

aortei în zona joncțiunii bulbotubulare, dar în nici un caz în alte porțiuni ale aortei ascendente.

În opinia noastră, prezența constantă a unor astfel de presoreceptori nu este întâmplătoare în această zonă. Multipli microganglioni nervoși se situează proximal de nivelul localizării baroreceptorilor capsulați, cei mai numeroși și mai mari ca dimensiuni – pe fața anterioară, adiacentă trunchiului pulmonar, alții mai mici – pe cea posterioară.

Așadar, am studiat diverse porțiuni ale aortei toracice, însă atare combinații constante ale dispozitivelor receptoare în una și aceeași zonă am atestat doar la nivelul corpului adipos transversal al aortei ascendente. Din cele observate, am ajuns la concluzia ce nu am întâlnit-o la alți autori. Anume în această arie se găsește zona reflexogenă aortală importantă, ce include atât structurile baroreceptoare, cât și cele hemoreceptoare.

Bibliografie

1. Anthoni J. Edis, John T. Shepherd., *Selective denervation of aortic arch baroreceptors and chemoreceptors in dogs*. J. Applied Physiol., 1972; 30; 2: 294-300.
2. Boyd J.D., MoGullagh G.P., *Experimental hypertension following carotico-aortic denervation in the rabbit*. University of Cambridge, 1937.
3. Diamond J., Howe A., *Chemoreceptor activity in the aortic bodies of the cat*. J. Physiol., 1956; 134: 319-326.
4. Donald E. Cassels, Robert Y. Moore., *The Sympathetic Innervation of Ductus Arteriosus in Relation to Patency*. Chest, 1973; 63: 727-731.
5. Iulius H. Comroe, Jr., *The location and function of the chemoreceptors of the aorta*. Philadelphia, 1939.
6. Kienecker e.W., Knoche Il., *Sympathetic Innervation of the pulmonary artery, Ascending Aorta, and Coronar Glomera of the rabbit*. A Fluorescence Microscopic Study. Cell Tiss. Res., 1978; 188: 329-333.
7. Malliani A., Pagani M., *Afferent sympathetic nerve fibers with aortic endings*. J. Physiol., 1976; 263: 157-169.
8. Sun hong-Shuo, David F. Biggs., *Afferent pathways of aortic baroreceptor fibers in guinea pigs*. Acta Pharmacol. Sinica, 1987; 8 (1): 35-40.
9. Tchong Kuo-tohang, Fu Stang-ki b., *The structure and innervation of the aortic ody of the yellow-breasted bunting*. Scientia inica, 1962; XI, 2.
10. Taha A.A.M., Abdel-Magied E.M., King A.S., *Ultrastructure of aortic and pulmonary baroreceptors in the domestic fowl*. J. Anat., 1983; 137; 1: 197-207.
11. Быков Н.М., *Иннервация аортальной рефлексогенной зоны у человека*. Тр . V Всесоюзного съезда АГЭ. Медгиз, 1951, с.126-127.
12. Николаева-Лунаева Л.А., *Иннервация легочного ствола и дуги аорты у человека*. Морфологические особенности сердечно-сосудистой и нервной системы в норме и патологии, 1969, вып. 1, с. 273-279.
13. Хайсман Е.Б., *Аортальные барорецепторы*

(экспериментально-морфологическое исследование). Москва, Издательство - Медицина, 1966.

Rezumat

Articolul reflectă opiniile controversate din literatura de specialitate referitor la sediul și aspectul morfologic ale zonelor reflexogene ale aortei și conține rezultatele investigațiilor proprii privind aceste aspecte. Confirmând și suplimentând datele bibliografice referitor la aria reflexogenă localizată la nivelul arcului aortei, este descriă existența unei zone similare cu sediu în adventicea aortei ascendente, fapt argumentat prin rezultatele obținute la nivel micro- și mezoscopic.

Summary

The article contains controversial opinions from a literature review about the location and morphology of the aortic reflexogene zones and our own research results concerning these aspects. Confirming and adding bibliographic data about the reflex area located in the aortic arch, the author describes a similar area in the ascending aorta adventitia, a fact proven by the micro-and mesoscopic results of proper studies.

Резюме

Статья содержит анализ противоречивых данных, имеющихся в литературе о локализации и морфологии сосудистых рефлексогенных зон аорты, и результаты собственных исследований, отражающих эти аспекты. Соглашаясь с данными других авторов о локализации рефлексогенной зоны в дуге аорты, в статье приведены сведения, основанные на результатах микроскопического и мезоскопического исследования о наличии аналогичной зоны в адвентиции восходящей аорты.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ПАРАМЕТРОВ ЭКГ

Кристина Бутовская, научный сотр.,
Геннадий Курочкин, др. хаб., профессор,
Лаборатория Генетики
ГУМФ «Николае Тестемицану»

Введение

Электрокардиограмма (ЭКГ) является ценным инструментом для оценки функции проводящей системы сердца. Измерения, полученные с помощью ЭКГ, обычно включают частоту сердечных сокращений (ЧСС), интервал PR или PQ, длительность комплекса QRS и интервал QT. Эти переменные указывают на функцию проводящей системы и представляют собой важную прогностическую информацию [1].

Многочисленные исследования показали прочную взаимосвязь между повышением частоты

ты сердечного ритма и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3]. Эта взаимосвязь была выявлена не только у пациентов с ССЗ, включая артериальную гипертонию (АГ) и дисфункцию левого желудочка, но и в общей популяции [2]. Так, например, значительно более высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС) был связан с частотой сердечных сокращений свыше 75 ударов в минуту в состоянии покоя у мужчин без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [4].

