



Оригинальная статья

Исследование модифицирующей роли полиморфизма митохондриальной ДНК в манифестации синдрома Бругада

Голубенко М.В.¹ • Михайлов В.С.² • Заклязьминская Е.В.^{2,3}

Актуальность. Синдром Бругада – генетически и фенотипически гетерогенное наследственное заболевание, для которого характерен высокий риск развития аритмий и внезапной сердечной смерти. Предполагают, что в вариабельность фенотипа вносят вклад модифицирующие генетические факторы. Среди них рассматривают полиморфизм митохондриальной ДНК (мтДНК), поскольку дисфункция митохондрий, в том числе связанная с вариантами мтДНК, может оказывать аритмогенный эффект. **Цель** – изучение возможной связи полиморфизма мтДНК с фенотипом у российских больных с синдромом Бругада. **Материал и методы.** Исследован полиморфизм мтДНК у 36 российских пробандов

с синдромом Бругада. На основании секвенирования первого гипервариабельного сегмента D-петли определена принадлежность мтДНК к основным европейским гаплогруппам мтДНК. **Результаты.** Частоты основных гаплогрупп мтДНК в исследованной выборке в целом соответствуют распределению, характерному для русских популяций, за исключением гаплогруппы J, которая не была выявлена у исследованных пробандов. Полученные результаты не согласуются с опубликованными ранее данными, согласно которым гаплогруппы J и T были фактором риска проявления симптомов при этом заболевании. **Заключение.** Наше исследование не выявило роли полиморфизма мтДНК

(гаплогрупп J и T) в формировании фенотипа синдрома Бругада.

Ключевые слова: синдром Бругада, модифицирующие генетические факторы, митохондриальная ДНК

Для цитирования: Голубенко МВ, Михайлов ВС, Заклязьминская ЕВ. Исследование модифицирующей роли полиморфизма митохондриальной ДНК в манифестации синдрома Бругада. Альманах клинической медицины. 2019;47(1):66–71. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-007.

Поступила 28.01.2019; принята к публикации 10.02.2019; опубликована 15.02.2019

Синдром Бругада – наследственное нарушение сердечного ритма, первое описание которого датируется 1992 г. [1]. Заболевание характеризуется подъемом сегмента ST в правых прекардиальных отведениях $V_1-V_2 \geq 2$ мм, атипичной блокадой правой ножки пучка Гиса, высоким риском внезапной сердечной смерти вследствие полиморфной желудочковой тахикардии. Предполагается, что на долю синдрома Бругада приходится не менее 12% всех случаев внезапной сердечной смерти и около 20% случаев аутопсий со структурно нормальным сердцем [2].

Синдром Бругада наиболее распространен в странах Юго-Восточной Азии: в Тайланде и Японии его частота превышает 120:100 000 населения [3–5]. Однако заболевание регистрируют во всех этнических группах, в Европе и США его встречаемость составляет около 10:100 000 населения. По результатам единственного эпидемиологического исследования распространенности Бругада-подобных

изменений на электрокардиограмме в России, выполненного в Самарской области, этот электрокардиографический феномен был выявлен у 20 из 42 779 обследованных, что составляет около 50:100 000 [6].

Синдрому Бругада свойственна выраженная генетическая гетерогенность. В настоящее время известно не менее 17 генов, мутации в которых приводят к развитию заболевания [7]. Эти гены кодируют субъединицы калиевых, кальциевых и натриевых каналов, принимающих участие в генерации потенциала действия в миокарде. Мутации в гене *SCN5A* выявляются у 25–30% пациентов [8], другие известные генетические формы в совокупности отвечают не более чем за 5–10% случаев заболевания. Синдром Бругада наследуется по аутосомно-доминантному типу. Не обнаружено ни одной генетической формы, сцепленной с X- или Y-хромосомой, однако среди диагностированных больных наблюдается выраженное неравновесие по полу, с преобладанием мужчин в 8–10 раз во всех этнических группах.



Этот феномен не имеет объяснения, хотя и обсуждается роль стероидных гормонов в манифестации заболевания [9].

