

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СИНДРОМА БРУГАДА ПОДТИПА 1

Зайцева А.К.^{1,2}, Карпушев А.В.¹, Михайлов Е.Н.¹, Жоров Б.С.^{1,4},
Костарева А.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Зайцева Анастасия Константиновна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: zaytseva.anastasia.zak@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 18.09.2017
и принята к печати 07.10.2017.*

Резюме

Синдром Бругада – тяжелое наследственное аритмогенное заболевание. Несмотря на большое число данных, накопившихся с момента его открытия в 1992 году, до сих пор отсутствует понимание связи генотип-фенотип в проявлении и развитии данной патологии при миссенс-мутациях в гене SCN5A, кодирующем альфа-субъединицу потенциал-зависимых натриевых каналов Na_v1.5. Целью данного обзора является систематизация полученных за последние 25 лет данных по электрофизиологии, биофизическим и молекулярным механизмам возникновения дефектов функции канала Na_v1.5 при синдроме Бругада 1 типа. Рассмотрены клиническая картина, гипотезы развития данной аритмии на клеточном уровне и вклад изменений электрофизиологических параметров каналов Na_v1.5 в патологическое состояние. Описано влияние на активность мутантных форм канала фармакологических агентов и различных компонентов сигнальных путей в кардиомиоцитах.

Ключевые слова: синдром Бругада, SCN5A, наследственные аритмии, электрофизиологические исследования.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (4): 23–35.

MOLECULAR MECHANISMS OF BRUGADA SYNDROME SUBTYPE 1

Zaytseva A.K.^{1,2}, Karpushev A.V.¹, Mikhaylov E.N.¹, Zhorov B.S.^{1,4}, Kostareva A.A.¹.

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

³ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anastasia K. Zaytseva
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: zaytseva.anastasia.zak@gmail.com

Received 18 September 2017; accepted 07 October 2017.

Abstract

Brugada syndrome is a rare hereditary arrhythmogenic disorder first described by Brugada brothers in 1992. Despite the large amount of clinical and experimental data, there is no complete understanding of genotype-phenotype relation in pathogenesis of the disease caused by missense mutations in SCN5A, which encodes the alpha-subunit of the major cardiac voltage-gated sodium channel $Na_v1.5$. The aim of this review is to summarize current knowledge on molecular, cellular and ionic mechanisms of the Brugada syndrome development. We focused on the clinical picture and physiological consequences of decreasing activity of $Na_v1.5$ and analyzed the impact of biophysical properties alterations on the pathological state. The mutation-specific influence of pharmacological agents and signalling proteins was described.

Key words: Brugada syndrome, SCN5A, inherited arrhythmia, patch-clamp

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (4): 23–35.

Список сокращений

ПД — потенциал действия,

ЭКГ — электрокардиографический,

I_{Na} — натриевый ток,

I_{to} — кратковременный выходящий калиевый ток,

LQT — синдром удлиненного интервала QT.

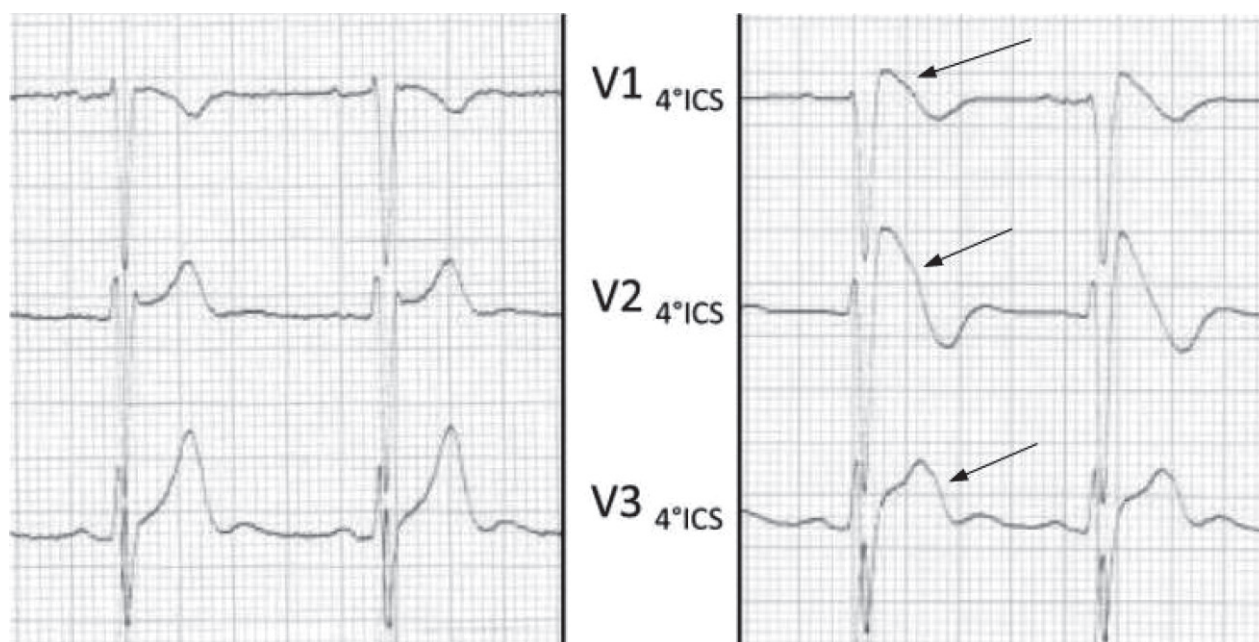
Введение

В ряду тяжелых наследственных аритмий особое место занимает синдром Бругада, ответственный за 4-12% внезапных смертей и как минимум 20% летальных исходов у пациентов со структурно нормальным сердцем [1]. Синдром Бругада был впервые описан братьями Бругада в 1992 году [2] и характеризуется высоким риском желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти [3,4].

Типичной электрокардиографической (ЭКГ) картиной синдрома Бругада является подъем сегмента ST в правых грудных отведениях (Рис.1). ЭКГ-паттерн при синдроме Бругада высоко дина-

мичен и часто не выявляется постоянно, вследствие чего определение истинной частоты встречаемости данного заболевания затруднено. Данный тип ЭКГ может проявляться спонтанно или под действием ряда факторов, таких как тест с блокаторами натриевого тока (I_{Na}), лихорадочное состояние и препараты, оказывающее ваготоническое действие [5–8]. ЭКГ-феномен, характерный для синдрома Бругада, обнаруживается у 0,5-0,7% населения, преимущественно у мужчин [9]. Частота клинических событий реже и зависит от этнической принадлежности. В частности, вероятность внезапной смерти выше у лиц азиатского происхождения [10]. Риск внезапной смерти выше у лиц со спонтанным подъемом сегмента ST по сравнению с пациентами, у которых характерный для синдрома Бругада тип ЭКГ выявляется после введения блокатора I_{Na} флекаинида. Известно, что повышение температуры тела может провоцировать проявления данного нарушения ритма [11].

