

I. РЕДКИЕ И СЕМЕЙНЫЕ ФОРМЫ КАРДИОМИОПАТИЙ

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

А.Г. Шестақ, Е.В. Заклязьминская

ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАМН, Москва

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) – генетически детерминированное заболевание, характеризующееся фиброзным и/или жировым замещением кардиомиоцитов правого желудочка: известны случаи бивентрикулярного поражения миокарда. Заболевание ведет к нарушениям сердечного ритма и может стать причиной сердечной недостаточности. Часто первым и единственным симптомом болезни является внезапная сердечная смерть. АКПЖ может длительное время протекать малосимптомно, что делает раннюю диагностику достаточно сложной. В большинстве случаев АКПЖ наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание является генетически гетерогенным, известны не менее 12 генов, мутации в которых могут стать причиной АКПЖ. С 2010 г. выявление специфических для АКПЖ мутаций вошло в перечень диагностических критериев заболевания. В настоящей работе мы представляем результаты первой разработки ДНК-диагностики АКПЖ в России и использования ее результатов в диагностическом процессе.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 1. – С. 9–14.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Заклязьминская Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией медицинской генетики ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАМН

E-mail: helenezak@gmail.com

Ключевые слова:

аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, десмосомы, PKP2, DSG2

The role of genetic investigation in diagnostics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

A.G. Shestak, E.V. Zaklyazminskaya

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is an inherited disorder characterized by fibrous and/or fatty replacement of cardiomyocytes of right ventricle, cases of biventricular replacement are also known. Disease leads to life-threatening arrhythmias and heart failure. It is often that the first and the only symptom of the disease is sudden cardiac death. ARVC can occur with a minimal appearance of clinical symptoms and it can cause delay with di-

agnosis. ARVC is inherited by autosomal-dominant pattern in most of cases. The disease is genetically heterogeneous; at least 12 genes are known to be associated with ARVC. Since 2010, identification of ARVC-causing mutations was introduced into the list of diagnostic criteria for the disease. Here we present the results of DNA-diagnostics elaboration for ARVC patients in Russia and the way to use molecular results in diagnostic process.

CORRESPONDENCE

Zaklyazminskaya Elena V. – MD, Professor, Head of Medical Genetics Laboratory, Petrovsky National Research Centre of Surgery

E-mail: helenezak@gmail.com

Key words:

arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC, desmosomes, PKP2, DSG2

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2014. – N 1. – P. 9–14.

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка [АКПЖ, Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM) 107970] – генетически детерминированное заболевание, характеризу-

ющееся фиброзным и/или жировым замещением кардиомиоцитов правого желудочка, ведущее к развитию нарушений сердечного ритма и сердечной недостаточности. Известны также случаи

бивентрикулярного поражения миокарда. АКПЖ характеризуется наличием длительной скрытой стадии, при которой жизнеугрожающие желудочковые аритмии могут возникнуть и в структурно малоизмененном сердце, что значительно затрудняет диагностику заболевания. Часто первым и единственным симптомом болезни является внезапная сердечная смерть (ВСС). Патоморфологическая диагностика лиц, умерших внезапно в возрасте до 35 лет показала, что на долю недиагностированной АКПЖ приходится значительная часть случаев внезапной сердечной смерти (ВСС): 12,5–25% в Италии, 17% в США, 14,1% в России [1, 2]. Ранняя диагностика заболевания и своевременное лечение могут значительно снизить риск ВСС.

По разным оценкам, распространенность этого вида кардиомиопатии в Европе варьирует от 1:2000 до 1:5000 населения [1, 3]. В российских медицинских изданиях опубликованы серии наблюдений за пациентами с АКПЖ и описаны отдельные клинические случаи [4–6]. Однако масштабных эпидемиологических исследований не проводилось, поэтому частота встречаемости АКПЖ в России достоверно неизвестна.

