

Смольнова Т.Ю.¹, Нечаева Г.И.², Логинова Е.Н.²

РОЛЬ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *CACNA1C* В РАЗВИТИИ НЕКОТОРЫХ СОСТОЯНИЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, Омск, Россия

*Изучение экспрессии гена *CACNA1C* актуально в практике врача как в структуре терапевтического профиля (терапевта и кардиолога), так и акушера-гинеколога, а также в психиатрии, неонатологии, онкогинекологии и т.д. Клинические эффекты нарушения экспрессии гена *CACNA1C* зависят от его пенетрантности и могут определять такие клинические состояния — 64,2% (с синусовой аритмией — 12,3%, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) — 12,3%, синдромом ранней реполяризации — 10,9%, неполной блокадой правой ножки пучка Гиса — 28,7%, пролабированием митрального клапана — 88%, варикозной болезнью — 39,5%, протрузией и релаксацией тазового дна — 50%, гипермобильностью суставов — 48,8%, сколиозом II степени — 33%, плоскостопием III степени — 73,8%, гипотонической дисфункцией кишечника — 50–60%, астеническим типом телосложения — 30%, склонностью к мышечной астении — 30%, тенденцией к функциональной истмико-цервикальной недостаточности во время беременности — 23%, быстрыми и стремительными родами — 37,6%).*

*Изучение уровня экспрессии гена *CACNA1C* поможет обосновать тактику лечения при ряде клинических состояний.*

Ключевые слова: *уровень экспрессии гена *CACNA1C*; кальциевые каналы; акушерство и гинекология; дисплазия соединительной ткани; преждевременные роды; нарушения сердечного ритма; пролапс гениталий; саркопения; артериальная гипотензия, артериальная гипертензия; шизофрения; аутизм; опущение и выпадение половых органов.*

Для цитирования: Смольнова Т.Ю., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н. Роль снижения экспрессии гена *CACNA1C* в развитии некоторых состояний в практике врача. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):13–19. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-13-19>

Для корреспонденции: Смольнова Татьяна Юрьевна — д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения общей хирургии; e-mail: smoltat@list.ru

Smolnova T.Yu.¹, Nechaeva G.I.², Loginova E.N.²

THE ROLE OF THE PATHOLOGY OF *CACNA1C* GENE EXPRESSION IN THE DEVELOPMENT OF CERTAIN CONDITIONS IN THE PRACTICE OF A PHYSICIAN

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named Academician V.I. Kulakova of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russia

²Omsk State Medical University, 644099, Omsk, Russia

*The study of *CACNA1C* gene expression is relevant both in the practice of a physician and cardiologist, as well as an obstetrician-gynecologist, in psychiatry, neonatology, and gynecological oncology. The clinical effects of impaired expression of the *CACNA1C* gene depend on its penetrance and can determine such clinical conditions as cardiac arrhythmias and conduction, up to the development of sudden death, premature birth, arterial hypertension or hypotension, autism, schizophrenia. The relationship between the decrease in *CACNA1C* gene expression in smooth muscles and the development of genital prolapse, as well as the symptom complex “weakness of the stromal-muscular component”: arterial hypotension, 22.6–30%, myopia — 40.6%, violation of heart rhythm and conduction — 64.2% (sinus arrhythmia — 12.3%, WPW syndrome — 12.3%, early repolarization syndrome — 10.9%, incomplete blockade of the right bundle of His — 28.7%, mitral valve prolapse — 88%, varicose veins — 39.5%, pelvic floor protrusion and relaxation — 50%, joint hypermobility — 48.8%, grade 2 scoliosis — 33%, flat foot 3 degrees — 73.8%, hypotonic intestinal dysfunction — 50–60%, asthenic body type (30%), tendency to muscular asthenia, tendency to functional isthmico-cervical deficiency during pregnancy (23%), rapid and swift childbirth (37.6%).*

*A study of the level of *CACNA1C* gene expression will help substantiate treatment tactics in a number of clinical conditions.*

Key words: **CACNA1C* gene expression; Ca²⁺ channels; obstetrics and gynecology; connective tissue dysplasia; premature birth; cardiac arrhythmias; genital prolapse; sarcopenia; arterial hypotension; hypertension; schizophrenia; autism; prolapse and prolapse.*

For citation: Smolnova T.Yu., Nechaeva G.I., Loginova E.N. The role of the pathology of *CACNA1C* gene expression in the development of certain conditions in the practice of a physician. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(1):13–19.

DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12>

For correspondence: Tatyana Yu. Smolnova — MD, PhD, DSc, senior research of Department of general surgery; e-mail: smoltat@list.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about the authors

Smolnova T.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-3543-651X>

Nechaeva G.I., <http://orcid.org/0000-0002-2255-128X>

Loginova E.N., <http://orcid.org/0000-0002-0601-7044>

Кальциевые каналы представлены во всех мышечных системах — гладких мышцах органов и сосудов, кардиомиоцитах, синцитии матки, поперечно-полосатой мускулатуре, экзокринных системах.

Посредством кальциевых каналов осуществляется вход ионов Ca^{2+} внутрь клетки, изменяется сопряжение процессов возбуждения и покоя, изменяется функция клетки. В результате отмечаются положительные ионо- и хронотропный эффекты, повышение тонуса сосудов, усиление агрегации тромбоцитов, высвобождение нейромедиаторов и т.д.