Рисунок 1. ЭКГ-паттерн при синдроме Бругада



Типичная картина, регистрируемая в грудных отведениях V1-V3 на ЭКГ без проявлений синдрома Бругада (слева) и появление феномена Бругада после введения аймалина (справа). Стрелкой отмечен подъем сегмента ST. [92].

На сегодняшний день встречаемость заболевания варьирует от 1 до 5 случаев на 10 000 в США и Европе [12,13] и достигает более высоких значений – 12 случаев на 10000 в Азии [14]. Клинические проявления различаются и могут включать тахикардию, синкопы и внезапную смерть от остановки сердца во время сна до полного отсутствия симптомов у пациента. Клинические события, как правило, случаются в состоянии покоя, вследствие нарушений баланса активности симпатической и парасимпатической нервных систем, однако могут провоцироваться гормональными, генетическими и метаболическими факторами [15,16].

Заболевание проявляется преимущественно у взрослых пациентов, и средний возраст, при котором наблюдается внезапная смерть, составляет 40 лет, однако в клинической практике есть случаи проявления заболевания как в младенчестве (2 дня), так и в пожилом возрасте (84 года) [1]. На текущий момент единственный действенный метод профилактики внезапной смерти — установка кардиовертер-дефибриллятора.

Синдром Бругада подразделяется на 9 типов (Табл.1) в зависимости от того, мутация в каком гене приводит к развитию соответствующего комплекса симптомов. Синдром Бругада 1 типа ассоциирован с мутациями в гене SCN5A, кодирующем альфа-субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала $Na_v1.5$.

Физиологические основы синдрома Бругада

Предложено три основных механизма, объясняющих подъем сегмента ST при синдроме Бругада: (I) замедление проведения в выходном тракте правого желудочка (гипотеза деполяризации), (II) ранняя реполяризация субэпикардального миокарда правого желудочка (гипотеза реполяризации) и (III) рассогласование выходящего транзитного тока.

Первый механизма (гипотеза деполяризации) рассматривает развитие аритмии как следствие замедления нарастания фазы 0 потенциала действия (ПД) и последующего уменьшения скорости его проведения. В работе Martini с соавт. было выявлено, что пациенты, у которых была зарегистрирована блокада правой ножки пучка Гиса и подъем сегмента ST, также имеют фиброз миокарда правого желудочка, межжелудочковой перегородки и, соответственно, проводящей системы сердца [17]. Результаты, полученные на линии мышей гомозиготных по Scn5a (Scn5a^{+/-}) и гетерозигот Scn5a1798insD/+ и Scn5a-G1408R/+ показали уменьшение скорости проведения, ассоциированное с фиброзом [18–20]. Мыши Scn5a^{+/-} демонстрировали фенотип, характерный для прогрессирующей болезни проводящей системы сердца и болезни Ленегра [21].

Традиционно натриевые каналы рассматривались в отдельности от щелевых контактов, которые располагаются преимущественно на концах кардиомиоцитов и опосредуют проведение электри-

Таблица 1. Типы синдрома Бругада и ассоциированные с ними гены

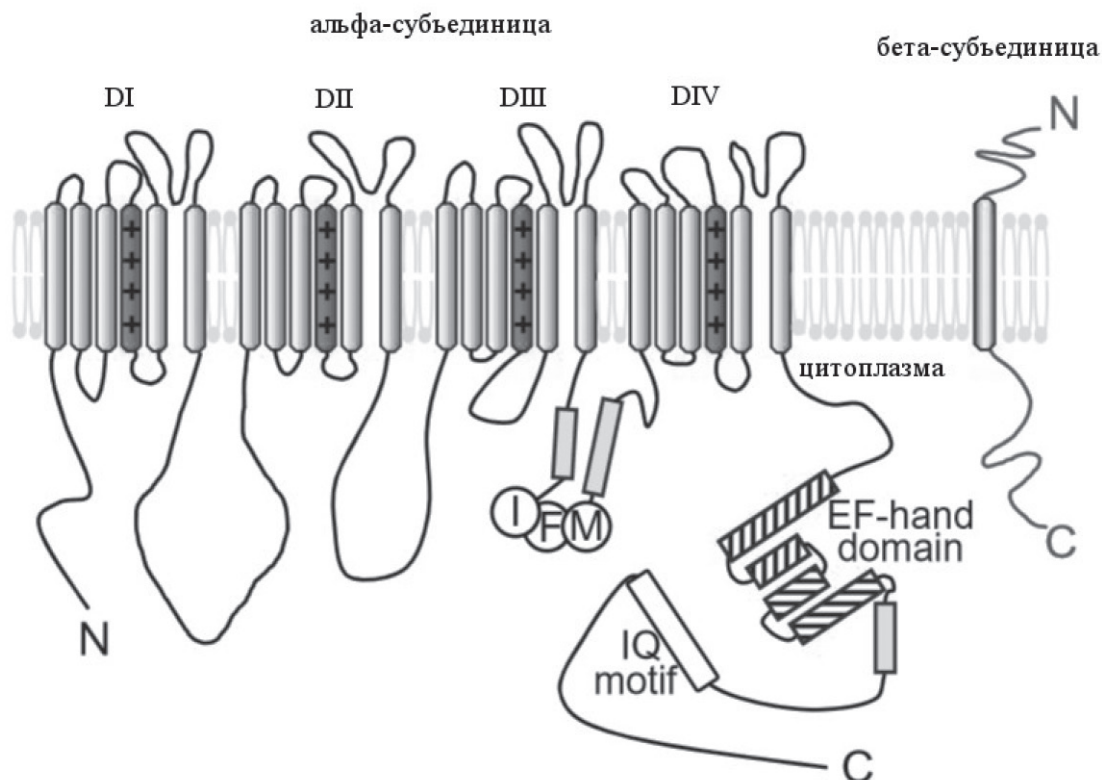
BrS1	SCN5A
BrS2	GPD1L
BrS3	CACNA1C
BrS4	CACNB2
BrS5	SCN1B
BrS6	KCNE3
BrS7	SCN3B
BrS8	HCN4
BrS9	KCND3

ческого сигнала между клетками. Однако позднее была показана колокализация $Na_v 1.5$ с щелевыми контактами во вставочных дисках [22]. В действительности макромолекулярный комплекс коннексона находится в тесном взаимодействии с натриевыми каналами и десмосомами [23–29]. Морфологические исследования подтверждают идею о том, что компоненты макромолекулярного комплекса коннексонов взаимодействуют между собой, а у пациентов с синдромом Бругада отмечается уменьшение количества щелевых контактов и увеличение количества фиброзных структур с отложением коллагена в выходящем тракте правого желудочка [30,31]. Исследования на животных моделях синдрома Бругада показали, что нарушение проведения и структурные аномалии сильнее выражены в правом желудочке, чем в левом. Это согласуется с клиническими данными электроанатомического картирования о задержке деполяризации в выходящем тракте правого желудочка [32–39]. Недавнее исследование когорты пациентов с синдромом Бругада методом панорамного картирования желудочка показало удлинение электросистолы и уменьшение скорости проведения (при увеличении дисперсии этого параметра) [40]. Более того, катетерная абляция выходящего тракта правого желудочка привела к компенсации ЭКГ-паттерна, характерного для синдрома Бругада и предотвращению спонтанных и провоцируемых эпизодов фибрилляции желудочков и/или желудочковой тахикардии, тем самым свидетельствуя в пользу гипотезы деполяризации [38,41]. Однако нарушение деполяризации может не являться причиной развития синдрома Бругада в тех случаях, когда активность натриевых каналов не уменьшается. Например, мутации,

приводящие к уменьшению кальциевого тока или повышающие калиевый ток, не оказывают влияния на нарастание ПД, но сокращают фазу плато реполяризации ПД.