Синдром Бругада может длительно протекать бессимптомно, и в большинстве случаев начало клинических проявлений приходится на треть-четвертую декаду жизни (35–45 лет) [10]. При этом нарушения ритма могут проявиться практически в любом возрасте – от 2 дней до 84 лет [10]. Примерно у 20% пациентов с синдромом Бругада кроме желудочковых нарушений ритма сердца развиваются суправентрикулярные аритмии [10]. Желудочковые тахикардии и синкопальные состояния, как правило, развиваются спонтанно, не показано убедительной связи с физическими или эмоциональными нагрузками, но провоцирующим фактором может служить гипертермия (например, лихорадка при воспалительных заболеваниях или перегрев в бане), а также некоторые лекарственные препараты [11, 12]. На сегодня ни для одного из антиаритмических препаратов не доказана эффективность в уменьшении риска жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, и имплантация кардиовертера-дефибриллятора остается единственным методом лечения, снижающим риск внезапной сердечной смерти при синдроме Бругада [13–15]. Для оценки риска используются электрокардиографические, антропометрические и семейные данные. Вместе с тем вопросы оценки риска внезапной сердечной смерти и показания к имплантации антиаритмических устройств при синдроме Бругада все еще остаются дискуссионными и нуждаются в уточнении.

Роль выявления мутаций в гене *SCN5A* и их вклад в оценку риска внезапной сердечной смерти также не вполне ясны. Неполная пенетрантность мутаций и гетерогенность фенотипа позволяют предположить наличие дополнительных модифицирующих факторов, в том числе генетических, которые могут влиять на развитие заболевания. Так, установлено, что у больных с мутацией *SCN5A* наличие одновременно полиморфизма *H558R* в том же гене оказывает благоприятный эффект на течение заболевания [16]. В одной из работ была показана ассоциация 5 из 73 кандидатных SNP в различных генах с развитием аритмий у пациентов с синдромом Бругада; по результатам исследования была предложена пилотная модель стратификации риска с учетом генотипа по этим SNP [17].

Данные некоторых исследований указывают на то, что дисфункция митохондрий (снижение продукции АТФ и повышение уровня активных форм кислорода) в миокарде имеет аритмогенный

Голубенко Мария Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории популяционной генетики¹
 ✉ 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (3822) 51 37 44.
 E-mail: maria.golubenko@medgenetics.ru

Михайлов Вадим Сергеевич – науч. сотр. лаборатории медицинской генетики²

Заклязьминская Елена Валерьевна – д-р мед. наук, заведующая лабораторией медицинской генетики³; доцент кафедры клеточной и молекулярной генетики медико-биологического факультета³

эффект [18, 19]. Снижение отношения АТФ/АДФ приводит к открытию калиевых каналов, вследствие этого замедляется проведение импульса [20], а окислительный стресс влияет на возбудимость кардиомиоцитов, в частности, за счет сокращения поступления в клетку натрия и кальция [18, 21]. Таким образом, митохондриальная дисфункция вызывает изменения, схожие с эффектом мутаций при синдроме Бругада.

Митохондриальная ДНК (мтДНК) кодирует 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи митохондрий, и мутации мтДНК могут нарушать функцию окислительного фосфорилирования, приводя к снижению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты и повышению продукции активных форм кислорода (окислительному стрессу). Некоторые заболевания, вызываемые мутациями мтДНК, характеризуются в том числе нарушениями в проводящей системе сердца: например, при синдроме Кернса – Сейра, связанном с делецией примерно 5000 п.н. мтДНК, может развиваться полная атриовентрикулярная блокада. Аритмия и внезапная сердечная смерть могут развиваться и при синдроме MELAS у носителей наиболее частой митохондриальной мутации – A2343G [22].

Митохондриальная ДНК человека характеризуется высоким уровнем полиморфизма в популяциях. Сложно найти двух неродственных друг другу индивидов, которые бы имели одинаковую последовательность митохондриального генома. Поскольку мтДНК не рекомбинирует в мейозе, последовательно возникающие мутации образуют устойчивые гаплотипы. Родственные друг другу гаплотипы объединяют в гаплогруппы. Каждая гаплогруппа имеет буквенное обозначение и характеризуется своим устойчивым набором замен в мтДНК. Это могут быть и замены аминокислот в белках, и замены в митохондриальных генах рибосомных и транспортных РНК. Этот популяционный полиморфизм может иметь некоторую функциональную значимость, влияя (в пределах нормы) на функцию дыхательной цепи и, соответственно, митохондрий.