АКПЖ в большинстве случаев наследуется по аутосомно-доминантному типу. Аутосомно-рецессивные формы встречаются значительно реже [7, 8]. Заболевание чаще диагностируют у мужчин (1,6:1), хотя ни одной формы АКПЖ, сцепленной с полом, до сих пор неизвестно. Естественное течение заболевания, возраст манифестации, риск ВСС также не зависят от пола [9]. Более чем в 50% случаев АКПЖ – это семейное заболевание с неполной пенетрантностью и вариабельностью клинических проявлений даже среди членов одной семьи [10].

Впервые критерии постановки диагноза «аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка» были предложены в 1994 г. группой исследователей под руководством McKenna [11]. Однако в са-

мостоятельный тип кардиомиопатий заболевание было выделено в 2006 г. в классификации Американской сердечной ассоциации (АНА) [12]. В настоящее время для постановки диагноза используют модифицированные критерии 2010 г. [13]. К диагностическим критериям относят 6 групп признаков: глобальная/региональная дисфункция и структурные изменения миокарда, гистологические изменения, нарушения реполяризации, нарушения депполяризации/проводимости, аритмии, семейный анамнез. В каждой группе предусмотрено деление на большие и малые критерии. На сегодняшний день выявление мутаций в генах, ответственных за АКПЖ, рассматривается как большой диагностический критерий заболевания. Диагноз АКПЖ считается **достоверным** при наличии 2 больших критериев, *либо* 1 большого и 2 малых критериев, *либо* 4 малых критериев из разных категорий. Диагноз АКПЖ является **вероятным** при наличии 1 большого и 1 малого *либо* 3 малых критериев из различных категорий. Диагноз АКПЖ является **возможным** при наличии 1 большого *либо* 2 малых критериев из разных категорий [13].

АКПЖ – генетически гетерогенное заболевание. В настоящее время идентифицированы 14 локусов, в которых картированы 12 генов, ответственные за АКПЖ (табл. 1). Наиболее частой причиной заболевания являются мутации в генах десмосом: плакофилине (*PKP2*), десмоглеине (*DSG2*), десмоплакине (*DSP*), плакоглобине (*JUP*) и десмоколлине (*DSC2*). Были идентифицированы мутации и в других генах: гене трансформирующего фактора роста бета-3 (*TGFB3*), генах десмина (*DES*), ламина (*LMNA*) и титина (*TTN*) и т.д. Однако этот список не исчерпывает генетического разнообразия АКПЖ.

В 25–40% случаев АКПЖ обусловлена мутациями в гене плакофилина (*PKP2*), в 12–40% случаев – мутациями в гене десмоглеина (*DSG2*) [14].

Таблица 1. Гены, ответственные за развитие аритмической кардиомиопатии правого желудочка, и доступность ДНК-диагностики для пациентов

Ген	Локус	Белок	Частота мутаций	Доступность в РНЦХ РАМН
<i>TGFB3</i>	14q23-q24	Трансформирующий фактор роста бета-3	Редкая	Доступна
<i>CTNNA3</i>	10q21.3	α T-катенин	Редкая	Отсутствует
?	14q12-q22	–	Неизвестна	Невозможна
?	2q32.1-32.3	–	Неизвестна	Невозможна
<i>TMEM43</i>	3p21.3	Трансмембранный белок 43	Частая в Канаде	Доступна
<i>PLN</i>	6q22.1	Фосфоламбан	Редкая	Доступна
<i>DES</i>	2q35	Десмин	Редкая	Доступна
<i>DSP</i>	6p24	Десмоплакин	6–16%	Доступна
<i>PKP2</i>	12p11	Плакофиллин	25–40%	Доступна
<i>DSG2</i>	18q12.1	Десмоглеин	12–40%	Доступна
<i>DSC2</i>	18q21	Десмоколлин	2–7%	Доступна
<i>JUP</i>	17q21	Плакоглобин	Редкая	Доступна
<i>LMNA</i>	1q22	Ламин А и С	Редкая	Доступна
<i>TTN</i>	2q31.2	Титин	Редкая	Разрабатывается

Ведущую роль в патогенезе играет нарушение нормального функционирования десмосом – белковых структур, выполняющих функцию механического связывания кардиомиоцитов между собой. Изменения в десмосомных белках приводят к нарушению клеточной адгезии на границе вставочных дисков и, следовательно, к уменьшению способности кардиомиоцитов противостоять механическим нагрузкам во время сердечного цикла.

