

Шульман В.А., Чернова А.А.,  
Никулина С.Ю., Максимов В.Н.

# КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА



Красноярск  
2016

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАН

**Шульман В.А., Чернова А.А.,  
Никулина С.Ю., Максимов В.Н.**

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ПРЕДИКТОРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА**

Красноярск  
2016

УДК 616.12-037:575(035.2)

ББК 54.10

К 49

Клинические и генетические предикторы заболеваний проводящей системы сердца: монография / В. А. Шульман, А. А. Чернова, С. Ю. Никулина, В. Н. Максимов. – Красноярск: КрасГМУ, 2016. – 99 с.

**Авторы:** д.м.н., профессор Шульман В.А.;  
д.м.н., доцент Чернова А.А.;  
д.м.н., профессор Никулина С.Ю.;  
д.м.н., профессор Максимов В.Н.

Монография вносит существенный вклад в восполнение пробелов фундаментальной медицины – клинической кардиологии, аритмологии, внутренней медицины, клинической и молекулярной генетики. В монографии раскрывается концепция генетических маркеров, определяющих возникновение заболеваний проводящей системы сердца.

**Рецензенты:** д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России Гарганеева Н.П.,  
д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России Барбараш О.Л.

**ISBN 978-5-94285-142-2**

© ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России,  
ФГБУ НИИ терапии и профилактической  
медицины СО РАН, 2016

© Шульман В.А., Чернова А.А., Никулина С.Ю.,  
Максимов В.Н., 2016

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АВБ - атриовентрикулярные блокады
- БПВЛНПГ – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса
- ВЖБ - внутрижелудочковые блокады
- ВЭМ - велоэргометрия
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ДИ – доверительный интервал
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- КАГ – коронароангиография
- НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса
- НСП – нарушения сердечной проводимости
- ОХС – общий холестерин
- ОШ – отношение шансов
- ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса
- ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РАМН – Российская академия медицинских наук
- РФ – Российская Федерация
- Синдром ВПУ – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
- Синдром МАС - синдром Морганьи-Адамса-Стокса
- СССУ– синдром слабости синусового узла
- США – Соединенные Штаты Америки
- ТГ-триглицериды
- ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ЧПСР – чреспищеводная стимуляция левого предсердия.

ЭКГ - электрокардиография

*ADRA2B*- ген  $\alpha_2\beta$ -адренорецептора

*GJA5* – ген коннексина 40

*MYH6* - ген тяжелых цепей сердечного миозина

*NOS3* – ген эндотелиальной NO - синтазы 3 типа

*SCN5A* – ген натриевых сердечных каналов, тип субъединицы 5A

*SCN10A*- ген натриевых сердечных каналов, тип субъединицы 10A

SNP –однонуклеотидный полиморфизм  
(Singlenucleotidepolymorphism)

*TBX5* – ген транскрипционного фактора T-box5

## ВВЕДЕНИЕ

Научное исследование соответствует основным направлениям развития научных исследований РАМН на 2011-2015 гг. по комплексным проблемам медицины РФ, (утверждено Постановлением Президиума РАМН №330 от 22.12.2011 г., Протокол 16, п. 2): «Решение задач идентификации генотипических и средовых факторов риска для широко распространенных заболеваний, оценка уровня генетического полиморфизма в общих группах населения РФ, определение значений отдельных генов, их полиморфизма и вариаций их экспрессии в проявлении индивидуальных генотипов», в соответствии с задачами разработки методологии оценки риска генетических нарушений, сформулированными Научным Советом РАМН по медицинской генетике (изучение молекулярной организации генома человека и его разнообразия по нормальным и патологическим генам, изучение роли и механизма действия генетических факторов в этиологии и патогенезе наследственных и мультифакториальных заболеваний, разработка на этой основе эффективных методов диагностики, лечения и профилактики). Выполненная работа соответствует перспективным направлениям научных исследований, сформулированным в «Прогнозе научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 года», в части работ по созданию баз данных клинико-ассоциированных нуклеотидных полиморфизмов, генов, влияющих на эффективность фармакотерапии. Исследования, направленные на изучение молекулярно-генетических механизмов развития заболеваний, осуществление диагностики сердечно-сосудистой патологии на доклинической стадии и персонализированного подхода в медицине соответствуют стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации (Приложение №2 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 апреля 2013г. №281. Научная платформа "Кардиология и ангиология").

Научный коллектив кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого около 30 лет совместно с ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАН г. Новосибирска, ФГБНУ «НИИ медицинской генетики» СО РАН г. Томска изучает вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, вариантов течения, принципов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. За этот период научного сотрудничества авторским коллективом определена динамика семейной отягощенности нарушений сердечной проводимости (на примере популяции г. Красноярска), определена пенетрантность нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, а также синдрома слабости синусового узла в семьях, проживающих в г. Красноярске. Изучены ассоциации полиморфизмов генов  $\alpha 2\beta$ -адренорецептора (*ADRA2B*), эндотелиальной NO - синтазы 3 типа (*NOS3*), натриевых сердечных каналов (*SCN5A*, *SCN10A*), коннексина 40 (*GJA5*), транскрипционного фактора T-box5 (*TBX5*), тяжелых цепей сердечного миозина (*MYH6*) у больных с различными вариантами и степенями нарушений сердечного проведения, имеющих как идиопатический, так и вторично обусловленный характер возникновения. Создана база данных больных с нарушениями сердечного ритма и проводимости. Разработан аналитический программный комплекс «Генетический рискометр наследственных нарушений сердечного ритма и проводимости», который позволяет осуществлять раннюю диагностику и генетический прогноз в семьях с нарушениями сердечной проводимости.

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Болезни сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности среди населения развитых стран мира. В последние годы в диагностике и лечении сердечных аритмий достигнуты большие успехи. Тем не менее, они остаются важнейшей медицинской и социальной

проблемой, поскольку сопряжены с высокой смертностью. На фоне успехов в немедикаментозной терапии сохраняется кризис в фармакотерапии и профилактике нарушений сердечного ритма и проводимости. Следует отметить, что такие заболевания проводящей системы сердца, как синдром слабости синусового узла (СССУ), атриовентрикулярные блокады (АВБ), внутрижелудочковые блокады (ВЖБ), остаются наименее изученными среди когорты сердечно-сосудистых заболеваний.

Абсолютно доказан вклад наследственности в развитие указанных патологий, однако СССУ, АВБ и ВЖБ, обусловленные генными и хромосомными мутациями, встречаются достаточно редко. Гораздо чаще возникновению заболеваний проводящей системы сердца способствует определенное сочетание полиморфизмов некоторых генов. Поэтому скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизмов является в настоящее время важным направлением в исследовании генетики нарушений сердечной проводимости (Приложение №2 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 апреля 2013г. №281. Научная платформа "Кардиология и ангиология").

Концептуальную основу предиктивной медицины составляют представления о генетическом полиморфизме. В отличие от мутаций, приводящих к патологическим изменениям и снижающих жизнеспособность, генетический полиморфизм проявляется в фенотипе менее отчетливо. Вместе с тем, генетический полиморфизм далеко не всегда является нейтральным. Во многих случаях он приводит к появлению белковых продуктов с несколько измененными свойствами и, соответственно, параметрами функциональной активности.

В период жизни индивидуума, когда еще нет проявлений заболевания, генетическое тестирование дает возможность выявить существующие пока только в геноме наследственные тенденции к развитию будущих болезней и, исходя из современного врачебного опыта, наметить пути их ранней профилактики, дать необходимые рекомендации.

Таким образом, определение генетических детерминант нарушений сердечной проводимости в настоящем исследовании направлено на определение генных «ансамблей», позволяющих разработать генетический рискометр развития нарушений сердечного ритма и проводимости в семьях, что отвечает принципам персонифицированной медицины.

К настоящему времени в числе генов-предикторов нарушений сердечной проводимости идентифицированы: по синдрому слабости синусового узла:

**Ген *SCN5A*,**

локус 3p21-23, идентифицировано 20 SNP (LeiM, 1998, Великобритания); полиморфизмы pro1298leu, gly1408arg, thr220ile, arg1623ter (D.W.Benson, 2003, США); замена *E161K* (J. P. Smits, 2005, Нидерланды), полиморфный аллельный вариант H558R (J. Hofman-Bang, 2006, Дания),

**ген *HCN4*,**

локализованный на 15q23-q24.1, идентифицировано 1-bpdeletion (1631delC), 5 экзон (E.Schulz-Bahr, 2003, Германия), замена аминокислоты Ser672Arg (F.D. Murgatroyad, 2006, Италия);

**ген *ANK2*,**

локус 4q25-27, полиморфный аллельный вариант E1425G (P.Mohler, 2003, США);

по атриовентрикулярным и внутрижелудочковым блокадам:

**ген *SCN5A*,**

локализованный на 3p21-23, полиморфный аллельный вариант 1-bpdel, 5280G (J.J Scott, 1999, Франция), замена gly514cys (Tan H.L., 2001, Нидерланды), G1406R (F.Kyndt, 2001, Франция), asp1695asn, gln298ser (D.W Wang, 2002, США), thr512ile (P.C. Viswanathan, 2003, США),

**ген *TRPM4*,**

локализованный на 19q13.32, замена G19A (M. Kruse, 2009, Германия),

### ген *HCN4*,

локализованный на 15q23-q24.1, исследовались If каналы синусового узла (M. Baruscotti, 2011, Италия).

Кроме уже изученных, внимание привлекают гены, кодирующие  $\alpha 2\beta$ - адренорецепторы (*ADRA2B*), эндотелиальную NO – синтазы (*NOS3*), натриевые сердечные каналы (*SCN5A, SCN10A*), коннексин 40 (*GJA5*), тяжелые цепи сердечного миозина (*MYH6*), транскрипционного фактора T-box5 (*TBX5*), как отвечающие за структуру и играющие значимую роль в развитии и функционировании проводящей системы сердца. Указанные гены кодируют белки, обеспечивающие рецепцию гуморальных регуляторов функциональной активности кардиомиоцитов и эффекторные белки (ферменты, ионные каналы, транскрипционные факторы), определяющие процессы возбудимости, сократимости клеток, а также межклеточной коммуникации. Несмотря на то, что в последние годы были изучены многие новые аспекты регуляции экспрессии этих генов и роль продуктов их экспрессии в кардиомиоцитах в условиях нормы и патологии, мало изученными остаются клинико-ассоциированные полиморфизмы этих генов и возможность их применения для решения задач персонализированной диагностики и терапии в кардиологии.

Таким образом, мы сфокусировали свое внимание на комплексе следующих генов, чья роль в развитии сердечных аритмий пока не обсуждалась или является неоднозначной: ген  $\alpha 2\beta$  - адренорецептора (*ADRA2B*), ген эндотелиальной NO – синтазы (*NOS3*), гены натриевых сердечных каналов (*SCN5A, SCN10A*), ген коннексина 40 (*GJA5*), ген тяжелых цепей сердечного миозина (*MYH6*), ген транскрипционного фактора T-box5 (*TBX5*). Эти гены кодируют белки, участвующие в регуляции возбудимости и сократимости миокарда (рис. 1).

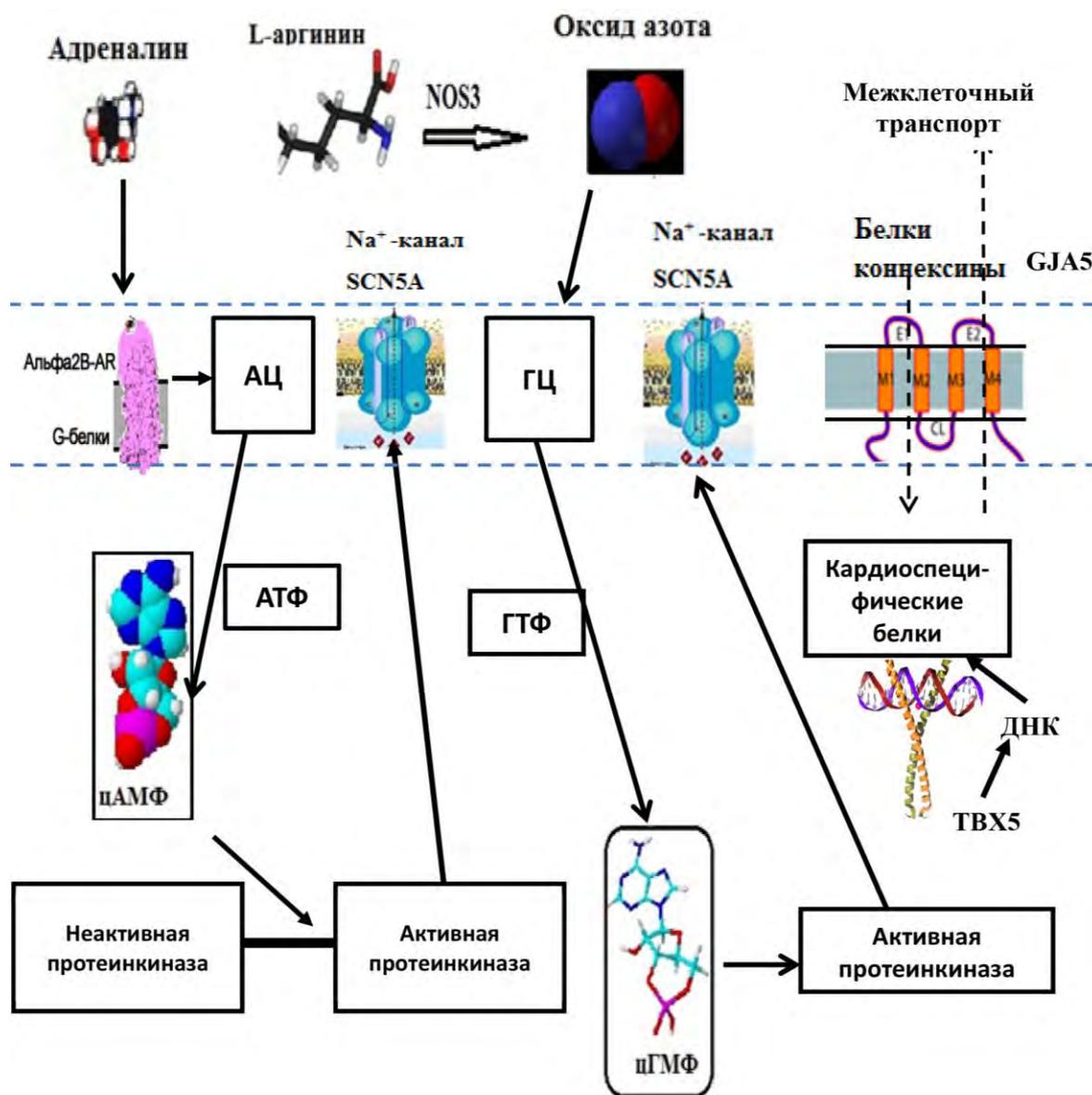


Рисунок 1. Механизмы реализации функции генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A*, *GJA5*.

----- мембрана клетки

Альфа2В-AR – альфа-2-бета-адренорецептор

АЦ – аденилатциклаза

ГЦ – гуанилатциклаза

АТФ – аденозинтрифосфат

ГТФ – гуанозинтрифосфат

-----> межклеточные сигналы

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

*NOS3* – эндотелиальная синтаза окиси азота

*SCN5A* – сердечный натриевый канал

*TBX5* – транскрипционный фактор T-box5

Научная гипотеза, разрабатываемая нами в данном исследовании, такова: связывание адреналина с  $\alpha 2\beta$ -адренорецептором приводит к активации сопряженного Gi-белка,  $\alpha$ -субъединица которого активирует кальциевые и калиевые каналы кардиомиоцитов. Выход ионов калия из клетки способ-

ствует повышению проницаемости натриевых каналов. Поступающие в клетку ионы натрия и кальция обеспечивают возбуждение клеток проводящей системы сердца (рис. 1). Нарушение экспрессии  $\alpha 2\beta$ -адренорецептора, вызванное нарушением структуры в кодирующем гене (*ADRA2B*), препятствует проведению импульса в клетках проводящей системы сердца. Взаимодействие фермента эндотелиальной синтазы оксида азота с субстратом приводит к образованию оксида азота. Молекула оксида азота активирует цикло-ГМФ-зависимую протеинкиназу, которая увеличивает проницаемость калиевых каналов. В ответ на это активируются натриевые каналы. Накопление в клетке ионов натрия обеспечивает возбуждение клеток проводящей системы сердца (рис. 1). Нарушение экспрессии фермента эндотелиальной синтазы оксида азота, вызванное изменением структуры кодирующего его гена (*NOS3*), препятствует проведению импульса в клетках проводящей системы сердца. Натриевый канал играет центральную роль в проведении импульса в кардиомиоцитах. Он обеспечивает быстрый ток ионов натрия внутрь клетки в фазу 0 трансмембранного потенциала действия, что приводит к деполяризации мембраны кардиомиоцита, а также поддерживает величину трансмембранного потенциала действия в фазе «плато» за счет тока ионов натрия (рис. 1). Нарушение экспрессии натриевого канала, вызванное изменением структуры кодирующих его генов (*SCN5A*, *SCN10A*), препятствует смене фаз потенциала действия и проведению импульса в клетках проводящей системы сердца. Коннексины представляют собой интегральные белки, четыре раза пересекающие мембрану и образующие щелевые межклеточные контакты. Щелевые контакты обеспечивают быстрый межклеточный перенос низкомолекулярных соединений и ионов, что ведет к координированному сокращению кардиомиоцитов (рис. 1). Нарушение межклеточных коммуникаций, вызванное изменением структуры гена, кодирующего белок коннексин 40 (*GJA5*), препятствует проведению импульса в клетках проводящей системы сердца. Транскрипционный фактор T-box5, связываясь с ДНК мезодермальной клетки, запускает процесс транскрипции.

В результате этого экспрессируются гены, отвечающие за синтез кардиоспецифичных белков в клетке. Таким образом, в совокупности с другими транскрипционными факторами, T-box5 способствует дифференцировке клеток мезодермы в функционирующие кардиомиоциты. Нарушение экспрессии гена, кодирующего T-box5 (ген *TBX5*), препятствует нормальной дифференцировке клеток миокарда и образованию в нем проводящих импульс путей.

