ВСС в результате внезапной остановки сердца (ВОС) [11]. Имплантация ЭКС у ребенка с СССУ не должна быть экстренной при возникновении внезапных жизнеугрожающих остановок сердечного ритма, а в идеале должна быть основана на показаниях индивидуального мониторинга показателей функции синусового узла (СУ). При этом особую роль, по-видимому, будут играть мутации генов, ассоциированные как с нарушением функции СУ, так и с индивидуальными особенностями ответа пациента на назначение препаратов, влияющих на частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Данный обзор посвящен анализу генетических механизмов развития синусовой брадикардии и СССУ, которые можно разделить на нарушения функции ионных каналов, межклеточных соединений, внутриклеточных белков миозина, анкирина и др. (см. рискнок).

### 1. Мутации генов, кодирующих ионные и межклеточные каналы

#### 1.1. Изменение работы неселективных HCN4 и TRPM4 каналов и пейсмекерная функция

HCN-каналы – интегральные белки, являющиеся неселективными для ионов натрия и калия лиганд-зависимыми катионными каналами мембран клеток сердца и головного мозга.

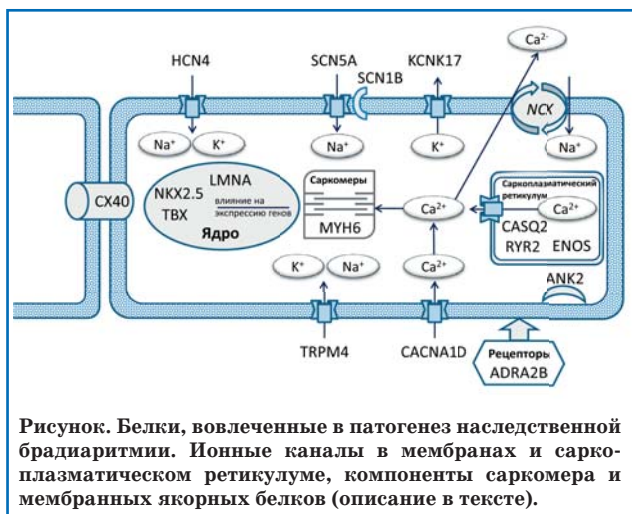


Рисунок. Белки, вовлеченные в патогенез наследственной брадикардии. Ионные каналы в мембранах и саркоплазматическом ретикулуме, компоненты саркомера и мембранных якорных белков (описание в тексте).

HCN-каналы иногда обозначают как «каналы-водители ритма», поскольку они участвуют в генерации ритмической активности клетками сердца и головного мозга. Эти каналы представлены 4 изоформами, которые кодируются 4 генами (*HCN1, 2, 3, 4*) и экспрессируются в сердце, центральной и периферической нервной системе и фоторецепторах сетчатки. Кардиальный ионный ток *I<sub>f</sub>*, определяющий пейсмекерную функцию синоатриальных клеток, контролируется тремя из этих генов: *HCN1, HCN2, HCN4*. В синусовом узле преобладают каналы *HCN4*, ответственные за медленную кинетическую активацию и инактивацию, а каналы *HCN1*, отвечающие за быструю активацию, представлены меньше. Снижение количества открытых *HCN4*-каналов ассоциируется с уменьшением величины тока, замедлением скорости диастолической деполяризации, увеличением времени достижения пороговых значений мембранного потенциала и приводит к снижению ЧСС.

Ген *HCN4*, кодирующий активируемые гиперполяризацией циклические нуклеотид-зависимые каналы, локализован в длинном плече хромосомы 15, состоит из 8 кодирующих экзонов. Исследования мутации гена *HCN4*, приводящие к брадикардии, проводились на животных моделях и у людей, в т.ч. в семейных исследованиях. S. Herrmann (2007) и J. Alig (2009) отмечали снижение ЧСС и появление пауз сердечного ритма у мышей в результате мутации *HCN4* [12, 13]. Мутации данного гена описаны при семейной форме CCCУ с развитием вторичных желудочковых аритмий, а также у пациентов с брадикардией. Так, найдены миссенс-мутация S841L и инсерция 4 нуклеотидов в сайте сплайсинга гена *HCN4* у пациентов с синдромом Бругада отсутствие более характерной для этого синдрома мутации в гене *SCN5A* [10, 14]. Однако при делеции .1631delC в гене *HCN4* отмечен другой механизм возникновения брадикардии – нарушенная работа мутантных мембранных каналов, не реагирующих на повышение уровня цАМФ в клетке. Наряду с синусовой брадикардией в эксперименте на трансгенных

мышцах при мутации *HCN4* выявлялся и другой вариант брадикардии – атриовентрикулярная (АВ) блокада [15].

Генетически запрограммированное отсутствие неселективных каналов *HCN1* в эксперименте на животных также приводит к дисфункции СУ и паузам сердечного ритма [16]. Изоформа каналов *HCN2* из-за схожести тока, проходящего через них, с нативным *I<sub>f</sub>* током используется в экспериментах по созданию биологического пейсмекера, который рассматривается в качестве альтернативы ЭКС [17].

Продемонстрирована значимость мутаций гена *TRPM4*, кодирующего неселективный катионный активируемый кальцием канал *TRPM4*, для развития наследственных сердечных заболеваний. Так, в нескольких исследованиях были выявлены мутации *TRPM4* у пациентов с болезнями проводящей системы сердца, синдромом Бругада, СУИQT [18, 19].

### 1.2. Нарушение работы натриевых каналов в развитии CCCУ

Натриевые каналы (*Nav1.5*) осуществляют быстрый натриевый ток, обеспечивая быструю деполяризацию потенциала действия определяют генерацию и распространение первоначального потенциала действия от ядра СУ через его периферию к окружающей предсердной ткани, а также в миокарде предсердий. В коротком плече хромосомы 3 локализован ген *SCN5A*, кодирующий трансмембранный белок – альфа-субъединицу вольтаж-зависимых натриевых каналов 5-го типа.