Интервал PR и комплекс QRS отражают процессы электрической активации миокарда. Интервал PR – это время, необходимое электрическому импульсу для выхода из синоатриального узла, прохождения через предсердия и атриовентрикулярный узел, к волокнам Пуркинью. Комплекс QRS отражает деполяризацию и раннюю реполяризацию миокарда желудочков. Задержка проведения в соответствующих сегментах проводящей системы, вызванная любой причиной, приводит к продлению этих параметров. Изолированное удлинение интервала PR, как правило, воспринимается как доброкачественное состояние, но недавние исследования показали связь этого явления с повышенным риском развития фибрилляции предсердий и смертностью [5]. Увеличение длительности комплекса QRS уже давно ассоциируется со снижением продолжительности жизни [6]. Интервал QT отражает реполяризацию миокарда. Экстремальные значения интервала QT – установленные факторы риска желудочковой аритмии и ВСС и включают в себя известные менделевские удлиненные – и укороченные – QT синдромы, вызванные редкими мутациями в генах ионных каналов.

Многими исследователями было доказано, что роль генетического вклада в проводящую систему сердца весьма существенна. Так, сообщалось, что частота сердечных сокращений определяется наследственностью на 29% – 77% [7-10], для интервала PR этот фактор составляет 30%-50% [7, 9] и 35%-40% для интервала QT [7, 11]. Исследования генетической детерминированности продолжительности комплекса QRS дали противоречивые результаты – от отсутствия роли наследственных составляющих до 36%-43% [11, 12].

Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS)

Современная технология полногеномного исследования ассоциаций (*genome-wide association study* – GWAS) позволяет выявить гены (известные или неизвестные) и их варианты, связанные

с различными заболеваниями или определенными физиологическими параметрами, в том числе с сердечной проводимостью. Используя базу полиморфизма единичных нуклеотидов (*single nucleotide polymorphism* – SNP) генома человека, можно просканировать всю ДНК, для того чтобы найти, какие нуклеотидные замены в изменчивых участках генома ведут к патологии. Подход GWAS только недавно стал возможным благодаря достижениям в генотипировании и геномном картировании. Были успешно определены гены, вовлеченные в ряд общих, многофакторных заболеваний, включая фибрилляцию предсердий, а также генетические детерминанты количественных признаков, таких как интервалы ЭКГ. В совокупности такие исследования подтвердили гипотезу, что часто встречающиеся генетические варианты влияют на наследуемость распространенных заболеваний.

Полногеномные исследования ассоциаций интервала PR и частоты сердечных сокращений

При возбуждении миокарда, задержка между возбуждением предсердий и желудочков определяется суммой проводимости предсердного сегмента проводящей системы и атриовентрикулярного узла. Эта задержка измеряется в миллисекундах и отражается на стандартной 12-канальной ЭКГ как **PR интервал** или интервал PQ. Длительность интервала PR имеет существенный наследственный компонент, с долей наследуемости от 30% до 50% [7, 8, 9].

Фибрилляция предсердий является самой распространенной устойчивой аритмией. Она связана с повышенным риском развития инсульта, сердечной недостаточности, деменции и смертью [13]. Данные исследований *Framingham Heart Study* (FHS) и *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) показывают, что удлиненный PR интервал является прогностическим фактором для развития фибрилляции предсердий [5, 14].

В ходе полногеномного исследования ассоциаций среди примерно 20000 лиц европейского происхождения, были выявлены 4 локуса, связанных с интервалом PR, а именно: SCN10A, TBX5, CAV1 и ARHGAP24 [1]. Наиболее стойкая ассоциация наблюдалась между единичными нуклеотидными полиморфизмами (SNPs) гена SCN10A и интервалом PR, а также с длительностью комплекса QRS. Миссенс мутация V1073A в SNP rs6795970 привела к удлинению интервала PR ($P=9.5 \times 10^{-59}$) и к удлинению комплекса QRS ($P=3.5 \times 10^{-9}$).

В другом исследовании для интервала PR

были обнаружены устойчивые GWA сигналы в хромосомном регионе 3p22.2, а именно в гене SCN10A (rs6800541, $P=2.1 \times 10^{-74}$) и в гене SCN5A (rs11708996, $P=6.0 \times 10^{-26}$). Эти исследования проводились среди 28517 лиц европейского происхождения и было выявлено два общих несинонимичных SNPs с высокой и средней степенью LD (linkage disequilibrium – неравновесное сцепление): rs6795970 (V1073A, $r^2=0.933$) и rs12632942 (L1092P, $r^2=0.220$) [15].

Полногеномное исследование ассоциаций электрокардиографических интервалов, проведенное среди 6543 индивидуумов индийского происхождения, выявило связь несинонимичного SNP rs6795970, находящегося в гене SCN10A, с интервалом PR ($P=2.8 \times 10^{-15}$). Повторное тестирование среди 6243 индийских азиатов и 5370 европейцев подтвердило, что rs6795970 (G>A) связан с удлинением сердечной проводимости [16].

Таким образом, авторы описанных выше исследований полагают, что **rs6795970** может являться маркером сердечной атриовентрикулярной проводимости.

Ген SCN10A кодирует α -субъединицу тетродотоксин-устойчивого (TTX) Na (V) 1.8 натриевого канала, выполняющего функцию контроля электрических сигналов, приводящих к сокращению сердечной мышцы [15].

