

© НИКУЛИНА С. Ю., ЧЕРНОВА А. А., ШУЛЬМАН В. А., ТРЕТЬЯКОВА С. С., НИКУЛИН Д. А.

УДК 616.124.7-06:575

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ПРОВОДИМОСТИ

С. Ю. Никулина, А. А. Чернова, В. А. Шульман, С. С. Третьякова, Д. А. Никулин

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1,  
зав. — д. м. н., проф. С. Ю. Никулина; кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО,  
зав. — д. м. н., проф. С. В. Прокопенко.

**Цель исследования.** Изучить роль однонуклеотидных полиморфизмов генов *SCN10A* и *TBX5* в развитии атриовентрикулярной блокады и блокад ножек пучка Гиса.

**Материалы и методы.** Обследованы 260 пациентов с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости (71 пациент с нарушением атриовентрикулярной проводимости I, II, III степени, 84 пациента с нарушением проводимости по правой ножке пучка Гиса и 105 пациентов с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса) и 263 человек без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития (контрольная группа). Всем пациентам для верификации диагноза проведено стандартное кардиологическое обследование (клинический осмотр, ЭКГ, ЭХОКС, ВЭМ, ХМЭКГ), ретроспективный анализ результатов предыдущих обследований (при их наличии), молекулярно-генетическое исследование ДНК (ОНП генов *SCN10A* и *TBX5*, метод ПЦР). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica 7.0». Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался менее 0,05.

**Результаты.** Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по рецессивному аллелю GG гена *TBX5* в группе пациентов с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса по сравнению с контрольной группой, а также статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по распространённому аллелю GG гена *SCN10A* в группе контроля по сравнению с пациентами, имеющих нарушение атриовентрикулярной проводимости, и в сравнении с пациентами, имеющих замедление проведения по правой ножке пучка Гиса.

**Заключение.** Полученные данные позволяют предположить, что наличие генотипа GG гена *TBX5* повышает вероятность развития идиопатических нарушений проводимости по левой ножке пучка Гиса. В то время как гомозиготный генотип GG гена *SCN10A* играет протективную роль в отношении развития идиопатических атриовентрикулярных блокад и блокады правой ножки пучка Гиса.

**Ключевые слова:** нарушения сердечной проводимости, атриовентрикулярная блокада, блокада пучка Гиса, кардиогенетика, однонуклеотидный полиморфизм, *SCN10A*, *TBX5*.

## GENETIC RISK FACTORS OF DEVELOPMENT THE CARDIAC CONDUCTION DISORDERS

S. Yu. Nikulina, A. A. Chernova, V. A. Shul'man, S. S. Tretyakova, D. A. Nikulin  
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasensky

**The aim of the research.** To study the role of single nucleotide polymorphisms of *SCN10A* and *TBX5* genes in the development of atrioventricular block and bundle branch block.

**Materials and methods.** Were examined 260 patients with idiopathic cardiac conduction disorders (71 patients with impaired atrioventricular conduction I, II, III degree, 84 patients with right bundle branch block conduction disorder and 105 patients with left bundle branch block conduction disorder) and 263 persons without any kind cardiovascular diseases and risk factors (control group).

All patients were performed standard cardiological examination to verify the diagnosis (clinical examination, ECG, ЭХОКС, VEM, HMEKG), a retrospective analysis of the results of previous exams (if any), molecular-genetic study of DNA (SNPs SCN10A and TBX5 gene, PCR method). Statistical data processing was carried out using the software package «Statistica 7.0». The critical level of significance during testing of statistical hypotheses was taken less than 0.05.

**Results.** It was determined statistically significant prevalence of the homozygous genotype for rare allele GG TBX5 gene in patients group with conduction disorders on the left leg bundle branch block compared to the control group, as well as a statistically significant prevalence of the homozygous genotype for the common allele GG SCN10A gene in the control group compared with patients with atrioventricular conduction disorder, and in comparison to the patients with a slowdown of the right leg bundle branch block.

**Conclusion.** These data allows to suggest that the presence of genotype GG TBX5 gene increases the risk of idiopathic conduction disorders on the left leg bundle branch block. While homozygous genotype GG SCN10A gene plays a protective role in the development of idiopathic atrioventricular blockade and blockade of the right bundle branch block.

**Key words:** disorders of cardiac conduction, atrioventricular block, bundle branch block, cardiogenetics, single nucleotide polymorphism, SCN10A, TBX5.