Исследования популяционного полиморфизма мтДНК как потенциального «модификатора» фенотипа кардиологических заболеваний проводились неоднократно. Однако, принимая во внимание значительную географическую дифференциацию полиморфизма мтДНК, всегда следует учитывать популяционную специфику. Например, в одном исследовании, проведенном в Испании, было показано, что у больных с гипертрофической кардиомиопатией чаще встречается гаплогруппа T по сравнению с популяционной

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики (НИИ медицинской генетики) ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10, Российская Федерация

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., 2, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация



выборкой [23], тогда как в другом исследовании, проведенном в популяции датчан, фактором риска была гаплогруппа Н [24].

Два зарубежных исследования, посвященные анализу митохондриального генома у пациентов с синдромом Бругада, указывают на возможную роль полиморфизма мтДНК в проявлении заболевания. При секвенировании митохондриальных генов транспортной РНК у пациентов иранского происхождения были выявлены три потенциально патогенные мутации в гетероплазмичном состоянии [25]. Согласно данным другого исследования, проведенного в итальянской популяции, гаплогруппы Т и J, объединяемые общим полиморфизмом T4216C, встречаются у всех симптомных пациентов со спонтанным Бругада-паттерном 1-го типа на электрокардиограмме [26]. Авторы высказали предположение, что принадлежность мтДНК к гаплогруппам Т и J – важный модифицирующий фактор, способствующий проявлению фенотипа синдрома Бругада.

Целью нашей работы было изучение возможной связи полиморфизма мтДНК с фенотипом у российских больных с синдромом Бругада.

Материал и методы

Для проведения исследования были использованы образцы ДНК пациентов с синдромом Бругада, направленных для генетической диагностики в лабораторию медицинской генетики РНЦХ имени академика Б.В. Петровского. Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и на основании письменного информированного согласия пациентов. Диагноз синдрома Бругада был установлен всем пациентам на основании общепринятых диагностических критериев (2012) [27]. На предварительном этапе исследования всем пробандам с диагнозом синдрома Бругада было выполнено капиллярное секвенирование по Сэнгеру кодирующей последовательности и прилегающих интронных областей гена *SCN5A*. В окончательную выборку вошли 36 пробандов с клинически достоверным диагнозом (4 женского и 32 мужского пола), у которых не было обнаружено мутаций в гене *SCN5A*, в основном из центральных регионов европейской части России. Средний возраст в выборке составил 29 лет (от 6 до 60 лет). Пациенты с мутациями *SCN5A* были исключены из выборки, для того чтобы оценить влияние митохондриального генома независимо от эффекта мутаций этого гена.

Полиморфизм мтДНК изучали с помощью секвенирования первого и второго

гипервариабельных сегментов D-петли мтДНК (участки 16024–16383 и 57–372 согласно референсной последовательности мтДНК [28]). Для этого проводили ПЦР-амплификацию исследуемого участка с помощью праймеров L15997 (5'- ctc cac cat tag cac cca aag c-3') и H408 (5'- ctg tta aaa gtg cat acc gcc a-3'). Продукты полимеразной цепной реакции секвенировали методом Сэнгера на генетическом анализаторе ABI 3730 с праймеров L15997, H16526 (5'- aac gtg tgg gct att tag gc-3') и L16420 (5'- cac cat tct ccg tga aat ca-3'). Принадлежность мтДНК к гаплогруппам (группам родственных гаплотипов) определяли по характерным для этих гаплогрупп нуклеотидным заменам относительно референсной последовательности, согласно филогении мтДНК человека, доступной онлайн: www.phyloree.org [29].

В ходе анализа данных рассчитывали абсолютные и относительные (в %) частоты гаплогрупп, двусторонний 95% доверительный интервал для относительных частот (по методу Wilson без поправки на непрерывность). Сравнение частот в двух группах проводили с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера (в случае количества наблюдений менее 5 в одной из подгрупп). Статистически значимым был принят уровень ошибки первого рода $\alpha < 0,05$. Расчеты проводили в программе Statistica 13.2 (Dell inc., США).