**Уникальность данного научного исследования** заключается в том, что в нем одновременно реализованы две ключевых концепции: концепция генетических маркеров, определяющих возникновение мультифакторных заболеваний сердечно-сосудистой системы, и концепция трансляционной медицины как направления развития медицины, ставящего своей задачей поиск механизмов максимально быстрой и эффективной трансляции результатов фундаментальных исследований в клиническую практику. Данное исследование демонстрирует реализацию полного цикла: научная идея – экспериментальные исследования (молекулярно-генетические) – внедрение в клиническую практику», выполненного на современном методическом уровне и имеющего своим результатом значимый социально-экономический эффект.

**Оценка социально-экономического эффекта от внедрения в регионе составляет:** Экономический эффект = Число лиц с патологией \* Коэффициент риска развития осложнения \* Коэффициент снижения риска \* Стоимость одного случая развития осложнения. Наиболее жизнеугрожающими состояниями, осложняющими нарушения сердечной проводимости, являются фибрилляция предсердий при СССУ и приступы Морганьи-Адамса-Стокса. Фибрилляция предсердий при длительном существовании опасна развитием тромбоэмболических осложнений, в то время как приступ Морганьи-Адамса-Стокса может закончиться внезапной сердечной смертью. Следовательно, при оценке социально-экономической эффективности, необходимо учитывать именно указанные состояния. Таким образом, при профилактике тромбоэмболических

инсультов в случае фибрилляции предсердий экономический эффект составит  $370*0,33*0,15*68240 = 1249815$  рублей; для эпизодов Морганьи – Адамса – Стокса =  $2744*0,02*0,1*2198 = 12\ 062$  рублей. Суммарный годовой эффект – 1261877 рублей в Красноярском крае.

**Актуальность исследований** определяется несколькими факторами:

1) широкая распространенность в Российской Федерации и в мире ишемической болезни сердца и ее осложнений (сердечных аритмий), являющихся причиной утраты трудоспособности, инвалидизации и смертности населения в различных возрастных группах;

2) недостаточная изученность молекулярно-генетических механизмов возникновения фатальных сердечных аритмий и нарушений сердечной проводимости;

3) дефицит информативных, специфичных и чувствительных методов диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе с использованием так называемых генетических маркеров;

4) потребность в разработке персонализированных подходов к лечению, первичной профилактике у родственников больных с сердечными аритмиями и нарушениями сердечной проводимости;

5) необходимость преодоления разрыва между результатами фундаментальных исследований в области молекулярной генетики, с одной стороны, и клинической кардиологией, клинической генетикой, генетическим прогнозированием, с другой стороны;

6) необходимость подготовки молодых ученых, владеющих современными технологиями молекулярно-генетических исследований и подходами к их внедрению в клиническую практику;

7) необходимость разработки и внедрения современных технологий диагностики кардиологических заболеваний в сеть лечебно-профилактических учреждений для осуществления первичной профилактики и персонализированного подхода к лечению.

**Цель исследования:** разработка и внедрение в клиническую практику новых технологий прогнозирования нарушений сердечного ритма и проводимости для осуществления первичной профилактики и персонализированного подхода к лечению указанных заболеваний.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование выполнено в соответствии с дизайном, представленным на рисунке 2.

Проведено обследование 151 семьи с идиопатическими нарушениями сердечного ритма и проводимости: 151 пробанд с идиопатическими нарушениями сердечного ритма и проводимости, 211 их больных родственников с идиопатическими нарушениями сердечного ритма и проводимости (всего 362 больных, пробанды и больные родственники) и 288 их здоровых родственников I, II, III степени родства (40 пробандов с АВБ, 30 пробандов с СССУ, 26 пробандов с ПБПНПГ и 55 пробандов с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и 499 родственников I, II и III степени родства, исследование проведено на материале этих семей (всего 650 человек). Кроме того, в исследовании приняли участие 192 пациента с различными вторичными нарушениями сердечной проводимости (62 больных с АВБ, 64 больных с ПБПНПГ и 66 больных с ПБЛНПГ).

Исследование проведено в крупном промышленном городе Восточной Сибири с численностью населения более 1 млн. человек. На популяции крупного промышленного города отработан методологический подход к организации ранней диагностики и внедрению критериев генетического прогноза, а значит ранней профилактики жизнеугрожающих сердечных аритмий и нарушений сердечной проводимости. Данная методология генетического прогнозирования и ранней профилактики жизнеугрожающих сердечных аритмий в дальнейшем может быть тиражирована на другие регионы Российского и мирового сообщества для создания актуализированных баз данных и соответствующих программных продуктов.

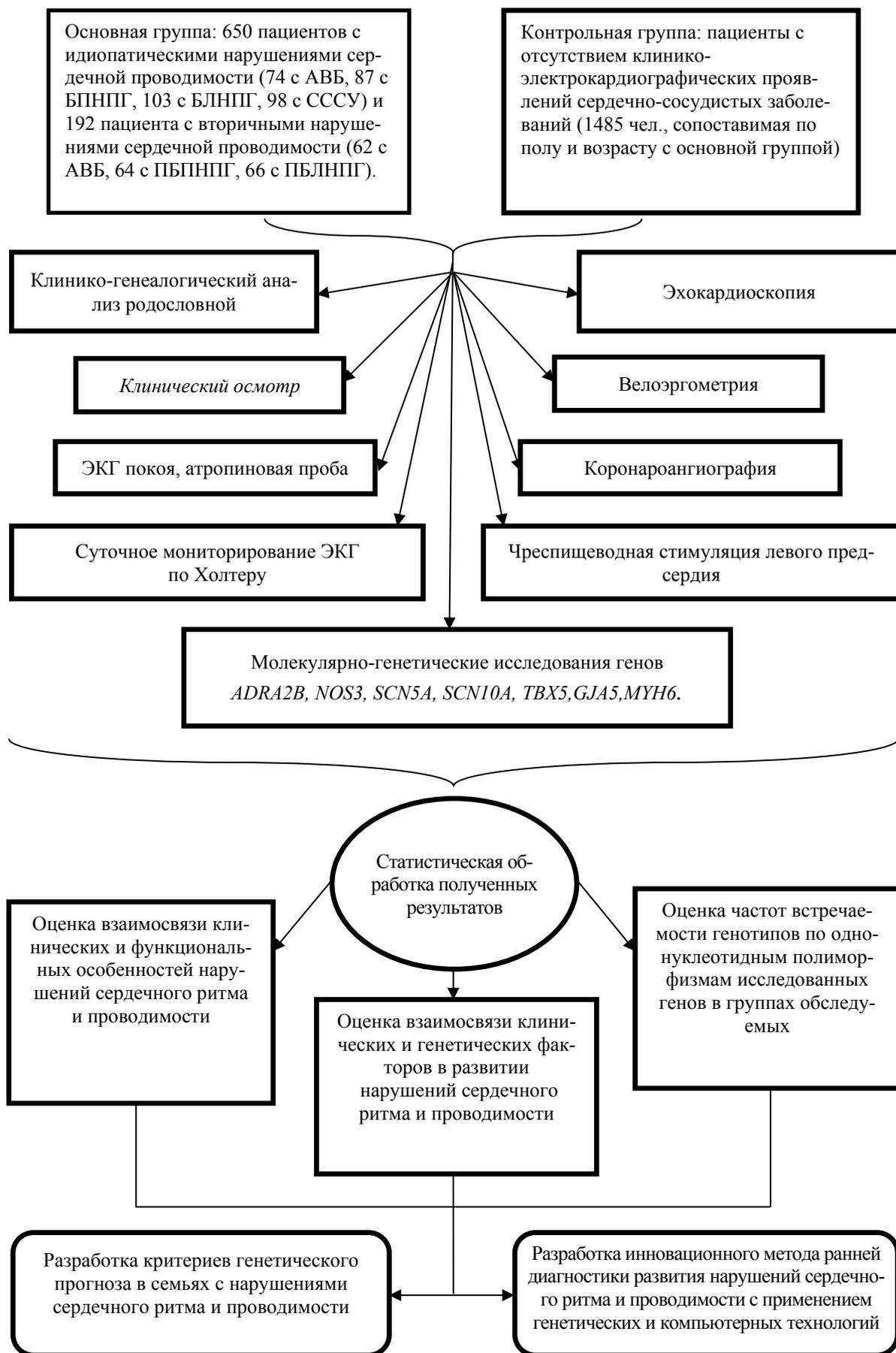


Рисунок 2. Дизайн исследования

Пациенты, принявшие участие в исследовании, активно посещались на дому с последующим комплексным обследованием в кардиологическом отделении №2 и отделении ультразвуковой и функциональной диагностики КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярск.

Протокол обследования соответствовал этическим стандартам и был разрешен Локальным этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Протокол №16 от 22.06.2009).

Больные с идиопатическими нарушениями сердечного ритма и проводимости были подразделены на 4 подгруппы:

1 подгруппа – больные с идиопатическими АВБ (74/650 – 11,38%);

2 подгруппа – больные с идиопатической ПБПНПГ (НБПНПГ) (87/650 – 13,38%);

3 подгруппа – больные с идиопатическими ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) (103/650 – 15,85%);

4 подгруппа – больные с идиопатическим СССУ (98/650 – 15,08%).

В подгруппе больных с АВБ было 40 пробандов и 34 родственника с нарушениями атриовентрикулярной проводимости. Среди пробандов 21 мужчина, медиана возраста – 43 года [26,5; 55] и 19 женщин, медиана возраста – 40 лет [23; 56]. Медиана возраста пробандов – 41 год [26; 55,25]. Среди родственников с аналогичной патологией – 18 мужчин, медиана возраста – 44 года [31,5; 55,75] и 16 женщин, медиана возраста составила 29,5 лет [19,5; 47,75]. Из всех 74 больных АВБ было 39 мужчин с медианой возраста 43 года [27; 55] и 35 женщин, медиана возраста – 32 года [22; 53].

Подгруппа больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) представлена 26 пробандами и 61 родственниками с нарушениями проводимости по правой ножке пучка Гиса. Среди пробандов одинаковое количество мужчин, медиана возраста – 36 лет [16,5; 55,5] и женщин, медиана возраста – 43 года [41,5; 58,5]. Медиана возраста пробандов составила 42 года [28; 57]. Среди родственников с аналогичной патологией – 32 мужчины, медиана

возраста – 27 лет [20,25; 42] и 29 женщин, медиана возраста – 31 год [19,5; 44]. Из 87 обследованных больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) – 45 мужчин, медиана возраста составила 39 лет [20; 43,5] и 42 женщины, медиана возраста – 37,5 лет [23; 47,25]. Средний возраст осмотренных больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) – 33 года [21; 45].

В подгруппе больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) было 55 пробандов и 48 родственников с нарушениями проводимости по левой ножке пучка Гиса. Медиана возраста пробандов – 54 года [44; 62], среди пробандов преобладали лица мужского пола – 31 мужчина, медиана возраста – 50 лет [30; 62] и 24 женщины, медиана возраста – 56 лет [48,25; 63,75]. Среди родственников с аналогичной патологией – 25 мужчин, медиана возраста – 37 лет [23,5; 54,5] и 23 женщины, медиана возраста – 45 лет [26; 57]. Из 103 обследованных больных ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) 56 мужчин, медиана возраста составила 44,5 года [27; 59,75] и 47 женщин, медиана возраста которых 31 год [37; 60]. Средний возраст всех осмотренных больных с нарушением проведения по левой ножке пучка Гиса – 49 лет [33; 60].

В подгруппе больных с СССУ 30 пробандов и 68 больных родственников. Среди пробандов преобладали женщины – 20 человек, их медиана возраста – 62,5 года [51; 70], количество мужчин – 10 человек, медиана возраста которых составила 59,5 лет [42,5; 67,5]. Средний возраст пробандов – 62,5 года [49,5; 70]. Среди родственников с аналогичной патологией – 26 мужчин, их медиана возраста – 34 года [19; 48,5] и 42 женщины, медиана возраста которых составила 46 лет [35; 55]. Из всех 98 обследованных больных СССУ также преобладали женщины – 62 человека, медиана возраста которых составила 50 лет [42,85; 63,5]. Количество мужчин с СССУ было почти в 2 раза меньше – 36 человек и они были моложе в сравнении с женщинами, имеющими СССУ – 42 года [22; 56].

Больные с приобретенными нарушениями сердечного ритма и проводимости были подразделены на 3 подгруппы:

1 подгруппа – больные с вторичными АВБ (62/192 – 32,29%);

2 подгруппа – больные с вторичными ПБПНПГ (64/192 – 33,33%);

3 подгруппа – больные с вторичными ПБЛНПГ (66/192 – 34,38%).

В подгруппе больных с приобретенными АВ-блокадами 62 пациента с вторичными нарушениями атриовентрикулярной проводимости. Среди них явно преобладали женщины: 39 женщин (70,08±9,08) и 23 мужчины (67,65±9,29). Средний возраст больных – 69,18± 9,16 (от 43 до 87 лет). Наиболее поражаемый возраст больных с АВБ – 70-79 лет (43,5%). Причем существенных гендерных различий между лицами женского пола (46,2%) и мужского пола (39,1%) не прослеживается. Хотя среди мужчин в возрасте 50-59 лет (21,8%) АВБ встречались несколько чаще, чем среди женщин этой же возрастной категории (10,2%).

В подгруппе больных с вторичными ПБПНПГ 64 человека с вторичными нарушениями проводимости по правой ножке пучка Гиса, среди которых больше было мужчин: 46 мужчин (67,07±11,08) и 18 женщин (66,61±9,82). Средний возраст осмотренных больных с ПБПНПГ – 66,94±10,67 (от 47 до 87 лет). Приобретенные ПБПНПГ одинаково часто встречались в возрасте 60-69 лет (31,3%) и 70-79 лет (31,3%). Если в возрасте 70-79 лет мужчины (30,4%) и женщины (33,3%) одинаково часто имели ПБПНПГ, то в 60-69 лет больший вклад внесли женщины – 38,9% у женщин, против 28,3% у мужчин. В возрасте 50-59 лет и старше 80 лет ПБПНПГ несколько чаще встречались у мужчин (19,6% и 15,2% соответственно), чем у женщин, которые в той и другой возрастной категории имели одинаковое распределение данной патологии (по 11,1% соответственно).

В подгруппе больных с приобретенными ПБЛНПГ 66 человек с вторичными нарушениями проводимости по левой ножке пучка Гиса.

Среди пациентов преобладали лица женского пола – 39 женщин ( $70,03 \pm 10,37$ ) и 27 мужчин ( $66,48 \pm 12,36$ ). Средний возраст всех осмотренных больных с нарушением проведения по левой ножке пучка Гиса –  $68,58 \pm 11,27$  (от 43 до 86 лет). В наибольшей степени подвержены заболеванию, как и в ранее рассмотренных подгруппах, больные в возрасте 70-79 лет (34,8%). Основной вклад в данную патологию в этом возрастном диапазоне в большей степени принадлежал женщинам (38,5%), нежели мужчинам (29,7%). Хотя в более молодом возрасте (40-49 лет и 50-59 лет) ПБЛНПГ несколько чаще встречались у мужчин (11,1% и 18,5% соответственно), чем у женщин (5,2% и 12,8% соответственно). Но в более преклонном возрасте (80 лет и старше) преимущество опять склонялось в пользу женщин (17,9% против 14,8%).

Медиана возраста больных с вторичными АВБ (70,00 лет [62,00; 75,25] лет), как и медиана возраста больных с приобретенными ПБЛНПГ (70,50 лет [60,75; 77,00] лет), была статистически значимо больше медианы возраста лиц группы контроля (63,00 лет [56,54; 75,00]),  $p=0,016$  и  $p=0,040$  соответственно. В остальном значимых различий не прослеживалось.

В основной группе, как и в выделенных подгруппах, среди причин приобретенных АВБ и ВЖБ преобладало сочетание различных форм ишемической болезни и артериальной гипертонии (84,38%). Больные с внутривентрикулярными блокадами, как мужчины (52,08%), так и женщины (47,92%), в большинстве своем перенесли трансмуральный инфаркт миокарда, а у больных с нарушением атриовентрикулярной проводимости преобладали различные формы стенокардии в сочетании с артериальной гипертонией (82,26%). У женщин чаще встречалась патология щитовидной железы (15,63%).

Всем лицам, участвующим в исследовании, было проведено клинико-инструментальное исследование по следующей программе: клини-

ческий осмотр, электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование, велоэргометрия, атропиновая проба и чреспищеводная стимуляция левого предсердия для лиц с подозрением на СССУ, генеалогические и молекулярно-генетические исследования. Для дифференциального диагноза между первичными и вторичными формами нарушений сердечного ритма и проводимости пробандам и их родственникам по показаниям проводилась коронароангиография.

Генеалогическое исследование проводили с помощью сегрегационного анализа с использованием «сибсового» и «пробандового» методов Вайнберга. Сибсовый метод используется в предположении об исчерпывающей регистрации случаев заболевания (в частности, когда регистрация проводится через пораженных родителей) и соответственно вероятность регистрации равна 1. В этом случае оценку сегрегационной частоты получали по формуле (Лильина Е.Т., 1984):

$$\hat{p} = \frac{\sum r_i (r_i - 1)}{\sum r_i (s_i - 1)}$$

$\hat{p}$  – оценка сегрегационной частоты

$r_i$  – количество пораженных сибсов в 1-ой семье

$s_i$  – общее число детей в одной семье

Пробандовый метод применяется, когда регистрация семьи ведется через одного пробанда и вероятность регистрации семьи с пораженными детьми в этом случае равна 0.