## Введение

Распространенность нарушений сердечной проводимости (НСП) в Красноярском крае составляет около 7,1% среди сельского населения и 7,9% среди жителей г. Красноярска. Сердечно-сосудистые заболевания выявляются лишь у половины пациентов из этих групп (55,3% и 61,9% соответственно) [2]. В детском возрасте НСП отрицательно влияют на гемодинамику и приводят к задержке физического, психомоторного и интеллектуального развития [1]. Наличие патологии проводящей системы сердца у взрослых пациентов способствует более раннему развитию дисфункции левого и правого желудочков, увеличивает риск возникновения жизнеугрожающих аритмий, тем самым повышая вероятность неблагоприятных исходов заболевания. Изучение механизмов развития НСП с целью их ранней диагностики и профилактики является одной из главных задач

современной медицины. В настоящее время для диагностики сердечных аритмий и блокад используются такие методы, как снятие поверхностной ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, чреспищеводная стимуляция предсердий. Однако, достоверность каждой из методик в отдельности при прогнозировании еще не развившихся патологий невелика. Анамнестические факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний также не могут быть использованы в качестве предикторов. Согласно стратегии развития медицинской науки в РФ, одним из приоритетных направлений является изучение генома человека, которое позволит точно определять и контролировать предрасположенность к развитию заболеваний. Международные полногеномные исследования (GWAS), проводимые в последние годы, определили ряд генов, однонуклеотидные полиморфизмы которых ассоциированы с различными видами

нарушений сердечной проводимости. Наименее изученными среди них являются гены *SCN10A* и *TBX5* [4,10,11].

Ген *SCN10A* кодирует одну из субъединиц сердечных натриевых каналов, локализация: 3p22.2. Согласно литературным данным, однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) указанного гена ассоциированы с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Достаточное количество исследований подтверждают роль гена *SCN10A* в развитии синдрома Бругада. Так, ученые из Турции определили 19 мутаций, в том числе и в генах *SCN5A*, *SCN10A*, у 13 из 17 пациентов с синдромом Бругада [7]. В 2014 году представлен метаанализ и обзор выявленных ассоциаций гена *SCN10A* с нарушениями сердечной проводимости [9]. Учеными из Америки в 2010 году во главе с J.C. Denny и Швеции во главе с J.G. Smith et al. в 2011 году проводились генетические исследования продолжительности интервала PQ у американцев. Определены однонуклеотидные замены в гене *SCN10A*, приводящие к замедлению атрио-вентрикулярной проводимости [12,5].

Ген *TBX5* – кодирует транскрипционный фактор *TBX5*. Местоположение: 12q24.1. Рядом ученых была выявлена ассоциация полиморфизмов rs2106261, rs10507248, rs2200733 и rs3807989 гена *TBX5* с развитием фибрилляции предсердий [8]. Другими учеными изучалась ассоциация полиморфизмов гена *TBX5* с различными пороками сердца [13]. Другой группой ученых из Нидерландов в 2014 году во главе с A.C. Gittenberger-de Groot et al. продемонстрирована роль полиморфизма гена *TBX5* в развитии врожденных дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок [6]. Одно из заболеваний, которое вызывается мутациями в гене *TBX5* – Холт-Орам синдром. Он является аутосомно-доминантным заболеванием с дефектом развития преаксиальной лучевой кости и развитием сердечных дефектов [3]. Рядом ученых выявлена ассоциация полиморфизма гена *TBX5* с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) в китайской популяции [14].

В изученной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов генов *SCN10A* и *TBX5* с развитием нарушений атриоventрикулярной и внутрижелудочковой проводимости у лиц сибирской популяции. В связи с чем, целью настоящего исследования явилось: изучение роли ОНП генов *SCN10A* и *TBX5* в развитии атриоventрикулярных блокады и блокад ножек пучка Гиса.

### Материалы и методы

В исследовании принимали участие 260 пациентов с идиопатическими нарушениями атриоventрикулярной и внутрижелудочковой проводимости (основная группа) и 263 человека без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний (группа контроля). Пациенты основной группы были отобраны из базы данных кафедры внутренних болезней № 1 Красноярского государственного медицинского университета и вызваны в КМКБ № 20 им. И. С. Берзона, где им было проведено стандартное кардиологическое обследование и забор крови для молекулярно-генетического исследования. Все обследуемые пациенты подписывали информированное согласие, утвержденное Локальным этическим комитетом КрасГМУ. Основная группа включала 124 женщины и 136 мужчин, возраст основной группы [41,0; 25,2-55,0]. Из 260 пациентов 71 имели нарушение атриоventрикулярной проводимости (АВБ 1, 2, 3 степени), 84 пациента – нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса (ПБПНПГ, (НБПНПГ)), 105 пациентов – нарушение проводимости по левой ножке пучка Гиса (ПБЛНПГ (БПВЛНПГ)). Кардиологическое обследование включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, электрокардиографию, эхокардиоскопию, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрию (по показаниям). Молекулярно-генетическое исследование проводилось в ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН г. Новосибирска.

