

Семейная форма синдрома слабости синусового узла. Новые взгляды на полигенное происхождение и перспективы генной терапии

Искендеров Б. Г.

Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России», Пенза, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Искендеров Бахрам Гусейнович*, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии ПИУВ-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза, Россия. ORCID: 0000-0003-3786-7559

В обзорной статье представлены новые данные о полигенном происхождении семейной (врожденной) формы синдрома слабости синусового узла (СССУ) и подходы к генной терапии этой патологии. Также приводится информация об эпидемиологии СССУ и приобретенных (вторичных) причинах манифестации клинических проявлений СССУ. Дана подробная характеристика основных генов, ассоциированных с развитием СССУ, и механизмов нарушений ионных каналов, ответственных за аритмогенез. Также описаны характерные генно-фенотипические варианты развития и клинического течения семейного СССУ. Представлены достижения последних лет в области генной терапии СССУ и перспективы ее развития.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, внезапная сердечная смерть, аритмии сердца, электрокардиостимулятор, генная терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 24.11.2022

Принята: 20.01.2023



Для цитирования: Искендеров Б.Г. Семейная форма синдрома слабости синусового узла. Новые взгляды на полигенное происхождение и перспективы генной терапии. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(37): 5–16. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-5-16

Familial form of sick sinus syndrome. New views on polygenic origin and prospects for gene therapy

Iskenderov B.G.

Penza Institute for Advanced Medical Education—a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel. +7 (906) 399-5672. E-mail: iskenderovbg@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Bakhran H. Iskenderov, MD, PhD, professor of the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza Institute for Advanced Medical Education—a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia.

This review article presents the new data on the polygenic origin of the familial (congenital) form of sick sinus syndrome (SSS) and the approaches to gene therapy of this pathology. We also provide information concerning the epidemiology of SSS and the acquired (secondary) causes of SSS. The article presents detailed characteristics of the main genes associated with the development of SSS and the mechanisms of ion channel disorders responsible for arrhythmogenesis. Genetic and phenotypic variants associated with the development and clinical course of familial SSS are also described. We also present the latest achievements in the field of SSS gene therapy and prospects for its development.

Key words: sick sinus syndrome, sudden cardiac death, cardiac arrhythmias, pacemaker, gene therapy.

Conflict of interest: none declared.

Received: 24.11.2022

Accepted: 20.01.2023

For citation: Iskenderov B.G. Familial form of sick sinus syndrome. New views on polygenic origin and prospects for gene therapy. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2023. 11(37). 5–16. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-5-16

Список сокращений

АВБ — атриовентрикулярная блокада
АД — артериальное давление
ВСС — внезапная сердечная смерть
ЖТ — желудочковая тахикардия
КМП — кардиомиопатия
КПЖТ — катехоламинергическая полиморфная
желудочковая тахикардия
ЛЖ — левый желудочек
НРС — нарушения ритма сердца

ПД — потенциал действия
СССУ — синдром слабости синусового узла
СУ — синусовый узел
СР — саркоплазматический ретикулум
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКС — электрокардиостимулятор
ФП — фибрилляция предсердия
ФЖ — фибрилляция желудочков

Введение

Идиопатический или врожденный (семейный) синдром слабости синусового узла (СССУ) относится к первичным аритмогенным (электрическим) заболеваниям, является генетически гетерогенным и связан с риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [1–3]. В 2003 году описана семейная форма СССУ с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которой выявлена мутация в гене SCN5A, приводящая к снижению функции натриевого канала — Nav1.5 [4, 5]. Этиология СССУ остается пока неуточненной, а клинические проявления неспецифичны, что затрудняет его выявление и адекватное лечение [6, 7]. Учитывая низкую выживаемость (менее 10%), выявление пациентов с СССУ высокого риска имеет важное значение для профилактики ВСС [8].

Необходимо отметить, что в современной научно-медицинской литературе нередко используют различные определения для описания этого состояния. Согласно актуальной версии МКБ-11 тер-

мин «дисфункция синусового узла» является более широким определением, чем СССУ. Как правило, дисфункцией синусового узла называют только ЭКГ-признаки поражения синусового узла (СУ) без клинической симптоматики и/или отсутствия структурных поражений сердца [6, 9].

Эпидемиология СССУ

Хотя СССУ чаще встречается у пожилых людей и у людей со структурным заболеванием сердца, его истинная распространенность в общей популяции неизвестна. Согласно имеющейся неполной информации, у кардиологических пациентов она составляет приблизительно 3:5000 [2], а по другим данным, СССУ встречается у 1 из 600 пациентов с сердечными заболеваниями старше 65 лет [10, 11]. Среди пациентов, которым имплантировались электрокардиостимуляторы (ЭКС), признаки СССУ отмечались у 6,3–24% [12]. Согласно некоторым данным, этот синдром является показанием для имплантации ЭКС

в 30–50 % случаев в Европе и США [13]. Считается, что СССУ одинаково часто встречается у мужчин и женщин. Также показано, что у пациентов, которые впервые обращаются в клинику по поводу нарушений ритма сердца (НРС), СССУ выявляется в 3 % случаев, а среди лиц, страдающих синкопе неясной этиологии, этот синдром встречается у каждого третьего [2].

Jensen P.N. и соавт. [2014] в проспективном исследовании в среднем за 17 лет наблюдения из 20 572 участников выявили СССУ у 291 пациента. Заболеваемость увеличивалась с возрастом: за 5 лет относительный риск (ОР) составил 1,73 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,47–2,05]; у чернокожих пациентов риск СССУ был на 41 % ниже, чем у представителей белой расы (ОР — 0,59; 95% ДИ: от 0,37 до 0,98). Авторы прогнозируют увеличение ежегодного числа новых случаев СССУ в США с 78 000 в 2012 году до 172 000 в 2060 году. Показано, что общая годовая заболеваемость СССУ у лиц в возрасте 45 лет и старше близка к 1 на 1000 человек. Стандартизированный по возрасту и расе уровень СССУ составил 0,8 на 1000 человеко-лет у женщин и 0,9 на 1000 человеко-лет у мужчин [14].

Клинические проявления СССУ

Несмотря на генетическую детерминированность семейного СССУ, начало манифестации симптомов, их тяжесть и прогноз, а также выбор терапевтических стратегий определяются приобретенными заболеваниями [4, 6, 9]. Вторичный СССУ обусловлен внешними (экзогенными) факторами (фармакологическими, метаболическими или вегетативными), оказывающими угнетающее действие на функцию СУ: гиперкалиемией, гиперкальциемией, лечение лекарственными препаратами, снижающими автоматизм СУ и др. [6, 10]. Кроме того, СССУ нередко является отдаленным осложнением хирургических вмешательств на сердце [2].