Согласно второму механизму (гипотеза реполяризации), уменьшение I_{Na} приводит к развитию аритмии вследствие гетерогенности выходящего транзитного тока в субэпикарде и субэндокарде. Главным свидетельством в пользу гипотезы реполяризации являются данные, полученные на животных моделях [42–46]. Исследования, в которых использовались собаки в качестве экспериментальной модели, позволили установить механизм, благодаря которому уменьшение входящих токов вносит вклад в гетерогенность реполяризации [47–50]. Уменьшение функциональной активности каналов может проявляться в противоположных эффектах на быструю и медленную инактивацию и, соответственно, оказывать разное влияние на реполяризацию [51]. Уменьшение I_{Na} приводит к наиболее сильному сокращению ПД в субэпикарде, где ярко выражен выходящий транзитный ток (в частности в выходящем тракте правого желудочка субэпикарда), в то время как уменьшение входящего натриевого тока в субэндокарде с низким уровнем I_{to} не приводит к существенному изменению формы ПД. Таким образом, ПД клеток субэпикардального слоя, но не субэндокардального слоя теряет нормальную морфологию и приводит к развитию аритмогенного синдрома. Ионные токи, опосредующие распространение ПД по миокарду, способны выравнять морфологию ПД, таким образом уменьшая различия между клетками разных слоев во время реполяризации [52]. Кроме того, использование неинвазивного электрокардиографическо-

Рисунок 2. Топология потенциал-зависимого натриевого канала в мембране [93]



го картирования показало замедление проведения, задержку реполяризации эпикарда и увеличение пространственных градиентов реполяризации в выходном тракте правого желудочка [40]. Сделан вывод, что подъем сегмента ST вызван аномальной реполяризацией, в то время как фенотип аритмии при синдроме Бругада связан с нарушением деполяризации [40]. Для случаев синдрома Бругада, в основе которых лежит уменьшение кальциевого тока или увеличение калиевого тока, основной вклад в возникновение желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков вносит нарушение реполяризации [53].

Третий механизм предполагает рассогласование I_{to} в правом желудочке [54]. Оно может возникать в участках, где наблюдаются структурные изменения и ткань миокарда замещена коллагеном или жировой тканью [39]. В доклинических исследованиях блокирование натриевых каналов аймалином приводило к блокаде проведения и утрате возбудимости, которая была ассоциирована с подъемом сегмента ST на ЭКГ [55]. Компьютерное моделирование продемонстрировало, что изменение баланса между входящими и выходящими токами может влиять на возбудимость сердца и вызывать подъем сегмента ST [55]. Таким образом, уменьшение I_{to}

или увеличение I_{Ca} может компенсировать падение I_{Na} , снижая степень подъема сегмента. Эти исследования согласуются с результатами, полученными *in vivo* [54]. Данные на сердце человека продемонстрировали нарушение локального возбуждения, но не задержку активации или раннюю реполяризацию, коррелирующую с увеличением сегмента ST [54]. У пациентов с синдромом Бругада обнаруживаются структурные изменения в правом желудочке и выходном тракте правого желудочка, которые увеличивают дисбаланс токов и вызывают нарушение возбудимости сердца [34,56,57]. В недавнем клиническом исследовании когорты пациентов с синдромом Бругада проходила обследование с помощью метода активационного картирования, которое показало, что задержка проведения и подъем сегмента ST вероятнее всего обусловлены структурными изменениями в субэпикарде правого желудочка и выходящего тракта правого желудочка [39]. Предполагается, что прерывистые нарушения I_{to} могут приводить к задержке проведения. Нарушения деполяризации действуют не изолированно, но согласованно с прерыванием проведения, приводя к развитию аритмии [35]. Эта гипотеза согласуется с наблюдением, что у пациентов с синдромом Бругада желудочковые аритмии развиваются

в возрасте после тридцати лет, когда начинает развиваться фиброз миокарда [20,31,34].

Патофизиология канала $Na_v1.5$ при синдроме Бругада

По разным оценкам, от 20 до 35% пациентов с синдромом Бругада являются носителями мутаций в гене SCN5A, кодирующем поро-образующую альфа-субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала сердца [58,59].

Семейство потенциал-чувствительных натриевых каналов включает в себя 9 изоформ $Nav1.1$ - $Nav1.9$, экспрессирующихся в различных органах и тканях организма [60]. Натриевые каналы сердца (изоформа $Na_v1.5$) кодируются геном SCN5A в хромосоме 3p21 и представляют собой трансмембранные белки, локализованные в сарколемме предсердных и желудочковых кардиомиоцитов, волокон Пуркинье [61]. Кроме того, экспрессия $Na_v1.5$ была обнаружена в клетках сино-атриального и атрио-вентрикулярного узла, где данный канал вносит вклад в генерацию сердечного ритма.

Физиологическая роль $Na_v1.5$ заключается в сильном и быстром проведении входящего I_{Na} во время начальной фазы сердечного ПД (фаза 0). I_{Na} лежит в основе инициации и распространения ПД и, таким образом, определяет возбудимость миокарда и скорость проведения электрических стимулов [62].

Существуют различные сплайс-варианты гена SCN5A. В общем случае мРНК $Na_v1.5$ формируется из 28 экзонов, причем экзоны 2-28 содержат кодирующую последовательность белка, а экзон 1 и начало экзона 2 включают 5'-некодирующую область. Для $Na_v1.5$ человека известно пять белковых продуктов SCN5A/Q1077, hH1, hH1a, hH1b, andH1c/ Q1077del, отличающихся в пяти из 2016 аминокислот [21,63-65]. Для мутации V1340I показано более сильное изменение биофизических свойств для сплайс-варианта delQ, чем для более распространенного варианта SCN5A/Q1077 [66].