Ген SCN5A кодирует α -субъединицу натриевого канала, формирующего быстрый натриевый ток. В результате мутаций нарушается инактивация натриевого канала и формируется персистирующий поздний натриевый ток, отсутствующий в норме. Постоянный приток ионов Na^+ в клетку приводит к неполной реполяризации мембраны и к ее гипервозбудимости [15].

Мутации в гене SCN5A являются причиной, по меньшей мере, 8 различных заболеваний, основными симптомами которых являются жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма. К ним относятся: синдром Бругада (BS), синдром удлиненного интервала QT, фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть [15].

На удлинение интервала PR и комплекса QRS влияют также мутации в генах TBX5 и TBX3. Так, вариант rs3825214[G], находящийся в последнем интроне гена TBX5, ассоциируется с удлинением интервала PR ($P=3.3 \times 10^{-12}$), удлинением комплекса QRS ($P=3.0 \times 10^{-13}$), а также с удлинением интервала QT ($P=9.5 \times 10^{-8}$) [1]. Другой сигнал, связанный с удлинением интервала PR, rs1896312 ($P=3.1 \times 10^{-17}$), был выявлен на локусе TBX5/TBX3, который находится в 230kb ниже генов TBX5 и TBX3 [15].

Данные гены кодируют T-box содержащие транскрипционные факторы, необходимые для формирования системы сердечной проводимости в развивающемся сердце [17]. Ген TBX5 необходим для структурирования и созревания проводящей системы атриовентрикулярного соединения и пучка Гиса у мышей [18]. Выведение из строя этого гена у мышей приводит к удлинению PR интервала [19]. Мутации в гене TBX5 приводят к развитию Holt-Otam синдрома, который сопровождается структурными нарушениями предсердий, межжелудочковой перегородки, заболеваниями проводящей системы и иногда фибрилляцией предсердий [19].

Ген TBX3 участвует в контроле формирования синусового узла и придания функций водителей ритма клеткам предсердий. Мутации в гене вызывают дефекты конечностей, зубов, половой и сердечной систем [20].

Две группы исследователей выявили связь между вариантом гена CAV1 rs3807989 ($P=3.7 \times 10^{-28}$) [15], ($P=7.4 \times 10^{-13}$) [1] и удлинением интервала PR. Данный вариант является интронным. Ген CAV1 создает блок с геном CAV2. Оба они кодируют кавеолы, необходимые для формирования кавеол – инвагинаций на поверхности плазматической мембраны. Они особенно многочисленны в эндотелиальных клетках, и играют главную роль в регуляции эндотелиального везикулярного транспорта и сигнальной трансдукции [21].

Также эти исследователи выявили ассоциацию гена ARHGAP24 с удлинением интервала PR. Сигнальную связь проявил SNP rs7692808, $P=6.0 \times 10^{-20}$ [15] и SNP rs7660702, $P=2.5 \times 10^{-17}$ [1].

Ген ARHGAP24 кодирует один из белков семейства Rho-GTPаз, входящих в семейство малых GTP-связывающих белков – бинарных молекулярных переключателей, которые включаются и выключаются в ответ на различные внеклеточные раздражения [22]. Ген ARHGAP24 является ключевым ангиогенным регулятором, вовлеченным в клеточную поляриность, клеточную морфологию и организацию цитоскелета [23], но его влияние на сердце неизвестно [15].

Частота сердечных сокращений (ЧСС) – это число электрических возбуждений миокарда, ведущее к последующему сокращению сердечной мышцы. Частота сердечных сокращений при нормальном (синусовом) ритме равна 60–90 ударов в минуту. Повышение ЧСС приводит к проявлению многих сердечнососудистых заболеваний, а также увеличивает риск внезапной сердечной смерти [7]. ЧСС имеет существенный наследственный компонент, с долей наследуемости в диапазоне

от 32% до 40% в исследованиях, проводимых на семьях, и от 54 до 77% в исследованиях, проводимых на близнецах [7–10].

Полногеномные исследования ассоциаций обнаружили, что миссенс мутация A1101V в SNP rs365990[G] привела к увеличению ЧСС ($P=9.4 \times 10^{-11}$), и к укорочению интервала PR ($P=1.8 \times 10^{-5}$). Данный несинонимичный вариант располагается в гене MYH6 [1].

В миокарде экспрессируются 2 изоформы тяжелых цепей саркомерного миозина. α -MyHC кодируется геном MYH6, а β -MyHC – геном MYH7. Эти гены располагаются на 14-й хромосоме и находятся в тандеме (head-to-tail) [24, 25].

Хотя в миокарде экспрессируется относительно небольшое количество α -MyHC [26,27], даже незначительные изменения в экспрессии могут привести к существенному увеличению сократительной способности [28]. Мутации в гене MYH6 приводят к развитию кардиомиопатий как гипертрофических, так и дилатационных [29], а также к дефектам межпредсердной перегородки [30].

Ниже представлена сводная таблица генетических вариантов, влияющих на изменение длительности интервала PR и частоты сердечных сокращений (таблица 1).

Полногеномные исследования ассоциаций длительности комплекса QRS

Комплекс QRS отражает вентрикулярную деполяризацию. Продолжительность комплекса составляет 0,06–0,1 сек. Изменение данных показателей в сторону укорочения или удлинения приводит к серьезным нарушениям электрофизиологии и биомеханики сердца. Нарушения в проводящей системе желудочков могут привести к жизнеугрожающим брадиаритмиям, таким как блокада серд-

ца, и тахикардиям – фибрилляция желудочков. С удлинением комплекса QRS на каждую 1 мс риск развития устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ) возрастает на 2.4% [31].