В большинстве случаев СССУ протекает бессимптомно [15]. СССУ характеризуется стойкой и неадекватной синусовой брадикардией, эпизодами синоатриальной блокады и/или хронотропной недостаточностью [1]. По крайней мере, у 50 % пациентов с СССУ отмечается чередование брадикардии и тахикардии, то есть синдром тахикардии-брадикардии [16, 17]. Несмотря на большие усилия по изучению механизмов СССУ с точки зрения аномального автоматизма, блокады «выхода» СУ или нарушения внутрипредсердной проводимости и возбудимости, этот диагноз так и остался в основном электрокардиографическим [1, 2, 15].

СССУ вызывает брадиаритмию с широким клиническим спектром от отсутствия симптомов до

ВСС [7]. Клинические симптомы возникают в результате гипоперфузии органов-мишеней [1]. Клиническую картину СССУ формируют две основные группы симптомов: кардиальные и церебральные. Около 50 % пациентов имеют признаки церебральной гипоперфузии: головокружение, обморок, нарушение мозгового кровообращения. Во время физических упражнений многие пострадавшие испытывают боль в груди, одышку, затрудненное дыхание или чрезмерную усталость. Это состояние увеличивает риск возникновения опасных для жизни кардиальных событий: НРС, фибрилляция предсердий (ФП), сердечная недостаточность, остановка сердца и инсульт [10].

Обмороки могут провоцироваться кашлем и резким поворотом головы, а также возникать при резком вставании из горизонтального положения и в душном помещении, которые обусловлены спровоцированной ваготонией. Обмороки кардиальной природы характеризуются отсутствием ауры, судорог (за исключением случаев затяжной асистолии) и, как правило, бывают кратковременными и прекращаются самостоятельно, но при затяжном характере могут потребовать проведения реанимационных мероприятий [4].

У пациентов пожилого возраста может отмечаться снижение памяти и интеллекта. Прогрессирование брадикардии может сопровождаться явлениями дисциркуляторной энцефалопатии (появление или усиление головокружений, мгновенные провалы в памяти, парезы, раздражительность, бессонница). Ввиду гипоперфузии внутренних органов могут развиться олигурия, острые язвы желудочно-кишечного тракта, усилятся симптомы перемежающейся хромоты, мышечной слабости. Возможны похолодание и побледнение кожных покровов с резким падением АД и холодный пот.

Для СССУ также характерна стадийность его течения. Обычно, начавшись с одной из начальных форм, оно постепенно прогрессирует до развернутой формы СССУ [6, 15]. Однако нередко наблюдается волнообразное течение СССУ, когда у пациентов с начальными проявлениями синдрома они то выявляются, то исчезают. Такие колебания обусловлены разными причинами — течением основного заболевания, динамикой вегетативных влияний, лекарственным воздействием и т. д. В зависимости от характера развития также различают латентное, интермиттирующее и манифестирующее течение СССУ [1]. Как вариант тяжелого СССУ выделяют бинодальную болезнь, которая проявляется сочетанием СССУ и атриовентрикулярной блокады (АВБ).

По особенностям клинических проявлений выделяют следующие формы СССУ и варианты их течения [1, 4, 6]:

1) латентная форма — отсутствие клинических и электрокардиографических проявлений. СССУ определяется при электрофизиологическом исследовании.

2) компенсированная форма: выявляются ЭКГ проявления СССУ, но отсутствуют клинические симптомы заболевания.

3) декомпенсированная форма: СССУ проявляется клиническими и ЭКГ-признаками, то есть отмечается четкая корреляция тяжести клинических симптомов с выраженностью брадикардии. Возможны синкопальные состояния, снижение толерантности к физическим нагрузкам, развитие сердечной недостаточности и т.п., которые нередко являются показаниями для имплантации ЭКС.

4) постоянная форма ФП на фоне ранее диагностированного СССУ. Она нередко проявляется тахисистолической формой ФП, требующей медикаментозного контроля ЧСС, а в дальнейшем по мере развития тахисистолической КМП с признаками сердечной недостаточности переходит в стойкую брадисистолическую ФП с сердечными паузами и (или) приступами Морганьи-Эдемса-Стокса, требующими имплантацию ЭКС.

Генетическое происхождение СССУ

В литературе упоминается семейная кластеризация СССУ, и описаны как ауtosомно-рецессивные, так и ауtosомно-доминантные формы [5, 18, 19]. В настоящее время идентифицированы 22 гена, ассоциированные с развитием наследственного СССУ [3]. Получены данные молекулярно-генетических исследований, подтверждающие, что СССУ может быть обусловлен мутациями определенных генов (табл. 1) [5].

Кальсеквестрин-2 (CASQ2) и рианодин-2 рецептор (RYR2)

Сердечный кальсеквестрин — кальсеквестрин-2 (Casq2), локализованный в саркоплазматическом ретикулуме (СР), представляет собой низкоаффинный и высокоемкий Ca^{2+} -связывающий белок, который регулирует способность СР депонировать и высвобождать Ca^{2+} в кардиомиоцитах [20]. Потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа создают начальный приток Ca^{2+} в клетку, который заставляет рецепторы RyR2 высвобождать больше кальция из СР в процессе, называемом индуцированным кальцием высвобождение кальция. Кальсеквестрин, основной Ca^{2+} -связывающий белок в СР, прикреп-

ляется к мембране СР с помощью RyR2 (прямо или косвенно через триадин и юнктин) и регулирует высвобождение Ca^{2+} через канал RyR2. Важно отметить, что кальсеквестрин, рианодиновый рецептор, юнктин и триадин необходимы для нормального цикла кальция в миоцитах.

Варианты с потерей функции CASQ2 могут привести к катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (КПЖТ), брадикардии и предсердным аритмиям [21]. Показано, что КПЖТ также индуцируется вариантами RYR2 и тесно связана с брадикардией [22]. Таким образом, выявление СССУ и предсердных аритмий у пациентов с КПЖТ указывает на важность рецепторов CASQ2 и RYR2 для нормального функционирования СУ.

Активированный белком G калиевый канал-4 внутреннего выпрямления (KCNJ5)

Активация G-белка через передатчик (трансмиссер) является распространенным типом межклеточной коммуникации. Как правило, нейротрансмиссер связывается с семи-мембранным рецептором снаружи клетки, что приводит к обмену GDP на GTP на внутренней стороне рецептора, что позволяет диссоциировать гетеротримерные субъединицы G-белка, которые затем действуют как эффекторы [23].