Оценку сегрегационной частоты при таком типе регистрации семей проводили по формуле (Лильина Е.Т., 1984):

$$\hat{p} = \frac{(R - N)}{(S - N)}$$

$\hat{p}$  – оценка сегрегационной частоты;

$R$  – общее число пораженных детей в изучаемой выборке семей;

$N$  – число семей;

$S$  – общее число детей в выборке

Стандартную ошибку сегрегационной частоты вычисляли по формуле, для исчерпывающей регистрации:

$$S\hat{p} = \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{\sum r_i(S_i-1)}}$$

для единичной регистрации:

$$S\hat{p} = \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{\sum r_i(S-N)}}$$

Критерием соответствия получаемых оценок сегрегационной частоты их ожидаемым значениям для определенного типа наследования служила следующая статистика (Лильина Е.Т., 1984):

$$t = \frac{|p_0 - \hat{p}|}{S\hat{p}}$$

$\hat{p}$  – оценка сегрегационной частоты

$p_0$  – ожидаемое значение сегрегационной частоты (как правило, для аутосомно – рецессивного типа наследования – 0,25; для аутосомно – доминантного – 0,5;

$S\hat{p}$  – стандартная ошибка сегрегационной частоты

Если значение  $t$  превышает величину 2,58, то для анализируемого заболевания гипотеза о соответствии определенному типу наследования отвергается.

Пенетрантность нарушений сердечного ритма и проводимости определялась по формуле (Шабалин В.Н., 1994):

$$П = \frac{SF}{SF_0} \times 100, \text{ где}$$

$SF$  – оценка сегрегационной частоты;

$SF_0$  – ожидаемое значение сегрегационной частоты.

С помощью молекулярно-генетических методов исследованы полиморфные варианты генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A*, *GJA5*, *MYH6*.

Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН (г. Новосибирск). При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных с нарушениями сердечного ритма и проводимости и их родственников в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей Октябрьского района г. Новосибирска, (для сравнения с группой лиц с первичными нарушениями сердечного ритма и проводимости:  $n = 1485$ , медиана возраста – 37,0 лет [17,0;54,0], для вторичных нарушений сердечной проводимости:  $n = 730$ , медиана возраста – 63,00 лет [56,54; 75,00]), обследованных в рамках международного проекта ВОЗ «MONICA» (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний). Основные скрининговые обследования по проекту «MONICA» проводили следующими методами выявления сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного состава крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности), опрос для выявления стенокардии напряжения (по методике Rose), регистрация ЭКГ в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения СССУ. Данные генотипирования предоставлены ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН (г. Новосибирск) и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01. 12. 2008 г.

Выделение ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови по стандартной методике. Изучение полиморфных вариантов исследуемых генов проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом ПЦР, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе (Воевода М.И. и соавт., 2002;).

При статистической обработке материала использовали стандартный алгоритм статистических процедур (Афифи А., Эйзен С., 1982; Поллард Д., 1982), при этом 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 стандартного отклонения. 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. Различия в распределении частот аллелей и генотипов изучаемых генов между группами оценивали посредством критерия  $\chi^2$ . Когда объем выборки не превышал 5 случаев, применяли критерий Фишера. Относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ – odd ratio). Подсчитывали ОШ по формуле:  $ОШ = (a \times d) / (b \times c)$ , где  $a$  - частота аллеля (генотипа) в выборке больных,  $b$  - частота аллеля (генотипа) в контрольной группе,  $c$  – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных,  $d$  – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом (Confidence

interval CI) (Лакин Г.Ф., 1990; Флейс Дж., 1989). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Excel», «StatisticaforWindows 6.0» и «SPSS 13».

Репрезентативность выборки: объем выборки определялся по стандартной формуле (Зайцев В.М., 2003):

$$n = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2}$$

$p$  - величина показателя изучаемого признака;  $q$  - (100 -  $p$ );

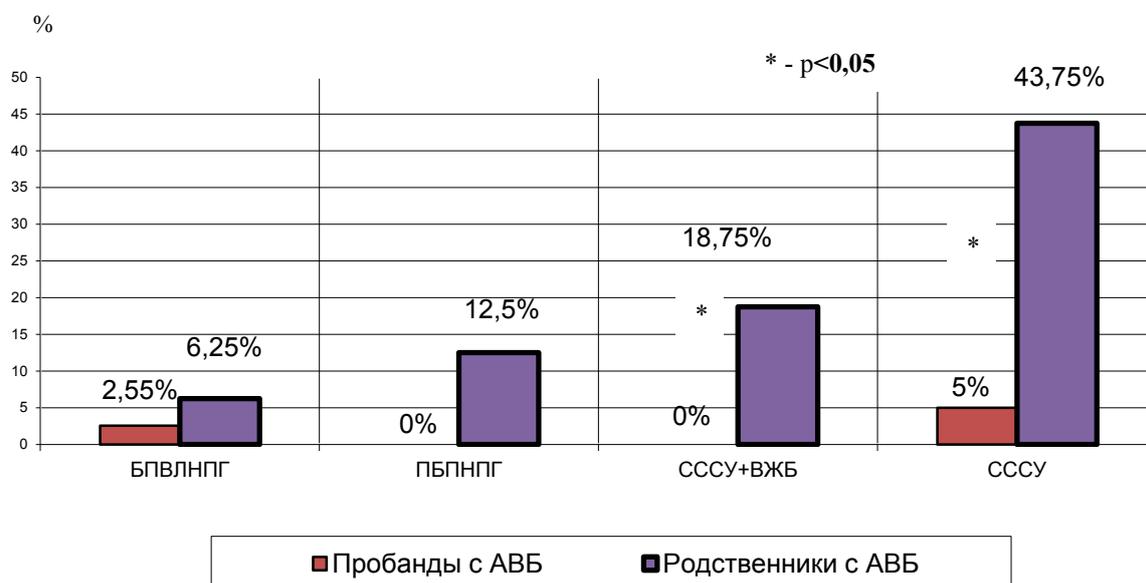
$t$  - доверительный коэффициент, показывающий, какова вероятность того, что размеры показателя не будут выходить за границы предельной ошибки (обычно берется  $t = 2$ , что обеспечивает 95% вероятность безошибочного прогноза);  $\Delta$  - предельная ошибка показателя.

Распространенность СССУ в г. Красноярске – 0,0396%, АВБ – 0,54%, ВЖБ – 0,64% (0,27% – ПБПНПГ (НБПНПГ), 0,37% – ПБЛНПГ (БПВЛНПГ)), доверительный коэффициент принят равным 2, что обеспечивало 95% вероятность безошибочного прогноза. Поскольку предельная ошибка показателя установлена в пределах 5%, то фактическая величина осмотренных лиц (650) превышала расчетную.

## **КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПЕРВИЧНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ.**

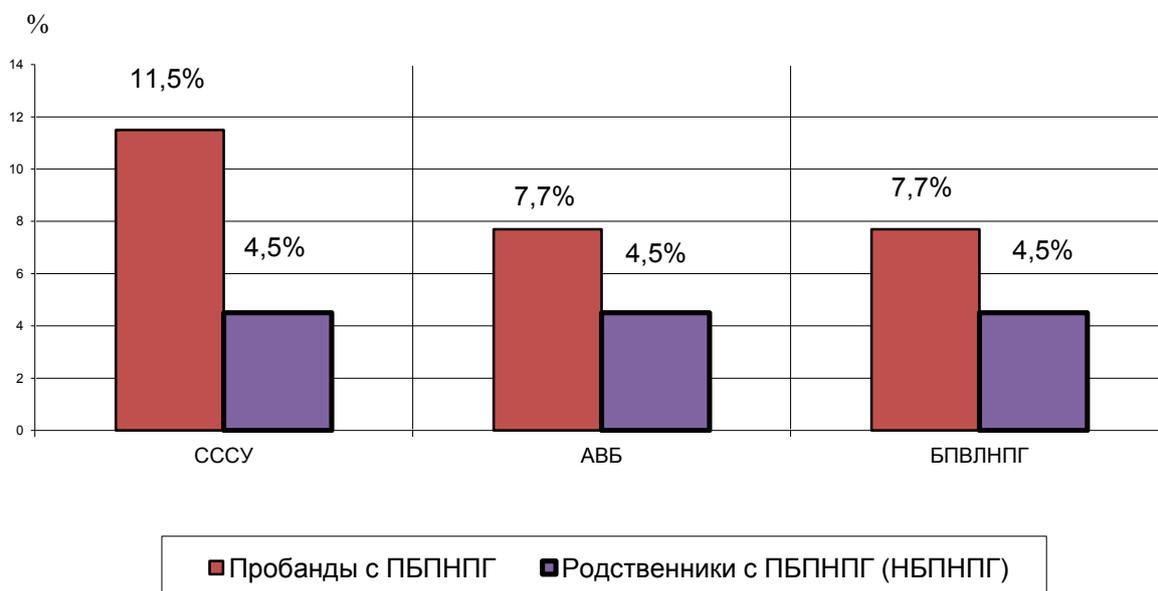
Проведен анализ клинического полиморфизма у пробандов с АВБ, ВЖБ, СССУ и их больных родственников. СССУ диагностирован у 5,0% пробандов и 43,75% родственников,  $p < 0,05$ . Также в группе родственников с АВБ наблюдалось сочетание СССУ и ВЖБ (18,75%) с отсутствием данного сочетания у пробандов (рис. 3). При оценке сочетанных нарушений сердечного ритма и проводимости в подгруппе пробандов с ПБПНПГ и их родственников не установлено статистически значимых

различий. Так, СССУ встречался у 11,5% пробандов и у 4,5% больных родственников. АВБ и БПВЛНПГ чаще встречалась среди пробандов (7,7%), чем среди больных родственников 4,5% (рис. 4).



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

Рис. 3. Варианты сопутствующих нарушений сердечного ритма и проводимости у пробандов с АВБ и их больных родственников с конкордантной патологией.



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

Рис. 4. Варианты сопутствующих нарушений сердечного ритма и проводимости у пробандов с ПБПНПГ и их больных родственников с конкордантной патологией.

БПВЛНПГ отмечена у 33 из 55 пробандов с ??(60,0%) и у 14 из 26 родственников (53,85%). ПБЛНПГ выявлена у 10 из 26 больных родственников (38,46%) и у 22 из 55 пробандов (40,0%) (табл. 1).

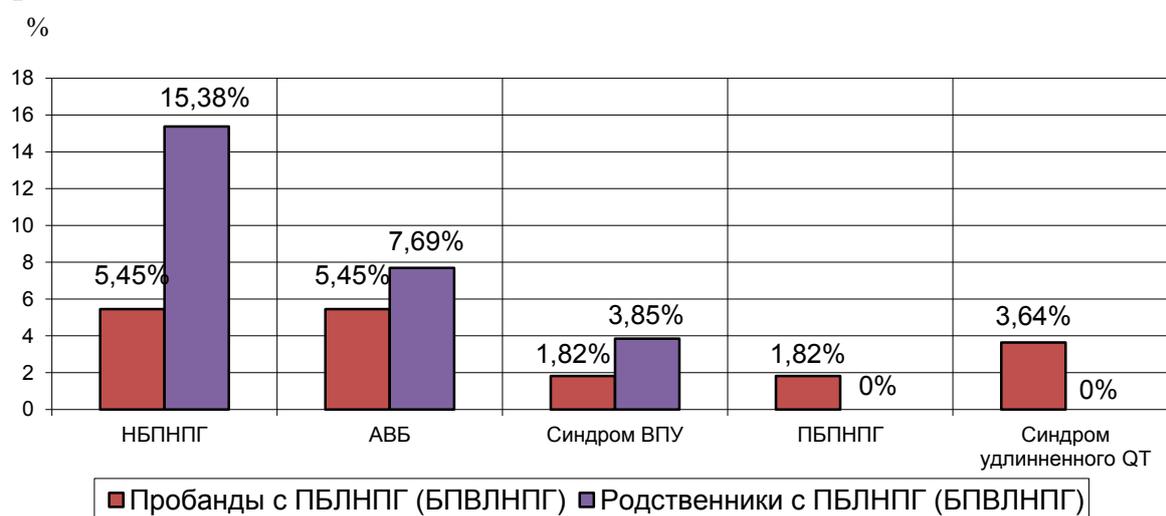
Таблица 1

Нарушения сердечной проводимости у пробандов с ПБЛНПГ и БПВЛНПГ и их больных родственников

Наименование НСП	Пробанды с ПБЛНПГ и БПВЛНПГ (n=55)		Больные родственники с ПБЛНПГ и БПВЛНПГ (n=26)		p
	абс.	%	абс.	%	
БПВЛНПГ	33	60,0	14	53,85	>0,05
ПБЛНПГ	22	40,0	10	38,46	>0,05
БЗВЛНПГ	-	-	2	7,69	>0,05

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

У пробандов с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) в 5,45% случаев зарегистрирована как НБПНПГ, так и АВБ, по 1,82% – ПБПНПГ и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ), результаты статистически не значимы (рис. 5).

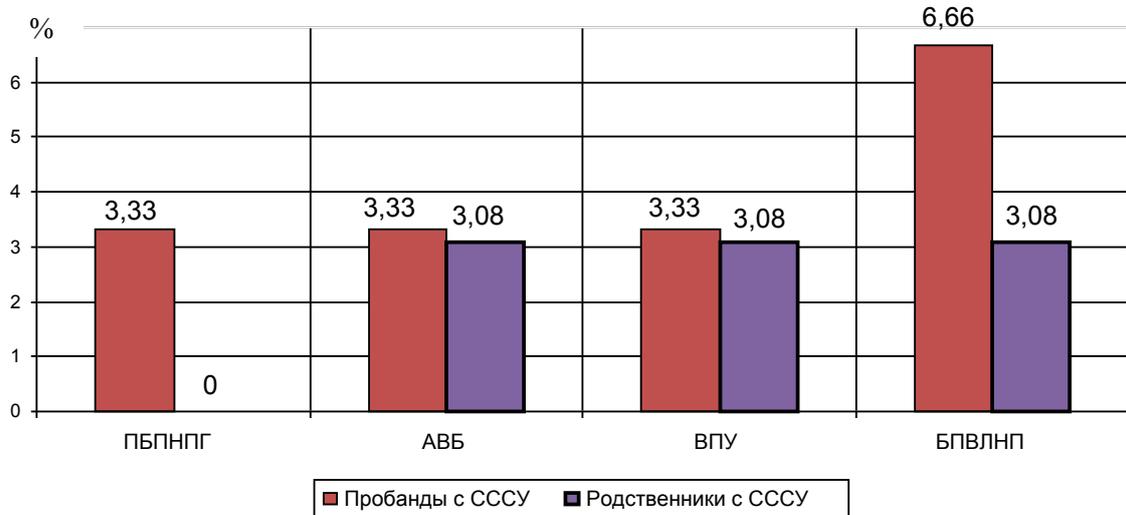


Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

Рис. 5. Варианты сопутствующих нарушений сердечного ритма и проводимости у пробандов с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и их больных родственников с конкордантной патологией.

У 30 пробандов с СССУ в равном количестве встречалась ПБПНПГ, АВБ I степени, синдром ВПУ – по 3,33%. Среди 65 родствен-

ников АВБ I степени, синдром ВПУ и БПВЛНПГ по 3,08% случаев, но различия не достигали уровня статистической значимости (рис. 6).

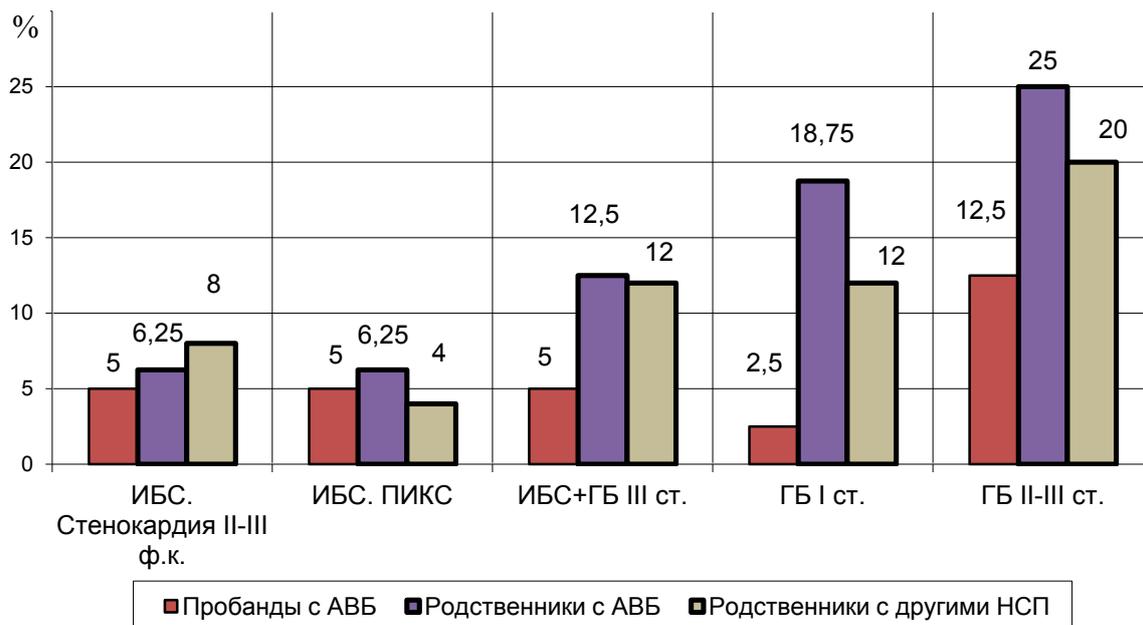


Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

Рис. 6. Варианты сопутствующих нарушений сердечного ритма и проводимости у пробандов с CCCУ и их больных родственников с конкордантной патологией.

