

Синдром Бругада: от генетической диагностики к персонализированной терапии

Ярмухаметова А.В.¹, Сергеев А.С.², Филатов А.П.², Шматкова Е.Р.²,
Копытова К.Ю.¹, Ахиярова А.А.¹, Давлетшин А.Ф.¹, Салахова К.А.¹

1 – ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

2 – ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Минздрава России
197349, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Синдром Бругада (BrS) – наследственное заболевание сердца, которое характеризуется специфическими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) и высоким риском желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. BrS чаще встречается у мужчин молодого возраста, и его клинические проявления варьируют от бессимптомных случаев до внезапной сердечной смерти. Эпидемиологические данные показывают значительные различия в распространенности BrS в зависимости от региона и этнической принадлежности с наибольшей частотой в Юго-Восточной Азии. Изучение генетических факторов BrS имеет критическое значение для понимания патогенеза, разработки методов диагностики и прогнозирования, а также целевых терапевтических подходов. Основные гены, связанные с BrS, – *SCN5A*, *CACNA1C*, *CACNB2*, *SCN1B* и *SCN3B*. Эти гены кодируют ионные каналы, их патогенные варианты могут вызывать значительные электрофизиологические нарушения, приводящие к аритмиям и внезапной сердечной смерти. Современные методы генетического тестирования, такие как секвенирование нового поколения (NGS), играют ключевую роль в выявлении патогенных генетических вариантов, связанных с BrS. Эти технологии позволяют улучшить диагностику и прогнозирование риска, а также разрабатывать индивидуализированные планы лечения на основе генетического профиля, улучшая прогноз и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: синдром Бругада, патогенные генетические варианты, желудочковые аритмии, внезапная сердечная смерть, секвенирование нового поколения.

Для цитирования: Ярмухаметова А.В., Сергеев А.С., Филатов А.П., Шматкова Е.Р., Копытова К.Ю., Ахиярова А.А., Давлетшин А.Ф., Салахова К.А. Синдром Бругада: от генетической диагностики к персонализированной терапии. *Медицинская генетика*. 2025; 24(1): 13-22.

Автор для корреспонденции: Ярмухаметова Аделия Вилевна; **e-mail:** yarmukhametova.adeliya@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.12.2024

Brugada syndrome: from genetic diagnostics to personalized therapy

Iarmukhametova A.V.¹, Sergeev A.S.², Filatov A.P.², Shmatkova E.R.²,
Kopytova K.IU.¹, Akhiyarova A.A.¹, Davletshin A.F.¹, Salakhova K.A.¹

1 – Bashkir State Medical University
3, Lenina st., Ufa, 450008, Russian Federation

2 – Almazov National Medical Research Center
2, Akkuratova st., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

Brugada syndrome (BrS) is an inherited cardiac disorder characterized by specific electrocardiogram (ECG) abnormalities and a high risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. BrS is more common in young men and its clinical manifestations range from asymptomatic cases to sudden cardiac death. Epidemiological data show significant regional and ethnic variation in the prevalence of BrS, with the highest incidence in Southeast Asia. Investigation of the genetic factors of BrS is critical to understanding the pathogenesis, developing diagnostic and prognostic methods, and targeted therapeutic approaches. The major genes associated with BrS include *SCN5A*, *CACNA1C*, *CACNB2*, *SCN1B* and *SCN3B*. These genes encode ion channels, and their pathogenic variants can lead to significant electrophysiological disturbances, resulting in arrhythmias and sudden cardiac death. Modern genetic testing methods, such as next-generation sequencing (ngs), play a key role in identifying genetic mutations associated with BrS. These technologies allow for improved diagnostics and risk prediction, as well as the development of individualized treatment plans based on the patient's genetic profile, improving the prognosis and quality of life of patients with this disease.

Keywords: Brugada Syndrome, pathogenic genetic variants, ventricular arrhythmias, sudden cardiac death, Next-Generation Sequencing.

For citation: Iarmukhametova A.V., Sergeev A.S., Filatov A.P., Shmatkova E.R., Kopytova K.IU., Akhiyarova A.A., Davletshin A.F., Salakhova K.A. Brugada syndrome: from genetic diagnostics to personalized therapy. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(1): 13-22. (In Russian).

Corresponding author: Adeliya V. Iarmukhametova; **e-mail:** yarmukhametova.adeliya@gmail.com

Funding. This study had no sponsorship.

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

Accepted: 03.12.2024

Введение

Синдром Бругада (BrS) — наследственное заболевание сердца, проявляющееся специфическими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), включая подъем сегмента ST в правых предкардиальных отведениях, что сопровождается повышенным риском развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [1, 2]. Несмотря на значительный прогресс в понимании электрофизиологических механизмов BrS, его генетическая природа и индивидуальные риски для пациентов остаются недостаточно изученными, что подчеркивает необходимость современных генетических исследований для углубления знаний о патогенезе, улучшения диагностики и разработки более эффективных методов лечения. Данное исследование направлено на критический анализ современного состояния генетических исследований BrS с целью выявления возможностей для оптимизации клинической практики.

BrS чаще встречается у молодых людей с анатомически нормально сформированным сердцем, что подчеркивает необходимость раннего выявления и индивидуализированного подхода к лечению [3, 4]. BrS проявляется крайне разнообразно, что затрудняет его диагностику и лечение. У некоторых пациентов он протекает бессимптомно, в то время как у других может привести к внезапной сердечной смерти. Между этими крайностями встречаются обмороки, ночные приступы сердцебиения, а иногда и совершенно случайно выявленные изменения на ЭКГ [5, 6, 7]. Отсутствие явных симптомов у многих пациентов затрудняет своевременную диагностику и повышает риск неблагоприятных исходов. В связи с этим возникает вопрос: каким образом можно улучшить раннее выявление BrS и прогнозирование рисков у различных групп пациентов? Критический анализ существующих диагностических подходов показывает недостаточную эффективность скрининговых программ, особенно для выявления бессимптомных носителей, и подчеркивает необходимость разработки более чувствительных диагностических критериев и персонализированных стратегий мониторинга, что имеет практическую значимость для снижения риска внезапной сердечной смерти.