Для модуляции ЧСС субъединица Gbg специфически активирует мускариновый ацетилхолиновый калиевый канал (KACh), напрямую связываясь с N- и C-концами GIRK1 (внутренне выпрямляющий калиевый канал, регулируемый G-белком) и GIRK4 [5]. KACH-канал состоит из субъединиц GIRK1 и GIRK4 (Kir3.4, ген KCNJ5) в предсердиях и способствует регуляции сердечного ритма. При парасимпатической стимуляции активируются KACH-каналы, что приводит к замедлению ЧСС и уменьшению сократительной силы сердца [24]. У мышей с нокаутом Girk4 отсутствовали не только ток калия через KACH-канал, но и экспрессия Girk1, что подтверждает тот факт, что Girk4 играет ведущую роль в экспрессии и локализации Girk1 на клеточной мембране. Канал KACH быстро и обратимо ингибируется при растяжении мембраны, что делает возможной механоэлектрическую регуляцию предсердий.

Субъединица бета-2/5 белка, связывающего гуаниновые нуклеотиды (GNB2 и GNB5)

Примечательно, что субъединицы 2 и 5 белков, связывающих гуаниновые нуклеотиды (GNB2 и GNB5), которые создают бета-субъединицы белка G, взаимодействующего с GIRK1 и GIRK4, также играют роль в развитии СССУ. Варианты GNB5 были зарегистри-

Таблица 1

Гены и белки, участвующие в развитии СССУ у человека

Белок (протеин)	Гены	Связанные заболевания сердца
Кальсеквестрин-2	CASQ2	СССУ/брадикардия, КПЖТ, предсердные аритмии
Рецептор рианодина-2	RYR2	СССУ/брадикардия, КПЖТ, предсердные аритмии
Активируемый белком G внутренний выпрямитель калиевого канала 4	KCNJ5	СССУ/брадикардия, предсердные аритмии, синдром удлиненного интервала QT тип 13, синдром Андерсена-Тавила
Субъединица бета-2/5 белка, связывающего гуаниновые нуклеотиды	GNB2/GNB5	СССУ/брадикардия, когнитивная недостаточность, нарушения сердечной проводимости
Альфа-субъединица-5 потенциал-зависимого натриевого канала	SCN5A	СССУ/брадикардия, синдром удлиненного интервала QT 3 типа, синдром Бругада, дилатационная КМП, нарушения проводимости, синдром внезапной младенческой смерти
Натрий/кальциевый обменник-1	SLC8A1	Нарушения проводимости, желудочковые аритмии, болезнь Кавасаки
Активированный гиперполяризацией калиевый канал 4, управляемый циклическим нуклеотидом	HCN4	СССУ/брадикардия, желудочковые аритмии, некомпактность левого желудочка
Анкирин-B	ANK2	СССУ/брадикардия, КПЖТ, предсердные аритмии, аритмогенная КМП
Тяжелая цепь миозина-6	MYH6	СССУ/брадикардия, коарктация аорты, желудочковые аритмии
Lamin A	LMNA	СССУ/брадикардия, дилатационная КМП, нарушения проводимости
Субъединица кальциевого канала L-типа Cav1.3	CACNA1D	Дисфункция синоатриального узла и глухота
Низкорослый гомеобокс-2	SHOX2	СССУ/брадикардия, предсердные аритмии

стрированы у пациента с синусовой брадикардией и когнитивными нарушениями. Вариант GNB2 был более тесно связан с нарушениями проводимости сердца — СССУ и АВБ [25].

В 2019 году вариант GIRK4 (W1010C) был впервые идентифицирован в семье из трех поколений с СССУ. Интересно, что вариант W1010C в GIRK4 привел к увеличению IKAch. Этот вариант усиления функции канала вызывал повышенный парасимпатический тонус, вызывая семейный вариант СССУ и гиперполяризацию клеток СУ [23].

Альфа-субъединица 5 потенциал-зависимых натриевых каналов (SCN5A)

Недавние отчеты о мутационном анализе выявили более 200 различных мутаций в SCN5A, из которых не менее 20 мутаций связаны с СССУ [3]. Помимо переменной экспрессии, гетерозиготные мутации SCN5A показали неполную пенетрантность. Показано, что сложные гетерозиготные мутации SCN5A связаны с рецессивной формой врожденного СССУ [26].

Деполаризация предсердий, желудочков и миоцитов Пуркинье, вызывающая сокращение сердца, изначально регулируется натриевым каналом Nav1.5 (порообразующая, ион-проводящая α -субъединица натриевого канала сердца), кодируемым

SCN5A. Варианты этого гена вовлечены в широкий спектр сердечных заболеваний, таких как синдром Бругада, врожденный синдром удлиненного интервала QT (LQTS), ФП, СССУ, дилатационная кардиомиопатия (КМП) и др. [27, 28]. Варианты SCN5A (обычно с аутосомно-рецессивным типом) были связаны с СССУ и нарушениями проводимости у людей [15].

Поскольку SCN5A не экспрессируется в СУ, а потенциалы действия СУ не зависят от SCN5A, первичная СССУ кажется маловероятной. Однако, учитывая, что неспособность импульсов проводиться в предсердие из-за блокады «выхода» была предложена как причина СССУ [2], это является вероятным объяснением генеза SCN5A, связанного СССУ. Кроме того, было показано, что определенные генетические варианты коннексина-40 (Cx40) с сопутствующими мутациями SCN5A приводят к фенотипу остановки предсердий [26].

Фенотип СССУ, идентифицированный в вариантах SCN5A, обычно является вторичным по отношению к синдрому Бругада и LQTS3. Так, показано, что из 41 человека с идентифицированным вариантом E1784K с потерей функции, если СССУ был у 39 % людей, то LQTS3 был почти у всех (93 %) [28].

Гиперполяризационно-активируемый циклический нуклеотид-зависимый калиевый канал 4 (HCN4)

Также найдены мутации в гене HCN4, кодирующем α -субъединицу активируемого гиперполяризацией, АТФ-зависимого катионного канала, преимущественно экспрессирующегося в СУ, ответственного за пейсмекерный ток — If-ток [28]. Это приводит к снижению пейсмекерного тока, следствием чего является выраженная синусовая брадикардия, в ряде случаев сочетающаяся с удлинением интервала QT и желудочковой тахикардией (ЖТ) типа пируэт.

Способность пейсмекерных клеток СУ спонтанно инициировать электрический импульс обусловлена активацией If-тока, тока деполяризации Na^+ / K^+ [29]. If является входящим током при диастолической деполяризации (фаза 4 ПД), который затем активируется гиперполяризацией мембраны (гипотеза «мембранных часов» для автоматизма СУ) посредством связывания с внутриклеточным цАМФ, который может модифицироваться симпатическими и парасимпатическими импульсами, и тем самым, модулируя ЧСС [30]. If-ток также может регулироваться цАМФ-активируемой протеинкиназой A в СУ [29].