Удлиненный комплекс QRS – это фактор, предсказывающий смертность и внезапную сердечную смерть, как в когортах больных гипертензией и сердечнососудистыми заболеваниями, так и в общей популяции [32–34].

Исследования, проведенные на семьях и близнецах, продемонстрировали определенный генетический вклад, с долей наследуемости до 40%, в продолжительность комплекса QRS [8, 35].

В ходе проведения мета-анализа 2,5 млн. SNPs на 40407 лицах европейского происхождения, взятых из 14 полногеномных исследований ассоциаций, были выявлены 22 локуса, связанных с длительностью QRS со значениями P не менее 5×10^{-8} ($P < 5 \times 10^{-8}$) [36] (таблица 2). Данные локусы включены в гены ответственные за сердечную проводимость, которые кодируют ионные каналы и транскрипционные факторы, а также гены, которые ранее не связывали с сердечной электрофизиологией (ингибиторы киназ; гены, связанные с фактором роста и др.) [36].

К генам, кодирующим ионные каналы, относятся: SCN5A, SCN10A, PLN, PRKCA, CASQ2 и STRN. Как уже было описано выше, гены SCN5A и SCN10A кодируют потенциалзависимые натриевые каналы. PLN, PRKCA, CASQ2 и STRN гены кодируют Ca-связывающие белки.

Ген PLN (кодирует сердечный фосфоламбан) регулирует поглощение кальция саркоплазматическим ретикуломом, которое осуществляется с помощью изоформы SERCA-2 – фермента Сарко(эндо)плазматический ретикулум Ca(2+)-АТФаза. Эта изоформа прочно связана в мембране

Таблица 1

Ассоциация SNP локусов с интервалом PR и ЧСС

Параметры ЭКГ	SNP	Хр.	Ген	Локализация/Функция	Автор	Значение P
PR	rs 6795970	3	SCN10A	missense	[1] [16]	9.5×10^{-59} 2.8×10^{-15}
	rs6800541	3	SCN10A	intron	[15]	2.1×10^{-74}
	rs11708996	3	SCN5A	intron	[15]	6.0×10^{-26}
	rs1896312	12	TBX3	226 kb от 5'	[15]	3.1×10^{-17}
	rs3807989	7	CAV1	intron	[15]	3.7×10^{-28}
					[1]	7.4×10^{-13}
	rs3825214	12	TBX5	intron	[1]	3.3×10^{-12}
	rs7692808	4	ARHGAP24	intron	[15]	6.0×10^{-20}
	rs7660702	4	ARHGAP24	intron	[1]	2.5×10^{-17}
	rs365990	14	MYH6	missense	[1]	1.8×10^{-5}
ЧСС	rs365990	14	MYH6	missense	[1]	9.4×10^{-11}

Таблица 2

Ассоциация SNP локусов с комплексом QRS

Параметры ЭКГ	SNP	Хр.	Ген	Локализация/Функция	Автор	Значение P
QRS	rs 6795970	3	SCN10A	missense	[1]	3.5×10^{-9}
	rs3825214	12	TBX5	intron	[1]	3.0×10^{-13}
	rs6801957	3	SCN10A	intron	[36]	1.10×10^{-28}
	rs9851724	3	SCN10A	intergenic	[36]	1.91×10^{-20}
	rs10865879	3	SCN5A	intergenic	[36]	1.10×10^{-28}
	rs11710077	3	SCN5A	intron	[36]	5.74×10^{-22}
	rs11708996	3	SCN5A	intron	[36]	1.26×10^{-16}
	rs9470361	6	CDKN1A	intergenic	[36]	3.00×10^{-27}
	rs1321311	6	CDKN1A	intergenic	[1]	2.7×10^{-10}
	rs11153730	6	PLN	intergenic	[36]	1.26×10^{-18}
	rs13165478	5	HAND1	intergenic	[36]	7.36×10^{-14}
	rs1362212	7	TBX20	intergenic	[36]	1.12×10^{-13}
	rs883079	12	TBX5	3' UTR	[36]	1.33×10^{-10}
	rs10850409	12	TBX3	intergenic	[36]	3.06×10^{-10}
	rs17391905	1	CDKN2C	intergenic	[36]	3.26×10^{-10}
	rs17020136	2	STRN	intron	[36]	1.90×10^{-9}

саркоплазматического ретикулума с регуляторным белком фосфоламбаном, который в норме ингибирует активность Са-АТФ-азы. При повышении концентрации Са²⁺ фосфоламбан фосфорилируется Са²⁺-кальмодулин зависимой протеинкиназой, что приводит к активации Са-АТФ-азы и соответственно к увеличению сократительной активности миокарда [7, 15].

PRKCA – альфа-субъединица протеинкиназы С. Ее активность влияет на дефосфорилирование SERCA-2 и изменяет тем самым количество освобожденных и затем реаккумулированных катионов Са в саркоплазматический ретикулум [37].