При недостатке ионов Ca^{2+} наблюдаются такие же клинические проявления, как при приеме антагонистов Ca^{2+} : гипотония, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца и проводимости, вазомоторные проявления в виде приливов, жара, отеков, головная боль, сыпь, а также гипомоторная дискинезия кишечника, повышенная чувствительность к солнечному свету и др.

Наиболее изученный ген, отвечающий за работу кальциевых каналов, — это ген *альфа-1C* субъединицы Ca^{2+} потенциал-зависимого мембранного кальциевого канала L-типа, расположенный на 12-й хромосоме в локусе 12q13.3 — ген *CACNA1C* (α -1C-субъединица). Ген экспрессируется в головном мозге, миокарде, легких, аорте, яичниках, фибробластах.

Изучение генетических причин нарушения функции кальциевых каналов способствует более глубокому пониманию патогенеза многих клинических симптомов: синкопальных состояний, артериальной гипотензии, артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца и проводимости, некоторых форм кардиомиопатий, что приведет к усовершенствованию тактики лечения этих проявлений при многих заболеваниях.

Проблема актуальна не только для внутренних болезней, но и в других областях медицины. Так, в акушерстве и гинекологии это изучение конкурирующего влияния антагонистов Ca^{2+} на гладкомышечные клетки матки при лечении угрозы преждевременных родов в сравнении с β -адреномиметиками, лечении гипертонивных состояний при беременности, ряде эндокринных аспектов в гинекологии, а также при рефрактерности к терапии в перечисленных случаях. Проблема актуальна также в психиатрии, неонатологии, онкогинекологии и т.д. Поэтому изучение роли кальциевых каналов представляет интерес для врачей различных специальностей.

Проведен анализ данных литературы за последние 15 лет по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ и т.д.

Известно 2 типа кальциевых каналов: цитоплазматические каналы (на поверхности мембраны), которые действуют через систему агент-рецептор — G-белок — вход Ca^{2+} — сокращение клетки и потенциал-зависимые или вольтаж-зависимые каналы, которые имеют механизм медленного постоянного выведения ионов Ca^{2+} из клетки. Последние (потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы L-типа) локализованы на поверхности цито-

плазматической мембраны рабочих кардиомиоцитов миокарда, клеток синусового и атриовентрикулярного узлов проводящей системы сердца, клеток гладкой и поперечнополосатой мускулатуры (каналы P-, N-, R-типа являются нейрональными, и их физиология и биохимия изучены недостаточно).

Потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа открываются в ответ на деполяризацию цитоплазматической мембраны. Электрофизиологическими особенностями кальциевых каналов L-типа являются высокий порог (поэтому кальциевые каналы этого типа называют еще высокопороговыми) и медленная инактивация [1, 2].

Именно их активация и лежит в основе запуска таких важнейших жизненных функций, как сокращение миокарда, гладкой мускулатуры (кишечника, матки, сосудов), поперечно-полосатой (скелетной) мускулатуры, пейсмекерной активности клеток проводящей системы сердца, выделения медиаторов нервными клетками, секреции ферментов и гормонов экзо- и эндокринными клетками и т.д.

Основная функция потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа в миокарде, гладкой и поперечно-полосатой мускулатуре — сопряжение процессов возбуждения и сокращения, в клетках синусового узла — обеспечение пейсмекерной активности, в клетках атриовентрикулярного узла — атриовентрикулярное проведение [1]. Потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа являются фармакологическими мишенями для блокаторов медленных кальциевых каналов — производных фенилалкиламина, дигидропиридина и бензотиазепина [2].

Более известны большие патогенетические варианты, связанные с мутацией гена *CACNA1C*: это синдромы Тимоти (СТ) и синдром Бругада. Эти синдромы входят в класс генетически детерминированных каналопатий (первичные электрические заболевания сердца), которые, как правило, манифестируют в молодом возрасте и имеют высокий риск внезапной смерти [3]. В основе других каналопатий лежат мутации генов *CACNA1C*, *CACNA1D*, *KCNA5*, *KCND2*, *KCND3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE5*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNQ1*, *SCN4A*, *SCN5A*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN4B* [3, 4]. Диапазон клинических проявлений каналопатий широк: от единичных нарушений ритма сердца до мультисистемных расстройств. Различна и выраженность клинических проявлений — от латентного течения до внезапной сердечной смерти (ВСС).

СТ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Благодаря международному сотрудничеству, координируемому Кэтрин Тимоти, был создан реестр случаев СТ, определены клинические особенности заболевания и стало возможным открытие гена СТ (*CACNA1C*). В 2004 г. была идентифицирована мутация в гене *Cavl.2* (*CACNA1C*) при этом варианте синдрома. СТ — это редкое мультисистемное расстройство, вызванное мутациями гена *CACNA1C*, который кодирует Ca^{2+} -канал

L-типа — $Ca_v 1.2$ [5]. Помимо нарушений сердечного ритма (атриовентрикулярные блокады, экстремальное удлинение интервала QT с высокоамплитудным зубцом U и опасными для жизни желудочковыми тахиаритмиями), для СТ характерны и другие мультисистемные нарушения, включая синдактилию, сердечные аномалии, лицевые дисморфизмы и неврологические особенности (аутизм, судороги, умственная отсталость и артериальная гипотензия). Врожденные пороки сердца при СТ наблюдаются примерно у 60% пациентов и включают открытый артериальный проток, открытое овальное отверстие, дефект межжелудочковой перегородки, тетраду Фалло и гипертрофическую кардиомиопатию [6, 7].