Снижение толерантности к механическому стрессу может вести к апоптозу и фиброзно-жировой инфильтрации миокарда. Экспериментальные данные также указывают, что нарушение функции десмосом ведет к прогрессирующему ремоделированию вставочных дисков [15]. Замещение фиброзной и/или жировой тканью кардиомиоцитов правого желудочка является субстратом для возникновения желудочковых тахикардий.

Цель исследования – оценка представленности мутаций, выявленных в генах *PKP2* и *DSG2* у пациентов с АКПЖ, и вклад результатов генетического обследования в диагностику заболевания.

Материал и методы

В ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН были обследованы 40 больных с диагнозом АКПЖ, поставленным с различной степенью вероятности, которые обратились за медико-генетическим консультированием и ДНК-диагностикой. Для пилотного исследования было отобрано 20 больных с наибольшим числом выполненных диагностических критериев [13].

Все пациенты дали информированное согласие на проведение генетического исследования. Средний возраст на момент обращения составил 40 лет. Контрольную группу составили образцы ДНК 100 здоровых добровольцев.

Клиническое и лабораторное обследование включало сбор семейного анамнеза, общий и биохимический анализ крови, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, Эхо-КГ, рентгенографию органов грудной клетки, биопсию миокарда, МРТ сердца (по показаниям).

Генетическое обследование включало выделение ДНК из цельной крови стандартным методом, прямое секвенирование по Сенгеру кодирующих и прилежащих интронных последовательностей генов *PKP2* и *DSG2*, анализ результатов секвенирования, оценку частот встречаемости выявленных генетических вариантов в группе здоровых добровольцев, биоинформатический анализ эффекта мутаций.

По запросу одной семьи была проведена ранняя ДНК-диагностика в возрасте 10 мес сыну пробанда с выявленной мутацией в гене *PKP2* для подтверждения или исключения диагноза АКПЖ.

Результаты и обсуждение

В настоящее время результаты генетических исследований все шире используются в кардиологической практике для уточнения диагноза АКПЖ. Развитие методов молекулярной генетики, накопление данных о генетической природе заболевания позволили повысить чувствительность диагностики АКПЖ. На сегодняшний день наличие мутаций в генах, ответственных за развитие заболевания, рассматривается как большой диагностический критерий [13].

Отсутствие ДНК-диагностики этого типа кардиомиопатии в России практически лишает российских врачей возможности использовать один из больших диагностических критериев.

В лаборатории медицинской генетики ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН впервые в России была разработана и внедрена в практику ДНК-диагностика основных генетических форм АКПЖ. Проводится поиск мутаций методом прямого секвенирования по Сенгеру кодирующих и прилежащих интронных областей большинства известных генов, ответственных за АКПЖ (табл. 1).

В нашем исследовании поиск мутаций в генах *PKP2* и *DSG2* был выполнен 20 пациентам с направляющим диагнозом АКПЖ. Эти гены были выбраны для пилотного исследования, так как мутации в них являются наиболее частой причиной АКПЖ в обследованных популяциях. В 25–40% случаев АКПЖ обусловлена мутациями в гене плакофилина (*PKP2*), в 12–40% случаев – мутациями в гене десмоглеина (*DSG2*) [14].

В гене *PKP2* у 3 пациентов были выявлены мутации: р. W538X, с. 1523_1538del, р. S140F. В гене *DSG2* у 4 пациентов были выявлены миссенс-мутации: р. S194L, р. V533I, р. R49H и р. N245H. Таким образом, мутации в 2 генах, ответственных за самые частые формы АКПЖ в Европе, были выявлены у 7 пробандов из 20, что составило 35% обследованной группы больных (15% мутаций выявлено в гене *PKP2*, 20% – в гене *DSG2*). Полученные на российской выборке больных результаты согласуются с данными о представленности этих генетических форм в Европе [14].