Альфа-субъединица потенциал-зависимого натриевого канала образована одной полипептидной цепью, имеющей четыре повтора DI – DIV, каждый из которых включает шесть трансмембранных спиральных сегментов. Сегменты S1-S4 образуют четыре потенциал-чувствительных модуля. Поро-образующий модуль образован сегментами S5 и S6, соединёнными внеклеточными петлями (P-петли). Аминокислоты D, E, K, A в составе P-петель обеспечивают селективность к ионам натрия. Сегменты S4 содержат положительно заряженные аминокислоты (аргинин и лизин), которые обеспечивают перемещение этих сегментов при изменении мембранного потенциала [62]. При потенциале покоя

каналы находятся в закрытом состоянии. Деполяризация приводит к переходу канала в открытое состояние, что, в свою очередь, запускает механизм быстрой инактивации канала. При длительной и многократно повторяющейся деполяризации каналы переходят в состояние медленной инактивации. Инактивированные каналы со временем переходят в закрытое состояние.

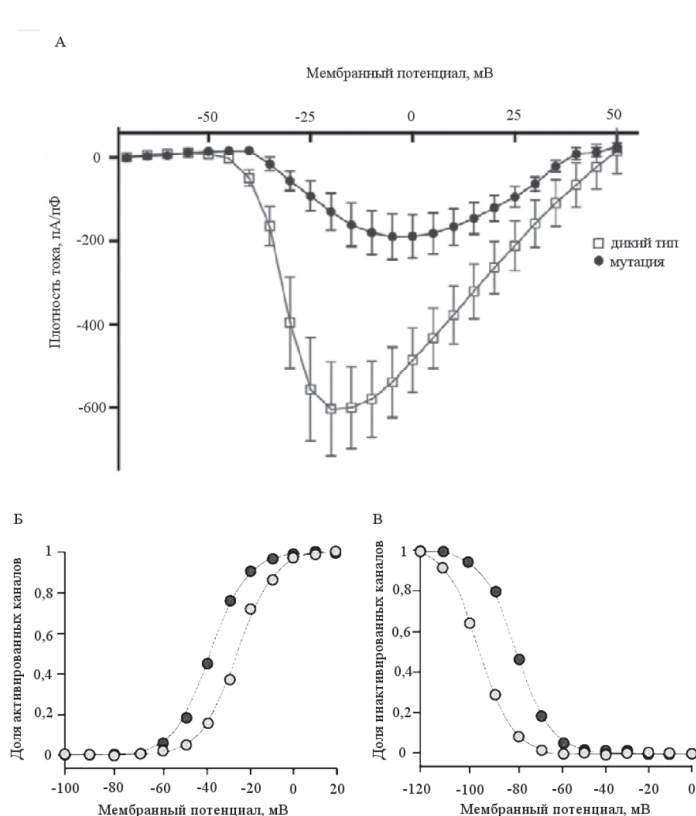
О ключевой роли каналов $Na_v1.5$ в формировании нормальной электрической активности сердца свидетельствует наличие, помимо синдрома Бругада, целого спектра различных заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене SCN5A. К таким патологическим состояниям относятся синдром удлиненного интервала QT тип 3 (LQT3), прогрессирующая проводящая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, дилатационная кардиомиопатия, синдром внезапной смерти детей (SIDS), синдром слабости синусового узла, семейная идиопатическая фибрилляция желудочков и другие [67]. Мутации могут передаваться по наследству или возникать de novo (преимущественно гетерозиготы). Эффект аминокислотной замены может выражаться в изменении биофизических свойств канала, затруднении доставки данного белка на плазматическую мембрану или в нарушении взаимодействия с другими белками.

$Na_v1.5$ является эффектором множества внутриклеточных сигнальных каскадов в кардиомиоцитах, взаимодействует с большим количеством цитоплазматических и трансмембранных белков [68] и входит в состав функционально различных макромолекулярных комплексов, локализованных в латеральной мембране и вставочных дисках кардиомиоцитов [69]. Альфа-субъединица $Na_v1.5$ работает в комплексе с бета-субъединицами, которые имеют один трансмембранный домен и регулируют работу канала [70]. У пациентов с врождёнными аритмогенными синдромами были выявлены аминокислотные замены в ряде белков, взаимодействующих с натриевыми каналами сердца. Это подчеркивает значимость точной регуляции I_{Na} в физиологических условиях. Так, было показано, что повышенная экспрессия GPDL-1 приводит к уменьшению натриевого тока [71]. Важность взаимодействия $Na_v1.5$ со структурными белками кардиомиоцитов подчеркивается экспериментальными данными: подавление экспрессии анкирина у новорожденных крыс приводит к уменьшению тока через натриевые каналы сердца [72].

Электрофизиологические механизмы синдрома Бругада 1 типа

Уменьшение функциональной активности каналов может сопровождаться изменением ряда

Рисунок 3. Основные биофизические механизмы развития синдрома Бругада



А. Типичная вольт-амперная характеристика для мутаций, ассоциированных с синдромом Бругада. Б. Характерный сдвиг кривой стационарной активации в сторону деполяризации. Серым цветом обозначена кривая, характерная для мутаций при синдроме Бругада, чёрным – типичная для каналов дикого типа. В правой части рисунка приведён протокол для электрофизиологических исследований, представляющий собой подачу деполяризующих импульсов. В. Типичный сдвиг кривой стационарной инактивации в сторону гиперполяризации. Для получения данной кривой используется протокол, состоящий из двух импульсов: преимпульса (P1), варьирующего по величине, и стандартного тестирующего импульса (P2). График кривой стационарной инактивации представляет собой долю инактивированных каналов (ответ на тестирующий импульс, нормированный на максимальное значение силы тока) в зависимости от величины преимпульса [88].

электрофизиологических характеристик канала: падением плотности тока, замедлением кинетики активации и ускорением кинетики инактивации или быть вызвано нарушением доставки канала на мембрану. Регистрацию этих характеристик проводят методом локальной фиксации потенциала (patch-clamp).

Плотность тока определяется как отношение силы тока к ёмкости клетки. Вольт-амперная характеристика натриевого канала (Рис. 3А) отражает зависимость плотности тока от значений потенциала, поддерживаемого на мембране. При мутациях, ассоциированных с синдромом Бругада, часто наблюдается падение пиковой плотности тока относительно каналов дикого типа. На значение плотности тока влияет число ионных каналов на единицу площади мембраны, проводимость ка-

налов для натрия, а также вероятность открытого состояния канала.

Уменьшение функциональной активности $Na_v1.5$ также может быть обусловлено сдвигом кривой стационарной инактивации в сторону гиперполяризации, приводящим к уменьшению доступных для активации каналов при потенциале покоя, и положительным сдвигом кривой стационарной активации, приводящим к повышению порогового уровня, необходимого для генерации ПД. Таким образом, в зависимости от величины сдвига уменьшается I_{Na} и потенциал, соответствующий началу фазы 1 ПД. Большинство мутаций с нормальным значением плотности I_{Na} демонстрируют сдвиг по крайней мере одной из данных кривых. Кинетика активации и инактивации подвержена регуляции различными факторами, такими как температура,

гормональный контроль, пост-трансляционные модификации канала.

