

УДК 616.12-036.886:577.21
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-133-143>

Молекулярно-генетические маркеры длительности интервала QT и внезапная сердечная смерть: обзор литературы

Нестерец А.М.^{1,2}, Максимов В.Н.^{1,2}

¹ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

РЕЗЮМЕ

Изучение внезапной сердечной смерти (ВСС) и ее этиопатогенетических факторов в кардиологической практике остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. В западных странах ВСС составляет 20% общей летальности и 50% летальности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рассматривая электрическую нестабильность миокарда в качестве одной из главных причин развития жизнеугрожающих аритмий (желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков) и ВСС, следует помнить о таких провоцирующих факторах, как ишемическая болезнь сердца, миокардит, клапанные пороки сердца, фармакологические влияния, кардиомиопатии и каналопатии. Увеличение или уменьшение длительности интервала QT, который отражает работу ионных каналов, процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, повышает риск ВСС.

Цель данного обзора – изучение и анализ имеющихся данных литературы о взаимосвязи молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT.

На сегодняшний день существует ряд генетических исследований, позволяющих идентифицировать большое количество мутаций, полиморфизмов известных генов, оказывающих влияние на вариабельность интервала QT, показывая их значимость в стратификации риска внезапной аритмогенной смерти, выборе верной тактики ведения, профилактики и лечения пациентов, уменьшая вероятность ВСС. Прогностическая ценность генетического тестирования наиболее высока для синдрома удлиненного интервала QT (LQTS), для которого установлен ген-специфический профиль риска, и в меньшей степени определена при других каналопатиях. Большой объем генетических данных может стать многообещающим подходом для количественной оценки риска ВСС, особенно в молодом возрасте, чему способствует дальнейшее изучение данной проблемы.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, длительность интервала QT, синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT, однонуклеотидный полиморфизм, молекулярно-генетический маркер

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

Источник финансирования. Работа поддержана грантом РФФИ № 17-29-06026, а также частично грантом № НШ-2595.2020.7 и бюджетными проектами № 0324-2016-0002, № 0120.0502961 в рамках государственного задания № АААА-А19-119100990053-4.

✉ Нестерец Алина Михайловна, alinvaleeva1994@gmail.com

Для цитирования: Нестерец А.М., Максимов В.Н. Молекулярно-генетические маркеры длительности интервала QT и внезапная сердечная смерть: обзор литературы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):133–143. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-133-143>.

Molecular genetic markers of QT interval duration and sudden cardiac death: literature review

Nesterets A.M.^{1,2}, Maksimov V.N.^{1,2}

¹ Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics” of the Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (FRC IC&G SB RAS)

10, Akademika Lavrentieva Av., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine (IIPM), Branch of the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics”, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (FRC IC&G SB RAS)

175/1, Borisa Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

ABSTRACT

The study of sudden cardiac death (SCD) and its etiopathogenesis in cardiology practice remains one of the most pressing public health problems. In Western countries, SCD accounts for 20% of the total mortality and 50% of mortality associated with cardiovascular diseases. Considering the electrical instability in the myocardium as one of the main reasons for the development of life-threatening arrhythmias (ventricular tachycardia / ventricular fibrillation) and SCD, one should be aware of such provoking factors as ischemic heart disease, myocarditis, valvular heart disease, pharmacological influences, cardiomyopathy, and channelopathy. An increase or decrease in the duration of the QT interval, which reflects the work of ion channels, as well as ventricular depolarization and repolarization, increases the risk of SCD.

The aim of this review was to study and analyze the available literature data on the relationship of molecular genetic markers with the duration of the QT interval.

Currently, there is a number of genetic studies that allow to identify a large number of mutations and polymorphisms of known genes that affect the variability of the QT interval, showing their significance in risk stratification of sudden arrhythmic death and choosing the right tactics for managing, preventing, and treating patients, thus reducing the risk of SCD. The predictive value of genetic testing is the highest for long QT syndrome (LQTS), for which a gene-specific risk profile has been established, and lower for other channelopathies. A large amount of genetic data may be a promising approach to quantifying the risk of SCD, especially at a young age, which will be facilitated by further study of this problem.

Keywords: sudden cardiac death, duration of the QT interval, long QT syndrome, short QT syndrome, single nucleotide polymorphism, molecular genetic marker

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was supported by RFBR grant No. 17-29-06026, as well as partially by grant No. SS-2595.2020.7 and budgetary projects No. 0324-2016-0002, No. 0120.0502961 within the state assignment No. AAAA-A19-119100990053-4.

For citation: Nesterets A.M., Maksimov V.N. Molecular genetic markers of QT interval duration and sudden cardiac death: literature review. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):133–143. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-133-143>.

ВВЕДЕНИЕ

Особый интерес в кардиологической практике представляет изучение внезапной сердечной смерти (ВСС) и ее этиопатогенетических факторов. В западных странах ВСС составляет 20% общей летальности и 50% летальности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Согласно данным эпидемиологического регистра, отмечаются следующие показатели годовой распространенности ВСС среди всех возрастных групп: Австралия – 34,6–99,4 на 100 тыс. населения, что соответствует и показателям Новой Зеландии; Китай – 41,8; Япония – 14,9; Южная Корея – 20,1; США – 50–100; Европа – 84,0 на 100 тыс. населения в год соответственно [2].

В Российской Федерации на сегодняшний день выполнен ряд исследований, посвященных распространенности ВСС в различных регионах. В 2011 г. были опубликованы результаты широкомасштабного поперечного исследования РЕЗОНАНС (Рязань, Воронеж, Ханты-Мансийск), включающее 285 736 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), согласно которому частота ВСС составила 156 на 100 тыс. мужского населения и 72 – на 100 тыс. женского населения в год, что в 2,3 и 2,8 раза выше показателей, зарегистрированных в медицинских учреждениях [3].