Заболевание в чистой форме встречается достаточно редко. В то же время все чаще регистрируются нетипичные случаи течения СТ, что еще больше усугубляет сложность диагностики [8]. Например, описан случай внезапной смерти у носителя гетерозиготы гена *SACNA1C* при тупом ударе в грудь. Авторы сделали вывод, что причиной остановки сердца может быть индивидуальная генетическая предрасположенность [9].

Синдром Бругада описан в 1992 г. Частота встречаемости синдрома Бругада колеблется от 0,12 до 0,14% в общей популяции [10]. Наследуется по аутосомно-доминантному типу, проявляется рецидивирующими синкопальными состояниями с изменениями на ЭКГ в виде блокады правой ножки пучка Гиса и элевации сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (V1–V3), а также случаями ВСС [10].

Как и СТ, синдром Бругада имеет множество вариантов течения: от синкопальных эпизодов до случаев ВСС [10]. Принято считать, что синдром Бругада ответствен за 4–12% всех случаев ВСС [10]. ВСС может быть единственным клиническим проявлением синдрома Бругада.

Холтеровское мониторирование ЭКГ у этих больных в ряде случаев выявляет неустойчивые эпизоды полиморфной желудочковой тахиаритмии. Характерным является их возникновение в ночное время. Случаи ВСС чаще всего происходят во время сна или в предутренние часы [11]. Помимо генетически детерминированного нарушения функции натриевых каналов при синдроме Бругада выявлены мутации в генах, как модулирующих функцию натриевых каналов, так и кодирующих L-тип сердечных кальциевых каналов. Однако генетическая природа заболевания у большинства пациентов с фенотипом синдрома Бругада все еще остается невыясненной [11].

Почему вопрос врожденных каналопатий так интересует акушеров-гинекологов?

В 1999 г. нами был описан симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у пациенток с пролапсом гениталий (ПГ) [12–14]. Обращали на себя внимание высокая частота (до 33%) неполной блокады правой ножки пучка Гиса (средний возраст пациенток не превышал 45 лет), в ряде случаев подъема сегмента ST и другие признаки нарушений процессов реполяризации миокарда (15%). В 88% случаев больные ука-

занной группы имели пролабирование митрального клапана и другие малые аномалии сердца — пролабирование аортального клапана, пролабирование трикуспидального клапана (ПТК), регургитацию на клапанах, дополнительные хорды в желудочках сердца и т.д. Известно, что малые аномалии сердца нередко сопровождаются нарушением сердечного ритма и проводимости, что становится особенно актуальным в период беременности, в родах и послеродовом периоде [15]. Кроме того, высокий интерес каналопатии вызывают и в рамках сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, при развитии артериальной гипертензии при беременности, в родах и послеродовом периоде, и особый интерес — при подборе терапии при угрозе преждевременных родов и отдаленных осложнениях перечисленных выше патологических состояний.

Например, при угрозе преждевременных родов препаратами выбора являются антагонисты Ca^{2+} , эффект которых по воздействию на гладкие мышцы матки предпочтительнее эффекта β -адреномиметиков, в том числе и ввиду меньшей частоты побочных эффектов. Нифедипин, согласно современным рекомендациям, является препаратом первой группы при угрозе преждевременных родов [16].

Пациентки с угрозой преждевременных родов имеют определенный фенотип, который можно охарактеризовать как «феномен саркопении». Это астенический тип телосложения, мышечная гипотрофия и гипотония, артериальная гипотензия, развитие миопии в школьном возрасте, быстрые или стремительные роды в анамнезе, склонность к запору и т.д. У этих больных очевидны нарушения функций «стромально-мышечного компонента» [17].

В 2010 г. нами был описан синдром ДСТ с преимущественным вовлечением «стромально-мышечного компонента» у первобеременных с пролабированием митрального клапана. Артериальной гипотонией у больных этой группы встречалась у 22,6% (в группе сравнения — 11%), миопия — у 40,6% (в группе сравнения — 24,4%), причем возраст манифестации миопии составлял $14,4 \pm 4,47$ года (в группе сравнения — $19,6 \pm 7,79$ года), нарушения сердечного ритма и проводимости — 64,2% (синусовая аритмия — 12,3%, синдром WPW — 12,3%, синдром ранней реполяризации — 10,9%, неполная блокада правой ножки пучка Гиса — 28,7%) [17, 18]. Особенностью течения родов у больных этой группы была тенденция к быстрым и стремительным родам.

Аналогичный «саркопенический» фенотип имели и пациентки более старшего (45 лет) возраста с ПГ [17]. Так, пролабирование митрального клапана выявлено в 88% случаев, варикозная болезнь — в 39,5%, геморрой — в 30,9%, вегетососудистая дистония — в 60%, протрузия и релаксация тазового дна — в 50%, повышенная гипермобильность суставов — в 48,8%, сколиоз II степени — в 33%, плоскостопие III степени — в 73,8%, гипотоническая дисфункция кишечника — в 50–60%,

астенический гипотрофический тип телосложения — в 30%, склонность к мышечной астении и снижение показателей кистевой манометрии менее 23–25 кгс ($p=0,001$), нарушения рефракции с детства — в 22,2%, тенденция к функциональной истмико-цервикальной недостаточности во время беременности — в 23%, к быстрым и стремительным родам — в 37,6% [17].

ПГ всегда исследователями рассматривался как генитальная грыжа. Причин много: от эстрогенового дефицита у пожилых пациенток до повышения внутрибрюшного давления и травматичных родов в молодом возрасте. В нашем исследовании ни эстрогенового дефицита, ни тяжелого физического труда не выявлено. Частота оперативных родов в виде наложения акушерских щипцов и затяжных длительных родов не превышала 10% [12, 17].