Группа контроля представлена популяционной выборкой из 263 человек (126 женщины и 137

мужчины), жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках программы ВОЗ «MONICA». Возраст лиц группы контроля [41,0; 27,0-56,0]. Обследование контрольной группы включало: измерение артериального давления, антропометрию (рост, вес), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценку липидного профиля (общий холестерин, ОХС; триглицериды, ТГ; и холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛВП), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12-ти отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения СССУ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica 7.0». Методы статистической обработки применялись в зависимости от характера учетных признаков и числа групп сравнения. Для определения характера распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилкса. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы и перцентилей. Для определения значимости различий при множественном сравнении применяли критерий Крускала-Уоллиса, для попарного сравнения – критерий Манна-Уитни.

При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерия).

Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовался точный

критерий Фишера. Сила связи между изученными признаками определялась при помощи критерия корреляции Пирсона и при непараметрическом распределении – Спирмена.

### Результаты и обсуждение

В отношении ОПН гена *SCN10A* было выявлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по распространенному аллелю GG гена *SCN10A* в группе контроля ( $39,9 \pm 3,0\%$ ) в сравнении с лицами общей группы больных с нарушениями сердечной проводимости (НСП) ( $29,7 \pm 3,1\%$ ;  $p < 0,05$ ) (табл. 1). Анализ частот встречаемости генотипов по ОПН гена *TBX5* в общей группе больных с нарушениями сердечной проводимости (НСП) по сравнению с контрольной группой не выявил статистически значимых различий.

Все пациенты с нарушениями сердечной проводимости были разделены на подгруппы в зависимости от нозологии.

Результаты анализа частот встречаемости генотипов по ОПН гена *SCN10A* в группе пациентов с атриовентрикулярными блокадами (АВБ) и группе контроля представлены в таблице 2. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю среди больных с АВБ ( $23,6\% \pm 5,7$ ) статистически значимо ниже, чем среди здоровых лиц ( $39,9\% \pm 3,0$ ,  $p = 0,07$ ). Частоты генотипов AA и AG значимо не отличались у больных с АВБ и в группе контроля (табл. 2). Оценка суммарных частот генотипов также показала статистически значимое преобладание распространенного генотипа GG гена *SCN10A* в группе контроля ( $39,9\% \pm 3,0$  по сравнению с  $23,6\% \pm 5,7$  в группе с АВБ,  $p < 0,05$ ) и преобладание суммарных частот генотипов по редкому аллелю в группе пациентов с АВБ ( $76,4\% \pm 5,7$ ) по сравнению с контролем ( $60,1\% \pm 3,0$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

При оценке частот встречаемости генотипов по ОПН гена *TBX5* в группе больных с атриовентрикулярными блокадами (АВБ) были получены следующие результаты. Частота гомозиготного

Таблица 1

**Распределение частот генотипов G>A полиморфизма гена SCN10A среди больных с НСП (АВБ, БПНПГ, БЛНПГ) и лиц контрольной группы**

Генотипы:	Пациенты с НСП (n=212)		Контроль (n=263)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	63	29,7±3,1	105	39,9±3,0	P<0,05
AG	120	56,6±3,4	121	46,0±3,1	P<0,05
AA	29	13,7±2,4	37	14,1±2,1	P>0,05
Генотип GG	63	29,7±3,1	105	39,9±3,0	P<0,05
Генотипы AG+ AA	149	70,3±3,1	158	60,1±3,0	P<0,05
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,572;1,071-2,309				

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

генотипа AA по распространенному аллелю у больных с АВБ составила 53,0%±6,1 (35 человек), гетерозиготного генотипа AG – 43,9%±6,1 (29 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 3,0%±2,1 (2 человека). В контрольной группе 60,7%±3,0 (156 человек) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 36,6%±3,0 (94 человек)

– гетерозиготными носителями AG и 2,7%±1,0 (7 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди больных с АВБ (3,0%±2,1) статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе (2,7%±1,0, p>0,05).

Таблица 2

**Распределение частот генотипов G>A полиморфизма гена SCN10A среди больных с АВБ и лиц контрольной группы**

Генотипы:	Пациенты с АВБ (n=55)		Контроль (n=263)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	13	23,6±5,7	105	39,9±3,0	P<0,05
AG	32	58,2±6,7	121	46,0±3,1	P>0,05
AA	10	18,2±5,2	37	14,1±2,1	P>0,05
Генотип GG	13	23,6±5,7	105	39,9±3,0	P<0,05
Генотипы AG+ AA	42	76,4±5,7	158	60,1±3,0	P<0,05
ОШ; 95% ДИ ОШ	2,146;1,100-4,184				

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Аналогичным образом была проанализирована распространенность генотипов генов SCN10A и TBX5 в группе пациентов с нарушением проводимости по правой ножке пучка Гиса (ПБПНПГ (НБПНПГ)).