В 2016 г. Р.М. Линчак и соавт. опубликовали данные регистра ГЕРМИНА о структуре и частоте ВСС среди трудоспособного населения Брянской области за 2012 г. [4]. В исследовании приняли участие 417 740 человек в возрасте 25–64 лет, по результатам которого частота ВСС составила 25,4 на 100 тыс. населения, из них около 85% приходилось на лиц мужского и 15% – на лиц женского пола. В структуре общей и кардиоваскулярной смертности доля ВСС составила 2,9 и 7,3% соответственно [4].

Необходимо отметить рост частоты случаев ВСС с увеличением возраста населения, взятого в исследование, особенно это заметно после 45 лет, что связывают с увеличением риска развития ИБС. Мужчины среднего возраста имеют в 4 раза больший риск ВСС по сравнению с женщинами того же возраста. Однако по мере увеличения возраста эта разница между полами уменьшается, а в возрасте ≥ 85 лет исчезает [5, 6].

Среди лиц младше 35 лет наибольшая частота ВСС наблюдается в возрастной группе 0–5 лет. Вышеуказанные возрастные особенности распространенности ВСС с учетом гендерной принадлежности описаны С.Х. Wong и соавт. [2]. Известно, что лица афроамериканского происхождения имеют более высокий уровень ВСС по сравнению с лицами латиноамериканского или европеоидного происхождения [6]. По результатам исследования J. Ghobrial и соавт., сред-

ний возраст в группах лиц афроамериканского и азиатского происхождения с эпизодом ВСС был меньше регистрируемого в группе латиноамериканского происхождения [7]. В этих же группах наблюдался более низкий социально-экономический уровень, более низкая выживаемость после выполненной сердечно-легочной реанимации, а среди сопутствующих заболеваний чаще встречались сахарный диабет, артериальная гипертензия и терминальная стадия почечной недостаточности ($p < 0,001$) [7].

Основной причиной ВСС принято считать электрическую нестабильность миокарда как возможное последствие ИБС, приобретенных клапанных пороков сердца, кардиомиопатии, лекарственной токсичности, а также наследственных каналопатий (рис. 1) [2, 5, 8, 9]. Соответственно, прогностическими факторами ВСС у мужчин и женщин, в первую очередь, являются факторы риска ИБС, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, дислипидемию, ожирение, курение и пр. [5, 10, 11].

По данным исследования Oregon SUDS, 58% субъектов в возрасте 5–34 лет, перенесших внебольничную ВСС, имели хотя бы один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, распространенность ожирения среди этих молодых людей составляла 39% [12]. В последующем были опубликованы данные о взаимосвязи других сопутствующих заболеваний, таких как фибрилляция предсердий, хронические заболевания почек, обструктивное апноэ сна, депрессии, тревожный синдром, психоз, а также физической активности и иных факторов образа жизни с риском ВСС [13–15].

Отягощенный семейный анамнез внезапной сердечной смерти представляет собой важный предиктор ее развития [16]. Как правило, в 5% случаев ВСС не обнаруживается сердечно-сосудистой патологии у выживших после успешных реанимационных мероприятий или при вскрытии умерших [9]. У детей и лиц младше 35 лет на ИБС приходится гораздо меньшая доля смертей, значительную долю составляют гипертрофическая кардиомиопатия, аномалии коронарных артерий, миокардит, аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка и первичные ионные каналопатии. Часто ВСС может быть первым проявлением заболевания в семье. Клиническая и генетическая оценка выживших членов семьи играет ключевую роль в диагностике основного сердечного заболевания, полагаясь на то, что для большинства наследственных сердечных заболеваний характерен аутосомно-доминантный тип наследования, что, в свою очередь, предусматривает 50%-й шанс верифицировать один и тот же субстрат заболевания среди выживших членов семьи [11].



Рис. 1. Основные причины и факторы риска внезапной сердечной смерти

Акцентируя внимание на аритмогенной природе ВСС, следуют помнить о следующих первичных нозологиях: синдромы удлиненного и укороченного интервала QT, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, молекулярно-генетические аспекты которых рассматриваются в качестве альтернативных критериев стратификации риска ВСС наряду с электрофизиологическими, ультразвуковыми параметрами, показателями МРТ-диагностики (участки ишемии, очаги фиброза, фракция выброса и пр.), такими биомаркерами, как натрийуретический пептид типа В, тропонин, галектин-3, растворимый ST2 [1]. Молекулярно-генетический анализ позволяет обнаружить предикторы в 65% случаях синдрома удлиненного интервала QT, в 20% – синдрома Бругада (первичных электрических заболеваний) и в 20–52% случаев при кардиомиопатиях [17–20].

Таким образом, цель данного литературного обзора – изучение и анализ имеющихся данных литературы о взаимосвязи молекулярно-генетических факторов с длительностью интервала QT.

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Интервал QT – электрокардиографический показатель, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, электрофизиологической основой которого является состояние

ионных каналов мембраны кардиомиоцита. Баланс между кальциевыми, калиевыми и натриевыми ионными каналами определяет продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов (рис. 2) [21–23].

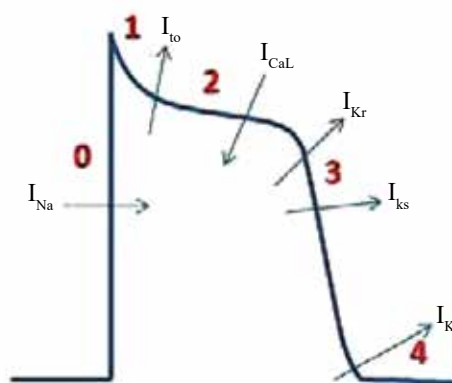


Рис. 2. Потенциал действия и трансмембранные ионные токи

Снижение реполяризационных выходящего K^+ -токов (в основном I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1}) или увеличение деполяризующих входящих Na^+ или Ca^{2+} токов (в основном I_{Na} и I_{Ca}) в клетки может привести к удлинению интервала QT, что представляет собой патофизиологический субстрат для LQTS [23, 24]. Продолжительность интервала QT, прежде всего, зависит от длительности сердечного цикла, в связи с

чем для оценки данного интервала используют формулу Bazett и вводится понятие «корригированный QT», или «QTc» [21]. Формула Bazett неоднократно подвергалась критике, однако иные методы расчета, такие как Framingham, Fredericia, Hodges, не получили широкого распространения [25, 26].