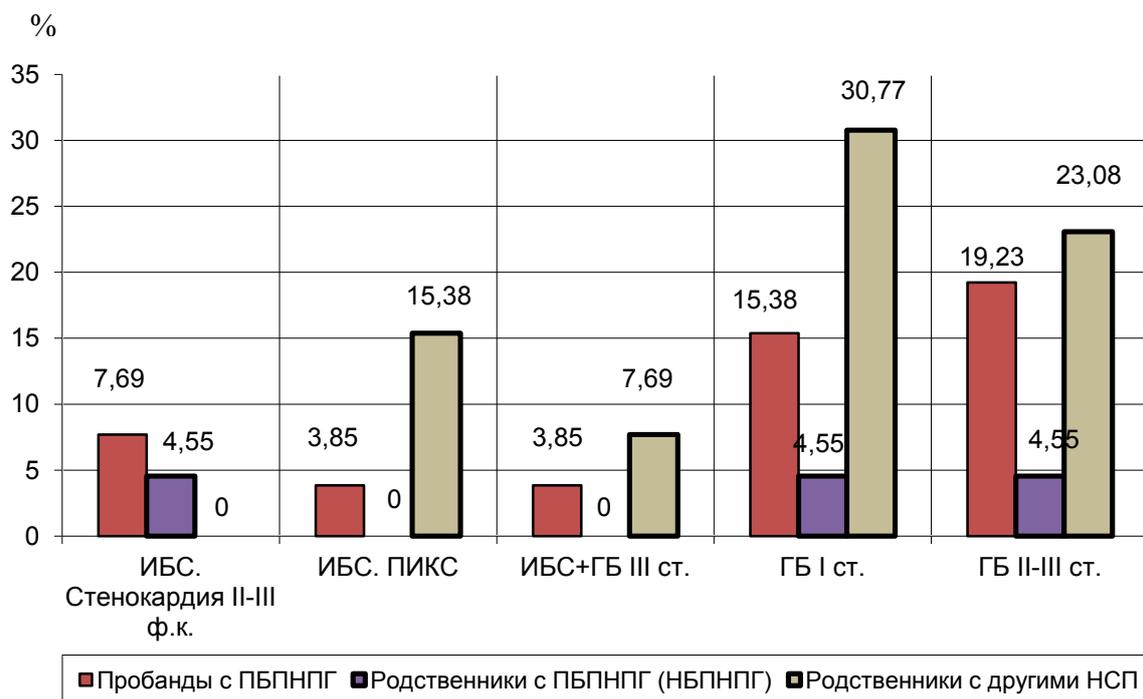
Объяснить наличие различных вариантов нарушений сердечного ритма и проводимости в семьях больных возможно феноменом клинического полиморфизма и генетической гетерогенностью, характерными для мультифакторных заболеваний.

На рисунке 7 представлены частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы у пробандов с АВБ и их больных родственников. Не было выявлено статистически значимых различий при регистрации сердечно-сосудистой патологии ни в одной подгруппе. На рисунке 6 представлены частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы среди пробандов с ПБПНПГ и их больных родственников (2 подгруппа основной группы).



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

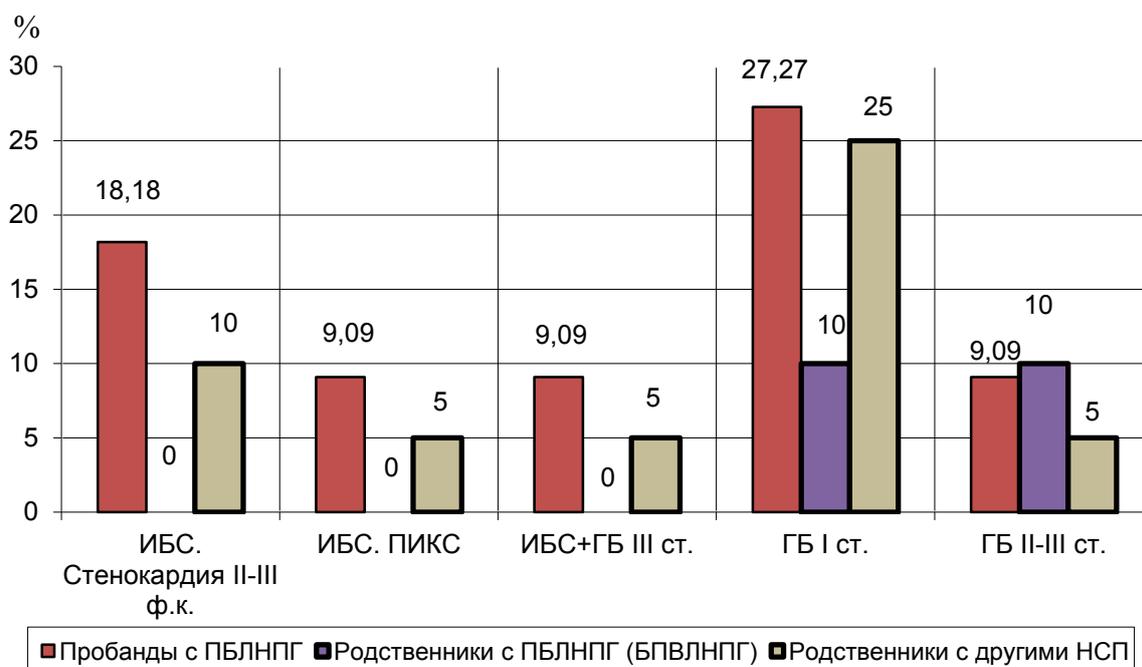
Рис. 7. Распределение заболеваний сердечно-сосудистой системы в 1 подгруппе основной группы (семьи с АВБ).



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

Рис. 8. Распределение заболеваний сердечно-сосудистой системы во 2 подгруппе основной группы (семьи с ПБПНПГ (НБПНПГ)).

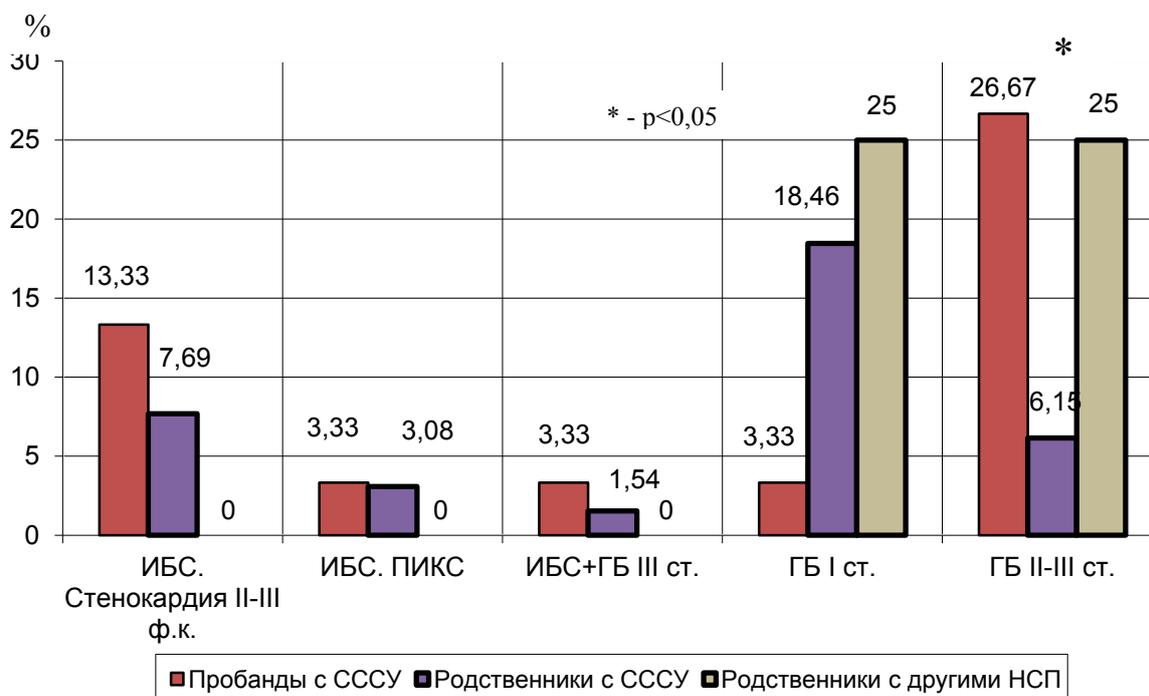
На рисунке 9 представлены заболевания сердечно - сосудистой системы у лиц с ПБЛНПГ и БПВЛНПГ.



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

Рис. 9. Распределение заболеваний сердечно - сосудистой системы в 3 подгруппе основной группы (семьи с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ)).

Анализируя сердечно-сосудистую патологию среди больных СССУ и их родственников, мы отмечаем, что наблюдались статистически значимые различия по встречаемости гипертонической болезни (ГБ) II-III стадии среди пробандов с СССУ (26,67%) и их больных родственников (6,15%),  $p < 0,05$ . Отметим, что выявленная сердечно - сосудистая патология не может рассматриваться как причина нарушений сердечного ритма и проводимости, так как ЭКГ - проявления различных нарушений сердечного ритма и проводимости у больных были документированы в 2001 году еще до появления первых признаков ишемической болезни сердца (ИБС) и ГБ. В диагностике первичности заболевания учитывались данные коронароангиографии и сцинтиграфии миокарда.



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

Рис. 10. Распределение заболеваний сердечно-сосудистой системы в 4 подгруппе основной группы (семьи с CCCУ).

Нами была проанализирована динамика семейной агрегации нарушений сердечной проводимости в семьях г. Красноярск за десятилетний период наблюдения (данные архива кафедры внутренних болезней №1 в 2001 г. и проспективное исследование в 2011 г.). Прирост семейной отягощенности АВБ в семьях к 2011 г. составил 18,01%, что значимо превышало их частоту в организованной популяции г. Красноярск – 0,54% (Г. В. Матюшин, 2000). На рис. 11 представлена семейная агрегация АВБ у родственников I степени родства.

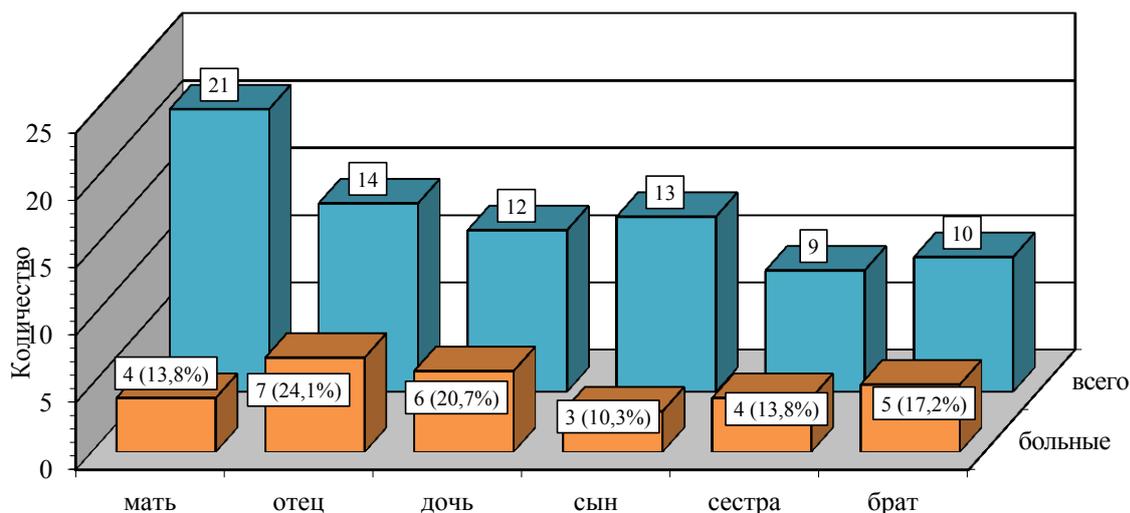


Рис. 11. Семейное накопление АВБ у родственников I степени родства.

В семьях пробандов с нарушениями атриовентрикулярного проведения наиболее высока частота АВБ у следующих родственников I степени родства (все родственники I степени родства в сумме определены как 100%): у матерей 13,8%, отцов – 24,1%, дочерей – 20,7%, сыновей – 10,3%, сестер – 13,8%, братьев – 17,2%. Общее количество больных АВБ за 10 - летний период времени статистически значимо увеличилось с 14,9% до 33,01%,  $p < 0,05$  (рис. 11).

Семейное накопление ПБПНПГ (НБПНПГ) в обследуемых семьях за 10-летний период времени составило 32,34% (с 24,67% до 57,01%,  $p < 0,05$ ). Это превышает данные о распространенности заболевания в популяции (0,27% – данные Г.В. Матюшина, 2000 г.). В семьях пробандов с ПБПНПГ (НБПНПГ) наиболее высока пораженность следующих родственников I степени родства (все родственники I степени родства в сумме определены как 100%): пораженность матерей и отцов составила по 10,8%, дочерей – 27,0%, сыновей – 37,8%, сестер – 8,1%, братьев – 5,4% (рис. 12).

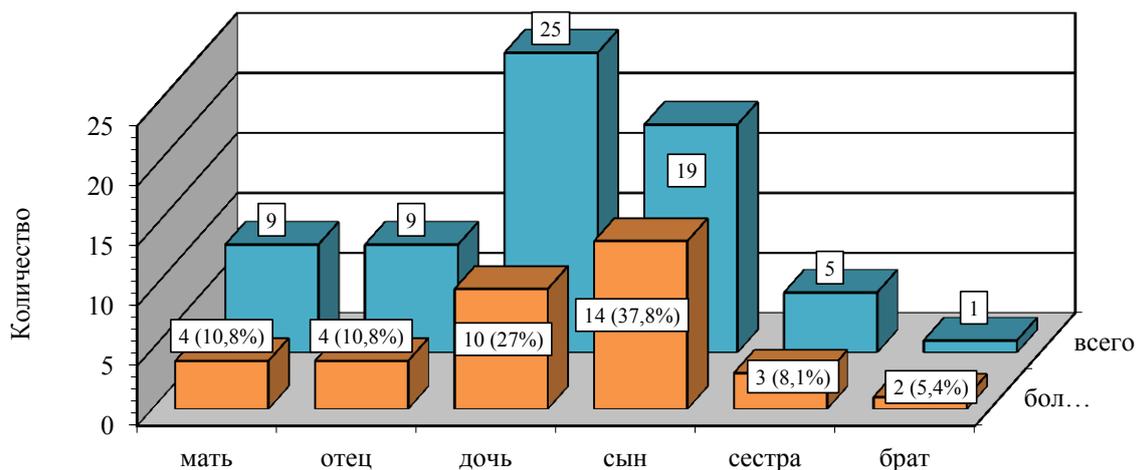


Рис. 12. Семейное накопление ПБЛНПГ (НБЛНПГ) у родственников I степени родства.

Представленный феномен семейного накопления является четким индикатором генетической детерминированности данной патологии.

Семейное накопление нарушений сердечной проводимости по левой ножке пучка Гиса за десятилетний период времени составило 14,66%. Такая высокая частота одноименных нарушений сердечной проводимости среди родственников больных пробандов свидетельствует о накоплении болезни в семьях. Это доказывается превышением уровня популяционного контроля, который получен в нашей клинике и составил 0,37% (Г. В. Матюшин, 2000). Семейная агрегация нарушений проводимости по левой ножке пучка Гиса в динамике за десятилетний период в семьях г. Красноярска выросла от 17,13% в 2001 г. до 31,79% в 2011 г. В семьях пробандов с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) нарушения проводимости по левой ножке пучка Гиса наиболее часто регистрировались у следующих родственников I степени родства (все родственники I степени родства в сумме определены как 100%): у отцов – 18,2%, сыновей – 21,2%, сестер – 30,3%, матерей и дочерей – по 9,1% и братьев – 12,1% (рис. 13).

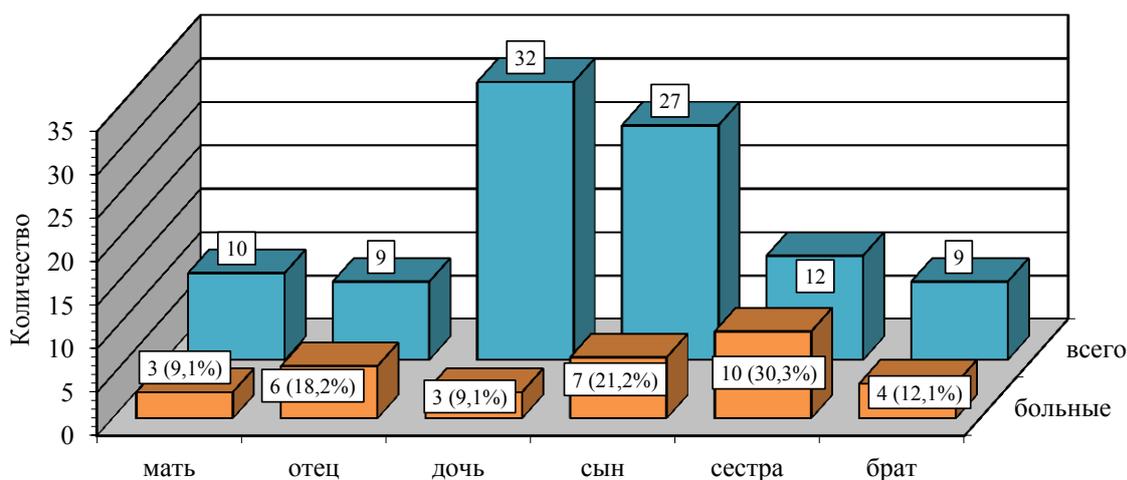


Рис. 13. Семейное накопление ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) у родственников I степени родства.

Учитывая высокий уровень семейного накопления нарушений сердечного ритма и проводимости, мы провели сегрегационный анализ, заключающийся в оценке соответствия ожидаемых при определенном типе наследования и наблюдаемых сегрегационных частот.

Для сбора семейного материала использована единичная регистрация.

В таблицах 2,3,4,5 представлены sibства для анализа сегрегационной частоты нарушений сердечного ритма и проводимости, в которых один из родителей болен, а другой - нет.

Таблица 2.

Сегрегационный анализ в семьях пробандов с АВБ (конкордантная патология)

Размер sibства	Число sibств (N)	Общее число детей в выборке (S)	Число sibств с пораженными детьми		Общее число пораженных детей (R)
			1 пораженный ребенок	2 пораженных ребенка	
2x sibс	16	32	10	6	22
3x sibс	2	6	2	-	2
всего	18	38	12	6	24

Сибсовый метод Вайнберга в семьях пробандов с АВБ:

$$SF = \frac{\sum r_i(r_i - 1)}{\sum r_i(s_i - 1)}$$

$$SF = \frac{1(1 - 1)10 + 2(2 - 1)5 + 1(1 - 1)2}{1(2 - 1)10 + 2(2 - 1)6 + 1(3 - 1)4} = \frac{10}{30} = 0,3333$$

Сегрегационная частота атриовентрикулярных блокад в семьях г. Красноярска составила 0,3333.