Выявлено уже более 200 различных мутаций в *SCN5A*, из которых по меньшей мере 20 мутаций связано с развитием CCCУ [20]. Наиболее характерны мутации гена *SCN5A* для синдрома Бругада, СУИ QT 3-го типа, синдрома ВСС ночью, а также синдрома ВС младенцев [21–24].

Впервые значимость мутаций в гене *SCN5A* (миссенс-мутация Glu1408Arg, делеция внутри рамки считывания 4849–4851delTTC и нонсенс мутация Arg1623\*) у пациентов с брадикардией и мерцательной аритмией была продемонстрирована D.W. Benson и соавт. в 2003–2004 гг. [25, 26]. Ранее в 2001 г. было опубликовано описание семьи пациентов с изолированным нарушением проводимости и брадикардией и мутациями *SCN5A* в виде замен аминокислот [27]. Полиморфизм гена *SCN5A* по 6 аллельным вариантам был выявлен у 33% детей с врожденным CCCУ с аутосомно-рецессивным наследованием, что приводило к образованию нефункционирующих натриевых каналов в клетках СУ [26]. Передача врожденного CCCУ с аутосомно-доминантным наследованием мутации в гене *SCN5A* описана Kundt и соавт. (2001) у членов французской семьи с CCCУ и синдромом Бругада [28]. Для мутаций в гене *SCN5A* характерна не только переменная экспрессивность, но и неполная пенетрантность гетерозиготных мутаций, что проявляется рецессивной формой наследования врожденного CCCУ [26]. Российскими учеными из Красноярска описан генетический

маркер CCCУ в виде гомозиготного генотипа GG по полиморфному варианту G514C гена *SCN5A* на у70 больных с клиническими проявлениями CCCУ [29]. Сочетание мутации *SCN5A* и полиморфизма белка коннексина-40 (CX40) также может приводить к семейной форме CCCУ [30, 31]. Сочетание мутации гена натриевых каналов *SCN5A* и гена *CX40* (синоним – GJA5) ассоциируется с одновременным нарушением генерации сердечного импульса и блокадой проведения импульса в сердечной ткани.

Отдельного внимания требует дискуссия относительно механизмов брадикардии при дефектах гена *SCN5A*. Синусовая брадикардия может быть как следствием замедления диастолической деполяризации, так и увеличения продолжительности потенциала действия. Большинство исследователей склоняется к мнению, что натриевые каналы, кодируемые геном *SCN5A*, не обнаруживаются в центральной части СУ и потенциалы действия СУ не зависят от функции гена *SCN5A*, однако ряд работ сообщает о наличии натриевого тока *SCN5A* в периферической части СУ [32, 33]. Возможный механизм для объяснения брадикардии, обусловленной дефектом *SCN5A*, это развитие блока выхода импульса, т.е. неспособность проведения импульсов в соседний миокард предсердий – синоатриальная блокада или остановка СУ. Кроме того, существует возможность того, что натриевый ток зависит не только от функции Nav1.5-каналов, но и от других изоформ. В СУ человека обнаруживается ряд других натриевых каналов – Nav1.1 (кодируется геном *SCN1A*), Nav1.2 (*SCN2A*), Nav1.3 (*SCN3A*), Nav1.4 (*SCN4A*) и Nav1.6 (*SCN8A*), Nav1.7 (*SCN9A*), дефект которых также может приводить к сердечным аритмиям, однако их значимость в возникновении наследственных нарушений функции СУ пока не доказана [32].

Кроме альфа-субъединицы, в натриевых каналах присутствуют бета-1-субъединицы Navβ1, которые являются важными модуляторами натриевого тока и представляют собой белок, кодируемый геном *SCN1B*. Мутация гена *SCN1B* вызывает потерю функции натриевых каналов, что может приводить к развитию нарушений сердечного ритма [34].

### 1.3. Дефект функционирования кальциевых каналов при нарушении функции СУ

Кальциевые каналы локализованы в кардиомиоцитах, клетках проводящей системы сердца (СУ и атриовентрикулярного узла), ответственны за деполяризацию клеточных мембран, обуславливают формирование медленного кальциевого потенциала.

Различают кальциевые каналы L-типа (CaV1.2 и CaV1.3 каналы, которые кодируются генами *CACNA1C* и *CACNA1D* соответственно) и T-типа (CaV3.1, кодируется геном *CACNA1G*). Кальциевые каналы L-типа ответственны за начальную фазу возникновения потенциала действия в СУ, а также играют роль в фазе плато потенциала действия. Каналы T-типа вносят

вклад в последние  $2/3$  диастолической деполяризации.

На данный момент немногочисленные литературные данные касаются преимущественно нарушений в генах, кодирующих кальциевые каналы L-типа. Описания гомозиготной мутаций гена *CACNA1D* кальциевого канала L-типа Cav1.3 у пациентов с бинодальной болезнью, глухотой, повышенной вариабельностью сердечного ритма – были также экспериментально подтверждены на животных [35].

В работах М.Е. Mangoni и соавт. экспериментально установлена взаимосвязь инактивации гена *Cacna1g*, кодирующего кальциевый канал Cav3.1, и кальциевого тока T-типа с брадикардией и АВ-блокадой первой степени у мышей [36]. Хотя мутации каналов T-типа у человека не описаны, отдельными авторами в педиатрической группе пациентов предположена взаимосвязь потери функции каналов T-типа с брадикардией и врожденной полной поперечной блокадой, вызванной IgG-индуцированным ингибированием кальциевых каналов T- и L-типа от матерей с аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани [37].