Результаты анализа распространенности генотипов гена SCN10A в группе пациентов с нарушением проводимости по правой ножке пучка Гиса (ПБПНПГ (НБПНПГ)) представлены в таблице 3. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю среди больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) и (26,8%±5,3) статистически значимо ниже, чем в группе контроля (39,9%±3,0,  $p=0,055$ ). В то время как гетерозиготный генотип AG достоверно преобладает среди больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) (62,0%±5,8) по сравнению в контролем (46,0±3,1,  $p=0,055$ ). Частоты генотипов AA значимо не отличались у больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) и в группе контроля (табл. 3). Оценка суммарных частот генотипов показала статистически значимое преобладание распространенного генотипа GG гена SCN10A в группе контроля (39,9%±3,0 по сравнению с 26,8±5,3 в группе с ПБПНПГ (НБПНПГ),  $p<0,05$ )

и преобладание суммарных частот генотипов по редкому аллелю в группе пациентов с ПБПНПГ (НБПНПГ) (73,2%±5,3) по сравнению с контролем (60,1%±3,0,  $p<0,05$ ).

Частота гомозиготного генотипа AA гена TBX5 по распространенному аллелю у больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) составила 70,9%±5,1 (56 человек), гетерозиготного генотипа AG – 26,6%±5,0 (21 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 2,5%±1,8 (2 человека). В контрольной группе 60,7%±3,0 (156 человек) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 36,6%±3,0 (94 человека) – гетерозиготными носителями AG и 2,7%±1,0 (7 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) (2,5%±1,8) статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе (2,7%±1,0,  $p>0,05$ ).

При оценке частот встречаемости генотипов гена SCN10A у пациентов с ПБПНПГ (НБПНПГ) по сравнению с контролем были получены следующие результаты. Частота встречаемости

Таблица 3

**Распределение частот генотипов G>A полиморфизма гена SCN10A среди больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) и лиц контрольной группы**

Генотипы:	Пациенты с ПБПНПГ (НБПНПГ) (n=71)		Контроль (n=263)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	19	26,8±5,3	105	39,9±3,0	$P<0,05$
AG	44	62,0±5,8	121	46,0±3,1	$P<0,05$
AA	8	11,3±3,8	37	14,1±2,1	$p>0,05$
Генотип GG	19	26,8±5,3	105	39,9±3,0	$P<0,05$
Генотипы AG+ AA	52	73,2±5,3	158	60,1±3,0	$P<0,05$
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,818;1,018-3,247				

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю пациентов с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) составила  $36,0\% \pm 5,2$  (31 человек), гетерозиготного генотипа AG  $51,2\% \pm 5,4$  (44 человека), гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю  $12,8\% \pm 3,6$  (11 человек). В контрольной группе  $39,9\% \pm 3,0$  (105 человек) являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю,  $46,0\% \pm 3,1$  (121 человек) – гетерозиготными носителями AG и  $14,1\% \pm 2,1$  (37 человек) – носителями гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частоты носителей генотипов гена SCN10A у пациентов с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) статистически значимо не отличались от частот генотипов в контрольной группе.

Результаты анализа частот встречаемости генотипов по ОПН гена TBX5 в группе пациентов с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и группе контроля представлены в таблице 4. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) ( $9,3 \pm 2,9$ ) статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $2,7 \pm 1,0$ ,  $p < 0,05$ ). Частоты

генотипов AA и AG были примерно одинаковы у больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и в группе контроля (табл. 4).

Полученные в ходе исследования результаты в целом согласуются с данными по европейской, азиатской и афро-американской популяциями и свидетельствуют о влиянии однонуклеотидных полиморфизмов генов SCN10A и TBX5 на развитие нарушений сердечной проводимости. Однако, анализ внутри нозологических групп не показал значимых корреляций между ОНП гена TBX5 и идиопатическими нарушениями атриовентрикулярной проводимости. Кроме того, в отношении замедления внутрижелудочковой проводимости значимые корреляционные связи получены только в группе больных с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса. На основании полученных результатов можно полагать, что аллель G ОПН гена TBX5 является предикторным в отношении развития нарушения проводимости по левой ножке пучка Гиса.