Удлиненный QTc, определяемый как значение QTc более 450 мс у мужчин и более 460 мс у женщин во II отведении или V5 на стандартной ЭКГ с 12 отведениями, предрасполагает к функциональному повторному входу, желудочковой тахикардии torsades de pointes и ВСС. Необъяснимый иным образом, исходный QTc ≥ 500 мс должен ассоциироваться с наследственным синдромом удлиненного интервала QT. Кроме того, резкое увеличение QTc (Δ QTc более 60 мс) указывает на повышенный риск torsades de pointes/ВСС при синдроме удлиненного интервала QT, индуцированном лекарственными препаратами [21].

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) – это наиболее частая наследственная ионная каналопатия, характеризующаяся удлинением интервала QT на электрокардиограмме в 12 отведениях и повышенным риском злокачественных аритмий у пациентов без структурных изменений сердца [27, 28]. Клинические симптомы LQTS включают сердцебие-

ние, обмороки и судороги, чаще как следствие адренергической тахикардии типа torsades de pointes [29].

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) может быть установлен при наличии следующих критериев (HRS/EHRA/APHR, 2013):

1) риск LQTS по шкале Шварца составляет более 3,5 баллов и отсутствуют вторичные причины пролонгации интервала QT;

2) характерна патогенетическая мутация в одном из генов LQTS;

3) интервал QTc по формуле Базетта ≥ 500 мс на повторных ЭКГ в 12-канальных отведениях и отсутствие вторичных причин пролонгации интервала QT.

Однако уже в 2015 г. в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов были опубликованы модернизированные критерии LQTS, которые использовали значения показателя QTc ≥ 480 мс или оценку риска по шкале более 3 баллов [30]. Как было сказано выше, ключевую роль в диагностике LQTS играет генетический скрининг, позволяющий выявить патогенную мутацию и определиться с дальнейшей тактикой ведения пациентов. В настоящее время известно 17 различных подтипов LQTS, связанных с моногенными мутациями 15 аутосомно-доминантных генов (таблица) [29].

Таблица

Основные подтипы LQTS по материалам P.J. Schwartz и соавт. [31]

Тип LQTS	Ген	Локус	Частота мутаций среди случаев LQTS	Эффект
LQT1	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	40–55	↓K _{v7.1}
LQT2	<i>KCNH2</i>	7q35–36	30–45	↓K _{v11.1}
LQT3	<i>SCN5A</i>	3p21–24	< 1	↓Na _{v1.5}
LQT4	<i>ANKK</i>	4q25–27	< 1	↓Ankyrin B
LQT5	<i>KCNE1</i>	21q22.1	< 1	↓MinK
LQT6	<i>KCNE2</i>	21q22.1	< 1	↓MiRP1
LQT7	<i>KCNJ2</i>	17q23	< 1	↓Kir2.1
LQT8	<i>CACNA1C</i>	12p13.3	< 1	↑L-type calcium channel
LQT9	<i>CAV3</i>	3p25	< 1	↓Caveolin 3
LQT10	<i>SCN4B</i>	11q23.3	< 1	↓Sodium channel – β 4
LQT11	<i>AKAP9</i>	7q21–22	< 1	↓Yotiao
LQT12	<i>SNTA1</i>	20q11.2	< 1	↓Syntrophin α 1
LQT13	<i>KCNJ5</i>	11q24	< 1	↓Kir3.4
LQT14	<i>CALM1</i>	14q32.11	< 1	Calmodulin 1 (нарушение передачи кальциевого сигнала)
LQT15	<i>CALM2</i>	2p21	< 1	Calmodulin 2 (нарушение передачи кальциевого сигнала)
JLN1	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	< 1	↓K _{v7.1}
JLN2	<i>KCNE1</i>	21q22.1–22.2	< 1	↓MinK

Причинные мутации генов выявляются примерно у 70% пациентов с LQTS [32]. Около 75% всех патогенных вариантов обнаруживаются в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*, которые отвечают за подтипы LQTS 1–3 у пациентов с показателем по шкале P.J. Schwartz и соавт. ≥ 4 баллов, в то время, как у 25% генотип остается не идентифицированным по-

сле обширного генетического тестирования на основе различных панелей [27, 33, 34]. Возможно, небольшая часть пациентов с генотип-отрицательным LQTS может иметь еще неизвестный менделевский дефект, однако нельзя отрицать и существование иного, более сложного, паттерна наследования в данной подгруппе (рис. 3).

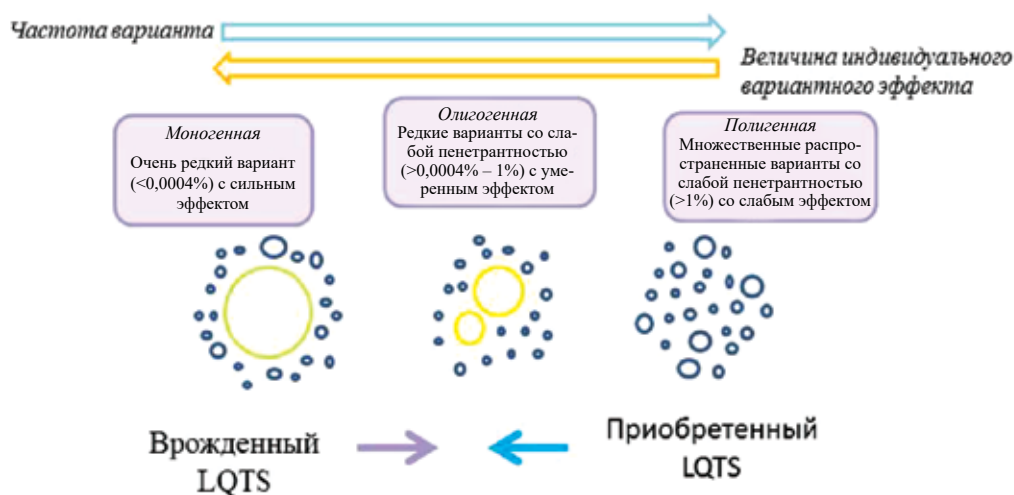


Рис. 3. Генетические модели, лежащие в основе приобретенных и врожденных форм синдрома удлиненного интервала QT

Так, полногеномное ассоциативное исследование (GWAS), сравнивающее случаи синдрома редкой аритмии с контрольной группой, показало, что может определить модуляторы восприимчивости к заболеванию и предложить полигенную этиологию. В своем исследовании «случай – контроль» N. Lahrouchi и соавт. установили важную роль общих генетических вариаций в восприимчивости LQTS и подтвердили сложную (полигенную) архитектуру генотип-отрицательных LQTS, данные которые согласовались с более ранней публикацией J.R. Giudicessi и соавт. [34, 35].