Кривая стационарной активации представляет собой график зависимости нормированной проводимости (доля активированных каналов) от поддерживаемого на мембране потенциала. При мутациях, вызывающих уменьшение активности натриевых каналов, может наблюдаться сдвиг кривой стационарной активации в сторону деполяризации, т. е. значение $V_{1/2}$ для данной кривой у каналов с мутацией будет больше соответствующего значения для каналов дикого типа (Рис. 3Б).

Кривая стационарной инактивации представляет собой график зависимости нормированных значений тока (доля инактивированных каналов), наблюдаемых в ответ на тестирующий импульс, от мембранного потенциала преимпульса. При мутациях, вызывающих уменьшение активности натриевых каналов, может наблюдаться сдвиг кривой стационарной инактивации в сторону гиперполяризации, т. е. значение $V_{1/2}$ для данной кривой у каналов с мутацией будет меньше соответствующего значения для каналов дикого типа (Рис. 3 В).

Некоторые исследователи выделяют ускорение инактивации в качестве отдельного механизма, обуславливающего падение I_{Na} при синдроме Бругада [73]. Быстрый переход каналов в инактивированное состояние приводит к уменьшению входа натрия во время начала фазы плато сердечного ПД. Быстрое затухание тока характерно для многих мутаций, ассоциированных с синдромом Бругада, однако данное изменение биофизических характеристик было показано и для ряда аминокислотных замен, ассоциированных с синдромом LQT [73].

При мутациях, сопровождающихся аномальным фолдингом белка канала и нарушением взаимодействия с белками везикулярного транспорта, натриевый канал локализуется в перинуклеарной области и не достигает плазматической мембраны (Рис. 4). В частности, задержка мутантных каналов в эндоплазматическом ретикулуме была продемонстрирована с помощью флуоресцентной микроскопии для мутаций R1432G [74], I1660V [75], G1743R [76] и T353I [77].

На сегодняшний день известно более 400 мутаций в гене SCN5A, ассоциированных с патологическими состояниями [67]. Около 50% данных мутаций обнаружены у пациентов, страдающих синдромом Бругада, и 30% мутаций — у пациентов с синдромом LQT [67].

Мутации, ассоциированные с синдромом Бругада, были обнаружены в разных участках канала. Наиболее высокая частота встречаемости (12% пациентов с синдромом Бругада) наблюдается при

мутациях в сегментах S5 и S6 порообразующего модуля [73]. Сегменты S1-S4 и внутриклеточные участки значительно реже затрагиваются при синдроме Бругада (5,8% и 4% соответственно) [73].

На данный момент биофизический фенотип показан менее чем для 25% мутаций в гене SCN5A, ассоциированных с синдромом Бругада. Уменьшение функциональной активности натриевых каналов может быть связано со следующими основными механизмами:

- нарушение доставки канала на мембрану,
- уменьшение плотности тока,
- активация канала при более положительных потенциалах,
- инактивация канала при более отрицательных потенциалах.

Проблема смешанных синдромов

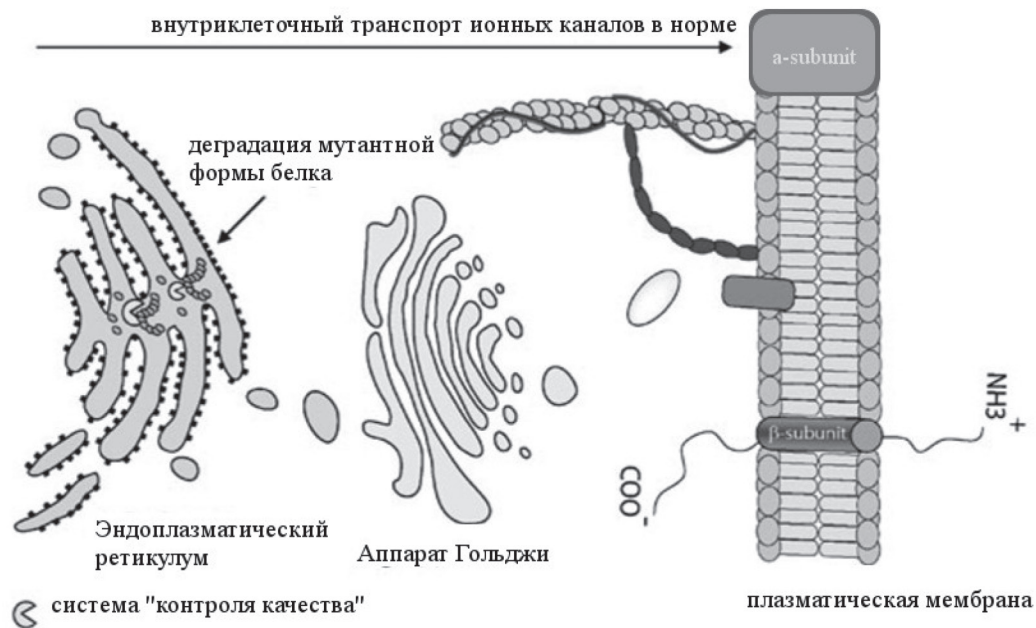
Известны клинические случаи, при которых мутация в гене SCN5A приводит к развитию у пациента смешанного фенотипа, сочетающего признаки синдрома Бругада и синдрома LQT. Электрофизиологические исследования в таких случаях позволяют установить, что одни биофизические характеристики канала демонстрируют усиление, а другие — уменьшение активности каналов. Так, для мутации L1786Q было показано увеличение неинактивируемой компоненты I_{Na} , типичное для синдрома LQT, и значительный сдвиг кривой стационарной активации в сторону деполяризации, сдвиг кривой стационарной инактивации в сторону гиперполяризации и уменьшение пиковой амплитуды тока, характерные для мутаций, ассоциированных с синдромом Бругада [78].

Электрофизиологические исследования как источник информации для планирования терапевтических стратегий

Потенциал-зависимые натриевые каналы сердца — ключевая терапевтическая мишень при ряде аритмий, характеризующихся как усилением, так и уменьшением функциональной активности каналов. Данные электрофизиологии свидетельствуют в пользу потенциал-зависимого и доза-зависимого блокирования $Na_v1.5$ антиаритмиками [79,80]. Потенциал-зависимые изменения конформации канала изменяют доступность участка связывания для действующего вещества, скорость его диссоциации и аффинность данного взаимодействия [81].

Были предложены различные модели для объяснения того, как взаимодействие ионного канала с лекарственным соединением уменьшает I_{Na} . Модель прямой блокады тока основана на данных многочисленных мутаций, свидетельствующих

Рисунок 4. Нарушение доставки потенциал-зависимого натриевого канала сердца на мембрану как механизм развития синдрома Бругада [94]



о связывании действующего вещества с сегментами S6, выстилающими пору $\text{Na}_v1.5$ [82]. Другой предлагаемый механизм – аллостерическое блокирование каналов – основан, в частности, на данных по мутациям во внутриклеточной петле между доменами DIII и DIV. Показано, что аминокислотные замены в данном участке канала элиминируют инактивацию канала и уменьшают блокирование Nav1.4 местными анестетиками [83]. Увеличение числа электрофизиологически охарактеризованных мутаций в гене SCN5A привело к пониманию того, что некоторые мутантные формы канала демонстрируют измененную восприимчивость к действию противоритмических агентов. Падение I_{Na} при миссенс-мутациях, ассоциированных с уменьшением количества каналов на мембране, может быть скомпенсировано фармакологическими агентами, блокирующими $\text{Na}_v1.5$ [76,84].