Гомозиготный генотип GG гена SCN10A по распространенному аллелю статистически значимо преобладал среди здоровых лиц по сравнению с группами пациентов с АВБ и ПБПНПГ

Таблица 4

**Распределение частот генотипов A>G полиморфизма гена TBX5 среди больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и лиц контрольной группы**

Генотипы:	ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) (n=106)		Контроль (n=257)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	50	51,5±5,1	156	60,7±3,0	p>0,05
AG	38	39,2±5,0	94	36,6±3,0	p>0,05
GG	9	9,3±2,9	7	2,7±1,0	P<0,05
Генотип AA	50	51,5±5,1	156	60,7±3,0	p>0,05
Генотипы AG+GG	47	48,5±5,1	101	39,3±3,0	p>0,05
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,689;0,430-1,102				

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

(НБПНПГ), что свидетельствует о его протективной роли в развитии указанных патологий. Кроме того, отмечается тенденция к увеличению числа носителей гомозиготного генотипа АА по редкому аллелю среди пациентов с АВБ, ПБПНПГ (НБПНПГ).

Полученные данные могут быть обусловлены некоторыми генетическими особенностями сибирской популяции, зависящими от климатических условий, характера питания и др. и подтверждают мультифакторный характер нарушения сердечной проводимости как самостоятельного заболевания. В то же время, нельзя исключать, что недостоверность полученных данных в некоторых подгруппах обусловлена небольшим размером выборки. Учитывая результаты, полученные в ходе исследования, и данные литературы можно с уверенностью заявлять, что ОНП изученных генов являются дополнительными генетическими факторами риска в развитии нарушений сердечной проводимости. В связи с этим, дальнейшие исследования генов *SCN10A* и *TBX5* у пациентов с НПС с расширением групп обследуемых лиц, формированием групп пациентов с вторичными нарушениями атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости в зависимости от первичной нозологии, представляет определенный интерес.

### Заключение

Однонуклеотидные полиморфизмы генов *SCN10A* и *TBX5* ассоциированы с генетическим риском развития нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. Наличие гомозиготного генотипа GG гена *TBX5* у пациента повышает вероятность развития замедления проводимости по левой ножке пучка Гиса. В то время как гомозиготный генотип GG по распространенному аллелю гена *SCN10A* статистически значимо снижает риск развития нарушений атриовентрикулярной проводимости и замедления проведения по правой ножке пучка Гиса.

### Литература

1. Анцупова Е.С., Егоров Д.Ф., Андрианов А.А., Гордеев О.Л., Кручина Т.К., Васичкина Е.С. Атриовентрикулярная блокада I степени у детей, клинические варианты, диагностика // Вестник аритмологии. – 2008. – № 52. – С. 57-62.
2. Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Я., Поликарпов Л.С., Карпов Р.С. Частота нарушений ритма сердца в популяции сельского населения Красноярского края // Терапевтический архив. – 2004. – № 1. – С. 41-44.
3. Adamopoulos S., Kolokathis F., Gkouziouta A., Georgiadou P., Chaidaroglou A., Karavolias G.K., Degiannis D., Voudris V., Kremastinos D.T. Cytokine gene polymorphisms are associated with markers of disease severity and prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // Cytokine. – 2011. – Vol. 54, № 1. – P. 68-73.
4. Butler A.M., Yin X., Evans D.S., Nalls M.A., Smith E.N., Tanaka T., Li G., Buxbaum S.G., Whitsel E.A., Alonso A., Arking D.E., Benjamin E.J., Berenson G.S., Bis J.C., Chen W., Deo R., Ellinor P.T., Heckbert S.R., Heiss G., Hsueh W.C., Keating B.J., Kerr K.F., Li Y., Limacher M.C., Liu Y., Lubitz S.A., Marcianti K.D., Mehra R., Meng Y.A., Newman A.B., Newton-Cheh C., North K.E., Palmer C.D., Psaty B.M., Quibrera P.M., Redline S., Reiner A.P., Rotter J.I., Schnabel R.B., Schork N.J., Singleton A.B., Smith J.G., Soliman E.Z., Srinivasan S.R., Zhang Z.M., Zonderman A.B., Ferrucci L., Murray S.S., Evans M.K., Sotoodehnia N., Magnani J.W., Avery C.L. Novel loci associated with PR interval in a genome-wide association study of 10 African American cohorts // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2012. – Vol. 5, № 6. – P. 639-646.
5. Denny J.C., Ritchie M.D., Crawford D.C., Schildcrout J. S., Ramirez A. H., Pulley J. M., Basford, M. A. Masys D. R., Haines J. L., Roden D. M. Identification of genomic predictors of atrioventricular