Нами определена пенетрантность АВБ в семьях г. Красноярска.

$$\text{Пенетрантность} = \frac{SF}{\widehat{SF}} = \frac{0,35714 * 100\%}{0,5} = 69,56\%$$

Таблица 3.

Сегрегационный анализ в семьях больных с ПБПНПГ (НБПНПГ), патология

Размер sibства	Число sibств (N)	Число детей в выборке (S)	Число sibств с пораженными детьми				Общее число пораженных детей (R)
			1 пораж. реб.	2 пораж. реб.	3 пораж. реб.	4 пораж. реб.	
2х sibс	9	18	6	3	-	-	12
3х sibс	3	9	2	1	-	-	4
4х sibс	1	4	1	-	-	-	1
всего	13	31	9	4	-	-	17

Сибсовый метод Вайнберга в семьях больных с ПБПНПГ (НБПНПГ), конкордантная патология.

$$SF = \frac{\sum r_i(r_i - 1)}{\sum r_i(s_i - 1)}$$

$$SF = \frac{1(1 - 1)6 + 2(2 - 1)3 + 1(1 - 1)2 + 2(2 - 1)1 + 1(1 - 1)1}{1(2 - 1)6 + 2(2 - 1)3 + 1(3 - 1)2 + 2(3 - 1)1 + 1(4 - 1)1} = \frac{8}{23} = 0,3478$$

Сегрегационная частота ПБПНПГ (НБПНПГ) в семьях г. Красноярска составила 0,3478.

$$\text{Пенетрантность} = \frac{SF}{\widehat{SF}} = \frac{0,3478 * 100\%}{0,5} = 69,56\%$$

Таблица 4.

Сегрегационный анализ в семьях с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ), конкордантная патология

Размер sibства	Число sibств (N)	Общее число детей в выборке (S)	Число sibств с пораженными детьми			Общее число пораженных детей (R)
			1 пораж. реб.	2 пораж. реб.	3 пораж. реб.	
2х sibс	21	42	16	5	-	26
3х sibс	4	12	2	1	1	7
Всего	25	54	18	6	1	33

Сибсовый метод Вайнберга в семьях больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ), конкордантная патология.

$$SF = \frac{\sum r_i(r_i - 1)}{\sum r_i(s_i - 1)}$$

$$SF = \frac{1(1-1)15 + 2(2-1)5 + 1(1-1)2 + 2(2-1)1 + 3(3-1)1}{1(2-1)15 + 2(2-1)5 + 1(3-1)2 + 2(3-1)1 + 3(3-1)1} = \frac{18}{39} = 0,4615$$

Сегрегационная частота ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) в семьях г. Красноярска составила 0,4615.

$$\text{Пенетрантность} = \frac{SF}{\widehat{SF}} = \frac{0,4615 * 100\%}{0,5} = 92,3\%$$

Таблица 5.

Сегрегационный анализ СССУ, конкордантная патология

Размер sibства	Число sibств (N)	Общее число детей в выборке (S)	Число sibств с пораженными детьми				Общее число пораженных детей (R)
			1 пораж. реб.	2 пораж. реб.	3 пораж. реб.	4 пораж. реб.	
2х sibс	20	40	10	10	-	-	28
3х sibс	4	12	2	-	2	0	7
4х sibс	2	8	-	1	-	1	5
всего	26	62	12	11	2	1	40

Пробандовый метод Вайнберга в семьях больных СССУ, конкордантная патология.

$$SF = \frac{R - N}{S - N} = \frac{40 - 26}{62 - 26} = \frac{14}{36} = 0,38889$$

Сегрегационная частота СССУ составила 0,39.

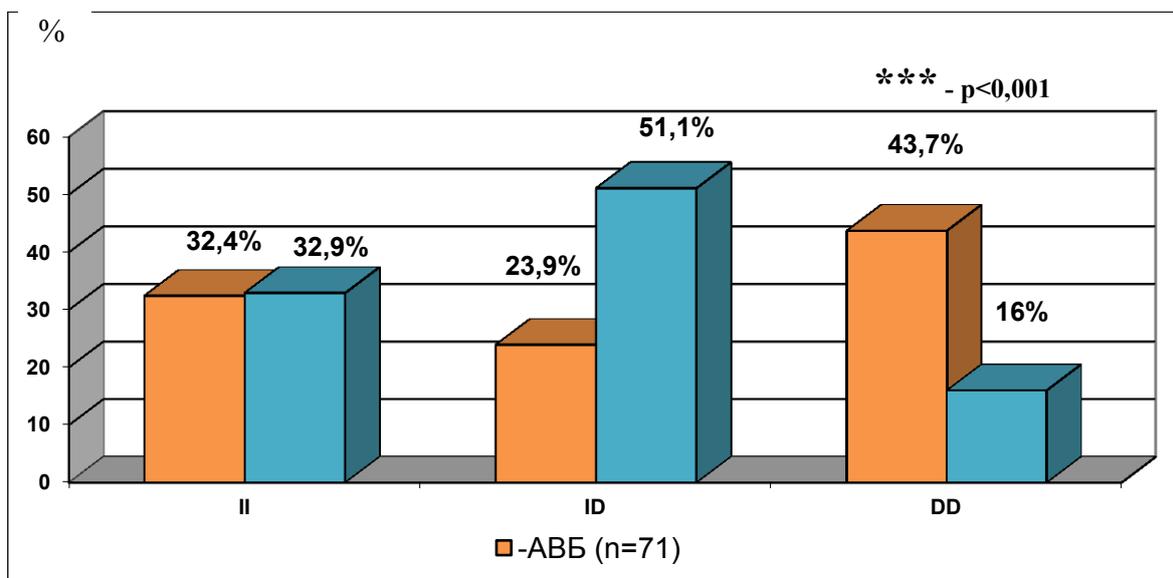
$$\text{Пенетрантность} = \frac{SF}{\widehat{SF}} = \frac{0,38889 * 100\%}{0,5} = 77,78\%$$

Таким образом, высокие значения пенетрантности нарушений сердечного ритма и проводимости в семьях г. Красноярска свидетельствуют о высокой экспрессии мутантных аллелей изучаемых генов.

Следующим этапом работы явилось изучение связи полиморфных аллельных вариантов некоторых генов - кандидатов с нарушениями сердечного ритма и проводимости.

С целью изучения роли полиморфных аллельных вариантов гена *ADRA2B* в развитии нарушений сердечного ритма и проводимости было проведено молекулярно-генетическое исследование 71 больного с идиопатическими АВБ и 657 человек контрольной группы.

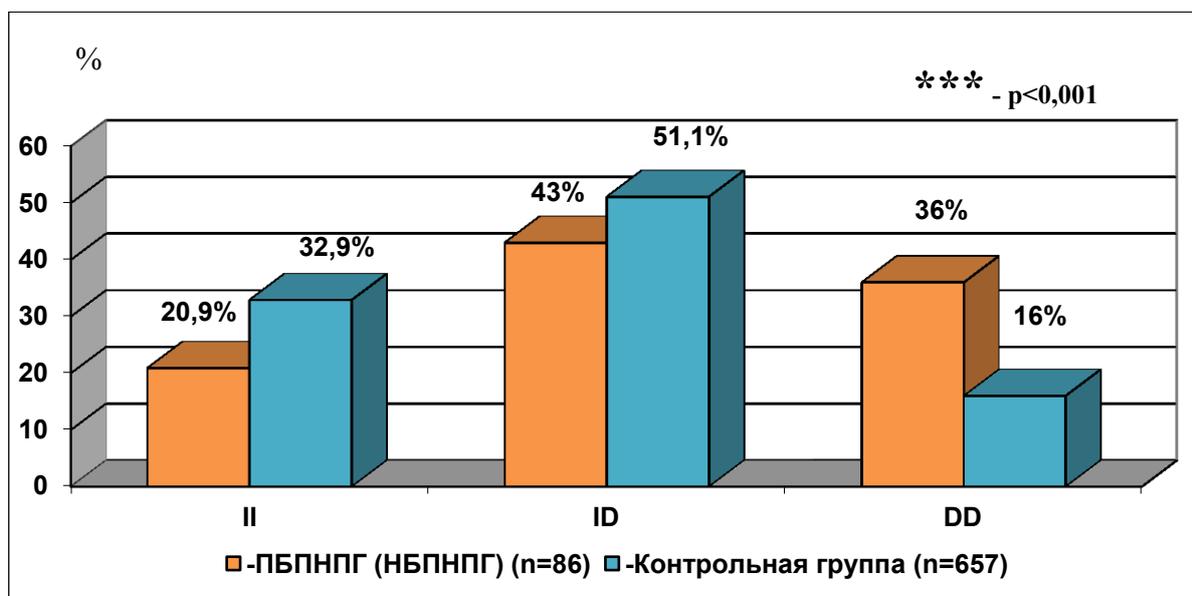
Частота носителей гомозиготного генотипа DD по редкому аллелю среди больных с АВБ (43,7%±5,9) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (16%±1,4, p<0,001). Также отмечено статистически значимое снижение количества носителей гетерозиготного генотипа ID среди больных с АВБ (23,9%±5,1) в сравнении с группой контроля (51,1%±2,0) (p<0,001) (рис.14).



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 14. Частоты генотипов гена *ADRA2B* у больных с АВБ и лиц контрольной группы.

Нами был проанализирован полиморфный аллельный вариант гена *ADRA2B* в развитии ПБПНПГ (НБПНПГ). Частота носителей гомозиготного генотипа DD по редкому аллелю среди больных ПБПНПГ (НБПНПГ) ( $36\% \pm 5,2$ ) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $16\% \pm 1,4$ ) ( $p < 0,001$ ). Частота встречаемости генотипа II среди больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) составила  $20,9\% \pm 4,4$ , в группе контроля –  $32,9\% \pm 1,8$ ,  $p < 0,001$  (рис.15).



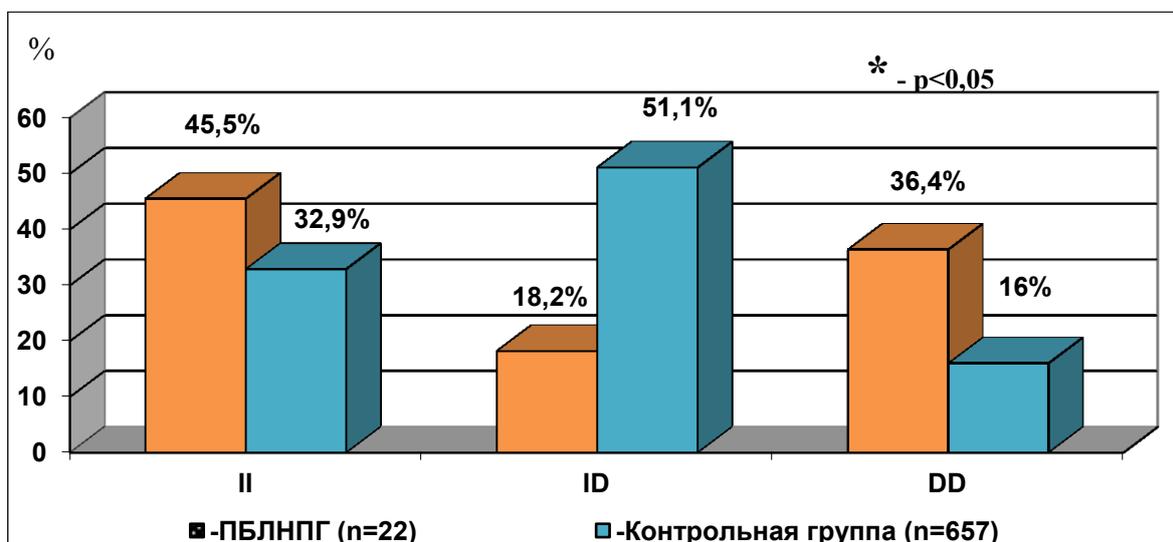
Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 15. Частоты генотипов гена *ADRA2B* у больных с ПБЛНПГ (НБЛНПГ) и лиц контрольной группы.

Для определения частот генотипов и аллелей гена *ADRA2B* нами было проведено молекулярно-генетическое исследование 102 больных с ПБЛНПГ (НБЛНПГ) и 657 лиц контрольной группы, но статистически значимых различий ни по одному генотипу выявлено не было. Среди больных с ПБЛНПГ (36,4%±10,3) установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа DD по редкому аллелю была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (16%±1,4,  $p<0,001$ ).

Также отмечено статистически значимое снижение носителей гетерозиготного генотипа ID гена *ADRA2B* среди больных ПБЛНПГ (18,2%±8,2) в сравнении с группой контроля (51,1%±2,0) ( $p<0,05$ ).

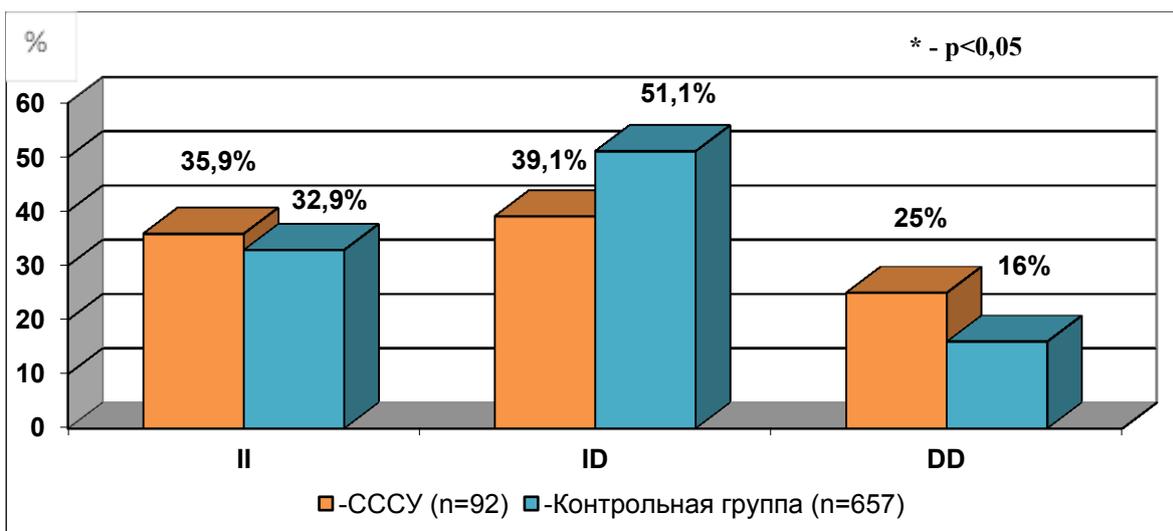
Таким образом, гомозиготный генотип DD по редкому аллелю гена *ADRA2B* является генетическим предиктором развития нарушений проводимости по левой ножке пучка Гиса (рис. 16).



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 16. Частота генотипов гена *ADRA2B* у больных с ПБЛНПГ и лиц контрольной группы.

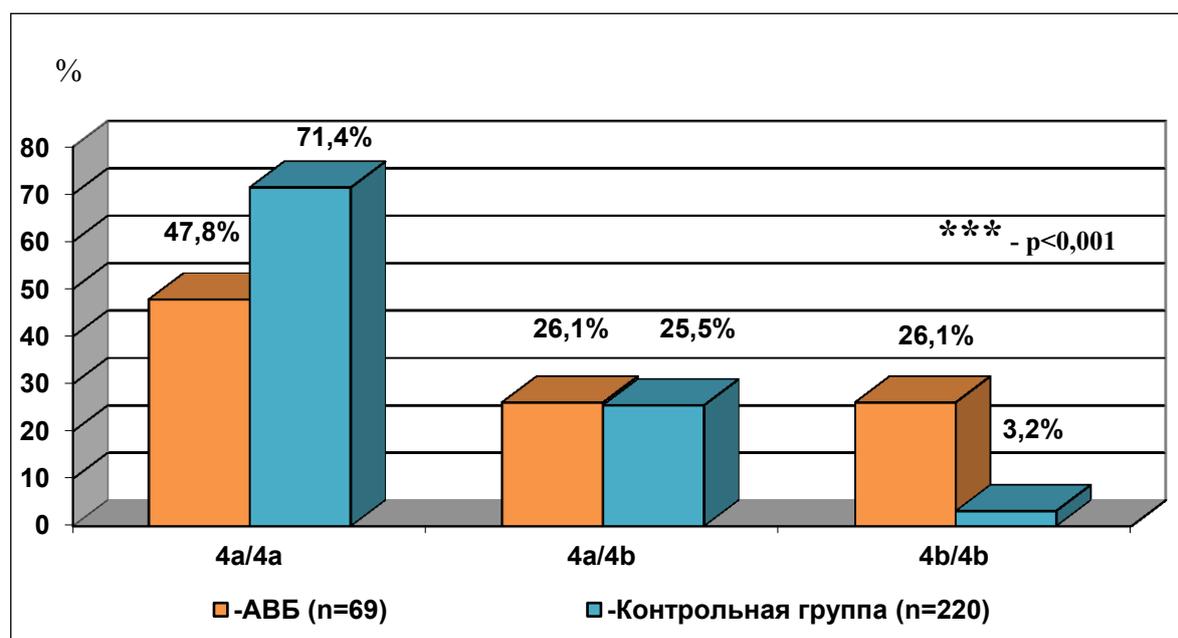
Также нами был проанализирован полиморфный аллельный вариант гена *ADRA2B* в развитии CCCY. Для этого был проведен молекулярно-генетический анализ 92 больных с CCCY и 657 человек контрольной группы. По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа DD по редкому аллелю гена *ADRA2B* среди больных CCCY ( $25,0\% \pm 4,5$ ) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $16\% \pm 1,4$ ),  $p < 0,05$  (рис. 17).



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 17. Частота генотипов гена *ADRA2B* у больных с CCCY и лиц контрольной группы.

С целью изучения роли полиморфного аллельного варианта 4a/4b гена *NOS3* в развитии нарушений сердечного ритма и проводимости проанализировано 69 больных с АВБ и 220 человек контрольной группы. По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа 4b/4b полиморфизма гена *NOS3* в группе с АВБ (26,1%±5,3) была статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой (3,2%±1,2) ( $p < 0,001$ ) (рис. 18).