### 1.4. Нарушение работы межклеточных каналов при CCCУ

Межклеточные каналы (gap junctions – щелевые контакты) состоят из белков коннексинов. Мутации генов *GJA5*, *GJA1* и *GJC1*, кодирующих 3 основных изоформы коннексинов сердечной мышцы (CX40, CX43, CX45), вызывают нарушение формирования межклеточных каналов и приводят к нарушениям сердечного ритма. Коннексин CX40 преобладает в центральной части СУ. Ген *GJA5*, кодирующий белок CX40, расположен на длинном плече хромосомы 1. Большинство исследований мутаций гена *GJA5* указывают на их взаимосвязь с развитием ФП. М.Н. Gollob и соавт. обнаружили гетерозиготные миссенс-мутации гена *GJA5* у пациентов с идиопатической ФП [38]. Y.Q. Yang и соавт. связывают найденные им в семьях гетерозиготные мутации в гене *GJA5* с высокой агрегацией ФП [39]. W.A. Groenewegen и соавт. изучали семью из 44 человек с семейной формой ФП и асистолией и обнаружили полиморфный вариант гена *GJA5*, иногда в сочетании с мутацией в гене натриевых каналов *SCN5A*. Мутация в *SCN5A* препятствует генерации электрического импульса, а аномалии в гене *GJA5* приводят к ухудшению распространения электрической активности [31]. Российскими исследователями было показано, что полиморфный вариант 44G>A гена коннексина-40 достоверно чаще встречается у больных с CCCУ и их родственников [29].

## 2. Мутации в генах-регуляторах

### 2.1. Мутации генов, приводящие к нарушению работы белков, воздействующих на кальциевые каналы СУ

Ряд белков регулируют кальциевые токи СУ и предсердной ткани. Мутации и полиморфные варианты в генах, кодирующих эти белки, могут

приводить к нарушениям функции клеток проводящей системы сердца.

Эндотелиальная NO-синтаза (NOS3) – фермент, необходимый для синтеза эндотелиальными клетками оксида азота, который опосредованно активирует протеинкиназы, открывающие кальциевые каналы кардиомиоцитов. Нарушение образования NOS3 приводит к замедлению спонтанной диастолической деполяризации миокарда в результате изменения кальциевого тока и, следовательно, к снижению ЧСС. Ген *NOS3* (синоним *ENOS*), кодирующий NO-синтазу III типа, у человека расположен в длинном плече хромосомы 7 и состоит из 26 экзонов. Описано 11 полиморфных вариантов гена *ENOS* (в т.ч. 4 и 7 интронов самого гена, а также промотора гена *ENOS*) [40]. Большинство литературных данных относятся к описанию полиморфизма гена *ENOS* при развитии эссенциальной гипертензии, инфаркта миокарда, ФП [41, 42]. Однако есть описания значимости полиморфизма гена *ENOS* и у больных с CCCУ [29]. Единственная работа, проведенная среди педиатрического контингента, выявила у детей с брадиаритмиями повышенную частоту полиморфного варианта T786C промотора гена *ENOS* [43].

К другим известным белкам, осуществляющим транспорт кальциевых ионов, относятся кальсеквестрин (*CASQ2*) – белок, связывающий ионы кальция, и рианодиновый рецептор 2-го типа (*RYR2*) – мембранный канал кальциевых ионов. Мутации, приводящие к снижению функции белков *CASQ2* и *RYR2*, ассоциированы с КЖПТ, которая часто манифестирует именно с развития синусовой брадикардии [44].

В пейсмекерной активности клеток СУ значимую для деполяризации роль играет белок *NCX1* – регулятор натрий-кальциевого обмена. В настоящее время взаимосвязь мутаций гена *SLC8A1*, кодирующего регулятор *NCX1*, с дисфункцией СУ у человека не доказана, однако экспериментальные работы подтвердили, что дефицит белка *Ncx1* у мышей приводит к прекращению пейсмекерной функции СУ [45].

## 2.2. Мутации транскрипционных факторов и других генов-регуляторов

В литературе нам удалось найти в единичных работах предположение значимости мутантных белков, кодирующих фермент 5'АМФ-активируемую протеинкиназу, для нарушения экспрессии и модуляции ионных каналов клеток проводящей системы сердца, что также может вызвать нарушения сердечного ритма и проводимости [46].

Мутация гена *GNB2*, кодирующего G-белок, приводящая к активации калиевых GIRK-каналов, вызывающих гиперполяризацию клеточных мембран, найдена у 25 членов одной семьи сбинодальной болезнью [47].

В зарубежной литературе обсуждается роль в возникновении брадиаритмий транскрипционных факторов *TBX*, которые приводят к развитию клеток водителя ритма. Исследуются в

частности *TBX 18C*, вызывающий экспрессию каналов пейсмекерного тока *HCN 1-4*, *TBX 3*, который воздействует на белки межклеточных каналов коннексина *Cx40* и *Cx43*, вольтаж-зависимые натриевые каналы *Nav1.5* и калиевые каналы *Kir*.

Мутации в гене транскрипционного фактора *TBX5* приводят к возникновению наследственных сердечных аритмий, однако в этом случае более характерно сочетание аритмий с врожденными пороками сердца (ВПС) [48]. Брадикардия является одним из признаков, характерных для связанного с данным геном синдрома Холт-Орама, передающегося аутосомно-доминантно и сопровождающегося пороками развития верхних конечностей, а также наиболее часто ВПС [49, 50].

Мутации в гене *NKX2.5*, кодирующем другой кардиоспецифический транскрипционный фактор *NKX2.5*, приводят к прогрессирующим заболеваниям проводящей системы сердца, однако наиболее характерны нарушения АВ-проведения в сочетании с ВПС – дефектами межпредсердной перегородки, тетрадой Фалло и др. [51]. Экспериментально было показано, что *NKX2.5* принимает участие в регуляции пролиферации рабочего миокарда и клеток проводящей системы сердца в предсердиях [52].

Компонент ядерной мембраны белок ламин А/С входит в белковую сеть, соединяющую внутри клетки нуклео- и цитоскелет. Мутации гена *LMNA* обуславливают заболевания скелетных мышц (мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса) в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т.ч. заболеваниями проводящей системы сердца, так как нарушение целостности белковой сети обуславливает изменения хроматина и экспрессии генов [53].