Результаты

В выборке из 36 пробандов с синдромом Бругада нами были выявлены 8 различных гаплогрупп мтДНК (таблица). Наиболее частой, как и во всех европейских популяциях, была гаплогруппа Н (44%), следующими по распространенности были гаплогруппы U (17%) и Т (10%). Четвертая по распространенности в российских европеоидных популяциях гаплогруппа J, для которой (вместе с ее «сестринской» гаплогруппой Т) была показана ассоциация с неблагоприятным течением синдрома Бругада [26], в нашей выборке отсутствовала. Интересно, что у наших пациентов со значительной частотой (для такой маленькой выборки) были определены «редкие» для русских гаплогруппы: I, W и HV0, которые в популяции встречаются реже, чем гаплогруппа J. Гаплогруппа U у больных синдромом Бругада была зарегистрирована с несколько меньшей частотой, чем в популяции. Различия в частоте гаплогруппы J в популяции и у больных синдромом Бругада были статистически значимыми ($p=0,042$ для двустороннего точного критерия Фишера).



Обсуждение

В статье L. Stocchi и соавт. [26] проанализированы клинические проявления синдрома Бругада у итальянцев в зависимости от полиморфизма митохондриального генома. Было показано, что все пациенты, у которых были отмечены симптомы заболевания (остановка сердца, фибрилляция предсердий), имели мтДНК, принадлежащую к гаплогруппам J и T. Эти гаплогруппы образуют филогенетический кластер, определяемый миссенс-заменой T4216C (замена аминокислоты Tyr304His в первой субъединице НАДН-дегидрогеназы). Кроме того, каждая из этих гаплогрупп характеризуется дополнительными аминокислотными заменами в различных субъединицах комплексов дыхательной цепи митохондрий. Можно предположить, что совокупность этих миссенс-полиморфизмов ведет к снижению эффективности окислительного фосфорилирования, и это объясняет ассоциацию данных гаплогрупп с неблагоприятным течением заболевания. Стоит отметить, однако, что этот анализ был проведен всего на 16 пациентах, из которых указанные симптомы имели 5 человек. В вышеуказанном исследовании [26] был осуществлен скрининг еще 24 пациентов на принадлежность мтДНК к гаплогруппам J и T, который выявил очень высокую суммарную частоту этих гаплогрупп у больных с синдромом Бругада – 56%, по сравнению с 20% в популяции. Наше исследование не подтверждает этой ассоциации: несмотря на то что в русских популяциях суммарная частота гаплогрупп J и T также составляет около 20% (см. таблицу), у больных синдромом Бругада была обнаружена только гаплогруппа T – 11% (4 человека). Таким образом, полученные нами данные о полиморфизме мтДНК у больных синдромом Бругада противостоят результатам исследования, проведенного в Италии: если там гаплогруппа J была зарегистрирована у 6 из 16 человек, то есть в 37,5% [26], в нашей выборке с синдромом Бругада она отсутствовала, и различия с популяционной выборкой можно считать статистически значимыми ($p < 0,05$).

Митохондриальная ДНК человека обладает высокой изменчивостью в популяциях человека. Например, генотипированные нами гаплогруппы мтДНК характерны лишь для европеоидных (в том числе ближневосточных) популяций и практически не встречаются в популяциях азиатского или африканского происхождения. Кроме того, каждая из этих гаплогрупп состоит из субгаплогрупп, имеющих свои отличительные варианты мтДНК, и эта изменчивость географически

Частота различных гаплогрупп мтДНК у пациентов с синдромом Бругада в сравнении с русской популяцией

Гаплогруппа мтДНК	Пациенты с синдромом Бругада, n=36		Русские, европейская часть России, n=953 (по [30])		Значение p^{**}
	n	% (ДИ)*	n	% (ДИ)*	
H	16	44,4 (29,5–60,4)	386	40,5 (37,4–43,7)	0,636
U (в том числе K)	6	16,7 (7,9–31,9)	240	25,2 (22,5–28)	0,246
T	4	11,1 (4,4–25,3)	85	8,9 (7,3–10,9)	0,557
J	0	0 (0–9,6)	92	9,7 (7,9–11,7)	0,042
I	3	8,3 (2,9–21,8)	25	2,6 (1,8–3,8)	0,078
W	2	5,6 (1,5–18,1)	19	2,0 (1,3–3,1)	0,176
HV0	3	8,3 (2,9–21,8)	29	3,0 (2,1–4,3)	0,107
Др.	2	5,6 (1,5–18,1)	77	8,1 (6,5–10)	1,000