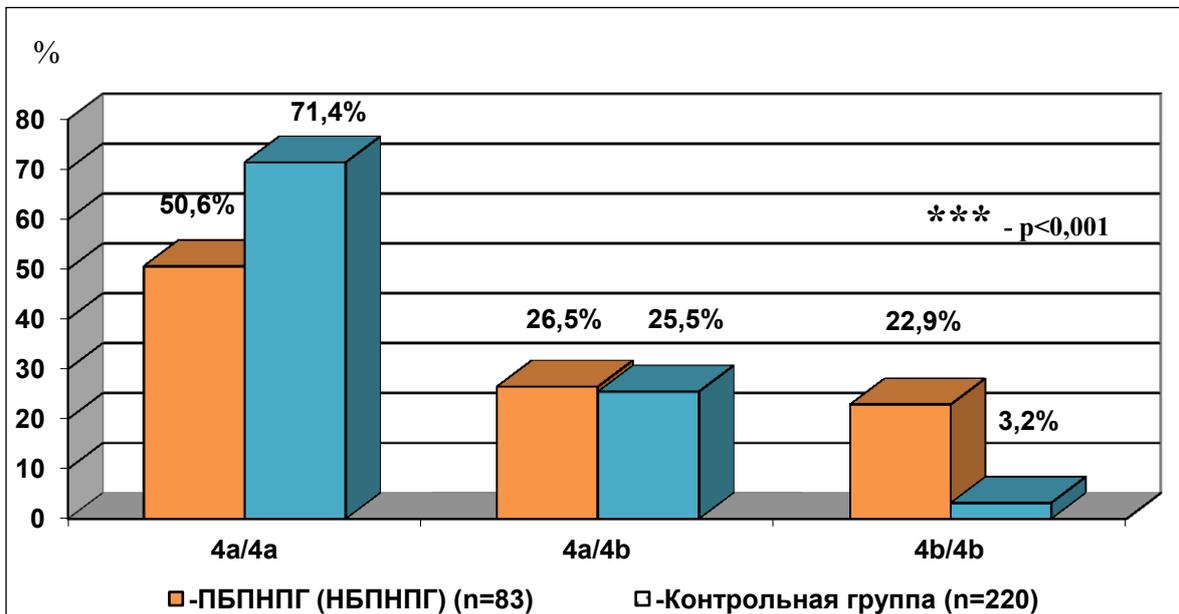
Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 18. Частота генотипов гена *NOS3* у больных с АВБ и лиц контрольной группы.

Также выявлено статистически значимое снижение носителей гомозиготного генотипа 4a/4a по распространенному аллелю среди больных с АВБ (47,8%±6,0) в сравнении с группой контроля (71,4%±3,0) ( $p < 0,001$ ), то есть данный генотип является условно протективным генотипом в отношении развития АВБ (рис. 18).

При анализе больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа 4b/4b по редкому аллелю (22,9%±4,6) гена *NOS3* была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (3,2%±1,2,  $p < 0,001$ ). Среди больных ПБПНПГ

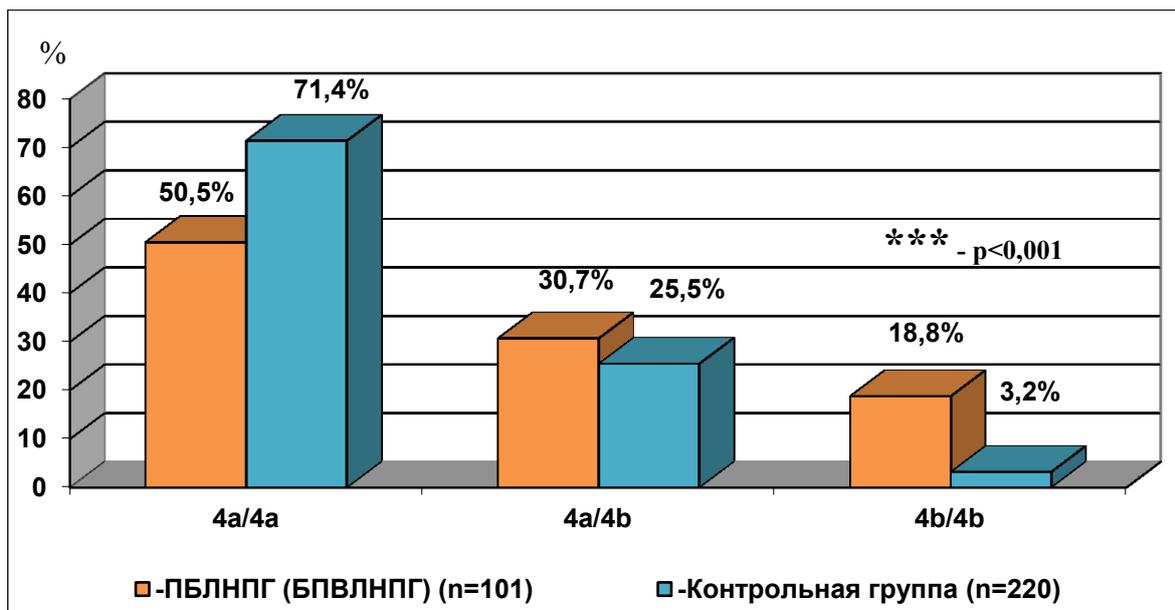
(НБПНПГ) носители гомозиготного генотипа 4a/4a по распространенному аллелю встречались статистически значимо реже (50,6%±5,5) в сравнении с группой контроля (71,4%±3,0), ( $p < 0,001$ ) (рис. 19).



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 19. Частота генотипов гена *NOS3* у больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) и лиц контрольной группы.

Для определения частот генотипов и аллелей гена *NOS3* было проведено молекулярно-генетическое исследование у 101 больного с нарушением проведения по левой ножке пучка Гиса (ПБЛНПГ и БПВЛНПГ) и 220 лиц контрольной группы. По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа 4b/4b по редкому аллелю среди больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) (18,8%±3,9) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (3,2%±1,2) ( $p < 0,001$ ). Также наблюдается статистически значимое уменьшение количества носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю 4a/4a среди больных ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) (50,5%±2,0) в сравнении с группой контроля (71,4%±3,0) ( $p < 0,001$ ) (рис. 20).

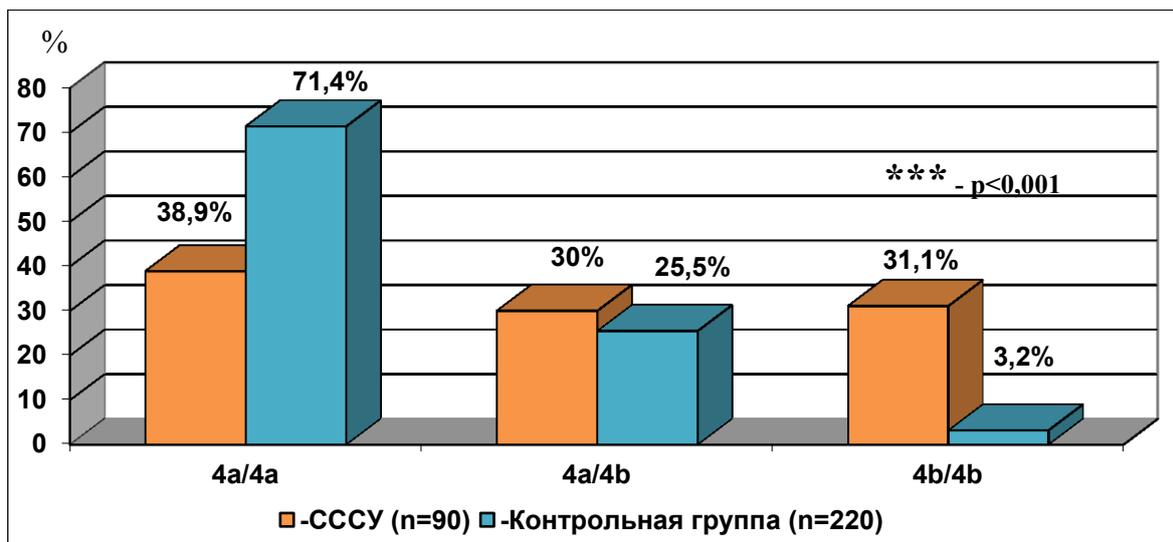


Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 20. Частота генотипов гена *NOS3* у больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и лиц контрольной группы.

Нами был проанализирован полиморфный аллельный вариант гена *NOS3* в развитии СССУ. Молекулярно-генетический анализ был проведен у 90 больных с СССУ и 220 человек контрольной группы. По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа 4b/4b по редкому аллелю среди больных с СССУ ( $31,1\% \pm 4,9$ ) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $3,2\% \pm 1,2$ ,  $p < 0,001$ ).

Также нами отмечено статистически значимое снижение носителей гомозиготного генотипа 4a/4a по распространенному аллелю гена *NOS3* среди больных СССУ ( $38,9\% \pm 5,1$ ) в сравнении с группой контроля ( $71,4\% \pm 3,0$ ) ( $p < 0,001$ ) (рис. 21).



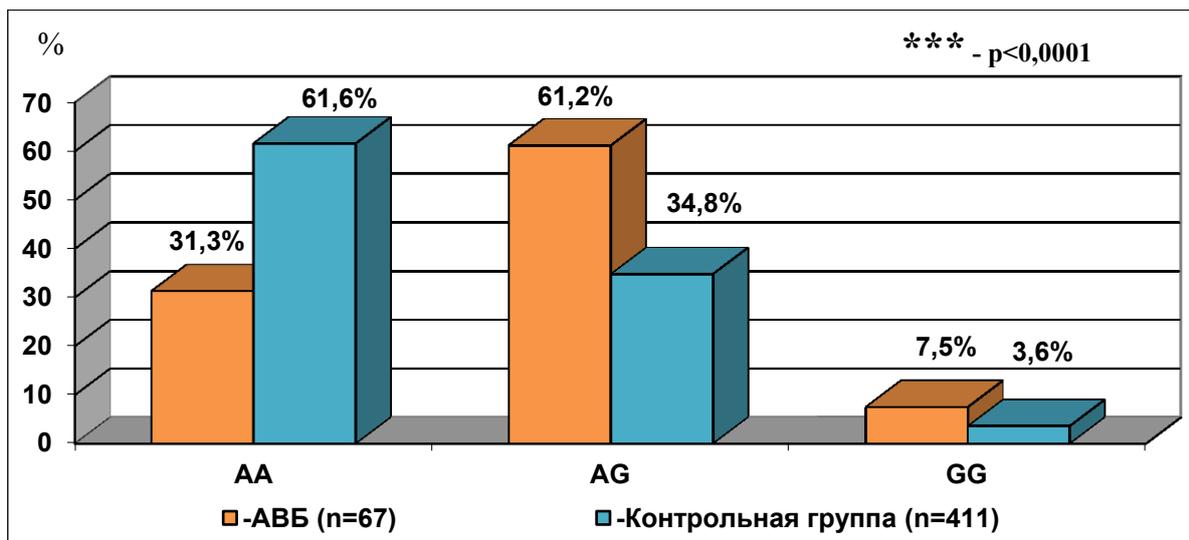
Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 21. Частота генотипов гена *NOS3* у больных с СССУ и лиц контрольной группы.

С целью изучения роли полиморфного аллельного варианта rs1805124 гена *SCN5A* в развитии нарушений сердечного ритма и проводимости нами проведен молекулярно-генетический анализ у 67 больных с АВБ и 411 человек из контрольной группы. По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа АА по распространенному аллелю гена *SCN5A* среди больных с АВБ (31,3%±5,7) была статистически значимо меньше по сравнению с контрольной группой (61,6%±2,4,  $p<0,0001$ ).

Частота гетерозиготного генотипа АG гена *SCN5A* была статистически значимо выше у больных АВБ (61,2%±6,0) по сравнению с группой контроля (34,8%±2,3),  $p<0,0001$ .

Статистически значимых различий по гомозиготному генотипу GG по редкому аллелю гена *SCN5A* в группе больных с АВБ и в группе контроля выявлено не было (рис. 22).



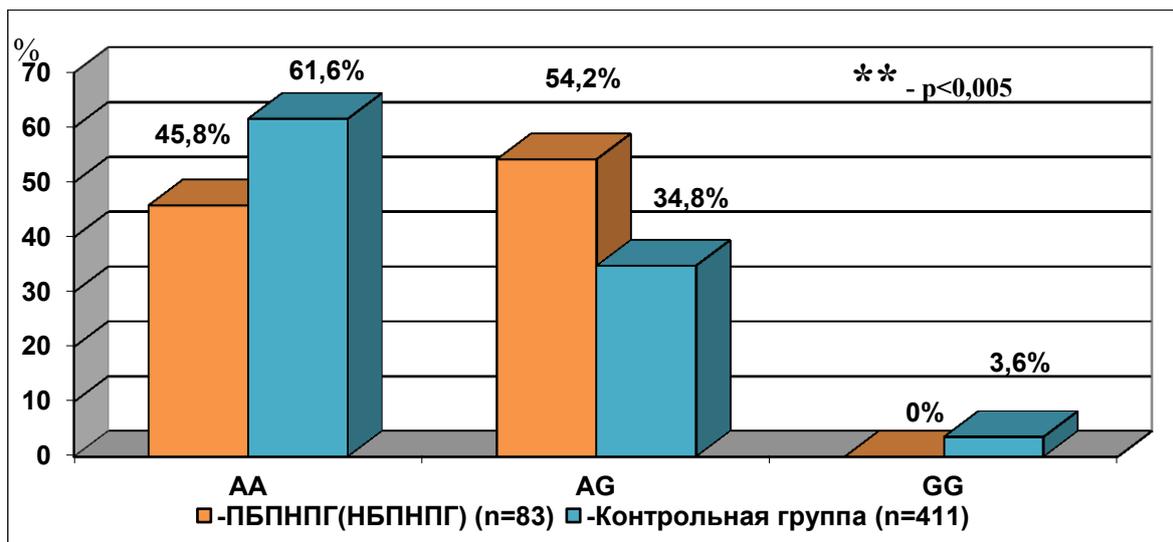
Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 22. Частота генотипов гена *SCN5A* у больных с АВБ и лиц контрольной группы.

Нами был проведен молекулярно-генетический анализ полиморфного аллельного варианта гена *SCN5A* у 83 больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) и 411 человек контрольной группы.

По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю гена *SCN5A* среди больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) ( $45,8\% \pm 5,5$ ) была статистически значимо меньше по сравнению с контрольной группой ( $61,6\% \pm 2,4$ ,  $p < 0,005$ ).

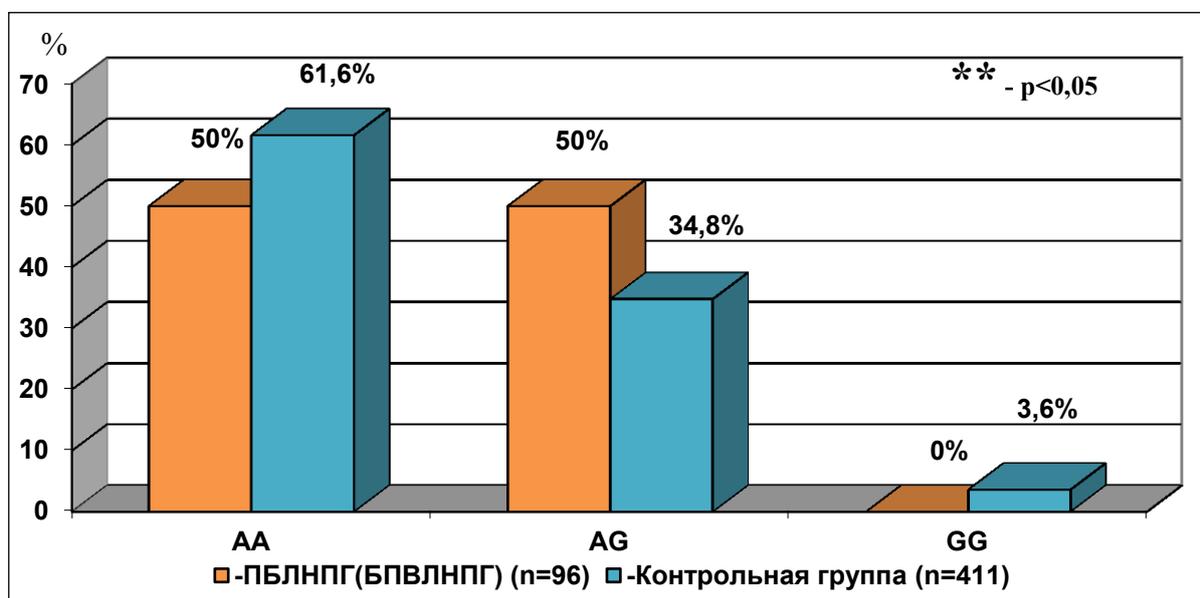
Частота гетерозиготного генотипа AG гена *SCN5A* была статистически значимо выше у больных ПБПНПГ (НБПНПГ) ( $54,2\% \pm 5,5$ ) по сравнению с группой контроля ( $34,8\% \pm 2,3$ ),  $p < 0,005$  (рис. 23).



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера

Рисунок 23. Частота генотипов гена *SCN5A* у больных с ПБЛНПГ (НБЛНПГ) и лиц контрольной группы.

Для определения частот генотипов и аллелей гена *SCN5A* нами было проведено молекулярно-генетическое исследование 96 больных с нарушением проведения по левой ножке пучка Гиса – ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и 411 лиц контрольной группы.