- conduction: using electronic medical records as a tool for genome science // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 20. – P. 2016-2021.
6. Gittenberger-de Groot A.C., Calkoen E.E., Poelmann R.E., Bartelings M.M., Jongbloed M.R. Morphogenesis and molecular considerations on congenital cardiac septal defects // *Ann. Med.* – 2014. – Vol. 46, № 8. – P. 640-652.
7. Hasdemir C., Payzin S., Kocabas U., Sahin H., Yildirim N., Alp A., Aydin M., Pfeiffer R., Burashnikov E., Wu Y., Antzelevitch C. High prevalence of concealed Brugada syndrome in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol. 12, № 7. – P. 1584-1594.
8. Huang Y., Wang C., Yao Y., Zuo X., Chen S., Xu C., Zhang H., Lu Q., Chang L., Wang F., Wang P., Zhang R., Hu Z., Song Q., Yang X., Li C., Li S., Zhao Y., Yang Q., Yin D., Wang X., Si W., Li X., Xiong X., Wang D., Huang Y., Luo C., Li J., Wang J., Chen J., Wang L., Wang L., Han M., Ye J., Chen F., Liu J., Liu Y., Wu G., Yang B., Cheng X., Liao Y., Wu Y., Ke T., Chen Q., Tu X., Elston R., Rao S., Yang Y., Xia Y., Wang Q.K. Molecular Basis of Gene-Gene Interaction: Cyclic Cross-Regulation of Gene Expression and Post-GWAS Gene-Gene Interaction Involved in Atrial Fibrillation // *PLoS Genet.* – 2015. – Vol. 11, № 8. – e1005393.
9. Park D.S., Fishman G.I. Navigating through a complex landscape: SCN10A and cardiac conduction // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124, № 4. – P. 1460-1462.
10. Pfeufer A., van Noord C., Marcianti K.D., Arking D.E., Larson M.G., Smith A.V., Tarasov K.V., Müller M., Sotoodehnia N., Sinner M.F., Verwoert G.C., Li M., Kao W.H., Köttgen A., Coresh J., Bis J.C., Psaty B.M., Rice K., Rotter J.I., Rivadeneira F., Hofman A., Kors J.A., Stricker B.H., Uitterlinden A.G., van Duijn C.M., Beckmann B.M., Sauter W., Gieger C., Lubitz S.A., Newton-Cheh C., Wang T.J., Magnani J.W., Schnabel R.B., Chung M.K., Barnard J., Smith J.D., Van Wagoner D.R., Vasan R.S., Aspelund T., Eiriksdottir G., Harris T.B., Launer L.J., Najjar S.S., Lakatta E., Schlessinger D., Uda M., Abecasis G.R., Müller-Miyhok B., Ehret G.B., Boerwinkle E., Chakravarti A., Soliman E.Z., Lunetta K.L., Perz S., Wichmann H.E., Meitinger T., Levy D., Gudnason V., Ellinor P.T., Sanna S., Kääb S., Witteman J.C., Alonso A., Benjamin E.J., Heckbert S.R. Genome-wide association study of PR interval // *Nat. Genet.* – 2010;. – Vol. 2, № 2. – P. 153-159.
11. Ritchie M.D., Denny J.C., Zuvich R.L., Crawford D.C., Schildcrout J.S., Bastarache L., Ramirez A.H., Mosley J.D., Pulley J.M., Basford M.A., Bradford Y., Rasmussen L.V., Pathak J., Chute C.G., Kullo I.J., McCarty C.A., Chisholm R.L., Kho A.N., Carlson C.S., Larson E.B., Jarvik G.P., Sotoodehnia N., Manolio T.A., Li R., Masys D.R., Haines J.L., Roden D.M. Genome- and phenome-wide analyses of cardiac conduction identifies markers of arrhythmia risk. // *Circulation*. – 293. – Vol. 127, № 13. – P. 1377-1385.
12. Smith J.G., Magnani J.W., Palmer C., Meng Y.A., Soliman E.Z., Musani S.K., Kerr K.F., Schnabel R.B., Lubitz S.A., Sotoodehnia N., Redline S., Pfeufer A., Müller M., Evans D.S., Nalls M.A., Liu Y., Newman A.B., Zonderman A.B., Evans M.K., Deo R., Ellinor P.T., Paltoo D.N., Newton-Cheh C., Benjamin E.J., Mehra R., Alonso A., Heckbert S.R., Fox E.R. Genome-wide association studies of the PR interval in African Americans // *PLoS Genet.* 2011. – Vol. 7, № 2. – e1001304.
13. Yang Y.Q., Gharibeh L., Li R.G., Xin Y.F., Wang J., Liu Z.M., Qiu X.B., Xu Y.J., Xu L., Qu X.K., Liu X., Fang W.Y., Huang R.T., Xue S., Nemer G. GATA4 loss-of-function mutations underlie familial tetralogy of fallot // *Hum. Mutat.* – 2013. – Vol. 34, № 12. – P. 1662-1671.
14. Zhou W., Zhao L., Jiang J.Q., Jiang W.F., Yang Y.Q., Qiu X.B. A novel TBX5 loss-of-function mutation

associated with sporadic dilated cardiomyopathy // *Int. J. Mol. Med.* – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 282-288.

### References

1. Antsupova E.S., Egorov D.F., Andrianov A.A., Gordeyev O.L., Kruchina T.K., Vasichkina T.K. Atrioventricular block of I degree in children, clinical variants, diagnostics // *Bulletin of Arrhythmology.* – 2008. – № 52. – P. 57-62.
2. Gogolashvili N.G., Novgorodtseva N.Ya., Polikarpov L.S., Karpov R.S. The frequency of cardiac rhythm disorders in the population of the agricultural population of the Krasnoyarsk Region // *Therapeutic Archives.* – 2004. – № 1. – P. 41-44.
3. Adamopoulos S., Kolokathis F., Gkouziouta A., Georgiadou P., Chaidaroglou A., Karavolias G.K., Degiannis D., Voudris V., Kremastinos D.T. Cytokine gene polymorphisms are associated with markers of disease severity and prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Cytokine.* – 2011. – Vol. 54, № 1. – P. 68-73.
4. Butler A.M., Yin X., Evans D.S., Nalls M.A., Smith E.N., Tanaka T., Li G., Buxbaum S.G., Whitsel E.A., Alonso A., Arking D.E., Benjamin E.J., Berenson G.S., Bis J.C., Chen W., Deo R., Ellinor P.T., Heckbert S.R., Heiss G., Hsueh W.C., Keating B.J., Kerr K.F., Li Y., Limacher M.C., Liu Y., Lubitz S.A., Marcianti K.D., Mehra R., Meng Y.A., Newman A.B., Newton-Cheh C., North K.E., Palmer C.D., Psaty B.M., Quibrera P.M., Redline S., Reiner A.P., Rotter J.I., Schnabel R.B., Schork N.J., Singleton A.B., Smith J.G., Soliman E.Z., Srinivasan S.R., Zhang Z.M., Zonderman A.B., Ferrucci L., Murray S.S., Evans M.K., Sotoodehnia N., Magnani J.W., Avery C.L. Novel loci associated with PR interval in a genome-wide association study of 10 African American cohorts // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2012. – Vol. 5, № 6. – P. 639-646.
5. Denny J.C., Ritchie M.D., Crawford D.C., Schildcrout J. S., Ramirez A. H., Pulley J. M., Basford, M. A. Masys D. R., Haines J. L., Roden D. M. Identification of genomic predictors of atrioventricular conduction: using electronic medical records as a tool for genome science // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122, № 20. – P. 2016-2021.
6. Gittenberger-de Groot A.C., Calkoen E.E., Poelmann R.E., Bartelings M.M., Jongbloed M.R. Morphogenesis and molecular considerations on congenital cardiac septal defects // *Ann. Med.* – 2014. – Vol. 46, № 8. – P. 640-652.
7. Hasdemir C., Payzin S., Kocabas U., Sahin H., Yildirim N., Alp A., Aydin M., Pfeiffer R., Burashnikov E., Wu Y., Antzelevitch C. High prevalence of concealed Brugada syndrome in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia // *Heart Rhythm.* – 2015. – Vol. 12, № 7. – P. 1584-1594.
8. Huang Y., Wang C., Yao Y., Zuo X., Chen S., Xu C., Zhang H., Lu Q., Chang L., Wang F., Wang P., Zhang R., Hu Z., Song Q., Yang X., Li C., Li S., Zhao Y., Yang Q., Yin D., Wang X., Si W., Li X., Xiong X., Wang D., Huang Y., Luo C., Li J., Wang J., Chen J., Wang L., Wang L., Han M., Ye J., Chen F., Liu J., Liu Y., Wu G., Yang B., Cheng X., Liao Y., Wu Y., Ke T., Chen Q., Tu X., Elston R., Rao S., Yang Y., Xia Y., Wang Q.K. Molecular Basis of Gene-Gene Interaction: Cyclic Cross-Regulation of Gene Expression and Post-GWAS Gene-Gene Interaction Involved in Atrial Fibrillation // *PLoS Genet.* – 2015. – Vol. 11, № 8. – e1005393.
9. Park D.S., Fishman G.I. Navigating through a complex landscape: SCN10A and cardiac conduction // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124, № 4. – P. 1460-1462.
10. Pfeufer A., van Noord C., Marcianti K.D., Arking D.E., Larson M.G., Smith A.V., Tarasov K.V., Müller M., Sotoodehnia N., Sinner M.F., Verwoert G.C., Li M., Kao W.H., Köttgen A., Coresh J., Bis J.C., Psaty B.M., Rice K., Rotter J.I., Rivadeneira F., Hofman A., Kors J.A., Stricker B.H., Uitterlinden A.G., van Duijn C.M., Beckmann B.M., Sauter W., Gieger C., Lubitz S.A., Newton-Cheh C., Wang T.J., Magnani