Эпидемиологические данные о распространенности BrS демонстрируют значительные региональные и этнические различия, что вызывает вопросы о генетических и средовых факторах, влияющих на эти показатели. Наибольшая распространенность BrS зарегистрирована

в Юго-Восточной Азии, включая Японию и Таиланд, где он является одной из ведущих причин внезапной сердечной смерти у молодых людей с частотой встречаемости около 1,5–2,7:1000 [6]. В западных странах эти показатели значительно ниже, варьируя от 1 до 3 на 10000 [8, 9]. Кроме того, BrS чаще встречается у мужчин, чем у женщин, с соотношением примерно 8:1 [10], что может отражать гормональные или генетические влияния, требующие дальнейшего исследования. Возраст начала клинических проявлений обычно составляет 30–40 лет, но они зарегистрированы и у младенцев, и у пожилых людей [1, 11], что подчеркивает необходимость рассматривать BrS в широком возрастном диапазоне при дифференциальной диагностике. Анализ этих данных указывает на необходимость разработки регионально адаптированных программ скрининга и повышения осведомленности о BrS среди клиницистов, что имеет практическую значимость для снижения риска внезапной сердечной смерти.

История изучения BrS началась в 1992 г., когда братья Педро и Жозеп Бругада описали специфическую ЭКГ-картину, связанную с высоким риском внезапной сердечной смерти у пациентов с анатомически нормальным сердцем [1, 2, 12]. С момента первого описания BrS ученые приложили значительные усилия для изучения его генетической основы. В 1998 г. была установлена связь между геном *SCN5A* и BrS, что подтвердило его ключевую роль в развитии заболевания [6]. Однако, хотя патогенные варианты генов, кодирующих ионные каналы, таких как *SCN5A*, признаны ключевыми в патогенезе BrS [13, 14], лишь 20–30% случаев могут быть объяснены известными генетическими патогенными вариантами [10]. Это ставит перед исследователями новые задачи: какие генетические факторы до сих пор остаются неизвестными, и как их выявление может способствовать лучшей диагностике и лечению BrS? Анализ текущих исследований демонстрирует ограниченность существующих генетических моделей патогенеза BrS. Предполагается, что использование новых технологий анализа генома, а также полигенных и олигогенных моделей позволит выявить дополнительные патогенные варианты и полиморфизмы, влияющие на BrS. Кроме того, внимание ученых все чаще обращается к эпигенетическим влияниям и взаимодействиям между генами. Использование передовых геномных технологий и биоинформатики открывает возможности для обнаружения неизвестных ранее генетических механизмов. Такой подход

не только расширяет понимание природы заболевания, но и закладывает основу для создания точных диагностических инструментов и индивидуализированных методов лечения, что может существенно улучшить прогноз для пациентов с BrS [7, 15].

Цель исследования: провести обзор текущих знаний о генетических основах BrS. В статье рассмотрены основные гены, связанные с BrS, и их роль в патогенезе заболевания, а также современные методы генетического скрининга и прогнозирования исходов у пациентов с BrS.

Патогенные варианты гена *SCN5A*, связанные с BrS

Ген *SCN5A*, кодирующий альфа-субъединицу натриевого канала Nav1.5, играет ключевую роль в генерации и проведении электрического импульса в сердечной мышце [16]. Патогенные варианты гена приводят к снижению функции натриевого канала, что является основной причиной BrS в 15–20% случаев [12, 17]. Однако остается открытым вопрос, почему значительная часть пациентов с BrS не имеет патогенных вариантов гена *SCN5A*, что указывает на сложность генетической основы синдрома. Обзор существующих исследований показывает, что фокусировка только на *SCN5A* может ограничивать наше понимание полного спектра генетических факторов, влияющих на BrS. Интеграция данных о других генах и изучение их взаимодействий с *SCN5A* могут привести к более полному пониманию патогенеза.

Клинические проявления патогенных вариантов гена *SCN5A* демонстрируют значительную вариабельность, что поднимает вопрос: каким образом конкретные варианты гена *SCN5A* влияют на тяжесть и характер симптомов BrS, и могут ли они служить предикторами клинических исходов. Например, патогенный вариант K817E был обнаружен у пациента с типичным BrS, проявлявшимся синкопальными эпизодами и внезапными приступами сердцебиения. Электрофизиологические исследования при этом показали значительное снижение натриевого тока и задержку восстановления после инактивации, что способствовало развитию аритмий [18].

Патогенный вариант S1710L гена *SCN5A* заслуживает особого внимания, поскольку вызывает ускоренную инактивацию натриевого канала и сдвиг кривой зависимости напряжения в сторону гиперполяризации [19]. Обзор существующих исследований показывает, что данный патогенный вариант приводит к значитель-

ному уменьшению натриевого тока, усиливая электрофизиологические нарушения и повышая вероятность развития аритмий и внезапной сердечной смерти.

Еще один важный аспект — влияние патогенных вариантов *SCN5A* на экспрессию и локализацию натриевого канала Nav1.5. Варианты типа G1743R могут приводить к дефектам в расположении канала, вызывая его накопление в эндоплазматическом ретикулуме и значительное снижение функциональной активности на мембране кардиомиоцитов [18]. Такие нарушения не только уменьшают плотность натриевых каналов на клеточной мембране, но и могут вызывать стресс эндоплазматического ретикулума, усугубляя электрофизиологическую дисфункцию.