## 3. Мутации генов, кодирующих структурные внутриклеточные белки

Белок миозин – компонент саркомера и строительный элемент сократительной системы сердца, который состоит из двух субъединиц тяжелых цепей и двух субъединиц легких цепей, а также двух регулирующих субъединиц. В литературе описана взаимосвязь между геном *MYH6*, кодирующим  $\alpha$ -субъединицу тяжелых цепей миозина, с функцией СУ в популяции. Наличие миссенс-мутации альфа-субъединицы (с.2161C>T, Arg721Trp) тяжелой цепи сердечного миозина *MYH6* предрасполагает к развитию CCCУ у исландского населения [54]. В данной работе из большой группы в 38 384 человека 792 пациента страдали CCCУ, при этом достоверно чаще в группе с мутацией *MYH6*.

Другая мутация – делеция *MYH6* приводит к нарушению распространения потенциала действия и одновременно к структурному повреждению саркомера. По мнению исследователей, именно делеция *MYH6*, вызывающая дефект белков саркомера, а не ионных каналов, может быть причиной развития ряда семейных форм CCCУ [55].

Описана значимость гетерозиготных миссенс-мутаций гена *MYH6* для развития дефекта межпредсердной перегородки 3-го типа (ASD3), семейной гипертрофической кардиомиопатии 14-го типа (CMH14), дилатационной кардиомиопатии типа 1EE (CMD1EE) [56, 57]. Полногеномные исследования продемонстрировали взаимосвязь мутаций гена *MYH6* со значительном урежением сердечного ритма, а также высоким (50%) риском ВСС у больных с СССУ [54, 58].

Анкирины – белки, которые находятся в клетках между цитоскелетом и мембраной и способствуют сохранению пространственной и функциональной организации ионных каналов. Мутации, приводящие к потере функции анкиринового белка, изменяют гомеостаз ионов  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$ , вызывая электрическую и механическую нестабильность. Дефект гена *ANK2*, кодирующего анкирин-В, описан у пациентов с дисфункцией СУ, удлинением интервала QT, желудочковой тахикардией типа пируэт (*torsades de pointes*) и с ФП [59, 60]. Дисфункция СУ наблюдается у 75% пациентов с дефектом гена *ANK2*, а удлинение интервала QT регистрируется значительно реже и при тяжелых клинических случаях [60]. Одна из разновидностей анкириновых белков ANK-G может селективно взаимодействовать с Nav1.5 каналами, вызывая таким образом при дефекте генов *ANK* синдром Бругада [59].

#### 4. Мутации других генов, приводящие к СССУ

Причиной развития синусовой брадикардии может стать полиморфизм гена, кодирующего альфа-2В-адренорецепторы (*ADRA2B*), локализованного в длинном плече хромосомы 2. Альфа-2В-адренорецепторы относятся к семейству альфа-2-адренорецепторов, расположенных в сердце, сосудах и почках, регулируют освобождение нейротрансмиттеров из симпатических нервов и от адренергических нейронов в нервной системе. Нарушение формирования *ADRA2B* приводит к замедлению спонтанной диастолической деполяризации миокарда, уменьшению ЧСС и формированию СССУ.

Существующие на данный момент работы преимущественно описывают делеции или вставки гена *ADRA2B*, приводящие к различным сердечно-сосудистым и метаболическим нарушениям посредством изменения функций вегетативной нервной системы [61]. Также доказана взаимосвязь полиморфизма гена *ADRA2B* с возникновением идиопатического СССУ [29].

Нарушение активности калиевых каналов TASK-4, обусловленное миссенс-мутацией Glu88Arg гена *KCNK17*, также может приводить к развитию прогрессирующих заболеваний проводящей системы сердца, проявляющейся брадикардией за счет усиления TASK-4-опосредованных потоков и снижения натриевых потоков, деполяризующих мембрану клетки [62].

## Заключение

Таким образом, СССУ и синусовая брадикардия являются одними из наиболее распространенных аритмий в детской популяции, составляя до 30% всех нарушений сердечного ритма и до 80% нарушений функции СУ у детей. Этиология синдрома часто остается невыясненной. Предыдущими исследованиями было показано, что в основе прогрессирующего СССУ могут лежать инфекционные поражения СУ и аутоиммунные механизмы, обменные нарушения, воздействие лекарственных препаратов, ряд других факторов. При этом до недавнего времени у лиц молодого возраста более чем в 50% случаев СССУ считался идиопатическим. В последние годы все большее значение приобретают наследственные механизмы формирования СССУ у лиц молодого возраста, растет интерес к экспериментальным и клиническим исследованиям, посвященным идентификации и характеристикам генных мутаций, ассоциированных с дисфункцией СУ.

Установлено, что генетически обусловленная дисфункция СУ может развиваться на фоне разнообразных дефектов достаточно большого количества генов, кодирующих HCN и натриевые каналы, кальциевые каналы и белки, регулирующих их работу, а также генов, кодирующих белки коннексины, сердечный миозин или анкирин, альфа-адренорецепторы, эндотелиальный фермент, влияющий на кальциевые каналы, транскрипционные факторы. Было показано, что около 5% всех известных на сегодня наследственных каналопатий ассоциируется с поражениями проводящей системы сердца с фенотипом СССУ. Литературные данные о роли конкретных мутаций в возникновении генетически обусловленного СССУ пока немногочисленны и по большей части представлены зарубежными источниками. Систематических исследований мутаций, обуславливающих синусовую брадикардию и СССУ, в российской когорте пациентов не проводилось.

Многообразие клинико-электрофизиологических проявлений СССУ и разнообразие генетических механизмов, связанных с нарушениями функции СУ, требуют системного подхода к анализу и исследования большого числа клинических наблюдений. Сложности в интерпретации данных генетических исследований заключаются в том, что, с одной стороны, нередко имеют место неполные фенотипические проявления СССУ, а с другой – аномалии различных генов могут приводить к развитию фенотипически сходных нарушений ритма. Кроме того, у лиц с фенотипом СССУ могут иметь место несколько мутаций, затрагивающих различные ионные каналы или вызывающих разную степень поражения каналов. Систематизация этих данных, а также расширение наших представлений о клинико-генетических корреляциях, прогнозе различных наследственных вариантов СССУ и,

наконец, разработка алгоритмов их диагностики являются актуальными задачами клинической медицины.