Наличие фенотипа с признаками слабости «стромально-мышечного компонента» в рамках ДСТ у пациенток с ПГ послужило основанием к дальнейшим исследованиям по изучению экспрессии гена *CACNA1C*. Показано, что у больных этой категории экспрессия гена *CACNA1C* в круглой связке матки при ПГ была значительно уменьшена по сравнению с таковой в группе контроля (достоверность $p<0,05$) [19]. Аналогичных исследований в зарубежной литературе мы не нашли.

Несмотря на то что о дефиците эстрогенов в постменопаузе как об одной из причин развития ПГ говорилось неоднократно, тем не менее четкая взаимосвязь лиганд–рецептор не усматривалась. Однако, изучение экспрессии гена *CACNA1C* может объяснить в ряде случаев эту проблему. Исследованиями китайских авторов в эксперименте на мышах было показано повышение активности субъединицы α_1C кальциевого канала при повышении уровня эстрадиола [20]. Соответственно понижение уровня эстрадиола, вероятно, ведет к изменению экспрессии гена *CACNA1C* с вероятным развитием ПГ в постменопаузе. Поэтому вопрос об изучении экспрессии гена *CACNA1C* у пациенток с ПГ в старшей возрастной группе также остается открытым.

Ген *CACNA1C* обуславливает и другие клинические проявления, которые зависят от пенетрантности гена.

Так, полиморфизм гена *CACNA1C* (аллель А и генотип А/А SNP *CACNA1C* — rs1006737) определяет склонность к развитию артериальной гипертензии [21]. Результаты данных работ не противоречат результатам наших исследований, в которых показано, что уменьшение экспрессии гена *CACNA1C* в гладких мышцах круглой связки матки у пациенток с ПГ сопровождалось высокой частотой развития артериальной гипотензии (30%), нарушениями сердечного ритма и проводимости — в 66% случаев [12, 14, 17].

В связи с тем, что как молодые пациентки с ДСТ, так и пациентки более старшей возрастной группы с ПГ имеют одинаковый фенотип вовлечения «стромально-мышечного компонента», обусловленный снижением экспрессии гена *CACNA1C* в гладких мышцах, а сама ДСТ имеет полисимптомное течение в плане как малых

структурных аномалий развития (сердце, сосуды, особенности фенотипа), так и многочисленных нарушений ритма сердца и проводимости [22], понимание роли кальциевых каналов представляет интерес.

В акушерстве аритмогенная проблема актуальна сама по себе и тем более в рамках ДСТ, так как, по нашим данным, частота нарушений ритма сердца и проводимости у «здоровых» беременных с малыми аномалиями сердца — пролабирование митрального клапана, открытое овальное окно, ПТК и т.д. — встречается в 55,5% случаев [15].

Беременность, даже неосложненная, ввиду увеличения объема плазмы на 50%, увеличения объема циркулирующей крови, снижения периферической резистентности сосудов является зоной риска развития сердечно-сосудистых осложнений [23, 24]. Особенно эти риски выше у пациенток с малыми аномалиями сердца, не говоря уже о значимых пороках сердца.

Во время схватки из сосудов матки в кровотоки попадает около 500 мл крови, что в сочетании с повышением частоты сердечных сокращений, увеличением сердечного выброса на 59% и ударного объема на 71% повышает риск сердечно-сосудистых осложнений [24]. В ближайшие 2 нед. после родов эти изменения возвращаются лишь на 28% по сравнению со значениями в срок беременности 38 нед., а через 6 мес. — лишь на 33%. Этим и объясняется рост частоты цереброваскулярных осложнений до 41% во время родов и до 48% в послеродовом периоде по сравнению с 11% в период беременности [23]. Но есть еще другая сторона проблемы.

В эксперименте показана взаимосвязь между послеродовым повышением уровня пролактина и окситоцина и проаритмическим удлинением интервала *PQ* у пациенток с удлинением интервалом *PQ* 2-го типа. Так, пролактин пролонгировал и усиливал наклон *QT/RR*, увеличивал потенциал действия. Авторы расценили, что в основе такого кинического эффекта лежит уменьшение резервов реполяризации и, как следствие, повышение склонности к проаритмической перманентной деполаризации, отсутствие захвата и формирование ранней постдеполяризации [25]. Снова прослеживается тесная взаимосвязь между малыми структурными аномалиями сердца, нарушениями ритма и проводимости, дисплазией соединительной ткани, снижением экспрессии гена *CACNA1C*, врожденными каналопатиями. Такая взаимосвязь представляет интерес.

Недиагностированные каналопатии сами по себе могут являться причиной внезапной смерти у пациентов моложе 35 лет [5]. Как правило, это синдром удлиненного интервала *QT* (наследственный синдром удлиненного интервала *QT* (СУИ *QT*, в англоязычной литературе — Long QT syndrome — LQTS или LQTLQTS), катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (CPVT), синдром Бругада, идиопатическая желудочковая фибрилляция и синдром ранней реполяризации) и т.д. Суммарно частота указанных синдромов в генезе ВСС может достигать 25–30% [26]. Недостаточ-

ный полярирующий ток кальция внутрь может привести к развитию потенциально фатальной фибрилляции желудочков, в то время как усиленный ток кальция может увеличить продолжительность потенциала сердечного действия, что повышает риск внезапной смерти.