Во многих исследованиях было показано, что из четырех членов семейства каналов HCN, каналы, основанные на HCN2 и HCN4, экспрессируются в СУ [31]. При этом канал HCN4 имеет более высокий уровень экспрессии, что подтверждает ведущую роль HCN4 в управлении пейсмекерной активности СУ. Каналы HCN4 и β_2 -адренергические рецепторы образуют комплекс, необходимый для регуляции каналов HCN4 [30]. Интересно, что экспрессия каналов HCN2 и HCN4, как было показано, снижается в СУ и увеличивается в предсердиях и легочных венах с возрастом, что может объяснить непропорционально более частую распространенность СССУ в пожилом возрасте [11].

HCN4 кодирует активируемый гиперполяризацией циклический нуклеотид-управляемый калиевый канал 4, который вносит вклад в нативные токи пейсмекерных клеток СУ — If-ток [31]. В настоящее время зарегистрировано более 150 вариантов HCN4 [30]. Показано, что мутации в HCN4 вызывают спорадические и семейные формы СССУ [18]. Помимо брадикардии, фармакологическая блокада If и генетический нокадаун HCN4 приводил к длительным сердечным паузам [32].

Вариант HCN4 [573X], вызывающий укорочение С-конца HCN4, впервые был идентифицирован у пациента с СССУ, проявляющимся синусовой брадикардией и хронотропной недостаточностью.

Кроме того, семейная синусовая брадикардия связана с укорочением С-конца и потерей цАМФ-зависимой регуляции HCN4 [29]. Вариант G482R HCN4 был зарегистрирован в семье с брадикардией и некомпактным ЛЖ [33]. Также показано, что вариант 573X HCN4 вызывает подавление чувствительности If-канала к цАМФ, снижение максимальной скорости деполяризации пейсмекерных клеток СУ и заметное снижение ЧСС как в покое, так и при физической нагрузке. Это демонстрирует, что цАМФ-опосредованная регуляция If-тока определяет базовую и максимальную ЧСС, но не участвует в адаптации ЧСС во время физической активности [32].

Предшественник обменника натрия/кальция 1 (SLC8A1)

Натрий-кальциевый обменник (NCX) является трансмембранным белком цитоплазматической мембраны, транспортирующим Ca^{2+} из клетки в обмен на Na^+ , который поступает в клетку (механизм антипорта). Для этого обменник использует энергию, накопленную в электрохимическом градиенте натрия, пропуская три иона натрия в клетку по градиенту концентрации и выводя один ион кальция из клетки против градиента концентрации.

Сердечный Na^+ / Ca^{2+} -обменник (NCX1) играет неотъемлемую роль в диастолической деполяризации, которая запускает эти рекуррентные ПД [34]. После диастолического высвобождения Ca^{2+} из СР через рианодиновые рецепторы повышенный цитозольный Ca^{2+} вызывает входящий ток через NCX, который ускоряет позднюю диастолическую деполяризацию до порога ПД (модель «кальциевых часов» для автоматизма пейсмекерных клеток). Кроме того, инактивация NCX1 вызывает полное прекращение активации СУ за счет генерирования прерывистой импульсной активации, обусловленной внутриклеточной перегрузкой Ca^{2+} [35]. NCX1 имеет 10 трансмембранных спиралей и четыре сайта связывания ионов, один — для ионов кальция и три — для ионов натрия [36].

NCX1 функционирует, обеспечивая как входящий, так и выходящий ток в зависимости от мембранного потенциала. NCX1 является основным способом экструзии («выдавливания») кальция из кардиомиоцитов во время мембранного потенциала покоя; высокая внеклеточная концентрация натрия позволяет NCX1 выводить кальций из клетки [35]. В целом, NCX способствует релаксации миоцитов, что указывает на роль NCX1 в сократительном процессе. Кроме того, спонтанное высвобождение Ca^{2+} из пейсмекерных клеток с помощью

RyR2 активирует NCX1 на мембране CP, что затем подталкивает клетку к минимальному порогу для запуска ПД [36].

Генетические варианты в SLC8A1, кодирующем NCX1, вызывают изменения в цикле кальция, что приводит к ЭКГ-признакам CCCU. Однако, случаи корреляции мутации SLC8A1 и развития CCCU среди людей до сих пор не были зарегистрированы. В то же время модели животных показали основные фенотипы CCCU при потере функции NCX1 [35].

Анкирин-2 (ANK2)

Анкирин-B (AnkB, кодируемый ANK2) представляет собой белок мембранного адаптера, критически важный для рекрутирования, организации и стабилизации ионных каналов и транспортеров, лежащих в основе сопряжения возбуждения и сокращения, особенно в СУ. Варианты потери функции в ANK2 связаны со сложным сердечным фенотипом, включая вариабельность сердечного ритма, КПЖТ, дефекты проводимости, ФП, синусовую брадикардию, ВСС и аритмогенную КМП [5].

Было обнаружено, что две семьи, страдающие тяжелым CCCU, имели варианты аллеля ANK2, что делает AnkB первым неионным белком, связанным с CCCU человека [37]. Интересно, что у людей с ФП снижен уровень экспрессии AnkB и повышен уровень miR-34a (амикроРНК, связанная с сердечным фиброзом). Нетранслируемая область 30 ANK2 также содержит сайт связывания с miR-34a, что указывает на потенциальную роль miR-34a в электрическом ремоделировании предсердий и в регуляции экспрессии AnkB [38].

Хотя результаты клинических исследований AnkB указывают на то, что варианты ANK2 с потерей функции связаны с многочисленными сердечными заболеваниями, отсутствие семейного анамнеза во многих из этих случаев и общая неполная пенетрантность AnkB-ассоциированного заболевания убедительно свидетельствует о том, что дополнительные генетические факторы и/или факторы окружающей среды должны быть вовлечены в развитие тяжелого фенотипа AnkB-синдрома [18]. Примечательно, что интенсивные упражнения на выносливость или другие генетические варианты, вероятно, играют роль в развитии сердечных заболеваний, связанных с вариантами потери функции ANK2 [37].

Тяжелая цепь миозина 6 (MYH6)

MYH6 кодирует α -субъединицу тяжелой цепи миозина (ТЦМ- α), основного компонента саркомера — необходимого компонента мышечного волокна для

правильного сокращения сердца [39]. Ген MYH6 тяжелых цепей миозина локализован в длинном плече 14 хромосомы, локус 11.2. Миссенс-вариант ТЦМ- α R721W был идентифицирован в исландских популяциях (0,38 % аллельной частоты) и связан с CCCU, при этом у 50 % носителей этого варианта был диагностирован CCCU. Носители варианта, у которых не был диагностирован CCCU, по-прежнему имели снижение ЧСС и удлинение интервала PR [38]. Интересно, что еще один гетерозиготный вариант R654W ТЦМ- α был идентифицирован в австралийской семье с тяжелыми, но разнообразными сердечными аритмиями, включая CCCU и фибрилляцию желудочков (ФЖ), приводящих к ВСС [39].