В условиях отсутствия эффективных терапевтических методов лечения критической синусовой брадикардии и СССУ, наряду с высокой распространенностью этих состояний у лиц молодого возраста, идентификация генных мутаций, должна стать ценным элементом комплексного подхода к обследованию и лечению таких пациентов. Наиболее актуальны, на наш взгляд, генетические исследования у пациентов с выраженными клиническими проявлениями, тяжелой симптоматикой и с отягощенной родословной по СССУ, а также с быстро прогрессирующим «идиопатическим» СССУ. Используя генетические данные, можно прогнозировать течение заболевания у ребенка, предупредить развитие осложнений, в тяжелых случаях своевременно оказывая адекватную хирургическую помощь, определять молекулярные мишени для будущей таргетной терапии и повышать эффек-

тивность медико-генетического консультирования семьи.

Важными направлениями будущих исследований являются оценка патогенности обнаруженных мутаций, их связи с нарушениями пейсмекерной функции, а также оптимизация клинического терапевтического подхода и разработка персонализированной терапии с учетом генетических данных. Решение этих научных задач станет возможным при условии разработки клеточных моделей брадиаритмий с применением геномного редактирования и электрофизиологических методов исследований кардиомиоцитов.

В целом, исследования генетической природы нарушения пейсмекерной функции открывают новые возможности для их профилактики и терапии.

**Финансирование и конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## Литература

1. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, LeMarec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm*. 2011; 8: 1308–1339.
2. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada R, Brugada J. Genetics of channelopathies associated with sudden cardiac death. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2015; 3: 39.
3. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*. 2013; 161: 1–14.
4. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004; 291: 2851–2855.
5. Nikulina S, Shulman V, Shesternaya P, Chernova A, Salmina A, Issachenko O, Maksimov V, Voevoda M. Association of ADRB1 gene polymorphism with atrial fibrillation. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2010; 14: 249–253.
6. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA*. 2005; 293: 447–454.
7. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W. KCNQ1 gain of function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*. 2003; 299: 251–254.
8. Celestino-Soper PB, Doytchinova A, Steiner HA, Uradu A, Lynnes TC, Groh WJ, Miller JM, Lin H, Gao H, Wang Z, Liu Y, Chen PS, Vatta M. Evaluation of the Genetic Basis of Familial Aggregation of Pacemaker Implantation by a Large Next Generation Sequencing Panel. *PLoS One*. 2015; 10 (12): e0143588.
9. Benson DW, Wang DW, Dymont M, Knilans TK, Fish FA, Strieper MJ, Rhodes TH, George AL Jr. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (7): 1019–1028.
10. Schulze-Bahr E, Neu A, Friederich P, Kaupp UB, Breithardt G, Pongs O, Isbrandt D. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (10): 1537–1545.
11. Полякова Е.Б., Школьников М.А., Калинин Л.А. Механизмы формирования, классификация, клиническое течение и прогноз «идиопатических» нарушений функции синусового узла в детском возрасте. *Вестник аритмологии*. 2008; 52: 5–13.
12. Herrmann S, Stieber J, Stockl G, Hofmann F, Ludwig A. HCN4 provides a 'depolarization reserve' and is not required for heart rate acceleration in mice. *EMBO J*. 2007; 26 (21): 4423–4432.
13. Alig J, Marger L, Mesirca P, Ehmke H, Mangoni ME, Isbrandt D. Control of heart rate by cAMP sensitivity of HCN channels. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (29): 12189–12194.
14. Milanese R, Baruscotti M, Gnecci-Ruscone T, DiFrancesco D. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354 (2): 151–157.
15. Baruscotti M, Bucchi A, Viscomi C, Mandelli G, Consalez G, Gnecci-Rusconi T, Montano N, Casali KR, Micheloni S, Barbuti A, DiFrancesco D. Deep bradycardia and heart block caused by inducible cardiac-specific knockout of the pacemaker channel gene *Hcn4*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108 (4): 1705–1710.
16. Fenske S, Krause SC, Hassan SI, Becirovic E, Auer F, Bernard R, Kupat C, Lange P, Ziegler T, Wotjak CT, Zhang H, Hammelmann V, Pappas C, Biel M, Wahl-Schott CA. Sick sinus syndrome in HCN1-deficient mice. *Circulation*. 2013; 128 (24): 2585–2594.
17. Bruzauskaite I, Bironaite D, Bagdonas E, Skeberdis VA, Denkovskij J, Tamulevicius T, Uvarovas V, Bernotiene E. Relevance of HCN2-expressing human mesenchymal stem cells for the generation of biological pacemakers. *2016 Stem Cell Res. Ther.* 2016; 7 (1): 67.
18. Liu H, El Zein L, Kruse M, Guinamard R, Beckmann A, Bozio A, Kurtbay G, Megarbane A, Ohmert I, Blaysat G, Villian E, Pongs O, Bouvagnet P. Gain-of function mutations in TRPM4 cause autosomal dominant isolated cardiac conduction disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010; 3: 374–385.
19. Hof T, Liu H, Sallé L, Schott JJ, Ducreux C, Millat G, Chevalier P, Probst V, Guinamard R, Bouvagnet P. TRPM4 non-selective cation channel variants in long QT syndrome. *BMC Med. Genet.* 2017; 18 (1): 31.
20. Lei M, Huang CL, Zhang Y. Genetic Na<sup>+</sup> channelopathies and sinus node dysfunction. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2008; 98 (2–3): 171–178.
21. Albert CM, Nam EG, Rimm EB, Jin HW, Hajjar RJ,