В 2016 г. у 82 внезапно умерших молодых людей (средний возраст 15,6±9,1 года) проведен анализ гена *CACNA1C* с помощью полимеразной цепной реакции [26]. Показано, что в 2,4% случаев в основе лежат генетические мутации *CACNA1C*. У мальчика в возрасте 1,5 года, умершего во сне, выявлено удлинение р.E850del (с.2548_2550delGAG), а у умершей во сне женщины в возрасте 24 лет — р.N2091S (с.6272A>G). Предварительных ЭКГ сделано не было, и ни у кого из родственников умерших не было зарегистрированного семейного анамнеза аритмий. В то же время у пациентки потомок с наличием *N2091S* имел в анамнезе синкопальные эпизоды, но ни в одном случае не было проявлений, напоминающих СТ [28].

Дальнейшие исследования показали, что экспрессированный в лабораторных условиях указанный мутантный вариант E850del в $Ca_v 1.2$ полностью приводил к потере электрофизиологической функции кальциевого канала, поэтому оценить электрофизиологические изменения в эксперименте не представлялось возможным. При наличии мутантного гена *N2091S* обнаружено резкое увеличение пиковой плотности тока, что указывало на выраженный электрофизиологический фенотип усиления функции. Более ранние исследования этих же авторов показали, что мутации усиления функции I_{Ca} в LTCC могут способствовать фенотипической экспрессии несиндромальных LQTS помимо СТ [27].

Работы других авторов на 5 поколениях одной семьи показали, что клинические варианты течения заболеваний в изучаемом семействе были настолько разнообразны, что при одном и том же мутантном варианте гена *CACNA1C* вариант с.2573G>A р.Arg858His индивиды или были совсем здоровы, или имели бессимптомное удлинение интервала QT до эпизодов пресинкопа, обморока, фибрилляции желудочков и развития внезапной смерти [10].

Учитывая, что ряд каналопатий не диагностируется при жизни, изучение экспрессии гена *CACNA1C* представляется немаловажным, учитывая необходимость адекватной медикаментозной терапии, а в ряде случаев и интервенционной терапии у пациентов старше 3 лет.

Помимо перечисленных нарушений, характерных для каналопатий, мутации в гене *CACNA1C* являются предикторами и других заболеваний.

Так, в 2013 г. самое большое генетическое исследование (100 000 человек) (Институт Макса Планка, США) психических заболеваний показало, что мутации в гене *CACNA1C* являются фактором риска пяти основных форм психоневрологических заболеваний — шизофрении, депрессии, биполярного расстройства, аутизма, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нарушения ассоциативной памяти [28]. Все пе-

речисленные выше состояния имеют общую клиническую особенность — высокую тревожность.

Мутация в гене *CACNA1C* снижает стрессоустойчивость через изменение серотонинового обмена [29]. Банальная плановая полостная операция может привести к развитию фибрилляции желудочков даже при нормальном интервале QT [30].

В результате проведенного репликативного исследования при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований РФФИ № 14-04-97012р была подтверждена ассоциация полиморфного маркера rs4765905 гена *CACNA1C* с развитием параноидной шизофрении [31].

При изучении нейрогенеза у мышей показано, что потеря гена *CACNA1C* снижает выживаемость нейронов в гиппокампе, который отвечает за формирование эмоций, консолидацию памяти из кратковременной в долговременную, за навигацию, удержание внимания, обучение и т.д. Потеря гена *CACNA1C* уменьшает производство BDNF (brain-derived neurotrophic factor), являющегося важным фактором роста головного мозга, который поддерживает нейрогенез. Полученные данные свидетельствуют о том, что потеря гена *CACNA1C* изменяет нейрогенез в гиппокампе за счет снижения производства BDNF [32]. Этим и объясняется высокая частота психоневрологических заболеваний при нарушении экспрессии гена *CACNA1C* — шизофрении, депрессии, биполярного расстройства, аутизма, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нарушения ассоциативной памяти. Авторы показали, что за образование и здоровье отвечают одни и те же гены [33].

В 2018 г. были исследованы причины тяжелых кардиомиопатий у детей, которые в 39% случаев являются результатом генетической мутации, причем почти в половине (46%) случаев — *de novo*. Показана роль гена *CACNA1C* в генезе дилатационной кардиомиопатии [34].

Известно, что при приеме антагонистов Ca^{2+} одним из побочных эффектов является артериальная гипотензия. В эксперименте на гипертензивных крысах показано, что активная физическая нагрузка у животных подавляла экспрессию белка вследствие подавления канала $Ca_v 1.2$ и способствовала улучшению ремоделирования микроциркуляторного русла у потомства. Основная роль исследователями отводилась метилированию [35]. Поэтому так актуален вопрос об умеренных физических нагрузках у пациенток с артериальной гипертензией. Роль эпигенетической регуляции в функции кальциевых каналов с возрастом и у больных артериальной гипертензией подтверждена исследованиями в разных странах [36]. Физические упражнения можно рассматривать как лекарство для лечения артериальной гипертензии, и поэтому «доза» (интенсивность/объем) имеет большое значение [37].