Для LQT1–3 очевидна корреляция фенотип – генотип. Примерно в 85% случаев LQTS пациент с положительным генотипом несет мутацию, унаследованную от одного из родителей, а у оставшихся 15% уместна мутация *de novo*. Примерно у 50% пациентов с генотипом LQTS нет симптомов на протяжении всей жизни, в то время как у 10–50% таких пациентов не наблюдается и явного удлинения интервала QT. Сложные мутации (≥ 2 мутации) обнаруживаются у 10% пациентов с положительным генотипом. Как правило, клинические проявления заболевания у таких пациентов более тяжелые [33].

LQT1 является наиболее распространенным подтипом и верифицируется у более 40% лиц с LQTS. Главный субстрат – потеря/снижение функции гена *KCNQ1*, расположенного в локусе 11p15.5, кодирующего α -субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала, $K_v 7.1$. $K_v 7.1$ состоит из четырех α -субъединиц, которые совместно с β -субъединицами KCNE1 генерируют медленно активирующийся калиевый ток задержанного выпрямления (I_{Ks}). I_{Ks} физиологически увеличивается за счет симпатических влияний с целью адаптации интервала QT к определенной частоте сердечных сокращений. При уменьшении I_{Ks} интервал QT не укорачивается, что

приводит к развитию аритмии. На электрокардиограмме пациента с LQT1 регистрируется широкая и симметричная волна T на фоне удлиненного интервалом QTc. Соответственно, основным триггером обморока или ВСС при LQT1 является физическая нагрузка. Частота опасных для жизни событий самая низкая при LQT1 по сравнению с LQT2 или LQT3. Гетерозиготные мутации *KCNQ1* вызывают доминантный синдром Романа – Уорда LQT 1 и являются наиболее распространенным генотипом LQTS. Гомозиготные мутации в *KCNQ1* или сложные гетерозиготные мутации могут вызывать аутосомно-рецессивный вариант Джервелла – Ланге – Нильсена.

LQT2, второй по распространенности подтип, поражающий 30% индивидуумов с LQTS. LQT2 вызван мутациями в гене *KCNH2* или *hERG*, расположенным в позиции 7p35–36, который кодирует потенциал-зависимые поры, образующие α -субъединицу калиевого канала $K_v 11.1$. α -субъединицы образуют комплекс с трансмембранным белком KCNE2, гомологичным KCNE1, тем самым генерируя быстрый компонент тока задержанного выпрямления, I_{Kr} ток. Мутации LQT2 в калиевом канале *hERG* влекут за собой снижение амплитуды представляют собой мутации с потерей функции, которые снижают амплитуду I_{Kr} и продлевают реполяризацию. На электрокардиограмме регистрируется в виде раздвоенного или зазубренного зубца T, который имеет низкую амплитуду и является асимметричным. К потенциальным триггерам относят эмоциональный стресс. Более агрессивный фенотип наблюдается у пациентов с мутациями в области поры (S5–петля–S6).

LQT3 вызван мутациями в гене *SCN5A*, расположенным в позиции 3p21–24. Ген *SCN5A* кодирует $\text{Na}_v 1.5$, α -субъединицу потенциал-зависимого Na^+ канала и медиатора деполяризующего тока I_{Na} . Мутации в

этом гене, присутствующие у 10% генетически диагностированных пациентов с LQTS, увеличивают продолжительность фазы плато потенциала действия за счет увеличения поздних деполяризующих токов. Триггером данного подтипа является сон (брадикардия). На электрокардиограмме LQT3 регистрируется в виде удлиненного изоэлектрического интервала и относительно нормального зубца Т.

Еще шесть относительно редких форм LQTS связаны с дефектом ионных каналов вследствие мутаций в соответствующих генах:

- *KCNE1* (LQT5) кодирует β 1-субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала K_v 7.1; участвует в генерации тока I_{Ks} ;

- *KCNE2* (LQT6) кодирует β 2-субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала K_v 11.1; участвует в генерации тока I_{Kr} ;

- *KCNJ2* (LQT7 или синдром Андерсена – Тавила) кодирует калиевый канал $K_{ir}2.1$ как посредника тока внутреннего аномального выпрямления, I_{K1} ;

- *CACNA1* (LQT8 или синдром Тимоти) – α 1С-субъединица потенциал-зависимого канала Ca^{2+} L-типа, Ca_v 1.2, дефект которого увеличивает входящий деполяризующий ток кальция и приводит к пролонгации фазы плато потенциала действия и удлиненному интервалу QT;

- *SCN4B* (LQT10) кодирует β 4-субъединицу потенциал-зависимого Na_v 1.5;

- *KCNJ5* (LQT13) отвечает за работу калиевого канала, $K_{ir}3.4$, который активируется G-белком.

Последующие три редкие формы LQTS включают причинные гены, кодирующие адаптерные белки, связывающие клеточную мембрану с цитоскелетом:

- *ANK2* (LQT4) – анкирин 2, координирующий работу Na^+/K^+ -АТФ-азы, Na^+/Ca^{2+} обменника и инозитол-3-фосфатного рецептора, что приводит к ненормальному восстановлению исходного состояния ионов;

- *CAV3* (LQT9) – каволин 3, регулирующий ионные каналы в кавеолах, в том числе мембранную экспрессию Na_v 1.5/ $K_{ir}2.1$;

- *SNTA1* (LQT12), кодирующий α -синтропин, который связывает каналы Na_v 1.5 с комплексом NOS-PMCA4b.