- Hunter DJ, MacRae CA, Ellinor PT. Cardiac sodium channel gene variants and sudden cardiac death in women. *Circulation*. 2008; 117: 16–23.
22. Remme CA. Cardiac sodium channelopathy associated with SCN5A mutations: electrophysiological, molecular and genetic aspects. *J. Physiol*. 2013; 591 (17): 4099–4116.
23. Juang JM, Huang SK. Brugada syndrome — an under-recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death. *Cardiology*. 2004; 4 (101): 157–169.
24. Plant LD, Bowers PN, Liu Q, Morgan T, Zhang T, State MW, Chen W, Kittles RA, Goldstein SA. A common cardiac sodium channel variant associated with sudden infant death in African Americans, SCN5A S1103Y. *J. Clin. Invest*. 2006; 2 (116): 430–435.
25. Benson DW. Genetics of atrioventricular conduction disease in humans. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol*. 2004; 280 (2): 934–939.
26. Benson DW, Wang DW, Dymant M, Knilans TK, Fish FA, Strieper MJ, Rhodes TH, George AL Jr. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J. Clin. Invest*. 2003; 112 (7): 1019–1028.
27. Tan HL, Bink-Boelkens MT, Bezzina CR, Viswanathan PC, Beaufort-Krol GC, van Tintelen PJ, van den Berg MP, Wilde AA, Balse JR. A sodium channel mutation causes isolated cardiac conduction disease. *Nature*. 2001; 409: 1043–1047.
28. Kyndt F, Probst V, Potet F, Demolombe S, Chevallier JC, Baro I. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation*. 2001; 104 (25): 3081–3086.
29. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С. Генетические предикторы синдрома слабости синусового узла. *Кардиология*. 2013; 6: 12–17.
30. Makita N, Sasaki K, Groenewegen WA, Yokota T, Yoshiki H, Murakami T, Tsutsui H. Congenital atrial standstill associated with coinheritance of a novel SCN5A mutation and connexin 40 polymorphisms. *Heart Rhythm*. 2005; 2 (10): 1128–1134.
31. Groenewegen WA, Firouzi M, Bezzina CR, Vliex S, van Langen IM, Sandkuijl L, Smits JP, Hulsbeek M, Rook MB, Jongsma HJ, Wilde AA. A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill. *Circ. Res*. 2003; 92 (1): 14–22.
32. Chandler NJ, Greener ID, Tellez JO, Inada S, Musa H, Molenaar P, Difrancesco D, Baruscotti M, Longhi R, Anderson RH, Billeter R, Sharma V, Sigg DC, Boyett MR, Dobrzynski H. Molecular architecture of the human sinus node: insights into the function of the cardiac pacemaker. *Circulation*. 2009; 119 (12): 1562–1575.
33. Verkerk AO, Wilders R, van Borren MM, Tan HL. Is sodium current present in human sinoatrial node cells? *International Journal of Biological Sciences*. 2009; 5 (2): 201–204.
34. Watanabe H1, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott JJ, Demolombe S, Probst V, Anselme F, Escande D, Wiesfeld AC, Pfeuffer A, Käüb S, Wichmann HE, Hasdemir C, Aizawa Y, Wilde AA, Roden DM, Bezzina CR. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J. Clin. Invest*. 2008; 118 (6): 2260–2268.
35. Baig SM, Koschak A, Lieb A, Gebhart M, Dafinger C, Nürnberg G, Ali A, Ahmad I, Sinnegger-Brauns MJ, Brandt N, Engel J, Mangoni ME, Farooq M, Khan HU, Nürnberg P, Striessnig J, Bolz HJ. Loss of Ca(v)1.3 (CACNA1D) function in a human channelopathy with bradycardia and congenital deafness. *Nature Neuroscience*. 2011; 14 (1): 77–84.
36. Mangoni ME, Traboulsie A, Leoni AL, Couette B, Marger L, Le Quang K, Kupfer E, Cohen-Solal A, Vilar J, Shin HS, Escande D, Charpentier F, Nargeot J, Lory P. Bradycardia and slowing of the atrioventricular conduction in mice lacking CaV3.1/alpha1G T type calcium channels. *Circulation Research*. 2006; 98 (11): 1422–1430.
37. Strandberg LS, Cui X, Rath A, Liu J, Silverman ED, Liu X, Siragam V, Ackerley C, Su BB, Yan JY, Capecci M, Biavati L, Accorroni A, Yuen W, Quattrone F, Lung K, Jaeggi ET, Backx PH, Deber C, Hamilton RM. Congenital heart block maternal sera autoantibodies target an extracellular epitope on the alpha1G T-type calcium channel in human fetal hearts. *PLoS One*. 2013; 8 (9): e7266884.
38. Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, Danis L, Gong XQ, Shao Q, Liu X, Veinot JP, Tang AS, Stewart AF, Tesson F, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Guiraudon GM, Ebihara L, Bai D. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2006; 25 (354): 2677–2688.
39. Yang YQ1, Zhang XL, Wang XH, Tan HW, Shi HF, Jiang WF, Fang WY, Liu X. Connexin40 nonsense mutation in familial atrial fibrillation. *Int. J. Mol. Med*. 2010; 4 (26): 605–610.
40. Casas JP, Bautista LE, Humphries SE, Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation*. 2004; 11 (109): 1359–1365.
41. Li YY. Endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis involving 11,248 subjects. *Intern. Med*. 2011; 19 (50): 2099–2106.
42. Saini V, Bhatnagar MK, Bhattacharjee J. Association of endothelial dysfunction with endothelin, nitric oxide and eNOS Glu298Asp gene polymorphism in coronary artery disease. *Dis. Markers*. 2011; 4 (31): 215–222.
43. Волосовец А.П., Кривоносов С.П., Мороз Т.С. Роль полиморфизма в гене eNOS в развитии кардиальных дизритмий у детей. I конгрессу Федерації педіатрів країн СНД «Дитина і суспільство: проблеми здоров'я, розвитку та харчування». Київ, 2009: 33.
44. Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, Bahan T, Friedman E, Khoury A, Lorber A, Kastner DL, Goldman B, Pras E. Autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation*. 2001; 103 (23): 2822–2827.
45. Gao Z, Rasmussen TP, Li Y, Kutschke W, Koval OM, Wu Y, Wu Y, Hall DD, Joiner ML, Wu XQ, Swaminathan PD, Purohit A, Zimmerman K, Weiss RM, Philipson KD, Song LS, Hund TJ, Anderson ME. Genetic inhibition of Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger current disables fight or flight sinoatrial node activity without affecting resting heart rate. *Circulation Research*. 2013; 112 (2): 309–317.
46. Liu Y, Bai R, Wang L, Zhang C, Zhao R, Wan D, Chen X, Caceres G, Barr D, Barajas-Martinez H, Antzelevitch C, Hu D. Identification of a novel de novo mutation associated with PRKAG2 cardiac syndrome and early onset of heart failure. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e64603.
47. Stallmeyer B, Kuß J, Kotthoff S, Zumhagen S, Vowinkel K, Rinné S, Matschke LA, Friedrich C, Schulze-Bahr E, Rust S, Seebohm G, Decher N, Schulze-Bahr E. A Mutation in the G-Protein Gene GNB2 Causes Familial Sinus Node and Atrioventricular Conduction Dysfunction. *Circ. Res*. 2017; 120 (10): e33–e44.
48. Baruteau AE, Probst V, Abriel H. Inherited progressive cardiac conduction disorders. *Curr. Opin. Cardiol*. 2015; 30 (1): 33–39.
49. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, Levi T, Elkins JA, Soultz J, Grayzel D, Kroumpouzou E, Traill TA, Leblanc-Straceski J, Renault B, Kucherlapati R, Seidman JG, Seidman CE. Mutations in human TBX5 [corrected] cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat. Genet*. 1997; 15: 30–35.
50. Baban A, Pitto L, Pulignani S, Cresci M, Mariani L, Gambacciani C, Digilio MC, Pongiglione G, Albanese S. Holt-Oram syndrome with intermediate atrioventricular canal defect, and aortic coarctation: functional characterization of a de novo TBX5 mutation. *Am. J. Med. Genet. A*. 2014; 164A: 1419–1424.
51. McCulley DJ, Black BL. Transcription factor pathways and congenital heart disease. *Curr. Top. Dev. Biol*. 2012; 100: 253–277.
52. Nakashima Y, Yanez DA, Touma M, Nakano H, Jaroszewicz A, Jordan MC, Pellegrini M, Roos KP, Nakano A. Nkx2-5 suppresses the proliferation of atrial myocytes and conduction system. *Circ. Res*. 2014; 114: 1103–1113.
53. Camozzi D, Capanni C, Cenni V, Mattioli E, Columbaro M, Squarzone S, Lattanzi G. Diverse lamin-dependent mechanisms interact to control chromatin dynamics: focus on laminopathies. *Nucleus*. 2014; 5 (5): 427–440.
54. Holm H, Gudbjartsson DF, Sulem P, Masson G, Helgadóttir HT, Zanon C, Magnusson OT, Helgason A, Saemundsdóttir J, Gylfason A, Stefansdóttir H, Gretarsdóttir S, Matthiasson SE, Thorgeirsson GM, Jonasdóttir A, Sigurdsson A, Stefansson H, Werge T, Rafnar T, Kiemenev LA, Parvez B, Muhammad R, Roden DM, Darbar D, Thorleifsson G, Walters GB, Kong A, Thorsteinsdóttir U, Arnar DO, Stefansson K. A rare variant in MYH6 is associated with high risk of sick sinus Syndrome. *Nat. Genet*. 2011; 43 (4): 316–320.