Большинство выявляемых в генах десмосом патогенных мутаций – это инсерции, делеции, нонсенс-мутации, приводящие к синтезу укороченного белка или недостаточному синтезу белка дикого типа (гаплонедостаточность). Такие мутации значимо нарушают функцию белка, и их патогенетическое значение, как правило, не вызывает сомнений. Миссенс-мутации, т.е. приводящие к замене одной аминокислоты на другую в полипептидной цепи, составляют до 20% всех выявляемых мутаций в гене *PKP2* и до 60% – в гене *DSG2* [16]. Корректная оценка роли таких мутаций в развитии заболевания, как правило, очень сложна,

особенно если генетическое изменение было обнаружено впервые. Гены, ответственные за АКПЖ, высоко полиморфны и содержат большое количество несинонимичных замен, часто встречающихся и у здоровых лиц [17], поэтому для интерпретации каждой находки привлекаются популяционные, биоинформатические и, по возможности, экспериментальные данные. Патогенетическая значимость всех выявленных миссенс-вариантов в генах *PKP2* и *DSG2* оценивалась нами с помощью биоинформатических ресурсов PolyPhen2 и SIFT [18, 19]. Результаты биоинформатического анализа представлены в табл. 2.

Мы оценили количество диагностических критериев до и после проведения ДНК-диагностики у пациентов с найденными мутациями. Выявленные мутации и имевшиеся комбинации диагностических критериев представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, выявление мутации, характерной для АКПЖ, у 3 из 7 пробандов позволило увеличить достоверность диагноза. Даже при достоверном клиническом диагнозе проведение ДНК-диагностики необходимо для окончательного подтверждения диагноза наследственного заболевания, так как оно является «золотым стандартом» обследования и позволяет перейти к обследованию членов семьи.

В конце 2011 г. было опубликовано первое международное руководство, посвященное генетическому тестированию больных с сердечными каналопатиями и кардиомиопатиями [20]. В нем представлено мнение экспертов, в каких случаях ДНК-диагностика показана больным и их родственникам.

Применительно к пациентам с АКПЖ представлены следующие рекомендации:

1. Рекомендуется проведение генетического тестирования родственникам пациента с выявленной мутацией.

2. Поиск мутаций в генах *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *JUP*, *DSC2* и *TMEM43* может быть полезен для пациентов с диагнозом АКПЖ, поставленным на основе диагностических критериев 2010 г.

3. Генетическое тестирование может быть предложено пациентам с возможным диагнозом АКПЖ (1 большой или 2 малых критерия) в соответствии с диагностическими критериями 2010 г.

4. Генетическое тестирование не показано для пациентов с единственным малым критерием в соответствии с диагностическими критериями 2010 г.

Во всех семьях, где была выявлена генетическая причина заболевания, появилась возможность провести ДНК-диагностику АКПЖ у родственников (включая раннюю и пресимптоматическую). Учитывая возможность длительного бессимптомного течения заболевания и высокий риск внезапной смерти, выявление носителей мутации позволит проводить эффективную первичную профилактику ВСС. Она включает ограничение средовых факторов риска нарушений ритма сердца и прогрессирования сердечной недостаточности (физической и эмоциональной нагрузки, миокардита), своевременное начало медикаментозной терапии или хирургическое лечение АКПЖ. Пресимптоматическая ДНК-диагностика среди членов семьи пробанда выполняется каскадным способом: в первую очередь тестируются родственники первой степени

Таблица 2. Результаты биоинформатического анализа эффекта выявленных мутаций

Ген	Замена	Оценка PolyPhen2	Оценка SIFT
<i>PKP2</i>	p.S140F	Мягкая	Мягкая
<i>PKP2</i>	p.L366P	Мягкая	Мягкая
<i>PKP2</i>	p.S70I	Мягкая	Мягкая
<i>DSG2</i>	p.R773K	Мягкая	Мягкая
<i>DSG2</i>	p.S194L	Вероятно патогенная	Патогенная
<i>DSG2</i>	p.V533I	Мягкая	Мягкая
<i>DSG2</i>	p.N245H	Возможно патогенная	Патогенная
<i>DSG2</i>	p.R49H	Вероятно патогенная	Патогенная