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера

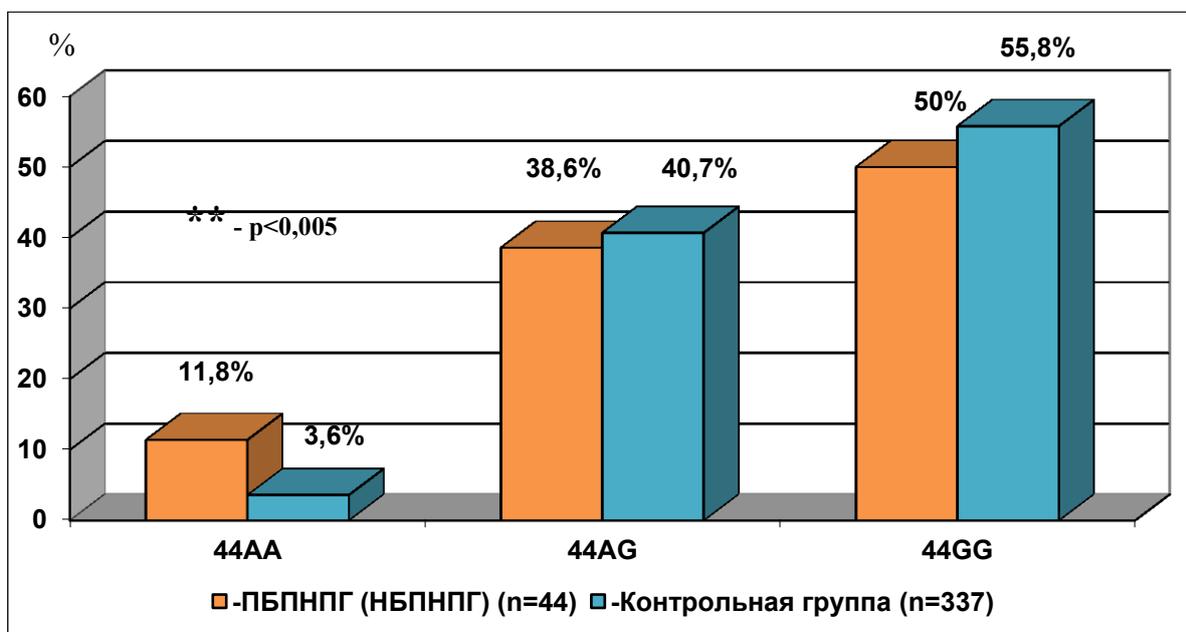
Рисунок 24. Частота генотипов гена *SCN5A* у больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и лиц контрольной группы.

Выявлено, что частота носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) ( $50\% \pm 5,1$ ) была статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой ( $61,6\% \pm 2,4$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 24).

Не установлено статистически значимых различий по генотипам rs1805124 гена *SCN5A* у больных с СССУ и группой контроля.

С целью изучения роли полиморфного аллельного варианта гена коннексина 40 (*GJA5*) в развитии АВБ проведен молекулярно-генетический анализ 53 больных с АВБ и 615 человек контрольной группы. Для определения частот генотипов и аллелей гена *GJA5* нами было проанализировано 98 больных с нарушением проведения по левой ножке пучка Гиса (ПБЛНПГ(БПВЛНПГ)) и 615 лиц контрольной группы. Не установлено статистически значимых различий по генотипам ни в одной группе по сравнению с контролем.

Нами был проанализирован полиморфный аллельный вариант гена *GJA5* в развитии ПБПНПГ (НБПНПГ). При анализе больных мужчин с ПБПНПГ (НБПНПГ) гомозиготный генотип 44AA по более редкому аллелю гена *GJA5* встречался в  $11,4\% \pm 4,8$ , в контрольной группе  $-3,6\% \pm 1,0$  (рис. 25).

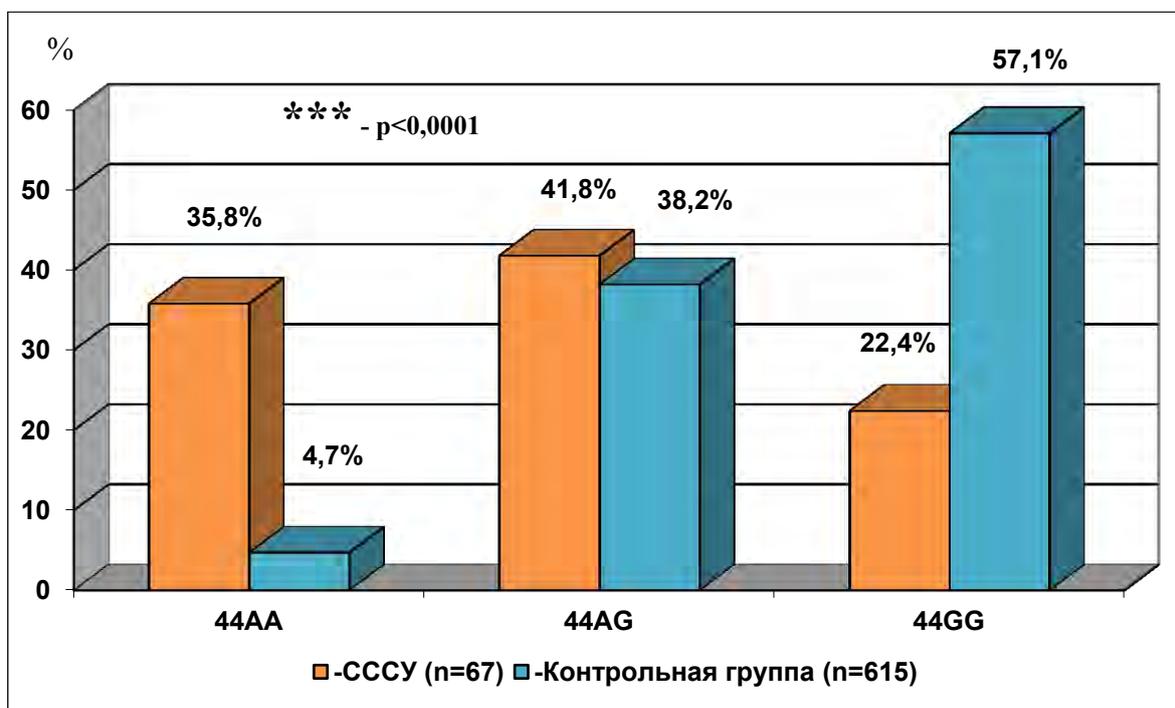


Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 25. Частота генотипов гена *GJA5* у больных мужчин с ПБПНПГ (НБПНПГ) и лиц контрольной группы.

Нами был проанализирован полиморфный аллельный вариант гена *GJA5* в развитии СССУ.

По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа 44AA по редкому аллелю гена *GJA5* среди больных СССУ ( $22,4\% \pm 5,1$ ) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $4,7\% \pm 0,9$ ,  $p < 0,0001$ ). Также отмечено статистически значимое снижение носителей гомозиготного генотипа 44GG по распространенному аллелю гена *GJA5* среди больных СССУ ( $22,4\% \pm 5,1$ ) в сравнении с группой контроля ( $57,1\% \pm 2,0$ ) ( $p < 0,0001$ ) (рис. 26).



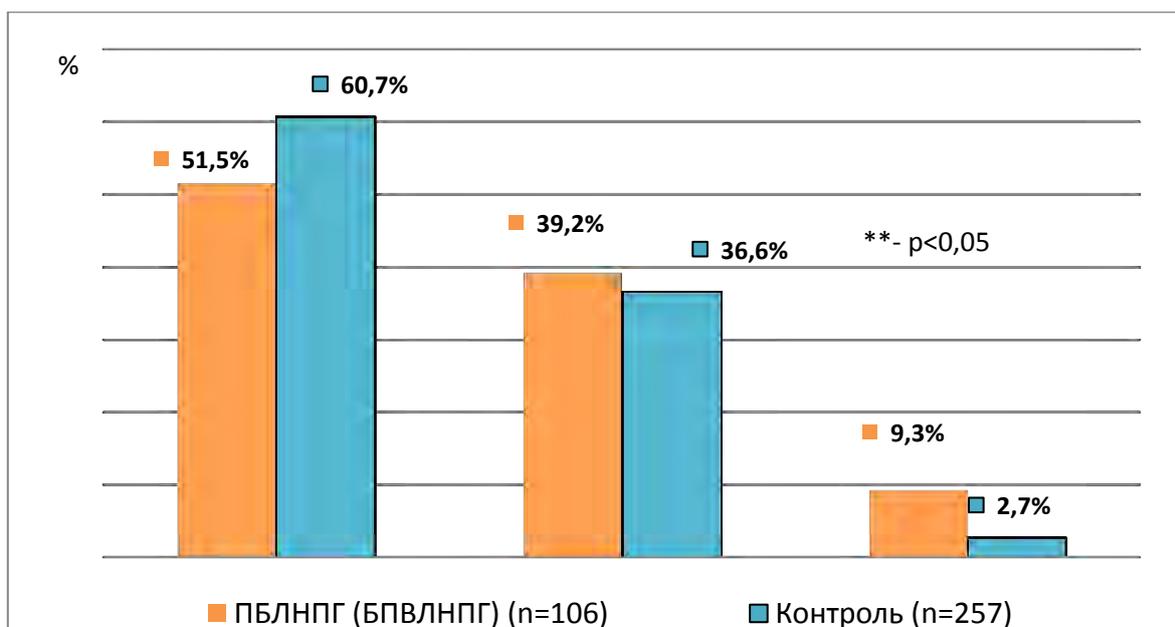
Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 26. Частота генотипов гена *GJA5* у больных СССУ и лиц контрольной группы.

По полиморфизму гена 2161C>T (Arg721Trp) тяжелых цепей сердечного миозина нами было проведено молекулярно-генетическое тестирование 34 пробандов из семей с СССУ и 19 детей с СССУ. Однако, ни в одном из 53 образцов больных с СССУ популяции г. Красноярска мутация не обнаружена.

По полиморфизму A/G гена *TBX5* прогенотипирован 71 пациент с АВБ, 84 человека с ПБЛНПГ (НБЛНПГ) и 257 лиц контрольной группы. Однако, статистически значимых различий по генотипам в сравниваемых группах установлено не было.

Частоты генотипов A>G полиморфизма гена *TBX5* были проанализированы среди 106 больных с ПБЛНПГ и БПВЛНПГ и 257 лиц контрольной группы.



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 27. Частота генотипов гена *TBX5* у больных ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и лиц контрольной группы.

Согласно результатам исследования, 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 (рис. 27).

Уровень детерминации согласно логистической регрессионной модели составляет для АВБ – 39,0%, для ПБПНПГ (НБПНПГ) – 28,0%, для ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) – 29,0%, для СССУ – 77,0%.

Для прогнозирования возникновения различных нарушений сердечного ритма и проводимости использовался метод множественного логистического регрессионного анализа. Факт наличия заболевания представлен в виде бинарной переменной.

Предикторы, включенные в уравнения, прошли проверку на коллинеарность и автокорреляцию.

Построение логистических регрессионных моделей осуществлялось методом пошагового исключения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке квадрата Наделькеркеса.

Таблица 6.

## Алгоритм шага 6 у больных с АВБ

Шаг 6	В	Стд. ошибка	Вальд	Знч.	Ехр (В)	95% Дов. интервал для ЕХР(В)		
						Нижняя	Верхняя	
1	подгруппа	-0,0538	0,255	4,446	0,035	0,584	0,354	0,963
2	Конкордантность/дискордантность патологии	-1,052	0,462	5,176	0,023	0,349	0,141	0,864
3	ген <i>SCN5A</i> , AG	1,508	0,398	14,379	0,000	4,51	2,072	9,849
4	ген <i>ADRA2B</i> , ID	-1,228	0,645	3,630	0,057	0,293	0,083	1,036
5	ген <i>ADRA2B</i> , DD	1,040	0,483	4,625	0,032	2,82	1,097	7,293
6	константа	-2,977	1,465	4,131	0,042	,051	-	-

Скорректированный коэффициент детерминации  $R^2$  для данной модели на шестом шаге построения составил 0,398.

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + e^{-(2,97 - 0,5x_1 - 1,05x_2 + 1,5x_3 - 1,2x_4 + 1,04x_5)}}$$

Где  $p$  – уровень определенности АВБ,

$x_1$  – подгруппа ( $b_1 = -0,5$ ),

$x_2$  – конкордантность/дискордантность патологии ( $b_2 = -1,05$ ),

$x_3$  – ген *SCN5A*, гетерозиготный генотип AG ( $b_3 = 1,5$ ),

$x_4$  – ген *ADRA2B*, гетерозиготный генотип ID ( $b_4 = -1,2$ ),

$x_5$  – ген *ADRA2B*, гомозиготный мутантный генотип DD ( $b_5 = 1,04$ )

константа  $b_0 = 2,97$ .

Таблица 7.

## Алгоритм шага 2 у больных с ПБПНПГ (НБПНПГ)

Шаг 2	В	Стд. ошибка	Вальд	Знч.	Ехр (В)	95% Дов. интервал для ЕХР(В)		
						Нижняя	Верхняя	
1	ген <i>SCN5A</i> , AG	1,701	0,263	41,802	0,000	5,47	3,272	9,177
2	константа	-5,603	0,685	66,891	0,000	0,004	-	-

Скорректированный коэффициент детерминации  $R^2$  для данной модели на втором шаге построения составил 0,284.

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + e^{-(-5,6-1,7x_1)}}$$

где  $p$  – доля объяснительной дисперсии ПБЛНПГ (НБЛНПГ)

$x_1$ - ген *SCN5A*, гетерозиготный генотип AG ( $b_3=1,7$ ),

константа  $b_0 = -5,6$ .

Таблица 8.

Алгоритм шага 4 у больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ)

Шаг 4	В	Стд. Ошибка	Вальд	Знч.	Exp (В)	95% Дов. интервал для EXP(В)		
						Нижняя	Верхняя	
1	возрастная группа	0,209	0,098	4,518	0,034	1,23	1,016	1,495
2	конкордантность/дискордантность	-1,349	0,389	12,006	0,001	0,259	0,121	0,557
3	ген <i>SCN5A</i> , AG	1,142	0,292	15,320	0,000	3,13	1,768	5,548
4	константа	-2,913	1,163	6,274	0,012	0,054	-	-

Скорректированный коэффициент детерминации  $R^2$  для данной модели на втором шаге построения составил 0,296.

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + e^{-(-2,9+0,2x_1-1,3x_2-1,1x_3)}}$$

где  $p$  – мера определенности ПБЛНПГ (БПВЛНПГ)

$x_1$ - возрастная группа ( $b_1 = 0,2$ ),

$x_2$ - конкордантность/дискордантность патологии ( $b_2 = -1,3$ ),

$x_3$  – ген *SCN5A*, гетерозиготный генотип AG ( $b_3=1,1$ ),

константа  $b_0 = -2,9$ .

Таблица 9.

## Алгоритм шага 4 у больных с СССУ

Шаг 4		В	Стд. ошибка	Вальд	Знч.	Exp (В)	95% Дов. интервал для EXP(В)	
							Нижняя	Верхняя
1	подгруппа	1,218	0,578	4,435	0,035	3,38	1,088	10,497
2	конкордантность/дискордантность	-3,085	0,855	13,014	0,000	0,046	0,009	0,244
3	ген <i>SP4</i> , T80807T	-0,607	1,724	0,124	0,725	0,545	0,019	15,994
4	ген <i>SCN5A</i> , AG	1,703	0,671	6,446	0,011	5,49	1,475	20,473
5	Константа	-3,224	3,602	0,801	0,371	0,040	-	-

Скорректированный коэффициент детерминации  $R^2$  для данной модели на шестом шаге построения составил 0,777.

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + e^{-(-3,2 + 1,2x_1 - 3,1x_2 - 0,6x_3 - 1,7x_4)}}$$

где  $p$  – уровень определенности СССУ,  $x_1$  – подгруппа ( $b_1 = 1,2$ ),

$x_2$  – конкордантность/дискордантность патологии ( $b_2 = -3,1$ ),

$x_3$  – ген *SP4*, гомозиготный генотип T80807T ( $b_3 = -0,6$ ),

$x_4$  – ген *SCN5A*, гетерозиготный генотип AG ( $b_4 = 1,7$ ),

константа  $b_0 = -3,2$ .

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ВТОРИЧНЫХ(ПРИБРЕТЕННЫХ) НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ПРОВОДИМОСТИ

При распределении обследуемых с вторичными нарушениями сердечной проводимости в зависимости от тяжести клинических проявлений (отдельно в подгруппах больных с АВБ, с ПБПНПГ, с ПБЛНПГ) статистически значимых гендерных различий ни в одной подгруппе не получено.

Головокружения у больных с вторичными АВБ наблюдались несколько чаще у женщин (71,79%), чем у мужчин (43,83%), а приступы Морганьи-

Адамса-Стокса(МАС) имели обратное распределение (26,09% у мужчин и 17,95% у женщин), но значимых различий не получено –  $p>0,05$ .

В подгруппе больных с вторичными ПБПНПГ головокружения и явления сердечной недостаточности несколько чаще встречались у лиц мужского пола (19,57% и 45,65% против 16,67% и 33,33% соответственно), а синкопе у женщин (5,56% против 2,17%), но статистически значимые различия не прослеживались.

Обмороки и проявления сердечной недостаточности чаще отмечались у лиц женского пола с вторичными ПБЛНПГ (5,13% и 92,31% против 3,70% и 88,89% соответственно), но различия статистически не значимы ( $p>0,05$ ).

При сравнении клинических проявлений вторичных НСП выделенных подгрупп между собой выявлено статистически значимое преобладание синкопальных состояний и приступов МАС у больных с вторичными АВБ (30,65% и 20,97%) по сравнению с лицами, имевшими ПБПНПГ (3,13%,  $p<0,001$ ) и ПБЛНПГ (4,55%,  $p<0,01$ ). Явления сердечной недостаточности статистически более выражены у больных с вторичными ПБЛНПГ (90,91%), нежели у лиц с вторичными АВБ (27,42%,  $p<0,0001$ ) и ПБПНПГ (42,19%,  $p<0,01$ ). Головокружение более выражено у больных с вторичными АВБ (62,90%) и ПБЛНПГ (45,45%) по сравнению с лицами с нарушением проводимости по правой ножке пучка Гиса (18,75%),  $p<0,05$ . Также отмечено, что явления СН и головокружения одинаково часто встречались у больных с нарушением атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости по левой ножке пучка Гиса,  $p>0,05$ . Синкопе практически равнозначно часто встречаются при вторичных ПБПНПГ (3,13%) и ПБЛНПГ (4,55%),  $p>0,05$ .