55. Ishikawa T, Jou C.J, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N. Novel Mutation in the  $\alpha$ -Myosin Heavy Chain Gene Is Associated With Sick Sinus Syndrome. *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8: 400–408.

56. Ching YH, Ghosh TK, Cross SJ, Packham EA, Honeyman L, Loughna S, Robinson TE, Dearlove AM, Ribas G, Bonser AJ, Thomas NR, Scotter AJ, Caves LS, Tyrrell GP, Newbury-Ecob RA, Munnich A, Bonnet D, Brook JD. Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect. *Nat. Genet.* 2005; 37 (4): 423–428.

57. Carniel E, Taylor MRG, Sinagra. Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *Circulation.* 2005; 112: 54–59.

58. den Hoed M, Eijgelsheim M, Esko T, Brundel BJ, Peal DS, Evans DM, Nolte IM, Segre AV, Holm H, Handsaker RE, Westra HJ, Johnson T, Isaacs A, Yang J, Lundby A, Zhao JH, Kim YJ, Go MJ, Almgren P, Bochud M, Boucher G, Cornelis MC, Gudbjartsson D, Hadley D, van der Harst P, Hayward C, den Heijer M, Igl W, Jackson AU, Kutalik Z, Luan J, Kemp JP, Kristiansson K, Ladenvall C, Lorentzon M, Montasser ME, Njajou OT, O'Reilly PF, Padmanabhan S, St Pourcain B, Rankinen T, Salo P, Tanaka T, Timpson NJ, Vitart V, Waite L, Wheeler W, Zhang W, Draisma HH, Feitosa MF, Kerr KF, Lind PA, Mihailov E, Onland-Moret NC, Song C, Weedon MN, Xie W, Yengo L, Absher D, Albert CM, Alonso A, Arking DE, de Bakker PI, Balkau B, Barlassina C, Benaglio P, Bis JC, Bouatia-Naji N, Brage S, Chagnac SJ, Chines PS, Chung MC, Darbar D, Dina C, Dörr M, Elliott P, Felix SB, Fischer K, Fuchsberger C, de Geus EJ, Gojette P, Gudnason V, Harris TB, Hartikainen AL, Havulinna AS, Heckbert SR, Hicks AA, Hofman A, Holeyijn S, Hoogstra-Berends F, Hottenga JJ, Jensen MK, Johansson A, Junttila J, Kääb S, Kanon B, Kethkar S, Khaw KT, Knowles JW, Kooner AS, Kors JA, Kumari M, Milani L, Laiho P, Lakatta EG, Langenberg C, Leusink M, Liu Y, Luben RN, Lunetta KL, Lynch SN, Markus MR, Marques-Vidal P, Mateo Leach I, McArdle WL, McCarrroll SA, Medland SE, Miller KA, Montgomery GW, Morrison AC, Müller-Nurasyid M, Navarro P, Nelis M, O'Connell JR, O'Donnell CJ, Ong KK, Newman AB, Peters A, Polasek O, Pouta A, Pramstaller PP, Psaty BM, Rao DC, Ring SM, Rossin EJ, Rudan D, Sanna S, Scott RA, Sehmi JS, Sharp S, Shin JT, Singleton AB, Smith AV, Soranzo N, Spector TD, Stewart C, Stringham HM, Tarasov