мтДНК – митохондриальная ДНК, ДИ – доверительный интервал

* Приведена доля в процентах от общей выборки; в скобках указан двусторонний 95% ДИ для доли

** Сравнение с частотой в популяции (критерий χ^2 , точный критерий Фишера в случае, если в одной из подгрупп было менее пяти наблюдений)

дифференцирована, то есть в разных популяциях одна и та же гаплогруппа мтДНК может иметь, наряду с общими, дополнительные варианты, специфические для данного географического региона. Это может быть одной из причин противоречивости результатов исследований, проводимых в разных странах. Например, из 4 представителей гаплогруппы T в нашем исследовании 2 человека относились к подгруппе T1a, 1 – к T2a и 1 – к T2b, тогда как в работе [26] было выявлено 2 представителя гаплогруппы T – оба принадлежали к подгруппе T2c.

Заключение

Проведенное нами исследование полиморфизма мтДНК у российских пациентов с синдромом Бругада не подтвердило предположенной ранее [26] ассоциации гаплогрупп мтДНК T и J с синдромом Бругада. Поскольку в нашей работе группа больных была немногочисленной (это обусловлено редкостью заболевания), мы не можем полностью исключить роль популяционного полиморфизма мтДНК в формировании фенотипа при синдроме Бругада. Вместе с тем противоречивость результатов, получаемых в разных исследованиях, не позволяет использовать принадлежность мтДНК к гаплогруппам T и J как значимый фактор для прогноза этого заболевания. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Для выполнения работы использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