Ген CASQ2 кодирует белок кальсеквестрин-2. Данный белок локализован в саркоплазматическом ретикулуме сердца и медленных скелетных мышц. Он является кальций связывающим белком и хранит кальций для мышечной функции [38]. Мутации в этом гене вызывают стресс-индуцированную полиморфную желудочковую тахикардию, также известную как катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия 2 (CPVT2), заболевание, характеризующееся двунаправленной желудочковой тахикардией, которая может привести к остановке сердца [39]. CASQ2 регулирует открытие рианодинового рецептора 2 типа, кодируемого геном RYR2. Клеточная деполаризация вызывает приток кальция, проходящий через кальциевые каналы L-типа, который в свою очередь провоцирует RYR2 – опосредованное освобождение Са²⁺ из саркоплазматического ретикулума [39].

Ген STRN кодирует белок стриатин, который является Са²⁺-кальмодулин связывающим белком. Он непосредственно связывается с кавеолин-строительным белком [40].

К генам, кодирующим транскрипционные факторы, относятся: TBX3, TBX5, TBX20, HAND1, NFIA и KLF12. Гены TBX3 и TBX5, как уже описывалось выше, кодируют транскрипционные факторы, необходимые для формирования системы сердечной проводимости в развивающемся сердце. Ген TBX20 участвует в разделении левого и правого желудочков. Мутации в данном гене могут приводить к множественным структурным дефектам [41, 42]. Ген HAND1 кодирует транскрипционный фактор, участвующий в морфогенезе сердца. Мутации, произошедшие в нем, ответственны за развитие дефектов сердечных перегородок [43]. Сверхэкспрессия Hand1 во взрослом сердце мышцы приводит к потере экспрессии коннексина 43 (кодируется геном GJA1), к продлению комплекса QRS и предрасположенности к желудочковой аритмии [44].

Следующие локусы, выявленные в ходе мета-анализа, связаны с генами, кодирующими ингибиторы циклин зависимых киназ. К данным генам относятся CDKN1A и CDKN2C [36]. Связь гена CDKN1A с удлинением комплекса QRS отметили и другие исследователи [1]. Белок, кодируемый геном CDKN1A, связывает и ингибирует активность циклин-CDK2 или CDK4 комплексов и таким образом действует как регулятор клеточного цикла в фазе G1. В свою очередь экспрессия данного гена

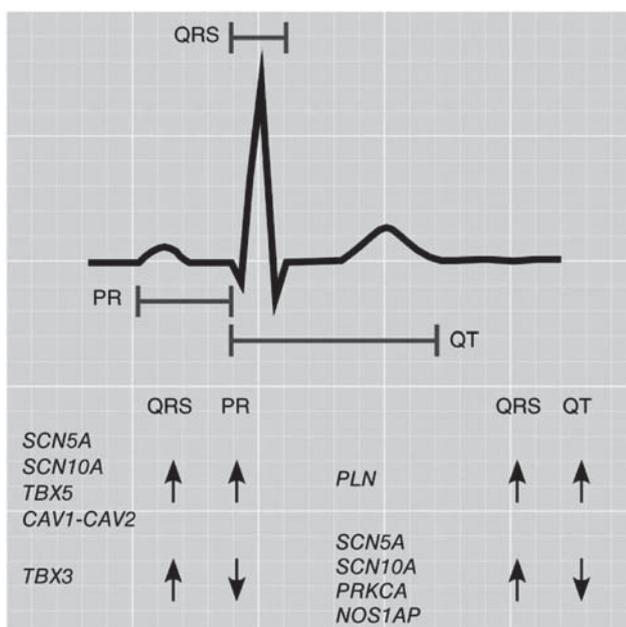
регулируется активностью ERBB2 (кодирует члена семьи EGF-рецептора тирозин киназ). ERBB2 жизненно необходим для развития сердца, а его лиганд нейрегулин-1 способствует образованию системы сердечной проводимости у мышей [45].

CDKN2C – член семьи ингибиторов циклин зависимых киназ, которые мешают активации киназы CDK. Таким образом, CDKN2C функционирует в качестве регулятора клеточного роста, управляя клеточным циклом G1 [36].

Длительность комплекса QRS положительно коррелирует как с интервалом PR ($r=0,09$), так и с интервалом QT ($r = 0,44$) [1].

Большинство локусов, которые влияют как на PR, так и на QRS интервалы (SCN5A, SCN10A, TBX5 и CAV1-2), делают это в согласованном порядке, то есть варианты, удлиняющие длительность интервала PR, также удлиняют продолжительность QRS комплекса. Исключением является регион, находящийся на 12 хромосоме. В данном регионе варианты в локусе TBX3 работают в согласованном порядке, тогда как в соседнем TBX3 – влияют противоположным образом [36].

В то же время, локусы SCN5A, SCN10A, PRKCA и NOS1AP влияют на интервалы QRS и QT разнонаправленно (то есть, варианты, которые продлевают интервал QRS, в то же время сокращают интервал QT). Исключение составляет локус PLN, где варианты работают в согласованном порядке [36].



Локусы, влияющие на электрофизиологические параметры сердца [36].

Полногеномные исследования ассоциаций интервала QT

Во время каждого сердцебиения происходит быстрое рассеивание электрического сигнала по всему сердцу, благодаря взаимодействию нескольких ионных токов. Данное действие генерирует скоординированные сокращения мышц, которые качают кровь. Сердечная реполяризация отражает процесс электрической активности, необходимый для того, чтобы подготовить сердце к следующему сокращению. Интервал QT является мерой продолжительности реполяризации миокарда. Продление интервала QT является фактором риска развития желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти. Экстремальные значения интервала QT приводят к развитию моногенных заболеваний (вызванных редкими мутациями в генах ионных каналов), таких как синдром удлиненного интервала QT (LQTS) и синдром укороченного интервала QT (SQTS) [46]. Эти мутации были выявлены у определенных семей и мало объясняли изменения длительности интервала QT или риск ВСС на популяционном уровне [47].