KV, Uitterlinden AG, Vandenput L, Hwang SJ, Whitfield JB, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilson JF, Witteman JC, Wong A, Wong Q, Jamshidi Y, Zitting P, Boer JM, Boomsma DI, Borecki IB, van Duijn CM, Ekelund U, Forouhi NG, Froguel P, Hingorani A, Ingelsson E, Kivimaki M, Kronmal RA, Kuh D, Lind L, Martin NG, Oostra BA, Pedersen NL, Quertermous T, Rotter JI, van der Schouw YT, Verschuren WM, Walker M, Albanes D, Arnar DO, Assimes TL, Bandinelli S, Boehnke M, de Boer RA, Bouchard C, Caulfield WL, Chambers JC, Curhan G, Cusi D, Eriksson J, Ferrucci L, van Gilst WH, Glorioso N, de Graaf J, Groop L, Gyllenstein U, Hsu WC, Hu FB, Huikuri HV, Hunter DJ, Iribarren C, Isomaa B, Jarvelin MR, Jula A, Kähönen M, Kiemeny LA, van der Klauw MM, Kooner JS, Kraft P, Iacoviello L, Lehtimäki T, Lokki ML, Mitchell BD, Nieminen MS, Ohlsson C, Poulter NR, Qi L, Raitakari OT, Rimm EB, Rioux JD, Rizzi F, Rudan I, Salomaa V, Sever PS, Shields DC, Shuldiner AR, Sinisalo J, Stanton AV, Stolk RP, Strachan DP, Tardif JC, Thorsteinsdottir U, Tuomilehto J, van Veldhuisen DJ, Virtamo J, Viikari WC, Vollenweider P, Waeber G, Widen E, Cho YS, Olsen JV, Visscher PM, Willer C, Franke L, Erdmann J, Thompson JR, Pfeuffer A, Sotoodehnia N, Newton-Cheh C, Ellinor PT, Stricker BH, Metspalu A, Perola M, Beckmann JS, Smith GD, Stefansson K, Wareham NJ, Munroe PB, Sibon OC, Milan DJ, Snieder H, Samani NJ, Loos RJ. Global BP gen Consortium; CARDIOGRAM Consortium; PR GWAS Consortium; QRS GWAS Consortium; QT-IGC Consortium; CHARGE-AF Consortium. Identification of heart rate-associated loci and their effects on cardiac conduction and rhythm disorders. *Nat. Genet.* 2013; 45: 621–631.

59. Mohler PJ, Bennett V. Ankyrin-based cardiac arrhythmias: a new class of channelopathies due to loss of cellular targeting. *Current Opinion in Cardiology.* 2005; 20 (3): 189–193.

60. Robaei D, Ford T, Ooi SY. Ankyrin-B syndrome: a case of sinus node dysfunction, atrial fibrillation and prolonged QT in a young adult. *Heart Lung Circ.* 2015; 24 (2): 31–34.

61. Zhang HF, Li XL, Xie SF, Zhu J, Wang ZZ, Liang LR, Cao KJ, De W, Yuan L, Huang J. ADRA2B gene insertion/deletion polymorphism and artery compliance. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2005; 21 (118): 1797–1802.

62. Friedrich C, Rinné S, Zuhagen S, Kiper AK, Silbernagel N, Netter MF, Stallmeyer B, Schulze-Bahr E, Decher N. Gain-of-function mutation in TASK-4 channels and severe cardiac conduction disorder. *EMBOMol. Med.* 2014; 6: 937–951.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-83-91

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-3-83-91>

Е.С. Федоров<sup>1</sup>, С.О. Салугина<sup>1</sup>, О.В. Желябина<sup>1</sup>, М.С. Елусев<sup>1</sup>, С.В. Ивановский<sup>2</sup>

## СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА (ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ): ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ДВУХ ПОКОЛЕНИЙ ОДНОЙ КРЫМСКО-ТАТАРСКОЙ СЕМЬИ

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва;

<sup>2</sup>Крымская медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского Федерального Университета, РФ

### Контактная информация:

**Федоров Евгений Станиславович** – к.м.н.,  
научный сотрудник лаборатории ревматических  
заболеваний детского возраста ФГБНУ  
Научно-исследовательский институт ревматологии  
им. В.А. Насоновой  
Адрес: Россия, 115522, г. Москва,  
Каширское шоссе, 34А  
Тел.: (916) 520-63-02, E-mail: evg2103@mail.ru  
Статья поступила 21.03.18,  
принята к печати 20.05.18.

### Contact Information:

**Fedorov Evgeny Stanislavovich** – Ph.D., research  
associate of the Laboratory of Pediatric Rheumatic  
Diseases, V.A. Nasonova Research Institute  
of Rheumatology  
Address: Russia, 115522, Moscow,  
Kashirskoye shosse, 34A  
Tel.: (916) 520-63-02, E-mail: evg2103@mail.ru  
Received on Mar. 21, 2018,  
submitted for publication on May 20, 2018.