Учитывая все перечисленное, изучение экспрессии гена *CACNA1C* крайне актуально во всех областях клинической и экспериментальной медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельников К.Н. Разнообразие и свойства кальциевых каналов возбудимых мембран. *Психофармакология и биологическая наркологию*. 2006;6(выпуск 1–2):1139–55.
2. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Стародубцев А.К. *Ca⁺-каналы: взгляд клинического фармаколога*. <https://vunivere.ru/work12338>
3. Школьникова М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2011;1(87):8–25.
4. Dehghani-Samani A., Madreseh-Ghahfarokhi S., Dehghani-Samani A. Mutations of Voltage-Gated Ionic Channels and Risk of Severe Cardiac Arrhythmias. *Acta Cardiol. Sin.* 2019;35(2):99–110. doi:10.6515/ACS.201903_35(2).20181028A
5. Школьникова М.А. Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти. *Доктор.ru*. 2008;3:25–32.
6. Tester D.J., Ackerman M.J. Cardiac channelopathies and the molecular autopsy. *Foren. Pathol. Infant. Childhood*. pp 899–942, DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-61779-403-2>. Online ISBN: 978-1-61779-403-2
7. Dufendach K.A., Timothy K., Ackerman M.J., Blevins B., Pflaum A., Etheridge S. et al. Clinical outcomes and modes of death in timothy syndrome: a multicenter international study of a rare disorder. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018;4(4):459–466. doi: 10.1016/j.jacep.2017.08.007. Epub 2017 Nov 6.
8. Colson C., Mittre H., Busson A., Leenhardt A., Denjoy I., Fressard V., Troadec Y. Unusual clinical description of adult with Timothy syndrome, carrier of a new heterozygote mutation of CACNA1C. *Eur. J. Med. Genet.* 2019;62(7):S1769-7212(18)30831-0. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.04.005. Epub 2019 Apr 16.
9. Creta A., Hanington O., Lambiase P.D. Commotiocordis and L-type calcium channel mutation: Is there a link? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2019;42(10):1411–3. doi: 10.1111/pace.13739. [Epub ahead of print].
10. Gardner R.J.M., Crozier I.G., Binfield A.L., Love D.R., Lehnert K., Gibson K, et al. Penetrance and expressivity of the R858H CACNA1C variant in a five-generation pedigree segregating an arrhythmogenic channelopathy. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2019;7(1):e00476. doi: 10.1002/mgg3.476. Epub 2018 Oct 21.
11. Chen P., Priori S. The Brugada Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(12):1176–80. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.006.
12. Смольнова Т.Ю. *Патогенетическое образование выбора метода хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999, с. 123.*
13. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Титченко Л.И., Гришин В.Л., Яковлева Н.И. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин. *Клиническая медицина*. 2003;81(8):42–7.
14. Смольнова Т.Ю. Особенности гемодинамики и ее связь с некоторыми клиническими проявлениями у женщин при дисплазии соединительной ткани. *Клиническая медицина*. 2013; 91(10): 43–8.
15. Смольнова Т.Ю., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Бокерия Е.Л. Структурные аномалии сердца: популяционная «норма» или группа риска в период беременности, в родах, послеродовом периоде и у новорожденных. *Акушерство и гинекология*. 2018;2: 5–12.
16. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н, с. 450
17. Смольнова Т.Ю. *Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения. Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. М., 2009. с. 270.*
18. Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;6(111): 69–73.

19. Смольнова Т.Ю., Красный А.М., Чупрынин В.Д. Волгина Н.Е., Никитцева О.В. Влияние уровня экспрессии α -1 субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала Cav1.2 в гладкомышечной ткани у пациенток с пролапсом гениталий. В сборнике: *XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине 21–24 января 2019*: 126–129.
20. Xi Bao, Yu Fen, Zi Mian, Yi Xue, Za Zhi. Estradiol increases the level of myocardial voltage-gated calcium channel α 1C subunit (CACNA1C) in septic mice. [Article in Chinese]. 2018;34(10):914–8.
21. Пушкарев Б.С., Большакова О.В., Сибирякова Т.В., и др. Частота полиморфизма гена кальциевых CACNA1C у здоровых и пациентов с гипертонической болезнью. *Казанский медицинский журнал*. 2017;3:359–62.
22. Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Акатова Е.В. и др. *Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению*. Москва, 2017.
23. Orchard E.A., Wilson N., Ormerod O.J. The management of cryptogenic stroke in pregnancy. *Obstet Med.* 2011;4(1):2–6. doi: 10.1258/om.2010.100027. Epub 2011 Mar 1. Review. PMID: 27579087
24. Carlin A., Alfrevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008;22(5):801–23. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.06.005. Epub 2008 Aug 28.
25. Bodi I., Sorge J., Castiglione A., Glatz S.M., Wuelfers E.M., Franke G., Perez-Feliz S. et al. Postpartum hormones oxytocin and prolactin cause pro-arrhythmic prolongation of cardiac repolarization in long QT syndrome type 2. *Europace*. 2019. pii: euz037. doi: 10.1093/europace/euz037. [Epub ahead of print].
26. Sutphin B.S., Boczek N.J., Barajas-Martinez H., Hu D., Ye D., Tester D.J., Antzelevitch C., Ackerman M.J. Molecular and Functional Characterization of Rare CACNA1C Variants in Sudden Unexplained Death in the Young. *Congenit Heart Dis.* 2016;11(6):683–692. doi: 10.1111/chd.12371. Epub 2016 May 24.
27. Sykes L., Clifton N.E., Hall J., Thomas K.L. Regulation of the Expression of the Psychiatric Risk Gene Cacna1c during Associative Learning. *Mol Neuropsychiatry*. 2018;4(3):149–157. doi: 10.1159/000493917. Epub 2018 Nov 7.
28. Ehlinger D.G., Commons K.G. Cav1.2 L-type calcium channels regulate stress coping behavior via serotonin neurons. *Neuropharmacology*. 2019;144:282–290. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.033. Epub 2018 Sep 1.
29. Chang S.L., Chang C.T., Hung W.T., Chen L.K. A case of congenital long QT syndrome, type 8, undergoing laparoscopic hysterectomy with general anesthesia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(4):552–556. doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.031.
30. [http://www.med-gen.ru/science-action/journal-med-gen/jourarch/2014/5\(143\)/25-30](http://www.med-gen.ru/science-action/journal-med-gen/jourarch/2014/5(143)/25-30)
31. Lee A.S. et al. The neuropsychiatric disease-associated gene cacna1c mediates survival of young hippocampal neurons // *eneuro*. 2016. 3(2): ENEURO.0006-16.2016.
32. Hagenaars S.P. et al. Shared genetic aetiology between cognitive functions and physical and mental health in UK Biobank (N = 112 151) and 24 GWAS consortia. *Mol. Psychiatry*. 2015: 031120.
33. Vasilescu C., Ojala T.H., Brillhante V., Ojanen S., Hinterting H.M., Palin E., Alastalo T.P., Koskenvuo J., Hiippala A., Jokinen E., Jahnukainen T., Lohi J., Pihkala J., Tyni T.A., Carroll C.J., Suomalainen A. Genetic Basis of Severe Childhood-Onset Cardiomyopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(19):2324–2338. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2171.
34. Li S., Chen Y., Zhang Y., Zhang H., Wu Y., He H., Gong L., Zeng F., Shi L. Exercise during pregnancy enhances vascular function via epigenetic repression of Ca_v1.2 channel in offspring of hypertensive rats. *Life Sci.* 2019;116576. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116576. [Epub ahead of print].
35. Liao J, Zhang Y, Ye F, Zhang L, Chen Y, Zeng F, Shi L. Epigenetic regulation of L-type voltage-gated Ca²⁺ channels in mesenteric arteries of aging hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2017;40(5):441–449. doi: 10.1038/hr.2016.167. Epub 2016 Nov 24.
36. Chen Y, Zhang H, Zhang Y, Lu N, Zhang L, Shi L. Exercise intensity-dependent reverse and adverse remodeling of voltage-gated Ca²⁺ channels in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2015;38(10):656–65. doi: 10.1038/hr.2015.56. Epub 2015 Apr 23.