М.В. Голубенко – концепция и дизайн исследования, проведение экспериментальных исследований, анализ полученных данных, написание и редактирование текста; В.С. Михайлов – анализ клинических данных, подготовка и проведение экспериментальных исследований, анализ результатов, редактирование текста; Е.В. Заклязьминская – концепция и дизайн исследования, набор клинического материала, анализ полученных данных, написание и редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. 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(6):1391–6. doi: 10.1016/0735-1097(92)90253-J.
2. Juang JM, Huang SK. Brugada syndrome – an under-recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death. *Cardiology.* 2004;101(4):157–69. doi: 10.1159/000076693.
3. Nademanee K, Veerakul G, Nimmanit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, Tunsanga K, Kuasirikul S, Malasit P, Tansupawasadikul S, Tatsanavivat P. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation.* 1997;96(8):2595–600. doi: 10.1161/01.CIR.96.8.2595.
4. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, Matsumoto N, Iwasaka T. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):771–4. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01419-X.
5. Rattanawong P, Ngarmukos T, Chung EH, Vutthikraivit W, Putthapiban P, Sukhumthamarat W, Vathesatogkit P, Sritara P. Prevalence of Brugada ECG pattern in Thailand from a population-based cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(10):1355–6. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.028.
6. Дупляков ДВ, Глухова ВЛ, Максимова СВ, Вожаева ЗИ, Старостина ИВ, Васильева ЕН, Сысуенкова ЕВ, Светлакова ЛП, Голева СВ, Сорокина ТТ. Частота выявления признаков синдрома Бругада при регистрации ЭКГ. *Кардиология.* 2007;47(11):55–9. [Duplyakov DV, Glukhova VL, Maximova SV, Vozhdaeva ZI, Starostina IV, Vasilieva EN, Sysuenkova EV, Svetlakova LP, Goleva SV, Sorokina TT. Frequency of detection of the Brugada syndrome signs in the course of ECG registration. *Kardiologiya.* 2007;47(11):55–9. Russian].
7. Nielsen MW, Holst AG, Olesen SP, Olesen MS. The genetic component of Brugada syndrome. *Front Physiol.* 2013;4:179. doi: 10.3389/fphys.2013.00179.
8. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerschicoff A, Harris-Kerr C, Kamakura S, Kundt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AA, Brugada R, Schott JJ, Ackerman MJ. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2010;7(1):33–46. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.09.069.
9. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoiike H. Sex hormone and gender difference – role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(4):415–21. doi: 10.1111/j.1540-8167.2006.00743.x.
10. Antzelevitch C, Patocskaï B. Brugada syndrome: clinical, genetic, molecular, cellular, and ionic aspects. *Curr Probl Cardiol.* 2016;41(1):7–57. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2015.06.002.
11. Keller DI, Rougier JS, Kucera JP, Benammar N, Fressart V, Guicheney P, Madle A, Fromer M, Schläpfer J, Abriel H. Brugada syndrome and fever: genetic and molecular characterization of patients carrying SCN5A mutations. *Cardiovasc Res.* 2005;67(3):510–9. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.03.024.
12. Barajas-Martinez HM, Hu D, Cordeiro JM, Wu Y, Kovacs RJ, Meltzer H, Kui H, Elena B, Brugada R, Antzelevitch C, Dumaine R. Lidocaine-induced Brugada syndrome phenotype linked to a novel double mutation in the cardiac sodium channel. *Circ Res.* 2008;103(4):396–404. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.172619.
13. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Hui-kuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C, Document Reviewers, Ackerman M, Belhassen B, Estes NA 3rd, Fatkin D, Kalman J, Kaufman E, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Vohra J, Refaat M, Etheridge SP, Campbell RM, Martin ET, Quek SC; Heart Rhythm Society; European Heart Rhythm Association; Asia Pacific Heart Rhythm Society. Executive summary: HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace.* 2013;15(10):1389–406. doi: 10.1093/europace/eut272.
14. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Pharmacological and device approach to therapy of inherited cardiac diseases associated with cardiac arrhythmias and sudden death. *J Electrocardiol.* 2000;33 Suppl:41–7. doi: 10.1054/jelc.2000.20322.
15. Brugada P, Brugada R, Brugada J, Geelen P. Use of the prophylactic implantable cardioverter defibrillator for patients with normal hearts. *Am J Cardiol.* 1999;83(5B):98D–100D. doi: 10.1016/S0002-9149(98)01009-1.
16. Lizotte E, Junttila MJ, Dube MP, Hong K, Benito B, DE Zutter M, Henkens S, Sarkozy A, Huikuri HV, Towbin J, Vatta M, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Genetic modulation of Brugada syndrome by a common polymorphism. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(10):1137–41. doi: 10.1111/j.1540-8167.2009.01508.x.
17. Sommariva E, Pappone C, Martinelli Boneschi F, Di Resta C, Rosaria Carbone M, Salvi E, Vergara P, Sala S, Cusi D, Ferrari M, Benedetti S. Genetics can contribute to the prognosis of Brugada syndrome: a pilot model for risk stratification. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(9):911–7. doi: 10.1038/ejhg.2012.289.
18. Montaigne D, Maréchal X, Lacroix D, Staels B. From cardiac mitochondrial dysfunction to clinical arrhythmias. *Int J Cardiol.* 2015;184:597–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.012.
19. Tse G, Yan BP, Chan YW, Tian XY, Huang Y. Reactive oxygen species, endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction: the link with cardiac arrhythmogenesis. *Front Physiol.* 2016;7:313. doi: 10.3389/fphys.2016.00313.
20. Zhou L, Solhjoo S, Millare B, Plank G, Abraham MR, Cortassa S, Trayanova N, O'Rourke B. Effects of regional mitochondrial depolarization on electrical propagation: implications for arrhythmogenesis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(1):143–51. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000600.
21. Liu M, Liu H, Dudley SC Jr. Reactive oxygen species originating from mitochondria regulate the cardiac sodium channel. *Circ Res.* 2010;107(8):967–74. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.220673.