В ряде случаев препараты, мишенью которых не является сердечно-сосудистая система, могут оказывать проаритмическое действие. Так, при мутации L1825P, характеризующейся уменьшением I_{Na} и увеличением неинактивирующейся компоненты I_{Na} , прокинетики цисаприд приводит к удлинению интервала QT и развитию тахикардии по типу “пируэт”. Предположительно, эффект препарата связан с компенсацией аномального фолдинга каналов [84,85]. Блокирование мутантного канала стабилизирует белок, и он не распознается внутриклеточными системами «контроля качества» как неправильно свернутый; таким образом осуществ-

ляется нормальная доставка канала к цитоплазматической мембране клетки [87]. Таким образом, восстановление транспорта каналов с помощью лекарственных средств может привести к доставке дефектного мутантного канала на мембрану и за действовать другой механизм развития аритмии.

Мутации могут влиять на взаимодействие канала с лекарственными агентами. Например, при мутациях D1790G и Y1795H, локализованных в сегменте S6 повтора IV, была обнаружена более высокая чувствительность к флекаиниду, чем у каналов дикого типа, что дает основания предположить, что мутации в данном участке изменяют сродство антиаритмиков к данному сайту связывания [88]. В качестве другого примера можно привести мутацию N406S, локализованную в DIS6 [89]. У пациента не обнаружено ожидаемого ответа на ЭКГ-тест с использованием блокатора натриевых каналов пилсикаинида (антиаритмик класса Ic), и авторы работы [89] предположили, что это отражает отсутствие доза-зависимого блокирования при действии антиаритмика при данной мутации. Интересно, что каналы N406S демонстрировали усиленное частотно-зависимое блокирование под действием хинидина, которое может отражать разницу физико-химических свойств данных противоритмических агентов [81]. Для мутации N406S также было показано, что действие лидокаина приводит к аномальному ускорению восстановления мутантных каналов из инактивированного состояния [90].

Хотя дефекты доставки канала на мембрану могут быть скомпенсированы в системах *in vitro*, трансляция в клиническую практику затрудняется не только потому, что доставленные на мембрану каналы находятся под действием ингибитора, но и потому, что множество мутаций SCN5A приводит к проявлению смешанного фенотипа, сочетающего симптомы синдрома Бругада и синдрома удлиненного интервала QT; в таком случае компенсация фенотипа, характерного для синдрома Бругада, увеличит риск проявления фенотипа LQT, как предполагалось в ряде случаев [85,91].

Заключение

Нарушение баланса входящих и выходящих токов в кардиомиоцитах за счет уменьшения I_{Na} может лежать в основе тяжелых нарушений сердечного ритма и являться причиной внезапной сердечной смерти. За последние 25 лет достигнут существенный прогресс в понимании клеточных и молекулярных механизмов натриевых каналов сердца и появилась возможность своевременной диагностики синдрома Бругада. Однако остается нерешенным вопрос о взаимосвязи расположения аминокислотной замены, изменения биофизических характеристик канала и клиническом проявлении каналопатии у конкретных пациентов. В разрешении данной проблемы перспективно применение компьютерного молекулярного моделирования, которое позволяет предсказывать изменения стабильности открытого и закрытого состояния канала в результате мутаций. Сочетание анализа структурных моделей и классических электрофизиологических исследований является перспективным направлением в области исследования каналопатий сердца.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 17-15-01292.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J et. al. Brugada Syndrome: From Cell to Bedside. *Curr Probl Cardiol.* 2005;6:2166–2171.
2. Brugada P, Brugada J Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome A

multicenter report. *J Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20:1391–1396.

3. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M et. al. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circ J.* 2005; 111:659–670.

4. Priori SG, Wilde AA, Horie M et. al. Executive Summary: HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm.* 2013; 10:e85–e108.

5. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S et. al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am. Coll. Cardiol.* 27 1996;27:1061–1070.

6. Manohar S, Dahal BR, Gitler B, Fever-Induced Brugada Syndrome. *J Investig. Med. high impact case reports.* 2015; 3:1-4.

7. Peters CH, Abdelsayed M, Ruben PC, Triggers for arrhythmogenesis in the Brugada and long QT 3 syndromes. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2016; 120:77–88.

8. Keller DI, Rougier JS, Kucera JP et. al. Brugada syndrome and fever: Genetic and molecular characterization of patients carrying SCN5A mutations. *CardiovasC Res.* 2005; 67:510–519.

9. Gehi AK, Duong TD, Metz LD et. al. Risk Stratification of Individuals with the Brugada Electrocardiogram: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17:577–583.

10. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S et. al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men, *Circ J.* 1997; 96:2595–600.

11. Junttila MJ, Gonzalez M, Lizotte E et. al. Induced Brugada-Type Electrocardiogram, a Sign for Imminent Malignant Arrhythmias. *Circ J.* 2008; 117:1890–1893.

12. Donohue D, Tehrani F, Jamehdor R et. al. The prevalence of Brugada ECG in adult patients in a large university hospital in the western United States. *Am. Heart Hosp. J.* 2008; 6:48–50.

13. Sinner MF, Pfeufer A, Perz S et.al. Spontaneous Brugada electrocardiogram patterns are rare in the German general population: results from the KORA study, *Europace.* 2009; 11:1338–1344.

14. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E et.al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38:765–770.

15. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M et.al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur. Heart J.* 1999; 20:465–470.

16. Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T et.al. Vagal Activity Modulates Spontaneous Augmentation of ST Elevation in the Daily Life of Patients with Brugada Syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15:667–673.

17. Martini B, Nava A, Thiene G et.al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am. Heart J.* 1989; 118:1203–1209.

18. Leoni AL, Gavillet B, Rougier JS et.al. Variable Na(v)15 protein expression from the wild-type allele correlates with the penetrance of cardiac conduction disease in the Scn5a(+/-) mouse model. *PLoS One.* 2010; 5:e9298.