REFERENCES

1. Melnikov K.N. Variety and properties of calcium channels of excitable membranes. *Psichofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2006;6(1–2):1139–55. (in Russian)

2. Kukes V.G., Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Starodubtsev A.K. *Calcium channels: a look from a clinical pharmacologist*. <https://vunivere.ru/work12338> (in Russian)
3. Shkolnikova M.A., Kharlap M.S., Ildarova R.A. Genetically determined heart rhythm disturbances. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2011;1(87):8–25. (in Russian)
4. Dehghani-Samani A., Madreseh-Ghahfarokhi S., Dehghani-Samani A. Mutations of voltage-gated ionic channels and risk of severe cardiac arrhythmias. *Acta Cardiol. Sin.* 2019;35(2):99–110. doi:10.6515/ACS.201903_35(2).20181028A
5. Shkolnikova M. A. Primary electrical heart disease as a cause of sudden death. *Doktor.ru*. 2008; 3: 25–32.
6. David J., Tester, Michael J. Ackerman Cardiac Channelopathies and the Molecular Autopsy. *Forensic Pathology of Infancy and Childhood*: 899–942. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-61779-403-2>, Online ISBN: 978-1-61779-403-2
7. Dufendach K.A., Timothy K., Ackerman M.J., Blevins B., Pflaumer A., Etheridge S. et al. Clinical outcomes and modes of death in timothy syndrome: a multicenter international study of a rare disorder. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018;4(4):459–466. doi: 10.1016/j.jacep.2017.08.007. Epub 2017 Nov 6.
8. Colson C., Mitre H., Busson A., Leenhardt A., Denjoy I., Fresard V., Troadec Y. Unusual clinical description of adult with Timothy syndrome, carrier of a new heterozygote mutation of CACNA1C. *Eur. J. Med. Genet.* 2019;62(7). pii: S1769-7212(18)30831-0. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.04.005. Epub 2019 Apr 16.
9. Creta A., Hanington O., Lambiasi P.D. Commotiocordis and L-type calcium channel mutation: Is there a link? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2019. doi: 10.1111/pace.13739. [Epub ahead of print].
10. Gardner R.J.M., Crozier I.G., Binfield A.L., Love D.R., Lehnert K., Gibson K., et al. Penetrance and expressivity of the R858H CACNA1C variant in a five-generation pedigree segregating an arrhythmogenic channelopathy. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2019;7(1):e00476. doi: 10.1002/mgg3.476. Epub 2018 Oct 21.
11. Chen P., Priori S. The Brugada Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51(12):1176–80. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.006.
12. Smolnova T.Yu. *Pathogenetic education of the choice of the method of surgical correction of genital prolapse in women of reproductive age*. dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow, 1999: 123. (in Russian)
13. Smolnova T.Yu., Buyanova S.N., Savelyev S.V., Titchenko L.I., Grishin V.L., Yakovleva N.I. Phenotypic symptom complex of connective tissue dysplasia in women. *Klinicheskaya medicina*. 2003; 81(8):42–7. (in Russian)
14. Smolnova T.Yu. Features of hemodynamics and its relationship with some clinical manifestations in women with connective tissue dysplasia. *Klinicheskaya medicina*. 2013;91(10): 43–8. (in Russian)
15. Smolnova T.Yu., Nechaeva G.I., Martynov A.I., Bockeria E.L. Structural heart abnormalities: population “norm” or risk group during pregnancy, childbirth, the postpartum period and in newborns. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;2:5–12. (in Russian)
16. The procedure for the provision of medical care in the profile “obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)” (approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 1, 2012 N 572н, p. 450.
17. Smolnova T.Yu. *Clinical and pathogenetic aspects of the prolapse and prolapse of the internal genital organs and the pathology of the structures of the pelvic complex in women with connective tissue dysplasia*. Tactics of reference. Diss. ... for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow State Medical and Dental University. Moscow, 2009. (in Russian)
18. Smolnova T.Yu., Adamyan L.V. Clinical and pathogenetic aspects of prolapse and prolapse of the internal genital organs in undifferentiated forms of connective tissue dysplasia *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2009;6(111):69–73. (in Russian)