Таблица 3. Вклад генетических данных в диагностику аритмогенных кардиомиопатий правого желудочка

Пациент	Пол/возраст	Вероятность диагноза до ДНК-диагностики	Мутация (ген) (+1 большой критерий)	Вероятность диагноза
ARVD4	М/71 год	Достоверен	p.W538X (<i>PKP2</i>)	Достоверен
ARVD25	М/34 года	Достоверен	c.1523_1538del (<i>PKP2</i>)	Достоверен
ARVD25-I (сын)	М/10 мес	Возможен	Мутации, выявленной у отца, нет	Исключен
ARVD2	Ж/37 лет	Достоверен	p.S140F (<i>PKP2</i>)	Достоверен
NRF13	М/26 лет	Достоверен	p.S194L (<i>DSG2</i>)	Достоверен
ARVD13	Ж/31 год	Вероятен	p.V533I (<i>DSG2</i>)	Достоверен
ARVD26	М/22 года	Вероятен	p.N245H (<i>DSG2</i>)	Достоверен
ARVD23	М/19 лет	Вероятен	p.R49H (<i>DSG2</i>)	Достоверен

родства (родители и дети), затем – ближайшие родственники облигатных носителей, братья и сестры. Дальнейшему тестированию подлежат только родственники носителей мутации.

Согласно руководству по генетическому обследованию больных с первичными каналопатиями и кардиомиопатиями, родственники первой степени родства, даже не имеющие клинических признаков заболевания, нуждаются в ежегодном детальном кардиологическом обследовании [20]. При этом продолжительность такого динамического наблюдения нигде не оговаривается, оно по умолчанию становится пожизненным. Поэтому для родственников очень важны не только положительные, но и отрицательные результаты ДНК-диагностики, которые позволяют избежать затратного многолетнего мониторинга без клинической необходимости.

Одним из таких примеров была выполненная ранняя ДНК-диагностика АКПЖ по запросу семьи для ребенка 10 мес, сына пациента с выявленной делецией с.1523_1538del в гене *PKP2* [21]. Нам удалось исключить носительство делеции у ребенка. Важно отметить, что снятие диагноза наследственного заболевания с серьезным прогнозом имело важное психологическое значение для членов семьи и избавило их от тревоги, связанной с неопределенностью в отношении здоровья ребенка.

До настоящего времени стратегия лечения и стратификация риска больных с АКПЖ проводятся на основе результатов ретроспективного анализа, полученного в единичных диагностических центрах и включающего относительно небольшие группы больных [16]. Поэтому данных для корректной оценки прогностического значения конкретных мутаций на сегодняшний день недостаточно.

Однако накоплены описания больных с несколькими мутациями в генах десмосом: наличие 2 мутаций в одном гене (компаунд-гетерозиготы), мутации в более чем одном гене (дигенное и полигенное наследование). В 2009 г. Whuiyan и соавт.

описали дигенные формы АКПЖ, вызванные мутациями в генах *DSC2* и *DSG2* [22]. Дальнейшие исследования подтвердили, что множественные мутации в генах десмосом ассоциированы с быстропрогрессирующей клинической картиной АКПЖ и риском ВСС по сравнению с носителями 1 мутации [23, 24]. Таким образом, выявление 2 мутаций в заинтересованных генах может рассматриваться как независимый генетический фактор риска ВСС.

В последнее десятилетие достижения в генетике позволили быстро и эффективно секвенировать геном человека и получать данные, затрачивая меньше времени и средств. Технология секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) позволяет одновременно анализировать большое количество генов, идентифицировать мутации в новых генах-кандидатах, что находит все большее применение в клинической практике. С помощью технологии NGS в семье с АКПЖ идентифицировали первую мутацию в гене десмина (*DES*), который не входил ранее в список генов, ассоциированных с заболеванием [25].

Заключение

Впервые в России в клиническую практику было внедрено генетическое обследование больных с АКПЖ. Частоты мутаций, обнаруженных в генах *PKP2* и *DSG2* в нашей выборке больных, согласуются с частотами мутаций этих генов в европейских выборках.