Еще одним примером влияния патогенного варианта *SCN5A* является R1629X, который приводит к полной потере функции канала Nav1.5. У пациента с данным патогенным вариантом наблюдалась выраженная клиническая картина BrS, включающая внезапную сердечную смерть и значительные электрокардиографические изменения [18]. Полная потеря функции канала приводит к серьезным электрофизиологическим нарушениям, усиливающим тяжесть заболевания. Идентификация таких патогенных вариантов может быть ключевой в прогнозировании риска и принятии решений о терапевтических вмешательствах. Функциональные последствия патогенных вариантов в гене *SCN5A* непосредственно связаны с клинической картиной, однако степень этой корреляции и ее применимость в клинической практике остаются недостаточно изученными.

Так, в японском многоцентровом исследовании было показано, что пациенты с патогенными вариантами *SCN5A* имеют более выраженные нарушения ЭКГ и более высокий риск сердечных событий по сравнению с пациентами без этих патогенных вариантов [20]. Однако возникает вопрос о том, применимы ли эти результаты к другим популяциям, учитывая генетическую и этническую вариабельность. Необходимы дополнительные исследования в различных этнических группах для подтверждения этих выводов и оценки глобальной значимости патогенных вариантов в гене *SCN5A* в прогнозировании риска.

Таким образом, на сегодня установлено, что патогенные варианты гена *SCN5A* играют ключевую роль в патогенезе BrS, вызывая значительные электрофизиологические нарушения, которые могут приводить к серьезным клиническим проявлениям, включая внезапную сердечную смерть. Однако обзор существующих исследований показывает, что, несмотря на значительный прогресс, остаются пробелы в понимании

взаимодействия различных патогенных вариантов и их влияния на клинические проявления. Дальнейшее исследование функциональных последствий патогенных вариантов гена *SCN5A* и их взаимодействия с другими генами необходимо для разработки более эффективных диагностических инструментов и терапевтических стратегий.

Другие значимые гены

Гены, кодирующие субъединицы кальциевых каналов (*CACNA1C* и *CACNB2*), также играют значимую роль в патогенезе BrS. Патогенные варианты в генах *CACNA1C* и *CACNB2* приводят к потере функции L-типа кальциевого канала, уменьшая кальциевый ток и способствуя развитию аритмий. Например, вариант T11I в гене *CACNB2* вызывает ускоренную инактивацию кальциевого канала и снижение общего заряда ионов кальция, что приводит к существенным электрофизиологическим изменениям, характерным для BrS [21].

Исследования показывают, что пациенты с патогенными вариантами в гене *CACNA1C* имеют значительное укорочение QT-интервала на ЭКГ, что увеличивает риск аритмий и внезапной сердечной смерти. В работе Novelli с соавт. было показано, что у пациентов с патогенными вариантами в генах *CACNA1C* и *CACNB2* значительно чаще наблюдаются тяжелые аритмии и синкопе [22]. Влияние патогенных вариантов в этих генах может быть недооценено, особенно в контексте индивидуального риска пациентов. Включение генов *CACNA1C* и *CACNB2* в панель для генетического тестирования может улучшить диагностику и прогнозирование BrS, позволяя выявлять пациентов с повышенным риском более эффективно.

Гены *SCN1B* и *SCN3B*, кодирующие бета-субъединицы натриевого канала, также играют важную роль в патогенезе BrS. Патогенные варианты в *SCN1B* и *SCN3B* могут приводить к снижению плотности натриевого тока и изменению кинетики канала. Например, вариант R214Q в гене *SCN1B* вызывает значительное уменьшение плотности натриевого тока и увеличение тока калия, что способствует развитию аритмий [23].

Патогенный вариант L10P гена *SCN3B* также приводит к значительному уменьшению плотности натриевого тока и изменению инактивации канала, что было показано в исследованиях с использованием патч-кламп техники [24]. Несмотря на редкость патогенных изменений гена *SCN3B*, их влияние на электрофизи-

ологию сердца может быть значительным и недооцененным. Пациенты с патогенными вариантами гена *SCN3B* имеют повышенный риск развития тяжелых аритмий и внезапной сердечной смерти.

Кроме того, были выявлены новые патогенные варианты гена *SCN2B*, такие как D211G, которые снижают экспрессию натриевых каналов на поверхности клетки и повышают риск развития аритмий [25]. Патогенные варианты в гене *SCN2B* являются редкими, их влияние на электрофизиологические свойства сердца может быть значительным, дальнейшее изучение функциональных последствий этих патогенных вариантов необходимо для углубленного понимания генетической основы BrS.

Полигенные и олигогенные модели наследования

Полигенные и олигогенные модели наследования предполагают, что BrS может быть обусловлен комбинацией нескольких патогенных вариантов в различных генах. Полигенные модели могут объяснять случаи BrS, не связанные с патогенными вариантами известных генов, таких как *SCN5A*.

Исследования последних лет показывают, что у многих пациентов с BrS имеются множественные генетические варианты, которые в совокупности способствуют развитию заболевания. Взаимодействие полиморфизмов в различных генах, таких как *SCN5A*, *SCN10A*, *KCNJ8*, *JUP*, *HCN4*, *DES* и *MYH11*, влияет на риск и клинические проявления BrS [12]. В систематическом обзоре, сделанном испанскими исследователями, было выявлено, что эти полиморфизмы могут взаимодействовать и усугублять риск развития синдрома [13, 17]. Анализ этих данных свидетельствует о сложности генетической архитектуры BrS и необходимости многофакторного подхода к оценке риска.