J.W., Schnabel R.B., Chung M.K., Barnard J., Smith J.D., Van Wagoner D.R., Vasan R.S., Aspelund T., Eiriksdottir G., Harris T.B., Launer L.J., Najjar S.S., Lakatta E., Schlessinger D., Uda M., Abecasis G.R., Müller-Myhsok B., Ehret G.B., Boerwinkle E., Chakravarti A., Soliman E.Z., Lunetta K.L., Perz S., Wichmann H.E., Meitinger T., Levy D., Gudnason V., Ellinor P.T., Sanna S., Kääb S., Witteman J.C., Alonso A., Benjamin E.J., Heckbert S.R. Genome-wide association study of PR interval // *Nat. Genet.* – 2010; – Vol. 2, № 2. – P. 153-159.

11. Ritchie M.D., Denny J.C., Zuvich R.L., Crawford D.C., Schildcrout J.S., Bastarache L., Ramirez A.H., Mosley J.D., Pulley J.M., Basford M.A., Bradford Y., Rasmussen L.V., Pathak J., Chute C.G., Kullo I.J., McCarty C.A., Chisholm R.L., Kho A.N., Carlson C.S., Larson E.B., Jarvik G.P., Sotoodehnia N., Manolio T.A., Li R., Masys D.R., Haines J.L., Roden D.M. Genome- and phenome-wide analyses of cardiac conduction identifies markers of arrhythmia risk // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127, № 13. – P. 1377-1385.

12. Smith J.G., Magnani J.W., Palmer C., Meng Y.A., Soliman E.Z., Musani S.K., Kerr K.F., Schnabel R.B., Lubitz S.A., Sotoodehnia N., Redline S., Pfeufer A., Müller M., Evans D.S., Nalls M.A., Liu Y., Newman A.B., Zonderman A.B., Evans M.K., Deo R., Ellinor P.T., Paltoo D.N., Newton-Cheh C., Benjamin E.J., Mehra R., Alonso A., Heckbert S.R., Fox E.R. Genome-wide association studies of the PR interval in African Americans // *PLoS Genet.* 2011. – Vol. 7, № 2. – e1001304.

13. Yang Y.Q., Gharibeh L., Li R.G., Xin Y.F., Wang J., Liu Z.M., Qiu X.B., Xu Y.J., Xu L., Qu X.K., Liu X., Fang W.Y., Huang R.T., Xue S., Nemer G. GATA4 loss-of-function mutations underlie familial tetralogy of fallot // *Hum. Mutat.* – 2013. – Vol. 34, № 12. – P. 1662-1671.

14. Zhou W., Zhao L., Jiang J.Q., Jiang W.F., Yang Y.Q., Qiu X.B. A novel TBX5 loss-of-function

mutation associated with sporadic dilated cardiomyopathy // *Int. J. Mol. Med.* – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 282-288.

### Сведения об авторах

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

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 22644788; e-mail: nicoulina@mail.ru.

Чернова Анна Александровна – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 22644788; e-mail: anechkachernova@yandex.ru.

Шульман Владимир Абрамович – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 22644788; e-mail: nicoulina@mail.ru.

Третьякова Светлана Сергеевна – соискатель степени кандидата медицинских наук кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 22644788; e-mail: tretyakova-svet@mail.ru.

Никулин Дмитрий Александрович – ассистент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 22743174; e-mail: nevrogkma@mail.ru.

### Authors

Nikulina Svetlana Yuryevna – Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Internal Diseases № 1, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone 8(391)2644788; e-mail: nicoulina@mail.ru.

Chernova Anna Aleksandrovna – Dr. Med. Sci, Associate Professor of the Department of Internal Diseases № 1, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone 8(391)2644788; e-mail: mailto:anechkachernova@yandex.ru.

Shul'man Vladimir Abramovich – Dr. Med. Sci, Professor of the Department of Internal Diseases № 1, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +7(391)2644788; e-mail: nicoulina@mail.ru.

Tretyakova Svetlana Sergeevna – An Applicant for degree of Candidate of Medical Sciences, Department of Internal Diseases № 1, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone 8(391)2644788; e-mail: tretyakova-svet@mail.ru.

Nikulin Dmitriy Aleksandrovich – Assistant of the Department of Nervous Diseases with a medical rehabilitation course PE, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone 8(391)22743174; e-mail: nicoulina@mail.ru, nevrogkma@mail.