Другие редкие гены подтипов LQTS связаны с киназной активностью, такие как *AKAP9* (LQT11), кодирующий связывание якорного белка А киназы-9 с регуляторной субъединицей протеинкиназы А, что приводит к уменьшению I_{Ks} ; *CALM1* (LQT14), *CALM2* (LQT15) и *CALM3* (LQT16), отвечающие за белок кальмодулин, важный внутриклеточный сенсор Ca^{2+} , который передает сигнал и модулирует Ca_v 1.2. Мутации в одном из трех генов, даже при гетерозиготности,

достаточно, чтобы привести к ранней и тяжелой форме LQTS с чрезвычайно длинным интервалом QTc. Мутация в гене *TRDN*, кодирующим белок триадин, известный как регулятор RyR-рецепторов и кальциевых каналов Ca_v 1.2, также увеличивает I_{CaL} . В литературе упоминаются мутации еще двух генов *TRPM4* и *RYR2* у лиц с LQTS, механизмы влияния которых требуют дальнейшего изучения [23–35].

СИНДРОМ УКОРОЧЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Синдром укороченного интервала QT (SQTS) – это редкая наследственная аутосомно-доминантная сердечная каналопатия, связанная со злокачественными желудочковыми и предсердными аритмиями. Впервые синдром был описан как наследственное заболевание в 2000 г. Gussak и соавт., когда у четырех членов одной семьи на электрокардиограмме были зарегистрированы идиопатические стойкие короткие интервалы QT. В дальнейшем целью многих исследований являлся поиск диагностических критериев. В 2011 г. Gollob и соавт. предложили критерии SQTS, основанные на четырех компонентах, включая электрокардиографические данные, историю болезни, наследственный анамнез и генотип.

Генетическое тестирование позволяет обнаружить причинную мутацию лишь в менее 25% случаев SQTS. По данным О. Campruzano и соавт., во всем мире диагностировано не более 200 случаев, соответственно, распространенность SQTS оценивается в 0,02–0,1% [36, 37]. В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов 2015 г., клинический диагноз SQTS может быть диагностирован при уменьшении длительности QTc ≤ 340 мс и должен быть рассмотрен при значениях QTc ≤ 360 мс при наличии одного или более следующих критериев: подтвержденная патогенная мутация; случаи выявления SQTS в семье; семейный анамнез внезапной смерти в возрасте младше 40 лет; наличие в анамнезе синкопальных состояний неясного генеза или документированной желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков при отсутствии структурных заболеваний сердца [30].

Патогенетические механизмы SQTS связаны с аномалиями ионных каналов сердца, регулирующих потенциалы действия кардиомиоцитов, влияя на длительность реполяризации. Основные мутации связаны с усилением функции в субъединицах потенциал-зависимых калиевых каналов (*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*) и уменьшением/потерей функции потенциал-зависимых кальциевых каналов (*CACNA1C*, *CACNB2B* и *CACNA2D*).

Анализ 32 вариантов генов, описанных в литературе, показал, что только девять из них (28,12%) име-

ют решающую патогенную роль. Все окончательно патогенные варианты расположены в *KCNQ1*, *KCNH2* или *KCNJ2*, кодирующие калиевые каналы. Другие варианты, расположенные в генах, кодирующих кальциевые или натриевые каналы, связаны с электрическими нарушениями, сопровождающимися укороченными интервалами QT, но не гарантируют развитие синдрома укороченного интервала QT.

Единственный ранее известный патогенный вариант *CACNA2D1*, р. (Ser755Thr), связанный с BrS-подобным фенотипом и коротким интервалом QT, в исследовании О. Sampuzano и соавт. был рассмотрен в качестве варианта, имеющего неоднозначное влияние на фенотип, так как не продемонстрировал значительных изменений ионного тока. В гене *KCNH2* определено патогенную роль играют только четыре варианта: р. (Asn588Lys) с. (1764C > A), р. (Asn588Lys) с. (1764C > G), р. (Thr618Ile) и р. (Ile560Thr); три варианта, р. (Glu50Asp), р. (Ser631Ala) и р. (Trp927Gly), были классифицированы как вероятно патогенные из-за отсутствия функциональных данных. Еще два варианта в *KCNH2*, р. (Arg1135His) и р. (Arg164Cys), остаются неопределенными, поскольку оба идентифицированы у пациентов с синдромом Бругада и укороченным интервалом QT, однако недостаточно соответствовали диагнозу SQTs.

Из трех вариантов *KCNJ2*, связанных с SQTs (р. (Met301Lys), р. (Glu299Val) и р. (Asp172Asn)), классифицируются как патогенные, отрицательную роль которых подтверждают все текущие опубликованные данные. В *KCNQ1* один вариант, р. (Val307Leu), остается классифицированным как патогенный, а вариант р. (Phe279Ile) в настоящее время классифицируется как вероятно патогенный. Наконец, потенциально патогенный вариант р. (Arg370His), обнаруженный в гене *SLC4A3*, предполагает ассоциацию нового гена с SQTs и представляет собой ранее недооцененный механизм развития злокачественной аритмии [37].