Ламин А (LMNA)

Ламины А, В1 и В2 являются основными компонентами ядерной ламины, играющей жизненно важную структурную роль в ядерной оболочке [5]. Варианты LMNA связаны с многочисленными заболеваниями сердца, в частности с дилатационной КМП. Гетерозиготный вариант сайта сплайсинга с.357-2A > G в LMNA был идентифицирован у пробаанда с диагнозом CCCU, у которого в семейном анамнезе были сердечная аритмия и CCCU [20]. Предполагалось, что этот новый вариант вызывает гаплонедостаточность, поскольку aberrантная мРНК из мутантного аллеля, вероятно, будет распадаться из-за нонсенс-опосредованного распада мРНК. Хотя не было идентифицировано ни одного популяционного варианта LMNA в отношении CCCU, многочисленные выявленные семейные варианты, связанные с нарушениями проводимости, дают основание для дальнейшего изучения роли ламина А в развитии CCCU.

Субъединица кальциевого канала L-типа Cav1.3 (CACNA1D)

Субъединицы Cav1.2 (α -1C) и Cav1.3 (α -1D) составляют активируемые потенциалом действия сердечные кальциевые каналы L-типа [3]. Cav1.3 экспрессируется в основном в СУ, АВ-узле и предсердных миоцитах [35]. В СУ канал Cav1.3 играет важную роль в активности пейсмекерных клеток, управляя входящим током во время диастолической деполяризации, регулирует диастолическое высвобождение Ca^{2+} из CP [35].

Кальциевые каналы T-типа состоят из трех субъединиц — Cav3.1, Cav3.2 и Cav3.3, которые кодируются тремя генами: CACNA1G, CACNA1H и CACNA1I. Три субъединицы Cav ответственны за генерацию T-типа /низковольтных активированных кальциевых токов (T-ток) [1]. Интересно, что

в более ранних исследованиях сообщалось об экспрессии кальциевого тока Т-типа (I_{CaT}) в клетках СУ, и предполагался его вклад в функцию пейсмекерных клеток [7].

Был продемонстрирован прямой вклад каналов Cav3.1 в функции автоматизма СУ и проводимости сердца посредством генетической абляции каналов Cav3.1 у мышей. Генетическая инактивация каналов Cav3.1 вызывает замедление автоматизма СУ за счет уменьшения наклона диастолической деполяризации в пейсмекерных клетках СУ [35].

Также продолжают исследования роли других генов, участвующих в регуляции функции пейсмекерных клеток СУ, и фенотипировании различных проявлений СССУ: например, низкорослый гомеобокс 2 (SHOX2), транзиторный канал рецепторного потенциала 3 (TRPC3), молекула стромального взаимодействия 1 (STIM1) и др. [3–5].

Генотип-фенотипические варианты СССУ

С учетом генетических дефектов и фенотипических проявлений выделяют 4 типа СССУ [3]. В большинстве случаев СССУ не передается по наследству [10] и описывается как спорадический [2]. Когда СССУ возникает в результате мутаций в гене HCN4, он имеет аутосомно-доминантный тип наследования, и это означает, что одной копии измененного гена в каждой клетке достаточно, чтобы вызвать заболевание [20]. В большинстве случаев один из родителей пострадавшего имеет это заболевание. Когда синдром СССУ вызван мутациями в гене SCN5A, он наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и это означает, что обе копии гена в каждой клетке имеют мутации [26]. Каждый из родителей человека с аутосомно-рецессивным заболеванием несет по одной копии мутировавшего гена, но обычно у них нет признаков и симптомов заболевания.

Тип 1 (аутосомно-рецессивный тип СССУ). Врожденный СССУ типа 1 вызывается сложной гетерозиготной мутацией в гене SCN5A в хромосоме 3p22. Мутация в гене SCN5A, связанная с СССУ типа 1, обуславливает ассоциирование со следующими заболеваниями: тиреоидный дисгормонизм, семейная ФП, желудочковые аритмии, обусловленные синдромом недостаточности высвобождения кальция из рианодинных рецепторов сердца, синдром Бругада, нарушение проводимости сердца с дилатационной КМП или без нее [1].

СССУ типа 1 чаще всего возникает у пожилых людей и связан с основным заболеванием сердца или предшествующей операцией на сердце, но также может возникать у плода, младенца или ребенка без заболеваний сердца или других спо-

собствующих факторов. На ЭКГ обычно выявляются синусовая брадикардия, остановка СУ и/или синоатриальная блокада, удлинённый интервал QT и АВБ. Кроме того, встречается сочетание эпизодов предсердной тахикардии и синусовой брадикардии («синдром тахикардии-брадикардии»). Манифестация СССУ типа 1 наблюдается внутриутробно, в младенчестве или в раннем детстве.

Интернет-ресурс «Менделевское наследование у человека» (от англ. Online Mendelian Inheritance in Man — OMIM) — это медицинская база данных, в которой собирается информация об известных заболеваниях с генетическим компонентом и генах, ответственных за их развитие. Для СССУ типа 1 характерны следующие сердечно-сосудистые симптомы из клинического анамнеза, согласно OMIM: синусовая брадикардия, невозбудимость (остановка) предсердий, остановка СУ, синусовая аритмия, отсутствие зубцов P, увеличенная продолжительность QRS, желудочковые выскальзывающие ритмы, увеличение времени гисжелудочковой проводимости, отсутствие структурных дефектов сердца, у гетерозиготных носителей мутации может наблюдаться блокада сердца первой степени или задержка проводимости.

Тип 2 (аутосомно-доминантный тип СССУ или СССУ типа 2 с «некомпактным» ЛЖ и/или дилатацией восходящей аорты или семейная ФП с брадиаритмией) [33]. Ответственным геном, связанным с СССУ типа 2, является HCN4, находящимся в хромосоме 15q24 [31]. Электрокардиографическими фенотипами являются: синусовая брадикардия, остановка СУ и/или синоатриальная блокада и АВБ. Также встречается синдром тахикардии-брадикардии. СССУ чаще всего возникает у пожилых людей, связанных с основным заболеванием сердца или предшествующей операцией на сердце, но также может возникать у плода, младенца или ребенка без заболеваний сердца или других способствующих факторов. СССУ типа 2 начинается внутриутробно или при рождении. Афилированные ткани включают сердце, а родственными фенотипами являются пролапс митрального клапана и гипертрофия ЛЖ.