Обсервационное когортное исследование подтвердило важность полигенной модели наследования BrS, обнаружив, что у пациентов без патогенных вариантов *SCN5A* имеется большее число риск-аллелей, чем у пациентов с патогенными вариантами этого гена [10]. Комбинация нескольких генетических вариантов может играть значительную роль в развитии BrS, поддерживая концепцию полигенного влияния на заболевание. Учет множества риск-аллелей при генетическом скрининге может повысить точность прогнозирования риска и помочь в выявлении пациентов, требующих более тщательного наблюдения.

Другое исследование поддерживает гипотезу олигогенного наследования BrS, показывая, что многие пациенты имеют множественные редкие и общие генетические варианты, которые вместе могут способствовать развитию фенотипа BrS [21]. Анализ данного исследования указывает на то, что олигогенная модель может объяснить клиническую вариабельность и неполное соответствие генотипа и фенотипа у пациентов с BrS.

Важным аспектом полигенных и олигогенных моделей наследования является взаимодействие между различными генами и их продуктами. Взаимодействие между этими генами может значительно модифицировать электрическую активность сердца, увеличивая риск развития аритмий. Комбинации патогенных вариантов нескольких генов могут приводить к более выраженным клиническим проявлениям, чем патогенные варианты одиночных генов [8].

Применение полигенных оценок риска (Polygenic Risk Scores, PRS) представляет собой перспективный инструмент для прогнозирования риска развития BrS у отдельных пациентов. PRS может повысить точность оценки риска по сравнению с традиционными методами, однако требуется дальнейшая валидация и стандартизация этих подходов. Интеграция PRS в клиническую практику должна сопровождаться дополнительными исследованиями для определения их прогностической ценности и возможности применения в разных популяциях [8].

Современные методы генетического тестирования

Современные методы генетического тестирования, включая разнообразные технологии секвенирования, играют ключевую роль в выявлении патогенных вариантов генов, ассоциированных с BrS. Одним из основных методов является секвенирование нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS), позволяющее произвести исследование таргетной панели для выявления патогенных вариантов в известных генах, связанных с BrS, таких как *SCN5A*, *CACNA1C*, *CACNB2* и другие, или экзомное секвенирование. Данная методика позволяет анализировать множество генов с высокой эффективностью [26].

Хотя NGS значительно расширяет возможности генетического тестирования, оно также сталкивается с вызовами в интерпретации обнаруженных вариантов неизвестной значимости. В ретроспективном международном многоцентровом исследовании «SCN5A mutation compendium for Brugada syndrome» было про-

анализировано более 2000 пациентов с подозрением на BrS, в результате чего выявлены сотни различных вариантов в гене *SCN5A* [27]. Однако разнообразие и количество обнаруженных вариантов осложняют клиническую интерпретацию и требуют дальнейших функциональных исследований для определения их патогенности.

Полимеразная цепная реакция (PCR) и мультиплексная лигазозависимая амплификация проб (MLPA) являются важными методами для выявления крупных геномных перестроек, таких как делеции и дупликации в гене *SCN5A*. PCR используется для амплификации специфических участков ДНК, что позволяет детектировать даже минимальные изменения в последовательности нуклеотидов. Однако этот метод может быть недостаточно чувствительным для обнаружения крупных геномных перестроек. MLPA, с другой стороны, позволяет одновременно анализировать множественные участки генома на наличие амплификаций или делеций, что повышает эффективность диагностики крупных геномных перестроек [28]. Анализ показывает, что сочетание PCR и MLPA может повысить общую диагностическую эффективность, но также требует стандартизации и повышении доступности этих методов в клинической практике.

В испанском ретроспективном многоцентровом анализе было показано, что частота обнаружения амплификаций в гене *SCN5A* у пациентов с BrS составляет около 0,45% [28]. Несмотря на низкую частоту, наличие амплификаций в гене *SCN5A* может иметь значительное клиническое значение для отдельных пациентов. Использование MLPA в качестве дополняющего метода к традиционным методикам секвенирования позволяет обнаруживать крупные геномные перестройки, которые могут быть пропущены другими методами.

Во многих странах активно внедряются программы генетического скрининга в группах пациентов с подозрением на BrS. В испанском исследовании, включавшем 55 пациентов с клиническим диагнозом BrS, был выявлен 61 генетический вариант, 20 из которых были потенциально патогенными [26]. В другом исследовании в Гонконге при обследовании 65 пациентов обнаружены шесть новых патогенных вариантов в гене *SCN5A* [29]. Детальный разбор этих исследований показывает, что существует значительная вариабельность в частоте и типах обнаруживаемых патогенных вариантов в разных популяциях. В этой связи для повышения эффективности генетического скрининга необходимо учитывать этнические особенности и расширять панели тестируемых генов.

Систематический обзор и анализ когортных исследований по BrS выявил значительные региональные различия в доступности генетического тестирования. Наивысшая доступность тестирования (100%) достигнута в некоторых центрах Китая, Японии, Франции и Испании, тогда как наименьшая (10%) – в Гонконге [30]. Анализ этих данных указывает на неоднородность в доступности и внедрении генетических технологий, что может приводить к неравенству в оказании медицинской помощи пациентам. Стандартизация протоколов генетического тестирования и повышение его доступности во всех регионах мира являются необходимыми шагами для улучшения диагностики и лечения BrS. Равный доступ к передовым диагностическим методам позволит своевременно выявлять пациентов с высоким риском и предлагать им наиболее эффективные стратегии лечения, тем самым снижая риск внезапной сердечной смерти и улучшая качество жизни.

Использование генетических данных для прогнозирования риска

Генетическое тестирование играет ключевую роль в прогнозировании риска развития BrS и связанных с ним аритмий. Исследования показывают, что наличие патогенных вариантов в генах *SCN5A*, *CACNA1C* и других связано с более высоким риском жизнеугрожающих аритмий [31].

Примеры успешного применения генетических тестов включают их использование для прогнозирования риска у пациентов с BrS и принятия решений о необходимости установки имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (Implantable Cardioverter Defibrillators, ICD). Многоцентровое когортное исследование показало, что у пациентов с патогенными вариантами в гене *SCN5A* чаще выявляются спонтанные тип 1 ЭКГ-паттерны BrS, что связано с повышенным риском клинических событий, таких как синкопе и внезапная сердечная смерть [31]. Генетическое тестирование может улучшить стратификацию риска и помочь в идентификации пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от имплантации ICD. Интеграция генетической информации с клиническими и электрофизиологическими данными является ключевым фактором для принятия обоснованных решений о терапевтических вмешательствах.

Еще одно многоцентровое когортное исследование, проведенное в Японии, показало, что функциональная валидация патогенных вариантов в гене *SCN5A* способствует более точной классификации их патоген-

ности и улучшает прогнозирование летальных аритмических событий у пациентов с BrS [32]. Функциональная валидация позволяет отличить патогенные варианты генов от вариантов неизвестной значимости, что существенно влияет на клинические решения и стратегии лечения.

Будущие направления исследований и терапии BrS

Возможно будущие исследования BrS будут сосредоточены на разработке новых методов лечения и профилактики, основанных на генетических данных. Одним из перспективных направлений является применение персонализированной медицины, включающей индивидуализированные подходы к лечению на основе генетического профиля пациента. Применение персонализированной медицины также включает в себя разработку методов прогнозирования риска на основе генетических данных. Исследования показывают, что генетическое тестирование может помочь идентифицировать пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти и принять соответствующие меры для их защиты. Например, у пациентов с патогенными вариантами генов *SCN5A* и *CACNA1C* риск аритмий и внезапной сердечной смерти значительно выше, что позволяет более точно прогнозировать исходы и разрабатывать индивидуальные планы лечения [31].

Разработка новых методов терапии для пациентов с BrS также является важной задачей. В последние годы были предложены различные подходы, такие как использование новых антиаритмических препаратов, разработка методов генной терапии и применение инновационных технологий для мониторинга состояния пациентов. Хотя для пациентов с определенными генетическими патогенными вариантами разрабатываются специфические лекарственные препараты и генетические терапевтические методы, их клиническая эффективность и безопасность требуют дальнейшего изучения. Например, специфические блокаторы натриевых каналов или другие таргетные препараты могут быть эффективны у пациентов с определенными генетическими профилями [33]. Перспективные методы включают использование препаратов, влияющих на ионные каналы сердца, таких как милринон и изопреналин, которые могут стабилизировать электрофизиологическое состояние сердца и предотвращать аритмии [34]. Эти методы требуют дальнейших исследований и клинических испытаний, но уже сейчас они представляют собой важный шаг вперед в ле-

чении пациентов с BrS. Однако ограниченные данные о долгосрочных эффектах и потенциальных побочных действиях таких препаратов подчеркивают необходимость масштабных клинических испытаний. В то же время применение радиочастотной абляции для устранения аритмогенных зон в сердце уже показало свою эффективность в некоторых случаях [34].

Кроме того, применение новых технологий гено-терапии, включая технологию CRISPR/Cas9, открывает возможность редактирования генома пациентов с патогенными вариантами, связанными с BrS [30]. Несмотря на значительный потенциал, существуют серьезные технические, этические и правовые проблемы, связанные с применением этой технологии в клинической практике. Необходимы дополнительные исследования для оценки безопасности, эффективности и долгосрочных последствий геномного редактирования при BrS. Практическая значимость этого заключается в потенциале разработки революционных методов лечения, способных не только управлять симптомами, но и устранять основную генетическую причину заболевания, что может значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Исследования также направлены на разработку новых методов профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с BrS. Одним из таких подходов является генетическое профилирование для персонализированных стратегий мониторинга и превентивных мер, включая антиаритмическую терапию и ICD у пациентов с высоким риском [35]. Обзор текущих исследований показывает, что, хотя генетические данные могут значительно улучшить стратификацию риска, существуют препятствия, связанные с интерпретацией генетических результатов и доступностью тестирования. Для эффективной реализации этих методов необходимо преодолеть данные ограничения через стандартизацию генетических анализов и обучение медицинского персонала.

Заключение

BrS остаётся одной из наиболее сложных и неоднозначных тем в современной кардиологии, требующей глубокого понимания генетических механизмов, лежащих в основе заболевания. Критический анализ текущих исследований указывает на то, что, несмотря на значительный прогресс в идентификации патогенных вариантов в таких ключевых генах, как *SCN5A*, *CACNA1C*, *CACNB2* и других, полная генетическая картина BrS остаётся неясной. Дальнейшее изучение

как известных, так и новых генетических факторов, включая полигенные и олигогенные модели наследования, является необходимым для раскрытия патогенеза синдрома.

Выявленные особенности генетики BrS подчеркивают важность интеграции современных генетических технологий, таких как секвенирование нового поколения и функциональная валидация выявленных вариантов, в клиническую практику. Это позволит не только повысить точность диагностики и стратификации риска, но и разработать персонализированные терапевтические стратегии, нацеленные на конкретные генетические изменения у пациентов с BrS.

Мы обращаем внимание на существующие региональные и этнические различия в распространённости и диагностике синдрома Бругада, что подчёркивает необходимость стандартизации генетического тестирования и повышения осведомлённости медицинского персонала по всему миру. Разработка регионально адаптированных программ скрининга и обучения может способствовать раннему выявлению пациентов с высоким риском и внедрению эффективных профилактических мер.

Перспективы применения персонализированной медицины и инновационных технологий, таких как геномное редактирование, открывают новые горизонты в лечении BrS. Однако необходимо проводить дополнительные исследования для оценки безопасности и эффективности таких подходов, учитывая возможные технические и этические препятствия.

Комплексный подход, сочетающий расширенные генетические исследования, функциональную валидацию и интеграцию клинических данных, является ключом к улучшению понимания, диагностики и лечения BrS. Это позволит снизить риск внезапной сердечной смерти и улучшить качество жизни пациентов, страдающих этим заболеванием.

Литература

1. Sieira J., Dendramis G., Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(12):744-756. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.143>.
2. Дульченко В.С., Василенко А.А., Магомедова А.Х., Хидирова Л.Д. Основные аспекты синдрома Бругада. *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2020;1:130-135. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-130-135>.
3. Watanabe H., Minamino T. Genetics of Brugada syndrome. *J Hum Genet.* 2016;61(1):57-60. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.97>.
4. Sarquella-Brugada G., Campuzano O., Arbelo E., et al. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genet Med.* 2016;18(1):3-12. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.35>.

5. Савилова В.В., Кондратьев А.И., Стоцкий А.О., и др. Внезапная смерть при синдроме Бругада: успешная реанимация, ЭКГ-диагностика и третьичная профилактика. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016;13(1):59-63. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-1-59-63>.
6. Juang J.J., Horie M. Genetics of Brugada syndrome. *J Arrhythm.* 2016;32(5):418-425. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.07.012>.
7. Мирошникова В.В., Пчелина С.Н., Донников М.Ю., и др. Генетическое тестирование в кардиологии с помощью NGS панели: от оценки риска заболевания до фармакогенетики. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2023;1(1):7-19. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2023-1-7-19>.
8. Cerrone M., Costa S., Delmar M. The Genetics of Brugada Syndrome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2022;23:255-274. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-112921-011200>.
9. Полянская А. В. Синдром Бругада в клинической практике. Военная медицина. 2023;1(66):112-119. <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2023.1.112>.
10. Juang J.J., Binda A., Lee S.J., et al. GSTM3 variant is a novel genetic modifier in Brugada syndrome, a disease with risk of sudden cardiac death. *EBioMedicine.* 2020;57:102843. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102843>.
11. Полякова Е.Б., Якшина А.Ю., Березницкая В.В., Щербакова Н.В. Генетически детерминированное прогрессирующее заболевание проводящей системы сердца у ребенка с вариантами гена SCN5A. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2023;102(6):202-208. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-6-202-208>.
12. Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Ринейская Н.М., и др. Синдром Бругада: вариативность клинических и генетических характеристик. *Cardiac Arrhythmias.* 2023;3(4):5-19. <https://doi.org/10.17816/cardar626595>.
13. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, et al. Update on Genetic Basis of Brugada Syndrome: Monogenic, Polygenic or Oligogenic? *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7155. <https://doi.org/10.3390/ijms21197155>.
14. Зайцева А.К., Карпушев А.В., Михайлов Е.Н., и др. Молекулярные механизмы синдрома Бругада подтипа 1. Трансляционная медицина. 2017;4(4):23-35. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-4-23-35>.
15. Sanchez O., Campuzano O., Fernandez-Falgueras A., et al. Genetic Analysis of Arrhythmogenic Diseases in the Era of NGS: The Complexity of Clinical Decision-Making in Brugada Syndrome. *Frontiers in Genetics.* 2020; 11:590261. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.590261>.
16. Бородулин В.П., Бородулин Р.П. Влияние гена SCN5A на синдром врожденного синусового узла и синдром Бругада. В кн.: Наука молодых — будущее России: сборник научных статей 8-й Международной научной конференции перспективных разработок молодых ученых, Курск, 12–13 декабря 2023 года. Курск: ЗАО «Университетская книга». 2023:179-182.
17. Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю., и др. Синдром Бругада и перекрестные синдромы сердечной натриевой каналопатии: различные маски мутаций гена SCN5A. *Анналы аритмологии.* 2018;15(1):40-54. <https://doi.org/10.15275/annaritm.2018.1.5>.
18. Kinoshita K., Takahashi H., Hata Y., et al. SCN5A(K817E), a novel Brugada syndrome-associated mutation that alters the activation gating of NaV1.5 channel. *Heart Rhythm.* 2016;13(5):1113-1120. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.01.008>.
19. Akai J., Makita N., Sakurada H., et al. A novel SCN5A mutation associated with idiopathic ventricular fibrillation without typical ECG findings of Brugada syndrome. *FEBS Lett.* 2000;479(1-2):29-34. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01875-5](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01875-5).
20. Yamagata K., Horie M., Aiba T., et al. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation.* 2017;135(23):2255-2270. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027983>.
21. Monasky M.M., Rutigliani C., Micaglio E., Pappone C. Commentary: Peptide-Based Targeting of the L-Type Calcium Channel Corrects the Loss-of-Function Phenotype of Two Novel Mutations of the CACNA1C Gene Associated With Brugada Syndrome. *Front Physiol.* 2021;12:682567. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.682567>.
22. Novelli V., Memmi M., Malovini A., et al. Role of CACNA1C in Brugada syndrome: Prevalence and phenotype of probands referred for genetic testing. *Heart Rhythm.* 2022;19(5):798-806. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.12.032>.
23. Hu D., Barajas-Martinez H., Medeiros-Domingo A., et al. A novel rare variant in SCN1Bb linked to Brugada syndrome and SIDS by combined modulation of Na(v)1.5 and K(v)4.3 channel currents. *Heart Rhythm.* 2012;9(5):760-9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.12.006>.
24. Fukuyama M., Ohno S., Makiyama T., Horie M. Novel SCN10A variants associated with Brugada syndrome. *Europace.* 2016;18(6):905-11. <https://doi.org/10.1093/europace/euv078>.
25. Allegue C., Coll M., Mates J., et al. Genetic Analysis of Arrhythmogenic Diseases in the Era of NGS: The Complexity of Clinical Decision-Making in Brugada Syndrome. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133037>.
26. Selga E., Campuzano O., Pinsach-Abuin M.L., et al. Comprehensive Genetic Characterization of a Spanish Brugada Syndrome Cohort. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132888. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132888>.
27. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M., et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.09.069>.
28. Mademont-Soler I., Pinsach-Abuin M.L., Riuró H., et al. Large Genomic Imbalances in Brugada Syndrome. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163514>.
29. Tse G., Lee S., Liu T., et al. Identification of Novel SCN5A Single Nucleotide Variants in Brugada Syndrome: A Territory-Wide Study From Hong Kong. *Front Physiol.* 2020;11:574590. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.574590>.
30. Chung C., Bazoukis G., Matusik P., et al. Differences in the rate and yield of genetic testing in patients with brugada syndrome: A systematic review and analysis of cohort studies. *Annals of Clinical Cardiology.* 2023; 5(11):11-16. https://doi.org/10.4103/accj.accj_10_22.
31. Andorin A., Behr E.R., Denjoy I., et al. Impact of clinical and genetic findings on the management of young patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2016;13(6):1274-82. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.013>.
32. Ishikawa T., Kimoto H., Mishima H., et al. Functionally validated SCN5A variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2021;42(29):2854-2863. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab254>.
33. Le Scouarnec S., Karakachoff M., Gourraud J.B., et al. Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Hum*