Существует 6 подтипов SQTs, SQT 1-6, в основе развития которых лежат следующие механизмы:

1) SQT1 связан с мутациями в гене *KCNH2/hERG*, роль и мутации которого были изложены выше. Каналы hERG уникально быстро инактивируются в зависимости от напряжения, что способствует определенному вкладу тока I_{Kr} в реполяризацию желудочков. Линкерная область S5-поры hERG играет роль в инактивации тока hERG. Мутации преимущественно связаны со сдвигом пика инактивации в зависимости от напряжения, увеличением тока I_{Kr} , что приводит к уменьшению длительности интервала QT, электрофизиологически являющегося субстратом как для фибрилляции/трепетания предсердий, так и для желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков;

2) SQT2 вызван мутациями в гене *KCNQ1*, продукт которого совместно с *KCNE1* образует функциональные белки, влияя на ток I_{Ks} . Мутации в гене приводят к быстрой активации или замедленной инактивации калиевых каналов, которые часто являются причиной ускоренной реполяризации желудочков;

3) SQT3 – результат мутаций в гене *KCNJ2*, кодирующего белок Kir2.1, усиление функции которого влияет на длительности конечной части реполяризации потенциала действия;

4) SQT4 и SQT5 включают мутации генов *CACNA1C* и *CACNB2b*, кодирующих $\alpha 1C$ - и $\beta 2$ -субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа, обеспечивающие ток I_{Ca} . Мутации в *CACNA1C* были идентифицированы как укорачивающие потенциал действия за счет замедления движения $\alpha 1C$ -субъединицы к мембране. Мутация в *CACNB2b* резко снижает I_{CaL} , не влияя на скорость движения субъединицы. Обе мутации, уменьшая внутренние токи I_{Ca} , вызывают трансмуральную и эпикардальную дисперсию реполяризации, что приводит к комбинированному SQTs с синдромом Бругада;

5) SQT6 вызван мутацией в гене *CACNA2D1*, кодирующей $\alpha 2\delta 1$ -субъединицу потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа. Предложенный механизм снижения I_{CaL} -токов через $Ca_v 1.2$ оказался сомнительным, поскольку у генотип-положительных родственников не удалось зафиксировать укорочение интервала QT;

6) SQT7 связывают с мутациями в гене *SCN5A*, который кодирует α -субъединицу натриевых каналов, влияя на поздний ток натрия, потеря функции которого может повлиять на процессы и деполяризации и реполяризации. Мутация *R689H* увеличивает поздний ток натрия, что вызывает сомнения о ее изолированном влиянии на SQT-фенотип;

Кроме того, обнаружены 2 дополнительных вероятно патогенных варианта SQTs:

– первый вариант связывают с мутациями в гене *SCN5A*, который кодирует α -субъединицу натриевых каналов, влияя на поздний ток натрия, потеря функции которого может повлиять на процессы и деполяризации и реполяризации. Мутация *R689H* увеличивает поздний ток натрия, что вызывает сомнения о ее изолированном влиянии на SQT-фенотип;

– второй вариант связан с мутациями в гене *SLC4A3*, который кодирует белок AE3, способствующий транспортировке ионов Cl^- – в кардиомиоциты в обмен на транспорт HCO_3^- . По мнению ряда авторов, р. (Arg370His) в гене следует отнести к вероятно патогенному варианту, который приводит к уменьшению обмена, увеличению рН, что индуцирует укорочению длительности интервала QT [23, 37–39].

Проведение ряда генетических исследований, включая исследования «случай – контроль» с применением метода полимеразной цепной реакции, исследования с помощью методов секвенирования нового поколения, геномные ассоциативные исследования, позволили выявить и изучить большое количество полиморфизмов известных генов, оказывающих влияние на вариабельность интервала QT, тем самым показывая их значимость в стратификации риска внезапной аритмогенной смерти.

В ходе метаанализа С. Newton-Cheh и соавт. с участием 13 685 лиц европейского происхождения из трех проспективных когортных исследований, Фремингемского исследования сердца (FHS, $n = 7\ 650$), Роттердамского исследования (RS, $n = 4\ 606$) и исследования здоровья сердечно-сосудистой системы (CHS, $n = 1\ 429$) обнаружена ассоциация SNP известных генов *NOS1AP* (rs12143842, rs12029454, rs16857031), *KCNQ1* (rs2074238, rs12576239), *KCNE1* (rs1805128), *KCNH2* (rs4725982, rs2968864) и *SCN5A* (rs12053903), которые участвуют в процессе реполяризации кардиомиоцитов, с длительностью интервала QT. Ассоциации в пяти новых локусах включали 16q21 вблизи *NDRG4* и *GINS3*, 6q22 вблизи *PLN* (rs11756438), 1p36 – *RNF207*, 16p13 – *LITAF* и 17q12 – *LIG3* и *RIFFL*. В совокупности 14 независимых вариантов в 10 локусах объясняли 5,4–6,5% вариаций интервала QT [40].

Продолжая поиск патогенных вариантов в отдельных когортах, на основе Новозеландского реестра кардиологических наследственных заболеваний у 273 пациента с LQTS выявлено четыре из 29 SNP, связанных с повышенным риском сердечных событий, *NOS1AP* (rs12143842, rs16847548) и *KCNQ1* (rs0798, rs8234). Пациенты, гомозиготные по аллелю риска rs12143842, имели повышенный риск внезапной сердечной смерти (отношение шансов (ОШ) = 10,15; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,38–43,34; $p = 0,045$). Несколько других SNP показали тенденции к ассоциации с длиной QTc и клиническими событиями [41].

В недавно проведенном GWAS исследовании «случай – контроль» отдельно для европейской (1 238 случаев против 8 219 контрольных) и японской популяций (418 случаев против 1 617 контрольных) обнаружено три статистически значимых полиморфизма: rs12143842 (ОШ = 1,32; 95%-й ДИ 1,21–1,42; $p = 1,09 \times 10^{-11}$), rs179405 (ОШ = 1,38; 95%-й ДИ 1,23–1,54; $p = 1,92 \times 10^{-8}$) в интроне *KCNQ1*; rs17061696 (ОШ = 1,25; 95%-й ДИ 1,15–1,35; $p = 4,33 \times 10^{-8}$) в интроне *KLF12*. Все три локуса ранее были связаны с продолжительностью интервала QT, показателем реполяризации миокарда на электрокардиограмме, в общей популяции. Низкочастотный миссенс-вариант в *KCNE1*, p.Asp85Asn (rs1805128,

ОШ = 2,78; 95%-й ДИ 1,67–3,90; $p = 5,31 \times 10^{-7}$) достиг предполагаемого порога статистической значимости в европейской популяции и имел более выраженный эффект при полигенном наследовании «генетически неуловимых» вариантов LQTS (ОШ = 7,64; 95%-й ДИ 3,66–15,95; $p = 5,99 \times 10^{-8}$) [34].

В 2007 г. в проведенном популяционном исследовании, выполненном на когорте 2 008 условно здоровых субъектов, 200 человек которой имели самый короткий и 200 человек самый длинный интервал QT, были проанализированы известные варианты генов *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNQ1*, *KCNE1*, *KCNE2*. Минорный аллель «А» *SCN5A* IVS24 + 116 чаще встречался в группе испытуемых с самым коротким QTc, тогда как минорные аллели «G» *KCNQ1* rs757092 и «А» *KCNH2* rs3815459 чаще встречались в группе с самым длинным QTc. Не было значительных различий для *KCNE1* IVS2–128 G > A и *KCNE2* rs2234916 между двумя группами. Анализ генотипов показал двукратное увеличение риска удлинения QTc для носителей генотипа, сочетающего аллели «С» и «А» 2 SNP *KCNE1*, IVS2–129 C > T (rs2236609) и rs1805127 (G38S) соответственно [42]. Генотип AA и частота аллеля «А» rs1805124 гена *SCN5A* в работе S.F. Qureshi и соавт. были выше у пациентов с LQTS по сравнению с контрольной группой (ОШ = 2,43; 95%-й ДИ 1,23–4,79; $p = 0,01$), что указывает на его роль в этиологии LQTS [43]. В публикации N.A. Bihlmeier и соавт. приведено уже около 45 SNV, ассоциированных с реполяризацией желудочков, 10 из которых были неизвестны ранее [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительная часть случаев ВСС у молодых людей связана с первичными синдромами аритмии. Рассматривая электрическую нестабильность миокарда в качестве одной из главных причин развития жизнеугрожающих аритмий (желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков) и внезапной сердечной смерти, следует помнить о таких провоцирующих факторах, как ишемическая болезнь сердца, миокардит, клапанные пороки сердца, фармакологические влияния, кардиомиопатии и каналопатии. Известно, что увеличение или уменьшение длительности интервала QT, который отражает работу ионных каналов, процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, повышает риск ВСС.

Наряду с диагностикой и терапевтической стратегией, одной из задач генетического тестирования аритмических синдромов является улучшение прогнозирования риска нежелательных явлений у каждого отдельного пациента на основе его собственного генотипа. Следовательно, изучение взаимосвязи

молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT обеспечивает лучшее понимание патофизиологических механизмов, верный выбор тактики ведения, профилактики и лечения пациента, уменьшая вероятность ВСС. Прогностическая ценность генетического тестирования наиболее высока для LQTS, для которого установлен ген-специфический профиль риска, и в меньшей степени определена при других каналопатиях. Большой объем генетических данных может стать многообещающим подходом для количественной оценки риска ВСС, особенно в молодом возрасте, чему способствует дальнейшее изучение данной проблемы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zaman S., Goldberger J.J., Kovoor P. Sudden death risk-stratification in 2018–2019: the old and the new. *Heart, Lung and Circ.* 2019;28(1):57–64. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.08.027.
- Wong C.X., Brown A., Lau D.H., Chugh S.S., Albert C.M., Kalman J.M. et al. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. *Heart, Lung and Circ.* 2019;28(1):6–14. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.08.026.
- Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Акинина С.А., Фурменко Г.И. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Российский кардиологический журнал.* 2011;2(5):9–64.
- Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В., Юсова И.А., Струкова В.В. Частота и структура внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12(1):45–50.
- Adabag A.S., Luepker R.V., Roger V.L., Gersh B.J. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010;7(4):216–225. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.3.
- Zheng Z.J., Croft J.B., Giles W.H., Mensah G.A. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation.* 2001;104:2158–2163. DOI: 10.1161/hc4301.098254.
- Ghobrial J., Heckbert S.R., Bartz T.M., Lovasi G., Wallace E., Lemaitre R.N. et al. Ethnic differences in sudden cardiac arrest resuscitation. *Heart.* 2016;102(17):1363–1370. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308384.
- Вайханская Т.Г., Фролов А.В., Мельникова О.П., Воробьев А.П., Гуль Л.М., Севрук Т.В. и др. Риск-стратификация пациентов с кардиомиопатией с учетом предикторов электрической нестабильности миокарда. *Кардиология в Беларуси.* 2013;5(30):59–73.
- Hayashi M., Shimizu W., Albert C.M. The Spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ. Res.* 2015;116(12):1887–1906. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521.
- Kuriachan V.P., Sumner G.L., Mitchell L.B. Sudden cardiac death. *Curr. Probl. Cardiol.* 2015;40(4):133–200. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.01.002.
- Gray B., Ackerman M.J., Semsarian C., Behr E.R. Evaluation after sudden death in the young: a global approach. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2019;12(8):e007453. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007453.
- Jayaraman R., Reinier K., Nair S., Aro A.L., Uy-Evanado A., Rusinaru C. et al. Risk factors of sudden cardiac death in the young: multiple-year community-wide assessment. *Circulation.* 2018;137(15):1561–1570. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031262.
- Chen L.Y., Sotoodehnia N., Bůžková P., Lopez F.L., Yee L.M., Heckbert S.R. et al. Atrial Fibrillation and the Risk of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and Cardiovascular Health Study (CHS). *JAMA Intern. Med.* 2013;173(1):29–35. DOI: 10.1001/2013.jamainternmed.744.
- Deo R., Norby F.L., Katz R., Sotoodehnia N., Adabag S., DeFilippi C.R. et al. Development and validation of a sudden cardiac death prediction model for the general population. *Circulation.* 2016;134(11):806–816. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023042.
- Gami A.S., Olson E.J., Shen W.K., Wright R.S., Ballman K.V., Hodge D.O. et al. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Longitudinal Study of 10,701 Adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(7):610–616. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.080.
- Friedlander Y., Siscovick D.S., Weinmann S., Austin M.A., Psaty B.M., Lemaitre R.N. et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation.* 1998;97(2):155–160. DOI: 10.1161/01.cir.97.2.155.
- Bai R., Napolitano C., Bloise R., Monteforte N., Priori S.G. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: how to prioritize access to genetic testing. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009;2(1):6–15. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.782888.
- Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* 2011;8(8):1308–1339. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
- Crotti L., Marcou C.A., Tester D.J., Castelletti S., Giudicessi J.R., Torchio M. et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60(15):1410–1408. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.037.
- Van Driest S.L., Ommen S.R., Tajik A.J., Gersh B.J., Ackerman M.J. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin. Proc.* 2005;80(6):739–744. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)61527-9.
- Giudicessi J.R., Noseworthy P.A., Ackerman M.J. The QT interval. *Circulation.* 2019;139:2711–2713. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039598.
- Arking D.E., Pulit S.L., Crotti L., van der Harst P., Munroe P.B., Koopmann T.T. et al. Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization. *Nat. Genet.* 2014;46(8):826–836. DOI: 10.1038/ng.3014.