Сердечно-сосудистые симптомы СССУ типа 2, которые встречаются в клиническом анамнезе (OMIM): синусовая брадикардия, у некоторых пациентов гипертрофия ЛЖ, ФП, ФЖ, остановка сердца (редко), дополнительно — расширение (дилатация) восходящей аорты (у некоторых пациентов). Примерно в 7,5% случаев выявляются сопутствующие кардиальные фенотипы: пролапс митрального клапана, миксоматозная дегенерация митраль-

ного клапана, гипертрофия ЛЖ, бивентрикулярная гипертрофия, аортальная регургитация, остановка сердца и ФЖ.

СССУ типа 3 имеет предрасположенность к ишемической болезни сердца (ИБС). Ответственным геном, связанным с СССУ типа 3, является MYH6 (тяжелая цепь миозина 6), находящийся в хромосоме 14q11.2. Показано, что миссенс-вариант в этом гене, с.2161C > T имеет аллельную частоту 0,38% у исландцев и ассоциируется с СССУ с отношением шансов, равным 12,53 [38]. Пожизненный риск диагностирования СССУ составляет около 6% для носителей варианта с.2161C > T и приблизительно 50% — для носителей этого варианта.

СССУ типа 3 чаще всего возникает у пожилых людей на фоне основного заболевания сердца или предшествующей операции на сердце. В то же время, СССУ типа 3 может возникать у плода, младенца или ребенка без заболеваний сердца или других способствующих факторов. Симптомы часто носят периодический и/или неспецифический характер и включают головокружение, обмороки и сердечную недостаточность. Заболевания, связанные с СССУ типа 3: ИБС, венозная недостаточность, гипокалиемия, дефект межпредсердной перегородки, лопаточно-перонеальная миопатия, дистальная миопатия, «некомпактный» ЛЖ. Единственным эффективным методом лечения симптоматической и необратимой СССУ является имплантация ЭКС [12].

Тип 4 (аутосомно-доминантный СССУ типа 4). СССУ типа 4 вызывается гетерозиготной мутацией в гене GNB2 (субъединица G-белка бета-2) в хромосоме 7q22.1. Связь между фенотипом и геном является условной. Характер наследования СССУ типа 4 в семье аутосомно-доминантный [25]. СССУ типа 4 характеризуется ранней и прогрессирующей манифестацией СССУ и нарушением АВ-проводимости. Следующие фенотипы, связанные с СССУ типа 4, встречаются очень редко (в 1% случаев): синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, хронотропная недостаточность, АВБ, пароксизмальная ФП, обмороки. АВБ варьирует от легкой до тяжелой степени, у некоторых пациентов также наблюдается пароксизмальная ФП. Многим требуется имплантация ЭКС, но о случаях ВСС не сообщалось [25].

Перспективы генной терапии СССУ

Имплантация ЭКС является наиболее эффективным методом лечения симптоматических форм СССУ [13]. В настоящее время именно пациенты с СССУ составляют подавляющее большинство случаев импланта-

ции ЭКС [13]. Этот метод улучшает качество жизни, позволяет увеличить ее продолжительность, которая определяется характером и выраженностью сопутствующего органического заболевания сердца, главным образом дисфункции миокарда [12]. В настоящее время не существует терапии для устранения первичной генетической причины у пациентов с диагнозом первичной или хронической СССУ [2, 5]. Несмотря на достигнутые успехи в разработке имплантируемых ЭКС, полностью решить задачу создания прототипа биопейсмекера не удастся, и выпускающиеся на сегодняшний день имплантируемые ЭКС являются условно физиологическими [12].

В постгеномную эпоху появился интерес к альтернативным молекулярным методам лечения пациентов с СССУ. В последние годы несколько групп исследователей изучали возможность создания биологического пейсмекера, который, в конечном итоге, позволил бы заменить имплантируемые ЭКС [40]. Предлагаемые стратегии включают генную терапию, трансплантацию донорского возбудимого миокарда и доставку модифицированных эмбриональных стволовых клеток в сердце.

Было показано, что сердечные клетки плода и новорожденного функционально интегрируются и действуют как эктопический пейсмекер при трансплантации в миокард собак и свиней [41]. Подходы к генной терапии включают сверхэкспрессию бета-адренергических рецепторов, подавление калиевого тока внутреннего выпрямления (I_{K1}), вставку гена пейсмекера HCN2 в предсердие с использованием аденовирусных или голых плазматических векторов [5]. Другим подходом к биологическому лечению СССУ является приживление эмбриональных стволовых клеток, которые были дифференцированы, в ткань предсердий [34].

Перспективным направлением в лечении СССУ считается стимуляция функции нативного пейсмекера или создание эктопического пейсмекерного очага посредством переноса генов в существующие кардиомиоциты либо трансплантации пейсмекерных (в том числе генетически модифицированных) клеток в сердце [41]. Однако полное решение задач по созданию биологического пейсмекера должно включать комплекс вмешательств, позволяющих создавать сложную клеточную и молекулярную структуру, аналогичную биологическому СУ.

Как известно, кальций-активируемые калиевые каналы 4 (HCN4) участвуют в автоматизме кардиомиоцитов [28]. Показано, что TRAM-34 (селективный блокатор каналов HCN4) успешно уменьшает поздние постдеполяризации и тормозит оборот кальция в индуцированных кардиомиоцитах чело-

века, полученных из плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM) пациентов с КПЖТ типа 2 [42]. Показано, что введение TRAM-34 мышам с нокаутом в варианте CASQ2-D307H приводит к уменьшению аритмий в покое и во время физической нагрузки. Таким образом, TRAM-34, как селективный блокатор каналов HCN4, имеет большие терапевтические перспективы для людей с вариантами CASQ2 с потерей функции [42].

Нефункциональный If-ток вызывает необычный обмен ионов кальция, и тем самым, нарушает активность пейсмекерных клеток. Показано, что у мышей с дефицитом If-тока возникают дефекты генерации и проведения импульсов, которые можно устранить с помощью генетической делеции кардиальных мускариновых каналов, инактивированных G-белком (GIRK4) [23]. Хотя варианты потери функции HCN4 и GIRK4 были вовлечены в CCCU, комбинация молчания обоих этих генов вызывает фенотип тяжелого CCCU, связанного с АВ-блокадой и желудочковой аритмией [31].

Способность фармакологического ингибирования $I_{K_{ACH}}$ -канала улучшать функцию СУ была продемонстрирована у пациента с CCCU в анамнезе [31]. Показано, что подавление экспрессии GIRK4 в предсердных миоцитах человека эффективно снижает плотность $I_{K_{ACH}}$ и, следовательно, является потенциальным инструментом для лечения CCCU. Таким образом, генная терапия или фармакологическая стратегия, нацеленная на каналы GIRK4, может стать важным направлением лечения CCCU в клинике.