22. Ng YS, Grady JP, Lax NZ, Bourke JP, Alston CL, Hardy SA, Falkous G, Schaefer AG, Radunovic A, Mohiddin SA, Ralph M, Alhakim A, Taylor RW, McFarland R, Turnbull DM, Gorman GS. Sudden adult death syndrome in m.3243A>G-related mitochondrial disease: an unrecognized clinical entity in young, asymptomatic adults. *Eur Heart J*. 2016;37(32):2552–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv306.
23. Castro MG, Huerta C, Reguero JR, Soto MI, Doménech E, Alvarez V, Gómez-Zaera M, Nunes V, González P, Corao A, Coto E. Mitochondrial DNA haplogroups in Spanish patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2006;112(2):202–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.09.008.
24. Hagen CM, Aidt FH, Hedley PL, Jensen MK, Havndrup O, Kanters JK, Moolman-Smook JC, Larsen SO, Bundgaard H, Christiansen M. Mitochondrial haplogroups modify the risk of developing hypertrophic cardiomyopathy in a Danish population. *PLoS One*. 2013;8(8):e71904. doi: 10.1371/journal.pone.0071904.
25. Tafti MF, Khatami M, Rezaei S, Heidari MM, Hadadzadeh M. Novel and heteroplasmic mutations in mitochondrial tRNA genes in Brugada syndrome. *Cardiol J*. 2018;25(1):113–9. doi: 10.5603/CJ.a2017.0104.
26. Stocchi L, Polidori E, Potenza L, Rocchi MB, Calcabrini C, Busacca P, Capalbo M, Potenza D, Amati F, Mango R, Romeo F, Novelli G, Stocchi V. Mutational analysis of mitochondrial DNA in Brugada syndrome. *Cardiovasc Pathol*. 2016;25(1):47–54. doi: 10.1016/j.carpath.2015.10.001.
27. Bayés de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, Lambiase P, Riera AP, Garcia-Niebla J, Pastore C, Oreto G, McKenna W, Zareba W, Brugada R, Brugada P. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol*. 2012;45(5):433–42. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.06.004.
28. Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowers RN, Turnbull DM, Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1999;23(2):147. doi: 10.1038/13779.
29. van Oven M, Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum Mutat*. 2009;30(2):E386–94. doi: 10.1002/humu.20921.
30. Morozova I, Evsyukov A, Kon'kov A, Grosheva A, Zhukova O, Rychkov S. Russian ethnic history inferred from mitochondrial DNA diversity. *Am J Phys Anthropol*. 2012;147(3):341–51. doi: 10.1002/ajpa.21649.

The study on the modifying role of mitochondrial DNA polymorphism in the Brugada syndrome manifestation

M.V. Golubenko¹ • V.S. Mikhaylov² • E.V. Zaklyazminskaya^{2,3}

Background: Brugada syndrome is a hereditary disease with genetic and phenotypic variability characterized by a high risk for arrhythmia and sudden cardiac death. It is assumed that modifying genetic factors contribute to the variability of the phenotype. Mitochondrial DNA (mtDNA) polymorphism can be considered among such factors, since mitochondrial dysfunction, including that associated with mtDNA variants, can have an arrhythmogenic effect. **Aim:** To study possible association between mtDNA polymorphism with the phenotype in the Russian patients with Brugada syndrome. **Materials and methods:** We have studied mtDNA polymorphism in 36 Russian probands with Brugada syndrome. Common “European” haplogroups of mtDNA were assigned using sequencing of the hypervariable segment 1 in mtDNA D-loop. **Results:** In the study sample, the frequencies of the mtDNA haplogroups generally correspond to the distribution common for

the Russian populations, except the J haplogroup, which was not found in the studied probands. The results contradict with previously published data on the J and T haplogroups as risk factors for Brugada syndrome manifestation. **Conclusion:** The study did not reveal the role of mtDNA polymorphism (J and T haplogroups) in the formation of the Brugada syndrome phenotype.

Key words: Brugada syndrome, modifying genetic factors, mitochondrial DNA

For citation: Golubenko MV, Mikhaylov VS, Zaklyazminskaya EV. The study on the modifying role of mitochondrial DNA polymorphism in the Brugada syndrome manifestation. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):66–71. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-007.

Received 28 January 2018; accepted 10 February 2019; published 15 February 2019

Funding

The study was done under the State project by the Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, with the equipment of the Center for Collaborative Usage “Medical Genomics” (Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences).

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Mariya V. Golubenko – PhD (in Biol.), Senior Research Fellow, Population Genetics Laboratory¹
✉ 10 Naberezhnaya reki Ushayki ul., Tomsk, 634050, Russian Federation. Tel.: +7 (3822) 51 37 44. E-mail: maria.golubenko@medgenetics.ru

Vadim S. Mikhaylov – Research Fellow, Laboratory of Medical Genetics²

Elena V. Zaklyazminskaya – MD, PhD, Head of Laboratory of Medical Genetics²; Associate Professor, Department of Cell Biology and Molecular Genetics, Medical-Biological Faculty³

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 10 Naberezhnaya reki Ushayki ul., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Petrovsky National Research Center of Surgery; 2 Abrikosovskiy pereulok, Moscow, 119991, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation