

5. Kurtasova L.M., Savchenko A.A., EA Shkapova E.A. Clinical aspects of functional disorders of neutrophil granulocytes in cancer pathology. – Novosibirsk: Nauka, 2009ю. – 184 p.

6. Savchenko A.A., Zdzitovetsky D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. Chemiluminescent activity of neutrophils and concentration level of cytokines in patients with advanced purulent peritonitis // Cytokines and Inflammation. – 2013. – Vol. 12, № 1-2. – P. 115-119.

7. Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. Community-acquired respiratory tract infections: a guide for physicians. – М.: Premier MT, Our Town, 2007. – 353 p.

8. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I. Kozlov R.S., Tyurin I.E., Rachina S.A. Community-acquired pneumonia in adults: recommendations for diagnosis, treatment and prevention: A guide for physicians. – М., 2010 – 54 p.

9. Shimohina N.Yu., Savchenko A.A., Petrova M.M., Lyashenko A.A., Chizhikova I.K., Voronkovskaya A.V. Features of the hemostatic system and chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in patients with acute coronary syndrome // Siberian Medical Review. – 2012. – № 6. – P.21-24.

10. Benbarek H., Ayad A., Deby-Dupont G., Boukraa L., Serteyn D. Modulatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the luminol and lucigenin amplified chemiluminescence of equine neutrophils // Vet. Res. Commun. – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 29-33.

11. Fernandez E. Predictors of health decline in older adults with pneumonia: findings from the Community-Acquired Pneumonia Impact Study // BMC Geriatrics. – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 1-21.

12. Genestet C., Le Gouellec A., Chaker H., Polack B., Guery B., Toussaint B., Stasia M.J. Scavenging of reactive oxygen

species by tryptophan metabolites helps *Pseudomonas aeruginosa* escape neutrophil killing // Free Radic. Biol. Med. – 2014. – Vol. 73. – P. 400-410.

13. Khan P., Idrees D., Moxley M.A., Corbett J.A., Ahmad F., von Figura G., Sly W.S., Waheed A., Hassan M.I. Luminol-based chemiluminescent signals: clinical and non-clinical application and future uses // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2014. – Vol. 173, № 2. – P. 333-355.

14. Liu G., Yang H., Chen X., Wang X., Chu Y. Modulation of neutrophil development and homeostasis // Curr. Mol. Med. – 2013. – Vol. 13, № 8. – P. 1270-1283.

15. Strydom N., Rankin S.M. Regulation of circulating neutrophil numbers under homeostasis and in disease // J. Innate Immun. – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 304-314.

#### Сведения об авторах

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, заведующий кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пионика, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 3г; тел. 8(391) 2280683, e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

Дресвянкина Любовь Викторовна – аспирант лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 3г; тел. 8(391) 2280683, e-mail: imtlune@impr.ru.

Гринштейн Юрий Исаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2201395, e-mail: grinstein.yi@gmail.com.

Аристов Александр Иванович – ассистент кафедры терапии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2201395, e-mail: aiaristov@yandex.ru.

© АНЦИФЕРОВА Е. В., НИКУЛИНА С. Ю., ЕМЕЛЬЯНЧИК Е. Ю., А.А. ЧЕРНОВА, АНЦИФЕРОВА Л. Н., МАКСИМОВ В. Н., КИРИЛЛОВА Е. П., ИВАНИЦКИЙ Э. А., ЧЕРКАШИНА Т. В., КАЧАНОВА Т. В.

УДК 616.12-008.314-053.2-092:575.174.015.3:577.217

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА КОННЕКСИНА40 В РАЗВИТИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА У ДЕТЕЙ

Е. В. Анциферова <sup>1,2</sup>, С. Ю. Никулина <sup>1</sup>, Е. Ю. Емельянчик <sup>1</sup>, А. А. Чернова <sup>1</sup>, Л. Н. Анциферова <sup>2</sup>,

В. Н. Максимов <sup>3</sup>, Е. П. Кириллова <sup>1</sup>, Э. А. Иваницкий <sup>1</sup>, Т. В. Черкашина <sup>2</sup>, Т. В. Качанова <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов;

<sup>2</sup> КГБУЗ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, гл. врач – А. В. Павлов;

<sup>3</sup> ФГБНУ НИИ терапии, директор – член-корр. РАМН М. И. Воевода.

**Цель исследования.** Изучить частоты полиморфных аллельных вариантов гена коннексина 40 (CX40) у детей с идиопатическим синдромом слабости синусового узла.

**Материалы и методы.** Проведено молекулярно-генетическое исследование у 50 детей с идиопатическим синдромом слабости синусового узла (СССУ) и у 102 здоровых детей группы контроля.

**Результаты.** Установлена ассоциация СССУ с полиморфизмами гена CX40. У детей с идиопатическим СССУ выявлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа -44AA.

**Заключение.** Генотип -44AA гена CX40 определяет высокий относительный риск развития нарушений проведения импульса в формировании комбинированной патологии проводящей системы сердца.

**Ключевые слова:** дети, синдром слабости синусового узла (СССУ), брадикардия, нарушение ритма сердца, ген коннексина 40(CX40), rs35594137, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП).

## ROLE OF CONNEXIN 40 GENE POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC SICK SINUS SYNDROME IN CHILDREN

E. V. Antsiferova<sup>1,2</sup>, S. Yu. Nikulina<sup>1</sup>, E. Yu. Emilyanchik<sup>1</sup>, A. A. Chernova<sup>1</sup>, L. N. Antsiferova<sup>2</sup>,  
V. N. Maksimov<sup>3</sup>, E. P. Kirillova<sup>1</sup>, E. A. Ivanitskii<sup>1</sup>, T. V. Cherkashina<sup>2</sup>, T. V. Kachanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voyno-Yasenetsky; <sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Children's Hospital; <sup>3</sup>Research Institute of Therapy of the Russian Academy of Medical Sciences.

**The aim of the research.** To study the frequency of polymorphic allelic variants of the gene connexin 40 (CX40) in children with idiopathic sick sinus syndrome.

**Materials and Methods.** A molecular genetic study of 50 children with idiopathic sick sinus syndrome (SSS) and in 102 healthy children of the control group was conducted.

**Results.** Association SSS with Cx40 gene polymorphisms was established. In children with idiopathic SSS was revealed statistically the significant predominance of homozygous genotype -44AA.

**Conclusion.** The genotype -44AA gene Cx40 defines a high relative risk of developing the disorders of impulse conduction in the formation of the combined pathology of the cardiac conducting system.

**Key words:** children, sick sinus syndrome (SSS), bradycardia, cardiac arrhythmias, gene connexin 40 (Cx40), rs35594137, a single nucleotide polymorphism (SNP).

### Введение

Синдром слабости синусового узла (СССУ) – это группа заболеваний проводящей системы сердца, объединенных клинической картиной брадикардии, недостаточностью инотропного обеспечения физических нагрузок. Структура причин СССУ у детей отличается от таковой у взрослых больных значительной частотой идиопатических форм [2] и казуистической редкостью коронарных болезней сердца в качестве первоосновы нарушений автоматизма и проведения электрического импульса на фоне ишемии миокарда.

Идиопатические формы болезни характеризуются субклиническим течением или отсутствием клинических проявлений. Это создает значительные сложности в диагностике СССУ у детей и увеличивает риск неблагоприятного исхода, так как возможна манифестация болезни в виде развития жизнеугрожающих состояний или внезапной смерти [13]. Именно поэтому поиск дополнительных сведений о механизмах развития данной патологии и методов доклинической диагностики остается актуальным.

Важным фактором, определяющим распространение импульса в сердце является межклеточная связь через щелевые каналы [5]. Для электрической активации, распространения волны возбуждения и сокращения кардиомиоцитов требуется передача информации от одной клетки к другой через межклеточные контакты. Исследования процесса передачи электрического импульса в миокарде установили в зоне межклеточных контактов специфические каналы – коннексоны, пронизывающие внешние мембраны контактирующих клеток. Данные каналы пропускают молекулы размером до 1 кДа, передающие межклеточные сигналы и обеспечивающие координированное функционирование клеток миокарда. Нарушение межклеточных коммуникаций вызывает нарушение чувствительности, образно называемое «глухотой» клеток к регулирующим сигналам [15].

Коннексоны в клетках образованы трансмембранными белками коннексинами (CX). Коннексиновая субъединица представляет собой крупный белок с четырьмя трансмембранными сегментами. Шесть коннексиновых субъединиц сгруппированы вокруг гидрофильной поры, пенетрирующей мембрану. Два коннексона соседних клеток, расположенные друг против друга, соединяются, образуя непрерывный канал между двумя волокнами. Через канал могут проникать неорганические ионы и небольшие молекулы, что обеспечивает метаболическую кооперацию соседних клеток [13].

Коннексыны экспрессируются в различных тканях – коже, структурах внутреннего уха, предсердиях, и др. Но наиболее важную роль щелевые контакты играют в возбудимых тканях, в том числе в клетках проводящей системы сердца, которая является как источником возникновения, так и посредником в проведении и распространении импульса и, тем самым, в реализации сердечных сокращений. В сердце насчитывается, по крайней мере, 4 вида коннексинов: CX43, CX45, CX40 и CX37 [4]. Содержание этих белков в определенных участках сердца не одинаково. Каждый белок образует каналы с различными биофизическими свойствами, и в том числе с разной степенью проводимости и чувствительности. Следовательно, каждый из этих видов коннексинов может придать особые свойства проводимости на определенном участке сердечной ткани.

Изменения в межклеточном взаимодействии изменяют свойства проводимости тканей, вызывая реконструкцию щелевых контактов, что приводит к возникновению аритмий [12]. В сердце млекопитающих основную массу представляет CX43, но в проводящей системе сердца максимально представлен CX40 [6]. Каналы CX40 обладают в пять раз большей катионной селективностью, нежели каналы CX43.

CX40 представляет собой белок, локализованный преимущественно в развивающихся и зрелых миоцитах

предсердий и проводящей системы [12]. Он находится в строгой временной и пространственной рамке в процессе развития организма [6]. Ген *CX40* (OMIM 121013, Gap junction protein, alpha-5) локализован на хромосоме 1q21.2 [14].

В эксперименте было установлено, что артериальная гипертония у крыс, сопровождающаяся гипертрофией миокарда, вызывает изменение содержания *CX40*, повышая склонность к развитию аритмий, связанных с внезапной смертью. Кроме того, было выявлено, что у мышей дефицит *CX40* определяет нарушение синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости, что проявляется развитием брадиаритмий и появлением эктопических ритмов [3].

В последнее десятилетие появились работы, определившие связь между наличием однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) в области промотора гена *CX40* (-44G>A) и 1-м экзоне (71A>G) и повышением риска возникновения фибрилляции предсердий [10]. Исследование М. Н. Gollob с соавт. (2006) полиморфизмов -44G>A в сочетании с мутациями в гене натриевого канала *SCN5A* показали, что носительство редкого гомозиготного генотипа предрасполагает к угнетению функции автоматизма в миокардиоцитах предсердий [9]. В работе М. Firuozі (2004) по изучению ОНП гена *CX40* у жителей Нидерландов была выявлена ассоциация гомозиготного генотипа -44AA с формированием электрофизиологического механизма *micro re-entry* в предсердиях, что позволило автору предположить наличие влияния гомозиготного мутантного генотипа и соответствующего снижения активности промотора гена на количество синтезируемого белка *CX40* [8]. Более благополучная клиническая ситуация у гетерозигот объяснялась фактором «усреднения» сигнала, то есть неравномерностью распределения щелевых контактов и гетерогенной рефрактерностью клеток, формирующей в миокарде предсердий зоны с аномальным восстановлением возбудимости наряду с нормально возбудимыми клетками [8].

В 2013 году было проведено исследование по изучению данного гена у взрослых пациентов с СССУ, которое установило статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа -44AA у больных СССУ (35,8%) по сравнению с лицами контрольной группы (4,7%,  $p < 0,0001$ ). Отличием данного исследования стало то, что среди больных с СССУ преобладали женщины – 20 человек (66,7%), тогда как в нашей работе было 84% больных мужского пола [1].

Тем не менее, у детей генетические предикторы идиопатического СССУ не достаточно изучены. Учитывая различия в гендерном составе групп (детей с СССУ и лиц с данным синдромом старше 18 лет) представляет интерес исследование полиморфизма генов, кодирующих структурные белки межклеточных контактов, которые определяют структурное и функциональное состояние проводящей системы сердца, изучение его связи с клиническими проявлениями нарушений ритма.

Цель исследования: изучить частоты полиморфных аллельных вариантов гена *CX40* у детей с идиопатическим синдромом слабости синусового узла.

#### Материалы и методы

Обследовано 90 детей с дисфункцией синусового узла (диагноз верифицирован в соответствии с рекомендациями М.А. Школьниковой, 2001) на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства». Для подтверждения диагноза всем детям было проведено клинко-инструментальное обследование: клинический осмотр, электрокардиография на 12 – канальном электрокардиографе ShillerAG (Швейцария), эхокардиография с цветным доплеровским картированием на аппаратах HDI 5000 (Германия), Logiq 400 (Япония), PhillipsHD 11 (Германия), холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов на аппарате «Schiller mt-200 holter-ecg» (Швейцария), атропиновая проба (для исключения вегетативного влияния на сердечный ритм).

Диагноз «идиопатический СССУ» был выставлен 50 детям, что составило  $57,6 \pm 5,2\%$  из числа всех обследованных нами детей.

Критериями включения в основную группу были: клинически очевидный СССУ (3 и 4 варианты синдрома), электрокардиографическое подтверждение заболевания, согласие родителей или ребенка старше 13 лет на участие в исследовании. Критерии исключения: вегетативная дисфункция синусового узла (отрицательный результат атропиновой пробы), отказ родителей или ребенка старше 13 лет от участия в исследовании.

Медиана возраста обследуемых пациентов составила 16 [14,0; 16,0] лет. Среди пациентов основной группы преобладали мальчики – 42 ребенка ( $84,0 \pm 5,2\%$ ), медиана возраста составила 16,0 [14,0; 16,0] лет и 8 девочек ( $16,0 \pm 5,2\%$  группы), медиана возраста которых была равна 13,5 [13,0; 15,0] годам. Группу контроля составили 102 ребенка, не имеющих клинко-электрокардиографических признаков поражения сердечно-сосудистой системы сопоставимого возраста: медиана возраста была равна 15,0 [14,0; 15,0] годам. Гендерный состав группы сравнения был приближен к показателю основной группы: преобладали мальчики – 88 детей ( $86,3 \pm 3,4\%$ ), медиана возраста которых составила 15,0 [14,0; 15,0] лет и 14 девочек ( $13,7 \pm 3,4\%$  группы) в возрасте – 15,0 [14,0; 15,0] лет.

Клинические проявления СССУ у больных включали синкопальные состояния ( $53 \pm 7,1\%$ ), головокружения ( $76, \pm 6,0\%$ ), ощущение перебоев в области сердца ( $41,2 \pm 7,0\%$ ), приступы немотивированной слабости ( $40 \pm 6,9\%$ ), повышенную утомляемость ( $37 \pm 6,8\%$ ), плохую переносимость физических нагрузок ( $42 \pm 7,0\%$ ).

Молекулярно-генетическое исследование у детей с идиопатическим СССУ и группы контроля проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» города Новосибирска.

Были взяты образцы крови 152 человек, из которых 50 детей — пациенты с идиопатическим СССУ, и 102 здоровых ребенка группы контроля. Все родители пациентов и дети, достигшие возраста 14 лет, подписали стандартную форму информированного согласия на исследование. Работа была одобрена Локальным этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого от 18.01.2011г. (протокол № 28/2010).

Выделение ДНК из крови осуществлялась методом фенол-хлороформной экстракции. Для детекции ОНП-маркера, локализованного в промоторе гена CX40 (замена G на A в позиции — 44) выполнялась ПЦР по методике M. Firouzi [7]. Для детекции ОНП-44G>A гена CX40 использовали следующие праймеры 5'-CCCTCTTTTAAATCGTATCTGTGGC-3' (прямой) и 5'-GGTGGAGGGAAGAAGACTTTTAG-3' (обратный). После чего ПЦР продукт длиной 150 нуклеотидных пар обрабатывался рестриктазой HaeIII. При наличии G аллеля продукт разрезался на фрагменты размером 126 и 24 нуклеотидных пары [11].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ BIOSTAT (2009). Первым этапом определяли частоты аллелей и генотипов изучаемого ОНП, затем — соответствие распределения аллелей и генотипов по равновесию Харди-Вайнберга. Описательная статистика исследуемых качественных признаков представлена абсолютными значениями, процентными долями и их стандартными ошибками. Сравнительный анализ частот аллелей и полиморфизмов гена CX40 у больных с СССУ и группы контроля выполнялся с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность. Различия оценивали как статистически значимые, начиная со значения  $p < 0,05$ .

Для определения связи СССУ узла с одним из генотипов гена CX40 рассчитывалось отношение шансов (ОШ), характеризующее относительный риск развития заболевания у обследуемых с одним из вариантов генотипа, учитывался доверительный интервал отношения шансов (ДИ ОШ).

$$ОШ = \frac{A \times C}{B \times D},$$

где А — число детей с одним из вариантов генотипа в основной группе;

В — число обследуемых с аналогичным вариантом генотипа в группе сравнения;

С — число детей основной группы, не имеющих данного варианта генотипа в основной группе;

Д — число наблюдаемых группы сравнения с другими вариантами генотипа.

**Результаты и обсуждение**

По ОНП-маркеру -44G>A (rs35594137) гена CX40 было проведено генотипирование у 50 детей с идиопатическим СССУ и у 102 детей группы контроля. При использовании закона генетического

равновесия Харди-Вайнберга у детей с СССУ было получено 100 аллелей, в группе сравнения — 204. По результатам аллель-специфической ПЦР выявлены 3 вида генотипов гена CX40 у больных СССУ и детей группы сравнения: -44GG — гомозиготный дикий, -44GA — гетерозиготный, -44AA — гомозиготный мутантный.

Частоты аллеля G гена CX40 среди детей наблюдаемых групп статистически не отличались и составили у детей с СССУ — 75,0±4,3%, в группе контроля — 76,5±3,0%, (ОШ=0,92; 95% ДИ ОШ = 0,51 — 1,67; p=0,89). Частоты аллеля А гена CX40 распределялись примерно таким же образом: у детей с СССУ — 25,0±4,3%, в группе сравнения — 23,5±3,0%, (ОШ = 1,08; 95% ДИ ОШ = 0,6 — 1,96; p=0,89) (табл.1).

Таблица 1

**Распределение частот аллелей по ОНП-маркеру -44 G>A гена CX40 у детей с идиопатическим СССУ и детей группы контроля**

Показатель	СССУ (аллели=100)		Группа контроля (аллели=204)		p	ОШ	95% ДИ ОШ
	n	%±m	n	%±m			
Аллель G	75	75,0±4,3	156	76,5 ± 3,0	p = 0,89	0,92	0,51-1,67
Аллель A	25	25,0±4,3	48	23,5 ± 3,0			

Примечание: p—коэффициент статистической значимости при сравнении частот аллелей с показателями группы контроля; m — стандартная ошибка доли; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ ОШ — 95% доверительный интервал отношения шансов.

Частота гомозиготного генотипа -44AA по мутантному аллелю в группе детей с СССУ составила 16,0 ± 5,2%, что статистически значимо выше аналогичного показателя в группе сравнения (3,9 ± 1,9%), p = 0,023. Отношение шансов составило 4,67 (ДИ = 1,19 — 19,7), характеризую вероятность участия дефектов межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов в развитии нарушений проводимости у детей с идиопатическим СССУ. Частоты гомозиготного

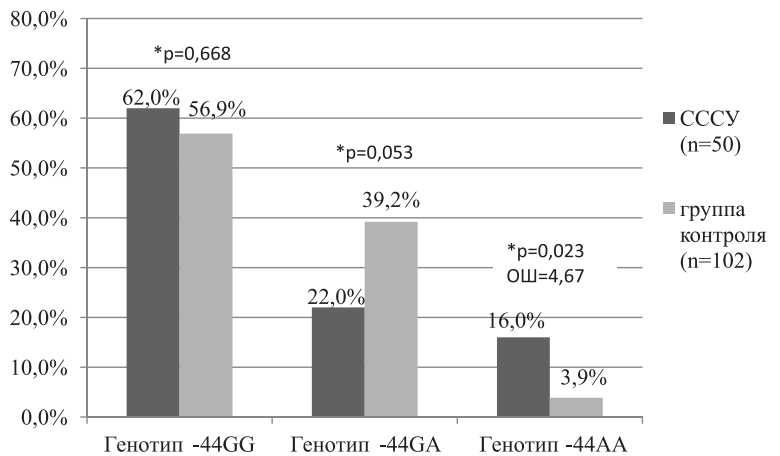


Рис. 1. Распределение частот встречаемости генотипов -44G>A гена CX40 у детей с идиопатическим СССУ.

Примечание: p — коэффициент статистической значимости при сравнении частот генотипов у детей основной группы с показателями группы контроля; ОШ — отношение шансов.

генотипа -44GG по дикому аллелю и гетерозиготного генотипа -44GA статистически не различались в рассматриваемых группах. Так, частота гомозиготного генотипа -44GG по дикому аллелю в основной группе составила  $62\% \pm 6,9\%$ , в группе сравнения –  $56,9 \pm 4,9\%$  ( $p = 0,668$ ). Частота гетерозиготного генотипа -44GA у детей с СССУ –  $22,0 \pm 5,9\%$ , у детей группы сравнения –  $39,2 \pm 4,8\%$  ( $p = 0,053$ ), (рис. 1).

#### Заключение

Таким образом, у детей с идиопатическим СССУ исследование полиморфизмов -44G>A гена CX40 установило статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа -44AA ( $p < 0,05$ ). Полученные данные сопоставимы с результатами, полученными при исследовании ассоциации полиморфизмов гена CX40 у лиц СССУ старше 18 лет.

Следовательно, генотип -44AA по исследованному нами ОНП-маркеру гена CX40 определяет высокий относительный риск развития нарушений проведения импульса в формировании комбинированной патологии проводящей системы сердца – то есть, в развитии СССУ и может рассматриваться как генетический предиктор при определении вероятности развития идиопатического СССУ у детей. Полученные данные могут быть использованы для выявления группы детей, заслуживающих диспансерного наблюдения с длительным мониторингом функций проводящей системы сердца, учитывая вероятность прогрессирования болезни и необходимость профилактики неблагоприятных исходов.

#### Литература

1. Никулина С.Ю., Чернова А.А., Шульман В.А., Кукушкина Т.С., Воевода М.И., Максимов В.Н. Полиморфизм гена коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 3. – С. 14 – 19.
2. Школьникова М.А. Диагностика и лечение жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма в детском возрасте. – М.: Столичный бизнес, 2001. – 86 с.
3. Beauchamp P., Yamada K.A., Baertschi A.J., Green K., Kanter E.M., Saffitz J.E., Kleber A.G. Relative contributions of connexins 40 and 43 to atrial impulse propagation in synthetic strands of neonatal and fetal murine cardiomyocytes // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99, № 11. – P. 1216-1224.
4. Boyett M.R., Inada S., Yoo S., Li J., Liu J., Tellez J., Greener I.D., Honjo H., Billeter R., Lei M., Zhang H., Efimov I.R., Dobrzynski H. Connexins in the sinoatrial and atrioventricular nodes // *Adv. Cardiol.* – 2006. – Vol. 42. – P. 175-197.
5. De Bakker J.M., van Rijen H.M. Continuous and discontinuous propagation in heart muscle // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17, № 5. – P. 567-573.
6. Delorme B., Dahl E., Jarry-Guichard T., Briand J.P., Willecke K., Gros D., Théveniau-Ruissy M. Expression pattern of connexin gene products at the early developmental stages of the mouse cardiovascular system // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81, № 3. – P. 423-437.

7. Firouzi M., Ramanna H., Kok B., Jongsma H.J., Koeleman B.P.C., Doevendans P.A., Groenewegen W.A., Hauer R.N.W. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation. // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95, № 4. – P. e29-e33.

8. Firouzi M., Ramanna H., Kok B., Jongsma H.J., Koeleman B.P.C., Doevendans P.A., Groenewegen W.A., Hauer R.N.W. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95, № 4. – P. e29-e33.

9. Gollob M.H., Jones D.L., Krahn A.D., Danis L., Gong X.Q., Shao Q., Liu X., Veinot J.P., Tang A.S., Stewart A.F., Tesson F., Klein G.J., Yee R., Skanes A.C., Guiraudon G.M., Ebihara L., Bai D. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation // *New Eng. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 25. – P. 2677-2688.

10. Groenewegen W.A., Firouzi M., Bezzina C.R., Vliex S., Langen I.M., Sandkuijl L., Smits J.P.P., Hulsbeek M., Rook M.B., Jongsma H.J., Wilde A.A.M. A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92, № 1. – P. 14-22.

11. Juang J.M., Chern Y.R., Tsai C.T., Chiang F.T., Lin J.L., Hwang J.J., Hsu K.L., Tseng C.D., Tseng Y.Z., Lai L.P. The association of human connexin 40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 116, № 1. – P. 107-112.

12. Kanagaratnam P., Rothery S., Patel P., Severs N.J., Peters N.S. Relative expression of immunolocalized connexins 40 and 43 correlates with human atrial conduction properties // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, № 1. – P. 116-123.

13. Mehta A.V., Chidambaram B., Garrett A. Familial symptomatic sinus bradycardia // *Ped. Cardiol.* – 1995. – Vol. 16, № 5. – P. 231-234.

14. Soemedi R., Topf A., Wilson I.J., Darlay R., Rahman T., Glen E., Hall D., Huang N., Bentham J., Bhattacharya S., Cosgrove C., Brook J.D., Granados-Riveron J., Setchfield K., Bu'Lock F., Thornborough C., Devriendt K., Breckpot J., Hofbeck M., Lathrop M., Rauch A., Blue G.M., Winlaw D.S., Hurles M., Santibanez-Koref M., Cordell H.J., Goodship J.A., Keavney B.D. Phenotype-specific effect of chromosome 1q21.1 rearrangements and GJA5 duplications in 2436 congenital heart disease patients and 6760 controls // *Hum. Mol. Genet.* – 2012. – Vol. 21, № 7. – P. 1513-1520.

15. White T.W., Paul D.L. Genetic diseases and gene knockouts reveal diverse connexin functions // *Annu. Rev. Physiol.* – 1999. – Vol. 61. – P. 283-310.

#### References

1. Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Shulman V.A., Kukushkina T.S., Voevoda M.I., Maksimov V.N. Connexin 40 gene polymorphism in the pathogenesis of hereditary sick sinus syndrome // *Siberian Medical Review.* – 2011. – № 3. – P. 14-19.
2. Shkol'nikova M.A. Diagnosis and treatment of life-threatening heart rhythm disorders in childhood. – М.: Capital Business, 2001 – 86 p.

3. Beauchamp P., Yamada K.A., Baertschi A.J., Green K., Kanter E.M., Saffitz J.E., Kleber A.G. Relative contributions of connexins 40 and 43 to atrial impulse propagation in synthetic strands of neonatal and fetal murine cardiomyocytes // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99, № 11. – P. 1216-1224.

4. Boyett M.R., Inada S., Yoo S., Li J., Liu J., Tellez J., Greener I.D., Honjo H., Billeter R., Lei M., Zhang H., Efimov I.R., Dobrzynski H. Connexins in the sinoatrial and atrioventricular nodes // *Adv. Cardiol.* – 2006. – Vol. 42. – P. 175-197.

5. De Bakker J.M., van Rijen H.M. Continuous and discontinuous propagation in heart muscle // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17, № 5. – P. 567-573.

6. Delorme B., Dahl E., Jarry-Guichard T., Briand J.P., Willecke K., Gros D., Théveniau-Ruissy M. Expression pattern of connexin gene products at the early developmental stages of the mouse cardiovascular system // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81, № 3. – P. 423-437.

7. Firouzi M., Ramanna H., Kok B., Jongsma H.J., Koeleman B.P.C., Doevendans P.A., Groenewegen W.A., Hauer R.N.W. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95, № 4. – p. e29-e33.

8. Firouzi M., Ramanna H., Kok B., Jongsma H.J., Koeleman B.P.C., Doevendans P.A., Groenewegen W.A., Hauer R.N.W. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95, № 4. – P. e29-e33.

9. Gollob M.H., Jones D.L., Krahn A.D., Danis L., Gong X.Q., Shao Q., Liu X., Veinot J.P., Tang A.S., Stewart A.F., Tesson F., Klein G.J., Yee R., Skanes A.C., Guiraudon G.M., Ebihara L., Bai D. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation // *New Eng. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 25. – P. 2677-2688.

10. Groenewegen W.A., Firouzi M., Bezzina C.R., Vliex S., Langen I.M., Sandkuijl L., Smits J.P.P., Hulsbeek M., Rook M.B., Jongsma H.J., Wilde A.A.M. A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92, № 1. – P. 14-22.

11. Juang J.M., Chern Y.R., Tsai C.T., Chiang F.T., Lin J.L., Hwang J.J., Hsu K.L., Tseng C.D., Tseng Y.Z., Lai L.P. The association of human connexin 40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 116, № 1. – P. 107-112.

12. Kanagaratnam P., Rothery S., Patel P., Severs N.J., Peters N.S. Relative expression of immunolocalized connexins 40 and 43 correlates with human atrial conduction properties // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, № 1. – P. 116-123.

13. Mehta A.V., Chidambaram B., Garrett A. Familial symptomatic sinus bradycardia // *Ped. Cardiol.* – 1995. – Vol. 16, № 5. – P. 231-234.

14. Soemedi R., Topf A., Wilson I.J., Darlay R., Rahman T., Glen E., Hall D., Huang N., Bentham J., Bhattacharya S.,

Cosgrove C., Brook J.D., Granados-Riveron J., Setchfield K., Bu'Lock F., Thornborough C., Devriendt K., Breckpot J., Hofbeck M., Lathrop M., Rauch A., Blue G.M., Winlaw D.S., Hurles M., Santibanez-Koref M., Cordell H.J., Goodship J.A., Keavney B.D. Phenotype-specific effect of chromosome 1q21.1 rearrangements and GJA5 duplications in 2436 congenital heart disease patients and 6760 controls // *Hum. Mol. Genet.* – 2012. – Vol. 21, № 7. – P. 1513-1520.

15. White T.W., Paul D.L. Genetic diseases and gene knockouts reveal diverse connexin functions // *Annu. Rev. Physiol.* – 1999. – Vol. 61. – P. 283-310.

### Сведения об авторах

Анциферова Екатерина Владимировна – ассистент кафедры педиатрии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; врач – детский кардиолог, неонатолог КГБУЗ Красноярская краевая клиническая детская больница. Перинатальный центр.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1.

Адрес: 660074, г. Красноярск, ул. Академика Куренского, дом 2а; тел. 8(391) 2433952; e-mail: anciferova\_ekate@mail.ru.

Никулина Светлана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200495; e-mail: nicoulina@mail.ru.

Емельянич Елена Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2433952; e-mail: lenasog@mail.ru.

Чернова Анна Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200495; e-mail: anechkachernova@yandex.ru.

Анциферова Людмила Николаевна – главный внештатный детский кардиолог МЗ Красноярского края, заведующая отделением кардиоревматологии КГБУЗ Красноярская краевая клиническая детская больница. Перинатальный центр.

Адрес: 660074, г. Красноярск, ул. Академика Куренского, г. 2а; тел. 8(391) 2438716; e-mail: anciferova\_lydmila@mail.ru.

Максимов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ терапии.

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, г. 175/1; тел. 8(383) 2679755; e-mail: medik11@mail.ru.

Кириллова Екатерина Петровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2433952; e-mail: ekatpetrkiirilova@yandex.ru.

Иванцикий Эдуард Алексеевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры-клиники сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; заведующий кардиохирургическим отделением № 2 ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1.

Адрес: 660020, г. Красноярск, ул. Караульная, г. 45; тел. 8(391) 2268284; e-mail: edwiner@yandex.ru.

Черкашина Татьяна Викторовна – педиатр кардиоревматологического отделения, КГБУЗ Красноярская краевая клиническая детская больница. Перинатальный центр.

Адрес: 660074, г. Красноярск, ул. Академика Куренского, г. 2а; тел. 8(391) 2438716; e-mail: cherkashina\_tat@mail.ru.

Качанова Татьяна Викторовна – врач отделения функциональной и лучевых методов диагностики, КГБУЗ Красноярская краевая клиническая детская больница. Перинатальный центр.

Адрес: 660074, г. Красноярск, ул. Академика Куренского, г. 2а; тел. 8(391) 2658161; e-mail: tany-fokina@yandex.ru.