Mol Genet. 2015;24(10):2757-63. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv036>.

34. Antzelevitch C., Patocskaï B. Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Molecular, Cellular, and Ionic Aspects. *Curr Probl Cardiol.* 2016;41(1):7-57.
 35. Iglesias D.G., Rubín J., Pérez D., et al. Insights for Stratification of Risk in Brugada Syndrome. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):45-49. <https://doi.org/10.15420/ecr.2018.31.2>.
- ## References
1. Sieira J., Dendramis G., Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(12):744-756. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.143>.
 2. Dulchenko V.S., Vasilenko A.A., Magomedova A.H., Khidirova L.D. Osnovnyye aspekty sindroma Brugada [Main aspects of Brugada syndrome]. *Yevraziyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal [Eurasian heart journal]*. 2020;(1):130-135. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-130-135>
 3. Watanabe H., Minamino T.. Genetics of Brugada syndrome. *J Hum Genet.* 2016;61(1):57-60. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.97>.
 4. Sarquella-Brugada G., Campuzano O., Arbelo E., et al. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genet Med.* 2016;18(1):3-12. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.35>.
 5. Savilova V.V., Kondrat'ev A.I., Stotskiy A.O., et al. Vnezapnaya smert' pri sindrome Brugada: uspeshnaya reanimatsiya, EKG-diagnostika i tretichnaya profilaktika [Oxymortia in the Brugada syndrome: successful reanimation, ECG-diagnostics and tertiary prevention]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Messenger of Anesthesiology and Resuscitation]*. 2016;13(1):59-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-1-59-63>
 6. Juang J.J., Horie M. Genetics of Brugada syndrome. *J Arrhythm.* 2016;32(5):418-425. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.07.012>.
 7. Miroshnikova V.V., Pchelina S.N., Donnikov M.Yu., et al. Geneticheskoye testirovaniye v kardiologii s pomoshch'yu NGS paneli: ot otsenki riska zabolevaniya do farmakogenetiki [The NGS panel for genetic testing in cardiology: from the evaluation of disease risk to pharmacogenetics]. *Farmakogenetika i farmakogenomika [Pharmacogenetics and Pharmacogenomics]*. 2023;(1):7-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2023-1-7-19>
 8. Cerrone M., Costa S., Delmar M. The Genetics of Brugada Syndrome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2022;23:255-274. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-112921-011200>.
 9. Polyanskaya A.V. Sindrom Brugada v klinicheskoy praktike [Brugada syndrome in clinical practice]. *Voyennaya meditsina [Military Medicine]*. 2023;1(66):112-119. (In Russ.). <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2023.1.112>.
 10. Juang J.J., Binda A., Lee S.J., et al. GSTM3 variant is a novel genetic modifier in Brugada syndrome, a disease with risk of sudden cardiac death. *EBioMedicine.* 2020;57:102843. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102843>.
 11. Polyakova E.B., Yakshina A.Yu., Bereznitskaya V.V., Shcherbakova N.V. Geneticheski determinirovannoye progressiruyushcheye zabolevaniye provodyashchey sistemy serdtsa u rebenka s variantami gena SCN5A [Genetically determined progressive cardiac conduction disease in a child with SCN5A misregulation]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. [Pediatrics n.a. G.N. Speransky]*. 2023;102(6):202-208. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-6-202-208>.
 12. Komissarova S.M., Chakova N.N., Rineyskaya N.M., et al. Sindrom Brugada: variabel'nost' klinicheskikh i geneticheskikh kharakteristik [Cardiac Arrhythmias Brugada syndrome: variability of clinical and genetic characteristics]. *Cardiac Arrhythmias.* 2023;3(4):5-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/cardar626595>.
 13. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Cesar S., et al. Update on Genetic Basis of Brugada Syndrome: Monogenic, Polygenic or Oligogenic? *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7155. <https://doi.org/10.3390/ijms21197155>.
 14. Zaytseva A.K., Karpushev A.V., Mikhaylov E.N., et al. Molekulyarnyye mekhanizmy sindroma Brugada podtipa 1 [Molecular mechanisms of Brugada syndrome subtype 1]. *Translyatsionnaya meditsina [Translational Medicine]*. 2017;4(4):23-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-4-23-35>.
 15. Sanchez O., Campuzano O., Fernandez-Falgueras A., et al. Genetic Analysis of Arrhythmogenic Diseases in the Era of NGS: The Complexity of Clinical Decision-Making in Brugada Syndrome. *Frontiers in Genetics.* 2020; 11:590261. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.590261>.
 16. Borodulin V.P., Borodulin R.P. Vliyaniye gena SCN5A na sindrom vrozhdennogo sinusovogo uzla i sindrom Brugada. V kn.: Nauka molodykh — budushcheye Rossii: sbornik nauchnykh statey 8-y Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii perspektivnykh razrabotok molodykh uchenykh, Kursk, 12–13 dekabrya 2023 goda. Kursk: ZAO «Universitetskaya kniga» [Influence of the SCN5A gene on congenital sinus node syndrome and Brugada syndrome. In: Science of Youth — the Future of Russia: Proceedings of the 8th International Scientific Conference of Advanced Developments of Young Scientists, Kursk, December 12–13, 2023. Kursk: ZAO «University Book»]. 2023:179-182. (In Russ.).
 17. Bokeria, L.A., Pronicheva, I.V., Serguladze, S.Yu., et al. Sindrom Brugada i perekrestnyye sindromy serdechnoy natriyevoy kanalopatii: razlichnyye maski mutatsiy gena SCN5A [Brugada syndrome and overlapping syndromes of cardiac sodium channelopathy: Different masks of SCN5A gene mutations]. *Annaly aritmologii [Annals of Arrhythmology]*. 2018;15(1):40-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.15275/annaritm.2018.1.5>.
 18. Kinoshita K., Takahashi H., Hata Y., et al. SCN5A(K817E), a novel Brugada syndrome-associated mutation that alters the activation gating of NaV1.5 channel. *Heart Rhythm.* 2016;13(5):1113-1120. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.01.008>.
 19. Akai J., Makita N., Sakurada H., et al. A novel SCN5A mutation associated with idiopathic ventricular fibrillation without typical ECG findings of Brugada syndrome. *FEBS Lett.* 2000;479(1-2):29-34. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01875-5](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01875-5).
 20. Yamagata K., Horie M., Aiba T., et al. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Probands With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation.* 2017;135(23):2255-2270. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027983>.
 21. Monasky M.M., Rutigliani C., Micaglio E., Pappone C. Commentary: Peptide-Based Targeting of the L-Type Calcium Channel Corrects the Loss-of-Function Phenotype of Two Novel Mutations of the CACNA1 Gene Associated With Brugada Syndrome. *Front Physiol.* 2021;12:682567. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.682567>.
 22. Novelli V., Memmi M., Malovini A., et al. Role of CACNA1C in Brugada syndrome: Prevalence and phenotype of probands referred for genetic testing. *Heart Rhythm.* 2022;19(5):798-806. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.12.032>.
 23. Hu D., Barajas-Martínez H., Medeiros-Domingo A., et al. A novel rare variant in SCN1Bb linked to Brugada syndrome and SIDS by combined modulation of Na(v)1.5 and K(v)4.3 channel currents.