Положительные результаты ДНК-диагностики (выявленные мутации) имеют важное значение для верификации заболевания у пробанда и повышают достоверность диагноза. Особенно большое значение выявление мутаций (или исключение их носительства) имеет для кровных родственников пробанда, в том числе на доклинических стадиях развития заболевания.

Литература

1. Azaouagh A., Churzidse S., Konorza T., Erbel R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update // Clin. Res. Cardiol. – 2011. – Vol. 100, N 5. – P. 383–394.
2. Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В. и др. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка как причина внезапной сердечной смерти молодых людей // Вестн. аритмологии. – 2012. – № 69. – С. 38–48.
3. Warren Smith. FRACP, Members of the CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the Diagnosis and Management of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy // Heart, Lung and Circulation. – 2011. – Vol. 20. – P. 757–760.
4. Благова О.В., Недоступ А.В., Морозова Н.С. и др. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: полиморфизм клинических проявлений // Кардиология. – 2012. – № 4. – С. 85–94.
5. Фомина И.Г., Сеницын В.Е., Сеницына М.Г. и др. Аритмогенная дисплазия правого желудочка // Вестн. аритмологии. – 2003. – № 31. – С. 80–86.
6. Митрофанова Л.Б., Бещук О.В., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка и вирусная инфекция: возможные сочетания

- и роль в патогенезе желудочковых тахикардий // Вестн. аритмологии. – 2010. – № 58. – С. 15–20.
7. *McKoy G., Protonotarios N., Crosby A. et al.* Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 2119–2124.
8. *Norgett E.E., Hatsell S.J., Carvajal-Huerta L. et al.* Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9. – P. 2761–2766.
9. *Bauce B., Frigo G., Marcus F.I. et al.* Comparison of clinical features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in men versus women // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – P. 1252–1257.
10. *Sen-Chowdhry S., Syrris P., Ward D. et al.* Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 1710–1720.
11. *McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task force of the working group myocardial and pericardial disease of the European society of cardiology and of the scientific council on cardiomyopathies of the international society and federation of cardiology // *Br. Heart J.* – 1994. – Vol. 71. – P. 215–218.
12. *Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, N 14. – P. 1807–1816.
13. *Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D. et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, N 7. – P. 806–814.
14. *Kapplinger J.D., Landstrom A.P., Salisbury B.A. et al.* Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 2317–2327.
15. *Kaplan S.R., Gard J.J., Protonotarios N. et al.* Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease) // *Heart Rhythm*. – 2004. – Vol. 1, N 1. – P. 3–11.
16. *Campuzano O., Alcalde M., Allegue C. et al.* Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *J. Med. Genet.* – 2013. – Vol. 50, N 5. – P. 280–289.
17. *Koopmann T.T., Walker S., Kaur G. et al.* The spectrum and prevalence of genetic background noise in patients with arrhythmogenic (right ventricular) cardiomyopathy // ASGH 2013 ABSTRACT
18. <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>
19. <http://sift.jcvi.org/>
20. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies // *Europace*. – 2011. – Vol. 13. – P. 1077–1109.
21. *Заклязьминская Е.В., Шестак А.Г., Носкова М.В. и др.* Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка: разработка ДНК-диагностики и клиническое применение // *Клин. и эксперим. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского*. – 2013. – № 1. – С. 91–96.
22. *Bhuiyan Z.A., Jongbloed J.D., van der Smagt J. et al.* Desmoglein-2 and desmocollin-2 mutations in dutch arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients: results from a multicenter study // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2009. – Vol. 2. – P. 418–427.
23. *Xu T., Yang Z., Vatta M. et al.* Compound and digenic heterozygosity contributes to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 587–597.
24. *Fressart V., Duthoit G., Donal E. et al.* Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice // *Europace*. 2010. – Vol. 12. – P. 861–868.
25. *Hedberg C., Melberg A., Kuhl A. et al.* Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 7 is caused by a des mutation // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 20. – P. 984–985.