19. Boukens BJ, Sylva M, de Gier-de Vries C et al. Reduced sodium channel function unmasks residual embryonic slow conduction in the adult right ventricular outflow tract. *Circ. Res.* 2013; 113:137–141.
20. Schweizer PA, Fink T, Yampolsky P et al. Generation and characterization of SCN5A loss-of-function mutant mice modeling human brugada syndrome. *Eur. Heart J.* 2014; 34:4556–4556.
21. Royer A, van Veen T, Le Bouter S et al. Mouse model of SCN5A-linked hereditary Lenègre's disease: age-related conduction slowing and myocardial fibrosis. *Circ J.* 2005; 111:1738–1746.
22. Cohen SA Immunocytochemical localization of rH1 sodium channel in adult rat heart atria and ventricle Presence in terminal intercalated disks. *Circ J.* 1996; 94:3083–3086.
23. Rhett JM, Gourdie RG The perinexus: a new feature of Cx43 gap junction organization. *Heart Rhythm.* 2012; 9:619–623.
24. Rhett JM, Veeraghavan R, Poelzing S et al. The perinexus: sign-post on the path to a new model of cardiac conduction? *Trends Cardiovasc. Med.* 2013; 23:222–228.
25. Agullo-Pascual E, Cerrone M, Delmar M Arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome: diseases of the connexome. *FEBS Lett.* 2014; 558:1322–1330.
26. Veeraghavan R, Poelzing S, Gourdie RG, Old cogs, new tricks: a scaffolding role for connexin43 and a junctional role for sodium channels? *FEBS Lett.* 2014; 558:1244–1248.
27. Veeraghavan R, Gourdie RG, Poelzing S Mechanisms of cardiac conduction: a history of revisions. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 306:H619–627.
28. Veeraghavan R, Lin J, Hoeker GS et al. Sodium channels in the Cx43 gap junction perinexus may constitute a cardiac ephapse: an experimental and modeling study. *Pflugers Arch.* 2015; 467:2093–2105.
29. George SA, Sciuto KJ, Lin J et al. Extracellular sodium and potassium levels modulate cardiac conduction in mice heterozygous null for the Connexin43 gene. *Pflugers Arch.* 2015; 467:2287–2297.
30. Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Iglesias A et al. Brugada Syndrome and PKP2: Evidences and uncertainties. *Int. J. Cardiol.* 2016; 214:403–405.
31. Nademanee K, Raju H, de Noronha S V et al. Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66:1976–1986.
32. Nagase S, Kusano KF, Morita H et al. Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: using the epicardial lead. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39:1992–1995.
33. Tukkie R, Sogaard P, Vleugels J et al. Delay in right ventricular activation contributes to Brugada syndrome. *Circ J.* 2004; 109:1272–1277.
34. Coronel R, Casini S, Koopmann TT et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circ J.* 2005; 112:2769–2777.
35. Postema PG, van Dessel PFHM, de Bakker JMT et al. Slow and discontinuous conduction conspire in Brugada syndrome: a right ventricular mapping and stimulation study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008; 1:379–386.
36. Postema PG, van Dessel PFHM, Kors JA et al. Local depolarization abnormalities are the dominant pathophysiologic mechanism for type 1 electrocardiogram in brugada syndrome a study of electrocardiograms, vectorcardiograms, and body surface potential maps during ajmaline provocation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55:789–797.
37. Lambiase PD, Ahmed AK, Ciaccio EJ et al. High-density substrate mapping in Brugada syndrome: combined role of conduction and repolarization heterogeneities in arrhythmogenesis. *Circ J.* 2009; 120:106–117.
38. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circ J.* 2011; 123:1270–1279.
39. Ten Sande JN, Coronel R, Conrath CE et al. ST-Segment Elevation and Fractionated Electrograms in Brugada Syndrome Patients Arise From the Same Structurally Abnormal Subepicardial RVOT Area but Have a Different Mechanism. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015; 8:1382–1392.
40. Zhang J, Sacher F, Hoffmayer K et al. Cardiac electrophysiological substrate underlying the ECG phenotype and electrogram abnormalities in Brugada syndrome patients. *Circ J.* 2015; 131:1950–1959.
41. Brugada J, Pappone C, Berruezo A et al. Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2015; 8:1373–1381.
42. Di Diego JM, Antzelevitch C Cellular basis for ST-segment changes observed during ischemia. *J. Electrocardiol.* 2003; 36:1–5.
43. Antzelevitch C, Oliva A Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J. Intern. Med.* 2006; 259:48–58.
44. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2006; 29:1130–1159.
45. Tsuboi M, Antzelevitch C Cellular basis for electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Andersen-Tawil syndrome (LQT7). *Heart Rhythm* 2006; 3:328–335.
46. Sicouri S, Blazek J, Belardinelli L et al. Electrophysiological characteristics of canine superior vena cava sleeve preparations: effect of ranolazine. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012; 5:371–379.
47. Yan GX., Antzelevitch C Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circ J.* 1999; 100:1660–1666.
48. Antzelevitch C Transmural dispersion of repolarization and the T wave. *Cardiovasc. Res.* 2001; 50:426–431.
49. Fish JM, Antzelevitch C Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2004; 1:210–217.
50. Fish JM, Antzelevitch C Cellular mechanism and arrhythmogenic potential of T-wave alternans in the Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19:301–308.
51. Veldkamp MW, Viswanathan PC, Bezzina C et al. Two distinct congenital arrhythmias evoked by a multidysfunctional Na(+) channel. *Circ. Res.* 2000; 86:E91–97.