Первые GWAS, основанные на выборке лиц с экстремальными значениями длительности интервала QT, обнаружили, что общие варианты в гене NOS1AP влияют на общую вариабельность интервала QT [48]. Эта ассоциация подчеркивает важность вовлечения синтазы оксида азота в миокардиальную функцию, и была воспроизведена еще в нескольких исследованиях [49-51]. Ген NOS1AP кодирует адаптерный белок нейрональной синтазы оксида азота-1 – цитозольный белок, связывающий сигнальную молекулу nNOS. Он является регулятором циркулирования ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме [52].

Так как генетические варианты в NOS1AP объясняли 1% дисперсии длительности интервала QT, появилась необходимость в дополнительных полногеномных исследованиях ассоциаций.

В 2009 году появились публикации 2 групп исследователей, которые провели GWAS интервала QT в больших популяционных когортах. Были проанализированы данные геномов 15842 лиц из пяти когорт европейского происхождения [52] и проведены комбинированные GWA исследования 13 685 лиц из трех когорт европейского происхождения [53]. Данные исследования подтвердили ассоциацию гена NOS1AP с интервалом QT, а именно связь SNP rs10494366, а также обнаружили новые локусы в гене NOS1AP. Сильную ассоциацию проявлял SNP rs12143842 ($P=1.62 \times 10^{-35}$) [52] и ($P=8 \times 10^{-46}$) [53]. Также в локусе NOS1AP были обнаружены независимые вторичные сигналы:

Таблица 3

Ассоциация SNP локусов с интервалом QT

Параметры ЭКГ	SNP	Хр.	Ген	Локализация/Функция	Автор	Значение P
QT	rs10494366	1	NOS1AP	intron	[53]	5×10^{-30}
	rs12143842	1q	NOS1AP	upstream	[53] [52]	8×10^{-46} 1.62×10^{-35}
	rs12029454	1	NOS1AP	intron	[53]	6×10^{-28}
	rs16857031	1	NOS1AP	intron	[53]	3×10^{-23}
	rs4657178	1	NOS1AP	intron	[52]	1.02×10^{-22}
	rs3825214	12	TBX5	intron	[1]	9.5×10^{-8}
	rs2074238	11	KCNQ1	intron	[53]	3×10^{-16}
	rs12296050	11	KCNQ1	intron	[52]	8.52×10^{-9}
	rs2968863	7	KCNH2	-18,9 kb	[52]	3.79×10^{-9}
	rs4725982	7	KCNH2	downstream	[53]	6×10^{-9}
	rs11129795	3	SCN5A	3' UTR	[52]	3.67×10^{-8}
	rs12053903	3	SCN5A	intron	[53]	3×10^{-8}
	rs10919071	1	ATP1B1	intron	[52]	2.18×10^{-12}
	rs11970286	6	PLN	-189 kb	[52]	1.97×10^{-16}

rs4657178 ($P=1.02 \times 10^{-22}$) [52], rs12029454 ($P=6 \times 10^{-28}$) и rs16857031 ($P=3 \times 10^{-23}$) [53] (таблица 3).

Данные группы исследователей также выявили локусы внутри генов KCNQ1, KCNH2, SCN5A и KCNJ2 или рядом с ними. Эти гены ассоциируются с моногенным синдромом удлиненного интервала QT (LQTS). Гены KCNQ1, KCNH2 и KCNJ2 представляют собой гены калиевых каналов сердца. Для синхронизации сокращения миокарда, контроля и ограничения сердечной возбудимости необходима значительная продолжительность потенциала действия, которую поддерживают калиевые каналы. Они формируют исходящие реполяризующие ионные токи. Каналы данного типа полноценно работают только в результате взаимодействия α - и β -субъединиц, кодируемых разными генами [54].

Ген KCNQ1 кодирует α - субъединицу калиевого канала, обеспечивающего медленный компонент тока с задержанным выпрямлением (I_{ks}) фазы реполяризации [54]. Гены KCNH2 и KCNJ2 кодируют α - субъединицу калиевого канала, обеспечивая быстрый компонент этого тока (I_{kr}). Большинство мутаций, описанных в этих генах, представляют собой миссенс-мутации, реализующиеся по типу «loss of function» (снижение функции), либо оказывают доминант-негативный эффект [54]. К развитию клинического фенотипа LQT3 приводят мутации в гене SCN5A, реализующиеся по типу «gain of function» (усиление функции) [54]. В результате таких мутаций нарушается инактивация натриевого канала и формируется персистирующий поздний натриевый ток,

отсутствующий в норме. Постоянный приток ионов Na⁺ в клетку приводит к неполной реполяризации мембраны и ее гипервозбудимости [15].

Кроме того, были обнаружены ассоциации в ряде других локусов, в том числе локусов возле генов ATP1B1 и PLN, кодирующих белки, с хорошо изученными миокардиальными электрофизиологическими функциями [52, 53].

Ген ATP1B1 кодирует трансмембранный протеин, который играет решающую роль в поддержке движения Na⁺ и K⁺ через мембрану, регулируя тем самым электрическую возбудимость мышц [53].