Перенос лентивирусного гена HCN4 продемонстрировал биоинженерный потенциал, позволяющий использовать пейсмекерные клетки. Трансдукция HCN4 восстанавливала автономный ритм и повышала чувствительность к вегетативной регуляции в трансдуцированных HCN4 миоцитах [5]. Кроме того, фактор стимуляции миоцитов 2 (Myocyte enhancer factor-2) и активаторный белок-1 со связывающими последовательностями, расположенными на консервативной некодирующей последовательности 13 (CNS13), участвуют в усилении HCN4 через промотор HCN4 [30] и может быть использован для активации HCN4 и, тем

самым, для стимулирования пейсмекерной активности СУ.

Таким образом, проблема создания биопейсмекера для лечения CCCU частично связана со сложностью генетических аномалий и, частично, с плейотропией генов. Многие варианты генов, ассоциированных с CCCU, могут проявлять несколько несвязанных фенотипических признаков. В настоящее время клиническое ведение пациентов с CCCU ограничивается облегчением симптомов аритмии. Понимание сложности генетики, которая способствует прогрессированию CCCU, имеет решающее значение для разработки новых терапевтических стратегий для этого сложного, опасного для жизни расстройства.

Заключение

Семейная форма CCCU представляет собой достаточно распространенное заболевание, характеризующееся широким спектром кардиальных проявлений от бессимптомных случаев до развития жизнеопасных аритмий. Учитывая полигенное происхождение CCCU необходимо своевременное проведение генетического тестирования, включая членов семьи пробанда. В этом отношении представляет трудности идентификация различных мутаций генов, участвующих в генезе CCCU, особенно с учетом наличия синдрома генетического перекрытия. В последние годы, благодаря достижениям в области генетических исследований наследственных синдромов сердечных аритмий, наблюдается прогресс в определении генотипических мишеней терапии и в разработке стратегий генотип-специфической терапии при CCCU. Это создает предпосылки для внедрения в клиническую практику эффективных, особенно важно, безопасных методов ген-модифицированной терапии и разработки генотип-таргетной фармакотерапии, а также совершенствование функциональных возможностей имплантируемых электрокардиостимуляторов, как прототип биологического пейсмекера.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. De Ponti R, Marazzato J, Bagliani G, Leonelli FM, Padeletti L. Sick sinus syndrome. *Card Electrophysiol Clin.* 2018;10(2):183-95. doi: 10.1016/j.ccep.2018.02.002
2. Hawks MK, Paul MLB, Malu OO. Sinus node dysfunction. *Am Fam Physician.* 2021;104(2):179-85. doi: 10.1002/9781119066446.ch11
3. Thorolfsdottir RB, Sveinbjornsson G, Aegisdottir HM, Benonisdottir S, Stefansdottir L, Ivarsdottir EV, et al. Genetic insight into sick sinus syndrome. *Eur Heart J.* 2021; 42(20):1959-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1108
4. Revishvili ASH, Artjuhina EA, Glezer MG, Bazaev VA, Batalov RE, Bokeria LA, et al. Bradyarrhythmias and conduction disorders.

- Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):203-45. Russian (Ревишвили А. Ш., Артюхина Е. А., Глезер М. Г., Базаев В. А., Баталов Р. Е., Бокерия Л. А. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4): 203-45). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4448
5. Wallace MJ, El Refaey M, Mesirca P, Hund TJ, Mangoni ME, Mohler PJ. Genetic complexity of sinoatrial node dysfunction. *Front. Genet.* 2021; 12:654925. doi: 10.3389/fgene.2021.65492
6. Vatutin NT, Tarandin GG. Sick sinus syndrome. University clinic. 2020; 37(4):122-30. Russian (Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г. Синдром слабости синусового узла. Университетская клиника. 2020; 37(4):122-30). doi: 10.26435/UC.V014(37).498
7. Ho SY, Sánchez-Quintana D. Anatomy and pathology of the sinus node. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016; 46(1):3-8. doi: 10.1007/s10840-015-0049-6
8. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res.* 2015; 116:1887-906.
9. Lop L, Iliceto S, Civieri G, Tona F. Inherited and acquired rhythm disturbances in sick sinus syndrome, Brugada syndrome, and atrial fibrillation: Lessons from Preclinical Modeling. *Cells.* 2021; 10(11):3175. doi: 10.3390/cells10113175
10. Fellner SK. Sinus node dysfunction, atrial arrhythmias, and the sinus node microcirculation. *Clin Med Insights Case Rep.* 2022; 15:11795476221091409. doi: 10.1177/11795476221091409
11. Peters CH, Sharpe EJ, Proenza C. Cardiac pacemaker activity and aging. *Annu Rev Physiol.* 2020; 82:21-43.
12. Edwards SJ, Karner C, Trevor N, Wakefield V, Salih F. Dual-chamber pacemakers for treating symptomatic bradycardia due to sick sinus syndrome without atrioventricular block: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015; 19(65):1-210. doi: 10.3310/hta19650
13. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2019; 140:e333-e381. doi: 10.1161/CIR.0000000000000627
14. Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY, Folsom AR, de Filippi Ch, Heckbert SR, et al. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. *JACC.* 2014; 64(6): 531-8. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.056
15. Rezazadeh S, Duff HJ. Genetic determinants of hereditary bradyarrhythmias: a contemporary review of a diverse group of disorders. *Can J Cardiol.* 2017; 33:758-67
16. Jackson LR, Rathakrishnan B., Campbell K, Thomas K.L, Piccini JP. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: a reversible phenomenon? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017; 40:442-50. doi: 10.1111/pace.13030
17. Tse G, Liu T, Christien Li KH, Laxton V, Wong AO, et al. Tachycardia-bradycardia syndrome: Electrophysiological mechanisms and future therapeutic approaches. *Intern J Mol Med.* 2017; 39(3):519-26
18. Poliakova E. B., Sckolnikova M. A., Voinova V. Y. Genetic mechanisms of sinus bradycardia and sinus node weakness syndrome. *Pediatrics.* 2018; 97(3):75-83. Russian (Полякова Е. Б., Школьникова М. А., Воинова В. Ю. Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла. Педиатрия. 2018; 97(3):75-83). doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-75-83
19. Bokeriya LA, Pronicheva IV. The current status of the genetic validity of arrhythmias. *Annaly aritmologii.* 2018;3(2):3-14. Russian (Бокерия Л. А., Проничева И. В. Современный статус генетической обоснованности аритмий. Анналы аритмологии. 2018;3(2):3-14). doi: 10.15275/annaritmol.2018.3.2
20. Jou CJ, Arrington CB, Barnett S, Shenc J, Cho S, Shengd X, et al. A Functional assay for sick sinus syndrome genetic variants. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 42:2021-9. doi: 10.1159/000479897
21. Glukhov AV, Kalyanasundaram A, Lou Q, Hage LT, Hansen BJ, Belevych AE. et al. Calsequestrin 2 deletion causes sinoatrial node dysfunction and atrial arrhythmias associated with altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling and degenerative fibrosis within the mouse atrial pacemaker complex. *Eur Heart J.* 2015; 36:686-97. doi: 10.1093/eurheartj/eh452
22. Miyata K, Ohno S, Itoh H, Horie M. Bradycardia is a specific phenotype of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia induced by RYR2 mutations. *Intern Med.* 2018; 57:1813-7. doi: 10.2169/internalmedicine9843-17
23. Kuss J, Stallmeyer B, Goldstein M, Rinné S, Pees C, Zumhagen S. et al. Familial sinus node disease caused by a gain of GIRK (G-protein activated inwardly rectifying K(+) channel) channel function. *Circ Genom Precis Med.* 2019; 12:e002238. doi: 10.1161/circgen.118.002238
24. Aziz Q, Li Y, Tinker A. Potassium channels in the sinoatrial node and their role in heart rate control. *Channels (Austin).* 2018; 12(1):356-66. doi: 10.1080%2F19336950.2018.1532255
25. Stallmeyer B, Kuss J, Kotthoff S, Zumhagen S, Vowinkel K, Rinne S. et al. A mutation in the G-protein gene GNB2 causes familial sinus node and Atrioventricular Conduction Dysfunction. *Circ Res.* 2017; 120(10):e33-e44. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310112.
26. Tan RB, Gando I, Bu L, Cecchin F, Coetzee W. A homozygous SCN5A mutation associated with atrial standstill and sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018; 41(8):1036-42. doi: 10.1111/pace.13386
27. Alkorashy M, Al-Ghamdi B, Tulbah S, Al-Numair NS, Alhadeq F, Takroni SA. et al. A novel homozygous SCN5A variant detected in sick sinus syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2020; 44:380-4. doi: 10.1111/pace.14077
28. Veltmann C, Barajas-Martinez H, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Pfeiffer R, et al. Further insights in the most common SCN5A mutation causing overlapping phenotype of long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction

- 16 Искендеров Б. Г.
Семейная форма синдрома слабости синусового узла. Новые взгляды на полигенное происхождение...
doi 10.24412/2311-1623-2023-37-5-16
-
- defect. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(7):e003379. doi: 10.1161/JAHA.116.003379
29. Fenske S, Hennis K, Rötzer RD, Brox VF, Becirovic E, Scharr A, et al. cAMP-dependent regulation of HCN4 controls the tonic entrainment process in sinoatrial node pacemaker cells. *Nat Commun.* 2020; 11(1):5555.
30. Kozasa Y, Nakashima N, Ito M, Ishikawa T, Kimoto H, Ushijima K, et al. HCN4 pacemaker channels attenuate the parasympathetic response and stabilize the spontaneous firing of the sinoatrial node. *J Physiol.* 2018; 596(5):809-25. doi: 10.1113/JP275303
31. Hennis K, Biel M, Fenske S, Wahl-Schott C. Paradigm shift: new concepts for HCN4 function in cardiac pacemaking. *Pflugers Arch.* 2022; 474:649-63 doi: 10.1007/s00424-022-02698-4
32. Mengesha HG, Tafesse TB, Bule MH. If-channel as an emerging therapeutic target for cardiovascular diseases: a review of current evidence and controversies. *Front Pharmacol.* 2017; 24(8):874. doi: 10.3389/fphar.2017.00874.
33. Alonso-Fernández-Gatta M, Gallego-Delgado M, Caballero R, Villacorta E, Díaz-Peláez E, García-Berroca L B, et al. A rare HCN4 variant with combined sinus bradycardia, left atrial dilatation, and hypertrabeculation/left ventricular noncompaction phenotype. *Rev Esp Cardiol.* 2021; 74(9):781-9. doi: 10.1016/j.rec.2020.06.019
34. Lang D, Glukhov AV. Cellular and molecular mechanisms of functional hierarchy of pacemaker clusters in the sinoatrial node: new insights into sick sinus syndrome. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021; 8(4):43. doi: 10.3390/jcdd8040043
35. Torrente AG, Mesirca P, Neco P, Rizzetto R, Dubel S, Barrere C, et al. L-type Cav1.3 channels regulate ryanodine receptor-dependent Ca²⁺ release during sinoatrial node pacemaker activity. *Cardiovasc Res.* 2016; 109(3):451-61. doi: 10.1093/cvr/cvw006.
36. Shattock MJ, Ottolia M, Bers DM, Blaustein MP, Boguslavskiy A, Bossuyt J. et al. Na⁺/Ca²⁺ exchange and Na⁺/K⁺-ATPase in the heart. *J. Physiol.* 2015; 593:1361-82. doi: 10.1113/jphysiol.2014.282319
37. Roberts JD, Murphy NP, Hamilton RM, Lubbers ER, James CA, Kline CF. et al. Ankyrin-B dysfunction predisposes to arrhythmogenic cardiomyopathy and is amenable to therapy. *J Clin Invest.* 2019; 129:3171-84. doi: 10.1172/jci125538
38. Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, et al. Novel mutation in the α -myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8(2):400-8. doi: 10.1161/CIRCEP.114.0025
39. Lam L, Ingles J, Turner C, Kilborn M, Bagnall RD, Semsarian C. Exome sequencing identifies a novel mutation in the MYH6 gene in a family with early-onset sinus node dysfunction, ventricular arrhythmias, and cardiac arrest. *Heart Rhythm Case Rep.* 2015; 1:141-5. doi: 10.1016/j.hrcr.2015.01.022
40. Cingolani E, Goldhaber JI, Marban E. Next-generation pacemakers: from small devices to biological pacemakers. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15(3):139-50. doi: 10.1038/nrcardio.2017.165
41. Naumova N, Iop L. Bioengineering the cardiac conduction system: advances in cellular, gene, and tissue engineering for heart rhythm regeneration. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021; 9:673477. doi: 10.3389/fbioe.2021.673477
42. Haron-Khun S, Weisbrod D, Bueno H, Yadin D, Behar J, Peretz A. et al. SK4 K(+) channels are therapeutic targets for the treatment of cardiac arrhythmias. *EMBO Mol Med.* 2017; 9:415-29. doi: 10.15252/emmm.201606937