52. Tse G, Liu T, Li KHC et al. Electrophysiological mechanisms of Brugada syndrome: Insights from pre-clinical and clinical studies. *Front. Physiol.* 2016; 7:467.
53. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circ J.* 2007; 115:442–449.
54. Hoogendijk MG, Potse M, Linnenbank AC et al. Mechanism of right precordial ST-segment elevation in structural heart disease: Excitation failure by current-to-load mismatch. *Heart Rhythm.* 2010; 7:238–248.
55. Hoogendijk MG, Potse M, Vinet A et al. ST segment elevation by current-to-load mismatch: an experimental and computational study. *Heart Rhythm.* 2011; 8:111–118.
56. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M et al. Cardiac Histological Substrate in Patients With Clinical Phenotype of Brugada Syndrome. *Circ J.* 2005; 112:3680–3687.
57. Catalano O, Antonaci S, Moro G et al. Magnetic resonance investigations in Brugada syndrome reveal unexpectedly high rate of structural abnormalities. *Eur. Heart J.* 2009; 30:2241–2248.
58. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G et al. Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: Different incidences in familial and sporadic disease. *Hum. Mutat.* 2003; 21:651–652.
59. Nielsen MW, Holst AG, Olesen SP et al. The genetic component of Brugada syndrome. *Front. Physiol.* 2013; 4:179.
60. Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG International Union of Pharmacology XLVII Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Sodium Channels. *Pharmacol. Rev.* 2005; 57:397–409.
61. Wang Q., Li Z., Shen J et al. Genomic organization of the human SCN5A gene encoding the cardiac sodium channel. *Genomics.* 1996; 34:9–16.
62. Balse JR The Cardiac Sodium Channel: Gating Function and Molecular Pharmacology. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001; 33:599–613.
63. Rivolta I., Abriel H, Tateyama M et al. Inherited Brugada and Long QT-3 Syndrome Mutations of a Single Residue of the Cardiac Sodium Channel Confer Distinct Channel and Clinical Phenotypes. *J. Biol. Chem.* 2001; 276:30623–30630.
64. Olson TM, Michels V V, Ballew JD et al. Sodium Channel Mutations and Susceptibility to Heart Failure and Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2005; 293:447.
65. Ruan Y, Liu N, Bloise R et al. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circ J.* 2007; 116:1137–1144.
66. Samani K, Wu G, Ai T et al. A novel SCN5A mutation V1340I in Brugada syndrome augmenting arrhythmias during febrile illness. *Heart Rhythm* 2009; 6:1318–1326.
67. Huang W, Liu M, Yan SF et al. Structure-based assessment of disease-related mutations in human voltage-gated sodium channels. *Protein Cell*, 8 (2017) 401–438.
68. Abriel H Cardiac sodium channel Nav15 and interacting proteins: Physiology and pathophysiology. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010; 48:2–11.
69. Shy D, Gillet L, Abriel H Cardiac sodium channel Nav15 distribution in myocytes via interacting proteins: The multiple pool model. *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Res.* 2013; 1833:886–894.
70. Brackenbury WJ, Isom LL Na Channel β Subunits: Overachievers of the Ion Channel Family. *Front. Pharmacol.* 2011; 2:53.
71. London B, Michalec M, Mehdi H et al. Mutation in Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1-Like Gene (GPD1-L) Decreases Cardiac Na⁺ Current and Causes Inherited Arrhythmias. *Circ J.* 2007; 116:2260–2268.
72. Lowe JS, Palygin O, Bhasin N et al. Voltage-gated Na v channel targeting in the heart requires an ankyrin-G-dependent cellular pathway. *J. Cell Biol.* 2008; 180:173–186.
73. Zimmer T, Surber R SCN5A channelopathies – An update on mutations and mechanisms. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2008; 98:120–136.
74. Baroudi G, Pouliot V, Denjoy I. et al. Novel Mechanism for Brugada Syndrome Surface Defective Mutant Scn5a (R1432G). *Circ. Res.* 2001; 88:E78–E83
75. Cordeiro JM, Barajas-Martinez H, Hong K et al. Compound heterozygous mutations P336L and I1660V in the human cardiac sodium channel associated with the Brugada syndrome. *Circ J.* 2006; 114:2026–2033.
76. Valdivia CR, Tester DJ, Rok BA et al. A trafficking defective, Brugada syndrome-causing SCN5A mutation rescued by drugs. *Cardiovasc. Res.* 2004; 62:53–62.
77. Pfahnl AE, Viswanathan PC, Weiss R et al. A Sodium Channel Pore Mutation Causing Brugada Syndrome. *Heart Rhythm.* 2007; 27:590–609.
78. Kanters JK, Yuan L, Hedley PL et al. Flecainide Provocation Reveals Concealed Brugada Syndrome in a Long QT Syndrome Family With a Novel L1786Q Mutation in SCN5A. *Circ. J.* 2014; 78:1136–1143.
79. Hille B. Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. *J. Gen. Physiol.* 1977; 69:497–515.
80. Hondeghem LM, Katzung BG. Antiarrhythmic Agents: The Modulated Receptor Mechanism of Action of Sodium and Calcium Channel-Blocking Drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1984; 24:387–423.
81. Roden DM. Pharmacology and Toxicology of Nav1.5-Class 1 anti-arrhythmic drugs. *Card Electrophysiol Clin.* 2014; 6:695–704.
82. Tikhonov DB, Zhorov BS Mechanism of sodium channel block by local anesthetics, antiarrhythmics, and anticonvulsants. *J. Gen. Physiol.* 2017; 149:465–481.
83. Balse JR, Nuss HB, Orias DW et al. Local anesthetics as effectors of allosteric gating Lidocaine effects on inactivation-deficient rat skeletal muscle Na channels. *J. Clin. Invest.* 1996; 98:2874–2886.
84. Valdivia CR, Ackerman MJ, Tester DJ et al. A novel SCN5A arrhythmia mutation, M1766L, with expression defect rescued by mexiletine. *Cardiovasc. Res.* 2002; 55:279–289.
85. Makita N, Horie M, Nakamura T et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circ J.* 2002; 106:1269–1274.
86. Liu K, Yang T, Viswanathan PC et al. New mechanism contributing to drug-induced arrhythmia: rescue of a misprocessed LQT3 mutant. *Circ J.* 2005; 112:3239–3246.
87. Bezzina CR, Tan HL Pharmacological rescue of mutant ion channels. *Cardiovasc. Res.* 2002; 55:229–232.
88. Liu H, Clancy C, Cormier J et al. Mutations in cardiac sodium channels: clinical implications. *Am. J. Pharmacogenomics.* 2003; 3:173–179.

89. Itoh H, Shimizu M, Takata S et.al. A novel missense mutation in the SCN5A gene associated with Brugada syndrome bidirectionally affecting blocking actions of antiarrhythmic drugs. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005; 16:486–493.

90. Itoh H, Tsuji K, Sakaguchi T et.al. A paradoxical effect of lidocaine for the N406S mutation of SCN5A associated with Brugada syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2007; 121:239–248.

91. Ruan Y, Denegri M, Liu N et.al. Trafficking defects and gating abnormalities of a novel SCN5A mutation question gene-specific therapy in long QT syndrome type 3. *Circ. Res.* 2010; 106:1374–1383.

92. Gourraud J-B, Barc J, Thollet A et.al. The Brugada Syndrome: A Rare Arrhythmia Disorder with Complex Inheritance. *Front Cardiovasc Med.* 2016; 3:9.

93. Zimmer T, Haufe V, Blechschmidt S Voltage-gated sodium channels in the mammalian heart. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2014; 58:449–463.

94. Amin AS, Asghari-Roodsari A, Tan HL Cardiac sodium channelopathies. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2009; 460:223–237.

Информация об авторах:

Зайцева Анастасия Константиновна, м.н.с., Институт Молекулярной Биологии и Генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»; студент магистратуры СПбГУ;

Карпушев Алексей Валерьевич, к.б.н., с.н.с., Институт Молекулярной Биологии и Генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Михайлов Евгений Николаевич, д.м.н., зав. НИЛ нейромодуляции ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Жоров Борис Соломонович, д.б.н., профессор, гл.н. сотр. ИЭФБ РАН, с.н.с. ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Костарева Анна Александровна, к.м.н., директор Института Молекулярной Биологии и Генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

Author information:

Anastasiya K. Zaytseva, young research fellow, Almazov National Medical Research Centre, student of St. Petersburg State University;

Alexey V. Karpushev, PhD, senior research fellow, Almazov National Medical Research Centre; Evgeniy N. Mikhaylov, PhD, MD, head of the laboratory of neuromodulation, Almazov National Medical Research Centre;

Boris S. Zhorov, Dr.Sc., prof., principal scientist, Sechenov Institute, senior scientist, Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, PhD, MD, head of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.