Выводы

Обобщая вышеизложенные результаты, можно заключить, что для дальнейшего выяснения и лучшего понимания биологических путей сердечной проводимости необходимы функциональные генетические исследования. Кроме того, ресеквенирование генов-кандидатов может выявить как общие, так и редкие функциональные варианты, которые имеют большое влияние на сердечную проводимость. Вполне вероятно, что существует гораздо больше общих вариантов, которые коррелируют с переменными ЭКГ, и можно ожидать, что эти варианты будут вскоре открыты в крупных исследованиях и мета-анализах, что значительно расширит возможности оценки риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, выбор адекватной терапии и уточнение прогноза.

Библиография

1. Holm H., Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., et al., *Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration*. Net. Genet., 2010; 42: 117-122.

2. Palatini P., Julius S., *Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease*. Clin. Exp. Hypertens., 2004; 26: 637–644.
3. Bjornsson S. et al., *Samband hjartslattartidni, heilsufarsthatta, reykinga og danarmeina*. Laeknabladid, 1993; 79: 21–27.
4. Jouven X. et al., *Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death*. N. Engl. J. Med., 2005; 352:1951–1958.
5. Cheng S. et al., *Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block*. J. Am. Med. Assoc., 2009; 301: 2571–2577.
6. Desai A.D., et al., *Prognostic significance of quantitative QRS duration*. Am. J. Med., 2006; 119:600–606.
7. Newton-Cheh C., Guo C.Y., Wang T.J., et al., *Genome-wide association study of electrocardiographic and heart rate variability traits: the Framingham Heart Study*. BMC Med. Genet., 2007; 8 (Suppl. 1): S7.
8. Hanson B. et al., *Genetic factors in the electrocardiogram and heart rate of twins reared apart and together*. Am. J. Cardiol., 1989; 63: 606–609.
9. Havlik R.J., Garrison R.J., Fabsitz, R., Feinleib, M., *Variability of heart rate, P-R, QRS and Q-T durations in twins*. J. Electrocardiol., 1980; 13: 45–48.
10. Russell M.W., Law I., Sholinsky P., Fabsitz, R.R., *Heritability of ECG measurements in adult male twins*. J. Electrocardiol., 1998; 30: 64–68.
11. Li J. et al., *Familial aggregation and heritability of electrocardiographic intervals and heart rate in a rural Chinese population*. Ann. Noninvasive Electrocardiol., 2009;14:147–152.
12. Mutikainen S. et al., *Genetic influences on resting electrocardiographic variables in older women: a twin study*. Ann. Noninvasive Electrocardiol., 2009; 14: 57–64.
13. Benjamin E.J., et al., *Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop*. Circulation, 2009; 119: 606–618.
14. Schnabel R.B., et al., *Development of a risk score for atrial fibrillation (the Framingham Heart Study): a community-based cohort study*. Lancet, 2009; 373: 739–745.
15. Pfeufer A., C. van Noord, Marcianti K.D., et al., *Genome-wide association study of PR interval*. Net. Genet., 2010; 42: 153–159.
16. Chambers J.C., et al., *Genetic variation in SCN10A influences cardiac conduction*. Net. Genet., 2010; 42: 149–152.
17. Moskowitz I.P., et al., *A molecular pathway including Id2, Tbx5, and Nkx2-5 required for cardiac conduction system development*. Cell., 2007; 129:1365–1376.
18. Mori A.D., et al., *Tbx5-dependent rheostatic control of cardiac gene expression and morphogenesis*. Dev. Biol., 2006; 297: 566–586.
19. Hoogaars W.M., et al., *Tbx3 controls the sinoatrial node gene program and imposes pacemaker function on the atria*. Genes Dev., 2007; 21:1098–1112.
20. Gratton J.P., Bernatchez P., Sessa W.C., *Caveolae and caveolins in the cardiovascular system*. Circ. Res., 2004; 94:1408–1417.
21. Engelman J.A., et al., *Molecular genetics of the caveolin gene family: implications for human cancers, diabetes, Alzheimer disease, and muscular dystrophy*. Am. J. Hum. Genet., 1998; 63:1578–1587.
22. Moon S.Y., Zheng Y., *Rho GTPase-activating proteins in cell regulation*. Trends Cell Biol., 2003; 13:13–22.
23. Su Z.J., et al., *A vascular cell-restricted RhoGAP, p73RhoGAP, is a key regulator of angiogenesis*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004; 101:12212–12217.
24. Kurabayashi M., Tsuchimochi H., Komuro I., Takaku F., Yazaki Y., *Molecular cloning and characterization of human cardiac alpha- and beta-form myosin heavy chain complementary DNA clones. Regulation of expression during development and pressure overload in human atrium*. J. Clin. Invest., 1988; 82: 524–531.
25. Mahdavi V., Chambers A.P., Nadal-Ginard B., *Cardiac alpha- and beta-myosin heavy chain genes are organized in tandem*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984; 81: 2626–2630.
26. Franco D., Lamers W.H., Moorman A.F., *Patterns of expression in the developing myocardium: towards a morphologically integrated transcriptional model*. Cardiovasc. Res., 1998; 38: 25–53.
27. Lompré A.M., Nadal-Ginard B., Mahdavi V., *Expression of the cardiac ventricular alpha- and beta-myosin heavy chain genes is developmentally and hormonally regulated*. J. Biol. Chem., 1984; 259: 6437–6446.
28. Herron T.J., McDonald K.S., *Small amounts of alpha-myosin heavy chain isoform expression significantly increase power output of rat cardiac myocyte fragments*. Circ. Res., 2002; 90: 1150–1152.
29. Carniel E., et al., *Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy*. Circulation, 2005; 112: 54–59.
30. Ching Y.H., et al., *Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect*. Nat. Genet., 2005; 37:423–428.
31. Kashani A., Barold S., *Significance of QRS Complex Duration in Patients With Heart Failure*. J. Am. Coll. Cardiol., 2005; 46:2183–2192.
32. Desai A.D., et al., *Prognostic significance of quantitative QRS duration*. Am. J. Med., 2006; 119: 600–606.
33. Elhendy A., Hammill S.C., Mahoney D.W., Pellikka P.A., *Relation of QRS duration on the surface 12-lead electrocardiogram with mortality in patients with known or suspected coronary artery disease*. Am. J. Cardiol., 2005; 96: 1082–1088.
34. Oikarinen L., et al., *QRS duration and QT interval predict mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study*. Hypertension, 2004; 43: 1029–1034.