23. Garcia-Elias A., Benito B. Ion channel disorders and sudden cardiac death. *J. Mol. Sci.* 2018;19(3):692. DOI: 10.3390/ijms19030692.
24. Schwartz P.J., Crotti L., Insolia R. Long QT syndrome: from genetics to management. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012;5(4):868–877. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962019.
25. Vandenberg B., Vandael E., Robyns T., Vandenberghe J., Garweg C., Foulon V. et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(6):e003264. DOI: 10.1161/JAHA.116.003264.
26. Smulyan H. QT interval: Bazett's Correction corrected. *J. Electrocardiol.* 2018;51(6):1009–1010. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.08.013.
27. Neira V., Enriquez A., Simpson C., Baranchuk A. Update on long QT syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019;30(12):3068–3078. DOI: 10.1111/jce.14227.
28. Marschall C., Moscu-Gregor A., Klein H.G. Variant panorama in 1,385 index patients and sensitivity of expanded next-generation sequencing panels in arrhythmogenic disorders. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2019;S292–298. DOI: 10.21037/cdt.2019.06.06.
29. Wallace E., Howard L., Liu M., O'Brien T., Ward D., Shen S. et al. Long QT syndrome: genetics and future perspective. *Pediatr. Cardiol.* 2019;40(7):1419–1430. DOI: 10.1007/s00246-019-02151-x.
30. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2015;36(41):2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
31. Schwartz P.J., Ackerman M.J., George A.L. Jr., Wilde A.A.M. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(3):169–180. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.
32. Ohno S., Ozawa J., Fukuyama M., Makiyama T., Horie M. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor. *J. Hum. Genet.* 2020;65(12):1083–1091. DOI: 10.1038/s10038-020-0805-z.
33. Mizusawa Y., Horie M., Wilde A.A. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circ. J.* 2014;78(12):2827–2833. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0905.
34. Lahrouchi N., Tadros R., Crotti L., Mizusawa Y., Postema P.G., Beekman L. et al. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. *Circulation.* 2020;142(4):324–338. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956.
35. Giudicessi J.R., Wilde A.A.M., Ackerman M.J. The genetic architecture of long QT syndrome: A critical reappraisal. *Trends Cardiovasc. Med.* 2018;(7):453–464. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.03.003.
36. Bjerregaard P. Diagnosis and management of short QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2018;15(8):1261–1267. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.02.034.
37. Campuzano O., Fernandez-Falgueras A., Lemus X., Sarquella-Brugada G., Cesar S., Coll M. et al. Short QT syndrome: a comprehensive genetic interpretation and clinical translation of rare variants. *J. Clin. Med.* 2019;8(7):1035. DOI: 10.3390/jcm8071035.
38. Perike S., McCauley M.D. Molecular insights into short QT syndrome. *J. Innov. Card. Rhythm Manag.* 2018;9(3):3065–3070. DOI: 10.19102/icrm.2018.090302.
39. Hancox J.C., Whittaker D.G., Du C., Stuart A.G., Zhang H. Emerging therapeutic targets in the short QT syndrome. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2018;22(5):439–451. DOI: 10.1080/14728222.2018.1470621.
40. Newton-Cheh C., Eijgelsheim M., Rice K.M., de Bakker P.I., Yin X., Estrada K. et al. Common variants at ten loci influence myocardial repolarization: the QTGEN consortium. *Nat. Genet.* 2009;41(4):399–406. DOI: 10.1038/ng.364.
41. Earle N., Yeo Han D., Pilbrow A., Crawford J., Smith W., Shelling A.N. et al. Single nucleotide polymorphisms in arrhythmia genes modify the risk of cardiac events and sudden death in long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2014;11(1):76–82. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.10.005.
42. Gouas L., Nicaud V., Chaouch S., Berthet M., Forhan A., Tichet J. et al. Confirmation of associations between ion channel gene SNPs and QTc interval duration in healthy subjects. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007;15(9):974–979. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201866.
43. Qureshi S.F., Ali A., John P., Jadhav A.P., Venkateshwari A., Rao H. et al. Mutational analysis of SCN5A gene in long QT syndrome. *Meta Gene.* 2015;6:26–35. DOI: 10.1016/j.mgene.2015.07.010.
44. Bihlmeyer N.A., Brody J.A., Smith A.V., Warren H.R., Lin H., Isaacs A. et al. ExomeChip-Wide analysis of 95 626 individuals identifies 10 novel loci associated with QT and JT intervals. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2018;11(1):e001758. DOI: 10.1161/CIRCGEN.117.001758.

Информация об авторах

Нестерец Алина Михайловна – мл. науч. сотрудник, сектор изучения моногенных форм распространенных заболеваний, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; аспирант, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, alinvaleeva1994@gmail.com, http://orcid.org/0000-0002-1432-0473

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; профессор, кафедра медицинской генетики и биологии, НГМУ, г. Новосибирск, Medik11@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-7165-4496

✉ **Нестерец Алина Михайловна**, alinvaleeva1994@gmail.com

Поступила в редакцию 20.01.2021;
одобрена после рецензирования 05.02.2021;
принята к публикации 25.05.2021