19. Smolnova T.Yu., Krasny A.M., Chuprynin V.D., Volgina N.E., Nikitseva O.V. *Effect of the expression level of the α -1 subunit of the voltage-gated calcium channel Cav1.2 in smooth muscle tissue in patients with genital prolapse*. V sbornike: XIII Mezhdunarodnyj kongress po reproduktivnoj medicine 21–24 yanvarya 2019 c. 126–9. (in Russian)
20. Ying Feng Zhicheng Fang Boyi Liu Li Chen Xiang Zheng Estradiol increases the level of myocardial voltage-gated calcium channel α 1C subunit (CACNA1C) in septic mice. [Article in Chinese], *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2018;34(10):914–8.
21. Pushkarev B.S., Bolshakova O.V., Sibiryakova T.V. et al. Frequency of polymorphism of the calcium gene CACNA1C in healthy and patients with hypertension. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2017; 3:359–62. (in Russian)
22. Nechaeva G.I., Martynov A.I., Akatova E.V., et al. *Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment*. Moscow, 2017.
23. Orchard E.A., Wilson N., Ormerod .OJ. The management of cryptogenic stroke in pregnancy. *Obstet. Med.* 2011;4(1):2–6. doi: 10.1258/om.2010.100027. Epub 2011 Mar 1. Review. PMID: 27579087
24. Carlin A., Alfirevic Z.P. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008;22(5):801–23. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.06.005.
25. Bodi I., Sorge J., Castiglione A., Glatz S.M., Wuelfers E.M., Franke G. et al. Postpartum hormones oxytocin and prolactin cause pro-arrhythmic prolongation of cardiac repolarization in long QT syndrome type 2. *Europace*. 2019. pii:euz037. doi: 10.1093/europace/euz037. [Epub ahead of print].
26. Sutphin B.S., Boczek N.J., Barajas-Martínez H., Hu D., Ye D., Tester D.J., Antzelevitch C., Ackerman M.J. Molecular and functional characterization of rare cacna1c variants in sudden unexplained death in the young. *Congenit. Heart Dis.* 2016;11(6):683–92. doi: 10.1111/chd.12371. Epub 2016 May 24.
27. Sykes L., Clifton N.E., Hall J., Thomas K.L. Regulation of the expression of the psychiatric risk gene cacna1c during associative learning. *Mol. Neuropsychiatry*. 2018;4(3):149–157. doi: 10.1159/000493917. Epub 2018 Nov 7.
28. Ehlinger D.G., Commons K.G. Cav1.2 L-type calcium channels regulate stress coping behavior via serotonin neurons. *Neuropharmacology*. 2019;144:282–90. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.033. Epub 2018 Sep 1.
29. Chang S.L., Chang C.T., Hung W.T., Chen L.K. A case of congenital long QT syndrome, type 8, undergoing laparoscopic hysterectomy with general anesthesia. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2019;58(4):552–6. doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.031.
30. [http://www.med-gen.ru/science-action/journal-med-gen/jour-rarch/2014/5\(143\)/25-30](http://www.med-gen.ru/science-action/journal-med-gen/jour-rarch/2014/5(143)/25-30)
31. Lee A.S. et al. The neuropsychiatric disease-associated gene cacna1c mediates survival of young hippocampal neurons. *ENEURO*. 2016;3(2). C. ENEURO. 0006-16.2016.
32. Hagensars S.P. et al. Shared genetic aetiology between cognitive functions and physical and mental health in UK Biobank (N = 112 151) and 24 GWAS consortia. *Molecular Psychiatry*. 2015: 031120.
33. Vasilescu C., Ojala T.H., Brilhante V., Ojanen S., Hinterding H.M., Palin E. et al. Genetic basis of severe childhood-onset cardiomyopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(19):2324–38. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2171.
34. Li S., Chen Y., Zhang Y., Zhang H., Wu Y., He H., Gong L., Zeng F., Shi L. Exercise during pregnancy enhances vascular function via epigenetic repression of Ca_v1.2 channel in offspring of hypertensive rats. *Life Sci.* 2019:116576. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116576. [Epub ahead of print].
35. Liao J., Zhang Y., Ye F., Zhang L., Chen Y., Zeng F., Shi L. Epigenetic regulation of L-type voltage-gated Ca²⁺ channels in mesenteric arteries of aging hypertensive rats. *Hypertens. Res.* 2017;40(5):441–9. doi: 10.1038/hr.2016.167. Epub 2016 Nov 24.
36. Chen Y., Zhang H., Zhang Y., Lu N., Zhang L., Shi L. Exercise intensity-dependent reverse and adverse remodeling of voltage-gated Ca²⁺ channels in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *Hypertens. Res.* 2015;38(10):656–65. doi: 10.1038/hr.2015.56. Epub 2015 Apr 23.