35. Busjahn A., et al., *QT interval is linked to 2 long-QT syndrome loci in normal subjects*. *Circulation*, 1999; 99: 3161–3164.

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

37. Braz J.C., et al., *PKC-alpha regulates cardiac contractility and propensity toward heart failure*. *Nat. Med.*, 2004; 10:248–254.

38. Wei L., Hanna A.D., Beard N.A., Dulhunty A.F., *Unique isoform-specific properties of calsequestrin in the heart and skeletal muscle*. *Cell Calcium*, 2009; 45: 474–484.

39. Priori S.G., et al., *Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*. *Circulation*, 2002; 106: 69–74.

40. Meurs K.M., et al., *Genome-wide association identifies a deletion in the 3' untranslated region of Striatin in a canine model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. *Hum. Genet.*, 2010; 128:315–324.

41. Singh R., et al., *Tbx20 interacts with smads to confine tbx2 expression to the atrioventricular canal*. *Circ. Res.*, 2009; 105: 442–452.

42. Posch M.G., et al., *A gain-of-function TBX20 mutation causes congenital atrial septal defects, patent foramen ovale and cardiac valve defects*. *J. Med. Genet.*, 2009; 47: 230–235.

43. Reamon-Buettner S.M., et al., *A functional genetic study identifies HAND1 mutations in septation defects of the human heart*. *Hum. Mol. Genet.*, 2009; 18:3567–3578.

44. Breckenridge R.A., et al., *Overexpression of the transcription factor Hand1 causes predisposition towards arrhythmia in mice*. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2009; 47: 133–141.

45. Besson A., Yong, V.W., *Involvement of p21(Waf1/Cip1) in protein kinase C alpha-induced cell cycle progression*. *Mol. Cell. Biol.*, 2000; 20:4580–4590.

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

47. Splawski I., et al., *Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2*. *Circulation*, 2000; 102:1178–1185.

48. Arking D.E., et al., *A common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP modulates cardiac repolarization*. *Nat. Genet.*, 2006; 38:644–651.

49. Aarnoudse A.J., et al., *Common NOS1AP variants are associated with a prolonged QTc interval in the Rotterdam Study*. *Circulation*, 2007; 116:10–11.

50. Post W., et al., *Associations between genetic variants in the NOS1AP (CAPON) gene and cardiac repolarization in the old order Amish*. *Hum. Hered.*, 2007; 64:214–219.

51. Tobin M.D., et al., *Gender and effects of a common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP on cardiac repolarization in 3761 individuals from two independent populations*. *Int. J. Epidemiol.*, 2008; 37:1132–1141.

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

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

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

Rezumat

Parametrii electrocardiografici (ECG) servesc drept indicatori ai funcționării sistemului de conducere cardiac. Dereglările acestui sistem duc la fibrilație atrială, bradiaritmii care pun viața în pericol, de exemplu blocajul cardiac, tahiaritmii – fibrilație ventriculară și moarte subită cardiacă. Înțelegerea contribuției genetice la conducerea cardiacă este importantă pentru clarificarea căilor biologice care duc la aceste devieri. Pentru a identifica variantele genetice ale caracterelor cantitative, cum sunt intervalele ECG, pot fi utilizate studiile de asociere largă a genomului (GWAS). Acest articol descrie genele și variantele lor, care afectează conducerea cardiacă, identificate prin intermediul GWAS.

Summary

Electrocardiographic measures (ECG parameters) are indicative of the function of the cardiac conduction system. The dysfunctions of this system lead to atrial fibrillation, life-threatening bradyarrhythmias, such as heart block, tachyarrhythmias, such as ventricular fibrillation and sudden cardiac death. Understanding the genetic contribution to cardiac conduction is important to clarify the biological pathways to lead to data breaches. To identify the genetic variants of quantitative traits, such as ECG intervals, can be used genome-wide association study (GWAS). This article describes genes and their variants identified by the GWAS, affecting cardiac conduction.

Резюме

Электрокардиографические меры (параметры ЭКГ) свидетельствуют о функции проводящей системы сердца. Нарушения в данной системе приводят к фибрилляциям предсердий, к жизнеугрожающим брадиаритмиям, таким как блокада сердца, тахиаритмиям – фибрилляция желудочков и к внезапной сердечной смерти. Понимание генетического вклада в сердечную проводимость важно для выяснения биологических путей, приводящих к данным нарушениям. Для идентификации генетических вариантов количественных признаков, таких как интервалы ЭКГ, могут быть использованы полногеномные исследования ассоциаций (GWAS). В данной статье описаны гены и их варианты, выявленные с помощью GWAS, влияющие на сердечную проводимость.