- Heart Rhythm. 2012;9(5):760-9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.12.006>.
24. Fukuyama M., Ohno S., Makiyama T., Horie M. Novel SCN10A variants associated with Brugada syndrome. *Europace*. 2016;18(6):905-11. <https://doi.org/10.1093/europace/euv078>.
25. Allegue C., Coll M., Mates J., et al. Genetic Analysis of Arrhythmogenic Diseases in the Era of NGS: The Complexity of Clinical Decision-Making in Brugada Syndrome. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133037>.
26. Selga E., Campuzano O., Pinsach-Abuin M.L., et al. Comprehensive Genetic Characterization of a Spanish Brugada Syndrome Cohort. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132888. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132888>.
27. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M., et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.09.069>.
28. Mademont-Soler I., Pinsach-Abuin M.L., Riuró H., et al. Large Genomic Imbalances in Brugada Syndrome. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163514>.
29. Tse G., Lee S., Liu T., et al. Identification of Novel SCN5A Single Nucleotide Variants in Brugada Syndrome: A Territory-Wide Study From Hong Kong. *Front Physiol*. 2020;11:574590. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.574590>.
30. Chung C., Bazoukis G., Matusik P., et al. Differences in the rate and yield of genetic testing in patients with brugada syndrome: A systematic review and analysis of cohort studies. *Annals of Clinical Cardiology*. 2023; 5(11):11-16. https://doi.org/10.4103/accj.accj_10_22
31. Andorin A., Behr E.R., Denjoy I., et al. Impact of clinical and genetic findings on the management of young patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2016;13(6):1274-82. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.013>.
32. Ishikawa T., Kimoto H., Mishima H., et al. Functionally validated SCN5A variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42(29):2854-2863. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab254>.
33. Le Scouarnec S., Karakachoff M., Gourraud J.B., et al. Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*. 2015;24(10):2757-63. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv036>.
34. Antzelevitch C., Patocskai B. Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Molecular, Cellular, and Ionic Aspects. *Curr Probl Cardiol*. 2016;41(1):7-57.
35. Iglesias D.G., Rubín J., Pérez D., et al. Insights for Stratification of Risk in Brugada Syndrome. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):45-49. <https://doi.org/10.15420/ecr.2018.31.2>.