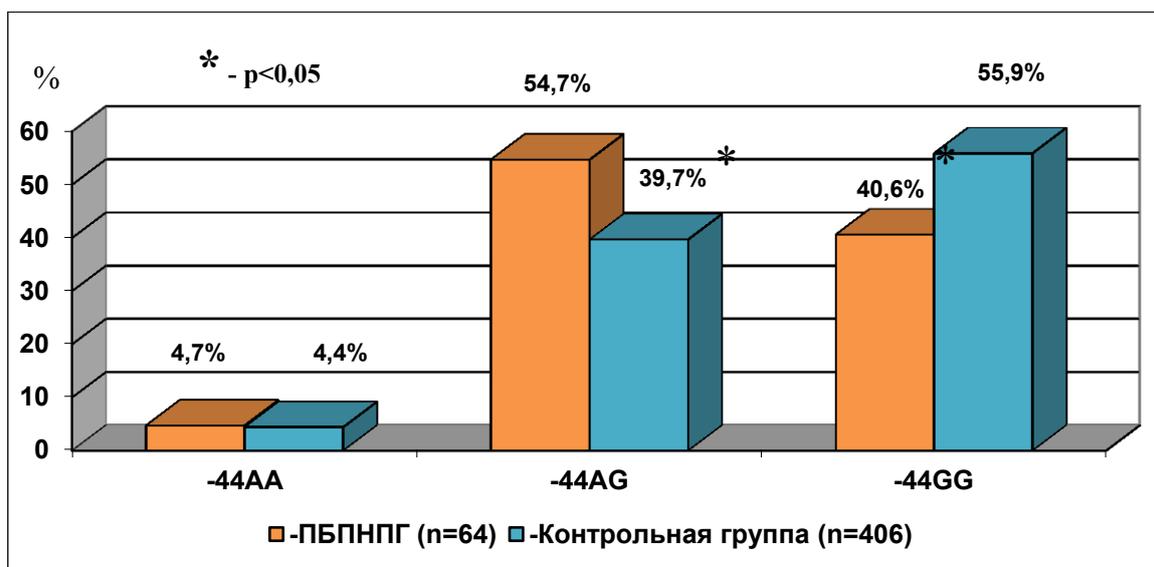
С целью изучения роли полиморфного аллельного варианта гена *NOS3* в развитии нарушений сердечной проводимости прогенотипировано 62 больных с вторичными АВБ и 375 человек из контрольной группы. В исследовании не установлено статистически значимых различий у больных с вторичными АВБ, ПБПНПГ, ПБЛНПГ и лиц контрольной группы по полиморфному аллельному варианту 4a/4b гена NO-синтазы 3 типа.

С целью изучения роли полиморфных аллельных вариантов гена *ADRA2B* в развитии НСП нами был проведен молекулярно-генетический анализ 62 больных с вторичными АВБ и 398 человек из контрольной группы. Нами не установлено статистически значимых различий частот носителей генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена *ADRA2B* между больными с вторичными АВБ, ПБПНПГ, ПБЛНПГ и лицами контрольной группы.

С целью изучения роли полиморфного аллельного варианта -44G>A гена *GJA5* в развитии АВБ проведен молекулярно-генетический анализ 62 больных с приобретенными АВБ и 406 человек из контрольной группы. Не установлено статистически значимых различий в группе больных с вторичными АВБ и контрольной группе.

Нами была проанализирована роль полиморфного аллельного варианта -44G>A гена *GJA5* в развитии нижележащих нарушений проводимости, в частности, таких как ПБПНПГ. Для этого был проведен молекулярно-генетический анализ 64 больных с вторичными ПБПНПГ и 406 человек из контрольной группы. Частота носителей гомозиготного генотипа -44GG по распространенному аллелю среди больных с вторичными ПБПНПГ (40,6%±6,1) была статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой (55,9%±2,5,  $p<0,05$ ).

А частота гетерозиготного генотипа -44AG у этих больных (54,7%±6,2) значимо превышала таковую в контроле (39,7%±2,4,  $p<0,05$ ). При анализе частот гомозиготного генотипа -44AA по редкому аллелю статистических различий среди больных с нарушением проведения по правой ножке пучка Гиса (4,7%±2,6) и лиц контрольной группы (4,4%±1,0) выявлено не было (рис. 28).



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 28. Частоты генотипов гена *GJA5* у больных с вторичными ПБПНПГ и лиц контрольной группы.

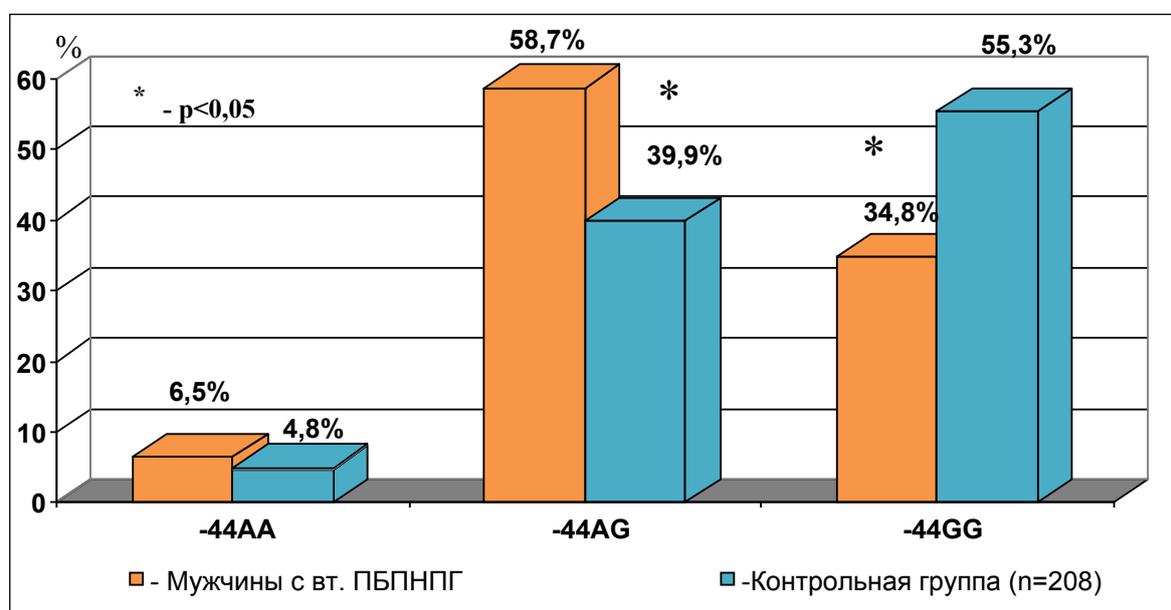
При анализе частот носителей аллеля А и аллеля G гена *GJA5* статистически значимых различий по насыщенности аллелями не зарегистрировано. Частота носителей аллеля А гена *GJA5* была несколько большей среди больных с вторичными ПБПНПГ –  $32,0\% \pm 4,1$  (41 человек) по сравнению с лицами контрольной группы –  $24,3\% \pm 1,5$  (197 человек). Анализ частот носителей аллеля G гена *GJA5* у этой же группы обследуемых показал обратную картину. Частоты носителей аллеля G гена *GJA5* среди данных обследуемых распределились следующим образом: больные с ПБПНПГ –  $68,4\% \pm 4,1$  (87 человек) и контрольная группа –  $75,7\% \pm 1,5$  (615 человек).

Вероятность наличия аллеля А в гетерозиготном и гомозиготном вариантах была статистически значимо выше у больных с приобретенными ПБПНПГ ( $59,4\% \pm 6,1$ ) в сравнении с группой контроля ( $44,1\% \pm 2,5$ ); (ОШ=1,853; 95% ДИ 1,085-3,168;  $p < 0,05$ ). Следовательно, генотип -44AG и носительство аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах являются фактором риска развития приобретенных ПБПНПГ, генотип -44GG и аллель G играет протективную роль в отношении развития данного НСП.

Выделение мужчин с приобретенными ПБПНПГ в отдельную подгруппу позволило выявить статистически значимые отличия в генотипах. Так,

вероятность выявления гомозиготного генотипа -44GG по более распространенному аллелю в группе мужчин с вторичными ПБПНПГ в 2,3 раза ниже ( $34,8\% \pm 7,0$ ) – 16 человек, чем в контрольной группе ( $55,3\% \pm 3,4$ ) – 115 человек, а гетерозиготный генотип -44AG статистически значимо чаще встречался в основной группе ( $58,7\% \pm 7,3$ ), в сравнении с контрольной группой ( $39,9\% \pm 3,4$ ,  $p < 0,05$ ).

В то же время, распространенность генотипа -44AA по гомозиготному редкому аллелю у больных мужчин с ПБПНПГ ( $6,5\% \pm 3,6$ ) не имела статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой ( $4,8\% \pm 1,5$ ) (рис. 29).



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 29. Частота генотипов гена *GJA5* у мужчин с вторичными ПБПНПГ и лиц контрольной группы.

Частоты аллелей в группе мужчин с ПБПНПГ и контрольной группе статистически значимо различались. Так, частота носителей аллеля А гена *GJA5* среди мужчин с вторичными ПБПНПГ была статистически значимо больше и составляла  $35,9\% \pm 5,0$  (33 человека), у лиц контрольной группы –  $24,8\% \pm 2,1$  (103 человека).

Вероятность носительства аллеля G гена *GJA5* была значимо ниже (в 1,7 раза) у мужчин с приобретенными ПБПНПГ –  $64,1\% \pm 5,0$  (59 человек),

нежели в контрольной группе – 75,2%±2,1 (313 человек) (ОШ=1,700; 95% ДИ 1,054-2,749; p<0,05).

При выделении подгруппы женщин с вторичными ПБПНПГ распределение генотипов гена *GJA5* по сравнению с контрольной группой было статистически неразличимо.

Таким образом, среди больных с вторичной ПБПНПГ наблюдается статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа -44AG гена *GJA5* в общей группе, за счет лиц мужского пола, что говорит в пользу его предикторной роли в развитии нарушений проведения импульса по правой ножке пучка Гиса. Значимо большее распространение гомозиготного генотипа -44GG в контрольной группе и снижение его встречаемости в основной группе свидетельствует о его протективной роли в отношении развития ПБПНПГ.

Носители аллеля А гена *GJA5* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах также значимо чаще встречаются в основной группе, преимущественно за счет мужчин с вторичными ПБПНПГ, что делает этот аллель предиктором данного НСП. Отношение шансов выявления носителя аллеля А в группе больных с вторичными ПБПНПГ в 1,9 раза выше, чем среди лиц контрольной группы. Среди мужчин с приобретенными ПБПНПГ вероятность носительства аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном варианте в 2,3 раза выше по сравнению с лицами контрольной группы. В то же время среди женщин с вторичными ПБПНПГ значимых отличий с контрольной группой не выявлено (рис. 30).

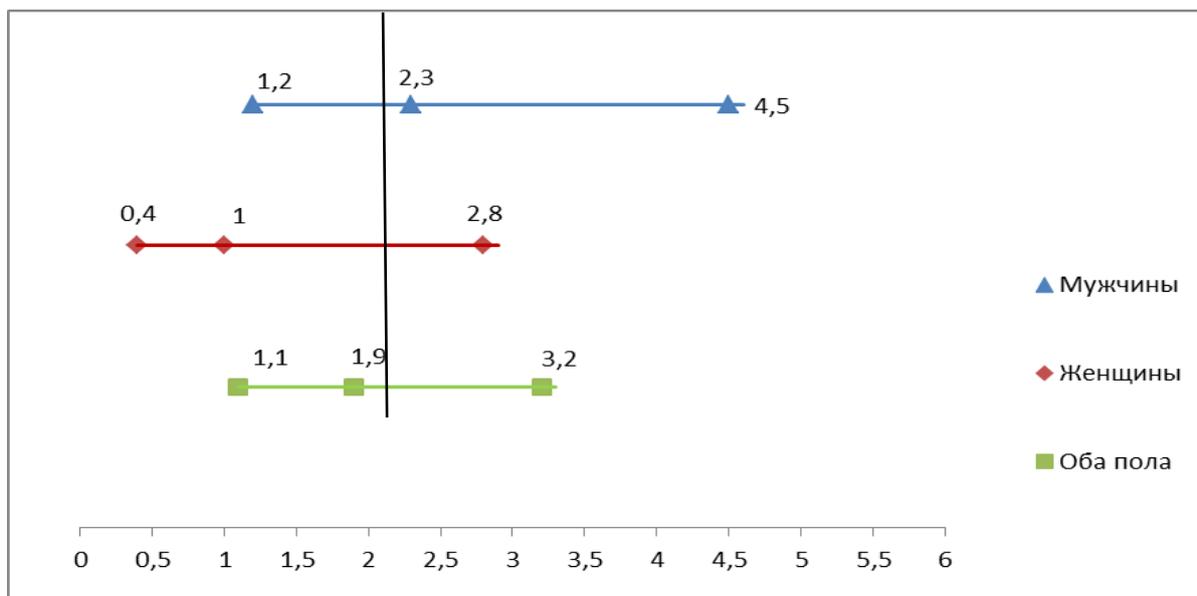


Рисунок 30. Относительный риск развития вторичных ПБЛНПГ при носительстве аллеля Агена *GJA5*.

Для определения частот генотипов и аллелей гена *GJA5* нами был проведен молекулярно-генетический анализ 66 больных с вторичными ПБЛНПГ и 406 лиц контрольной группы. В группе больных с ПБЛНПГ отмечается некоторое преобладание носителей гомозиготного генотипа -44AA по редкому аллелю ( $9,1\% \pm 3,5$ ) по сравнению с лицами контрольной группы ( $4,4\% \pm 1,0$ ,  $p > 0,05$ ).

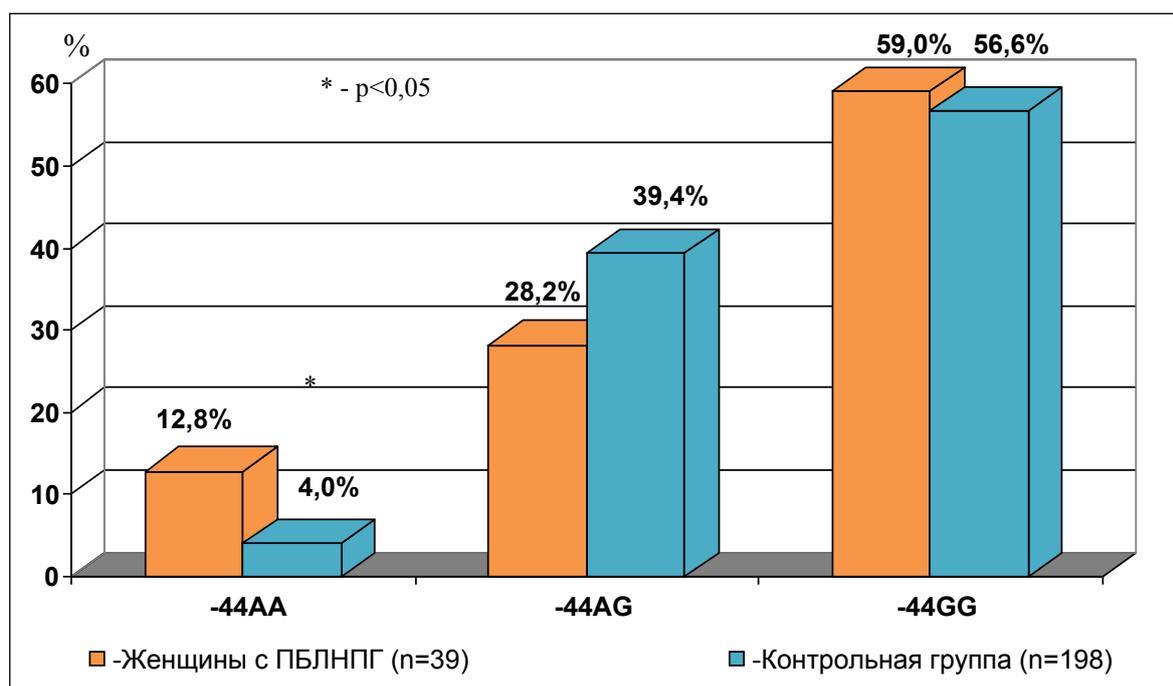
По результатам исследования не установлено статистически значимого преобладания ни одного из генотипов в группе с вторичными ПБЛНПГ в сравнении с группой контроля ( $p > 0,05$ ).

При выделении из основной группы мужчин с ПБЛНПГ статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей в сравнении с контрольной группой также не выявлено.

В подгруппе женщин, имеющих приобретенные ПБЛНПГ, выявлено увеличение количества гомозиготных носителей генотипа -44AA по редкому аллелю –  $12,8\% \pm 5,4$  (5 человек) по сравнению с лицами контрольной группы –  $4,0\% \pm 1,4$  (8 человек),  $p < 0,05$ .

Доля гетерозиготных носителей генотипа -44AG в подгруппе больных женщин  $28,2\% \pm 7,2$  (11 человек) статистически не различима с таковой в группе контроля  $39,4\% \pm 3,5$  (78 человек).

То же справедливо в отношении распределения частот генотипа -44GG по распространенному аллелю среди женщин с вторичными ПБЛНПГ ( $59,0\% \pm 7,9$ ; 23 человека) и лицами группы контроля ( $56,6\% \pm 3,5$ ; 112 человек), которые статистически значимо не различались (рис. 31).



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 31. Частоты генотипов гена *GJA5* у женщин с вторичными ПБЛНПГ и женщин контрольной группы.

Вероятность носительства аллеля G в гетерозиготном и гомозиготном вариантах была статистически значимо ниже у женщин с приобретенной ПБЛНПГ ( $87,2\% \pm 5,4$ ) в сравнении с группой контроля ( $96,0\% \pm 1,4$ ), что свидетельствует о возможной протективной роли аллеля G гена *GJA5*.

Гомозиготный генотип -44AA по редкому аллелю чаще встречался в подгруппе больных женщин ( $12,8\% \pm 5,4$ ), чем в контроле ( $4,0\% \pm 1,4$ ), что делает его возможным предиктором развития ПБЛНПГ у данных больных (ОШ=3,493; 95% ДИ 1,078-11,315;  $p < 0,05$ ). Риск развития ПБЛНПГ среди

женщин-носителей аллеля А гена *GJA5* в 3,5 раза выше, чем среди женщин контрольной группы.

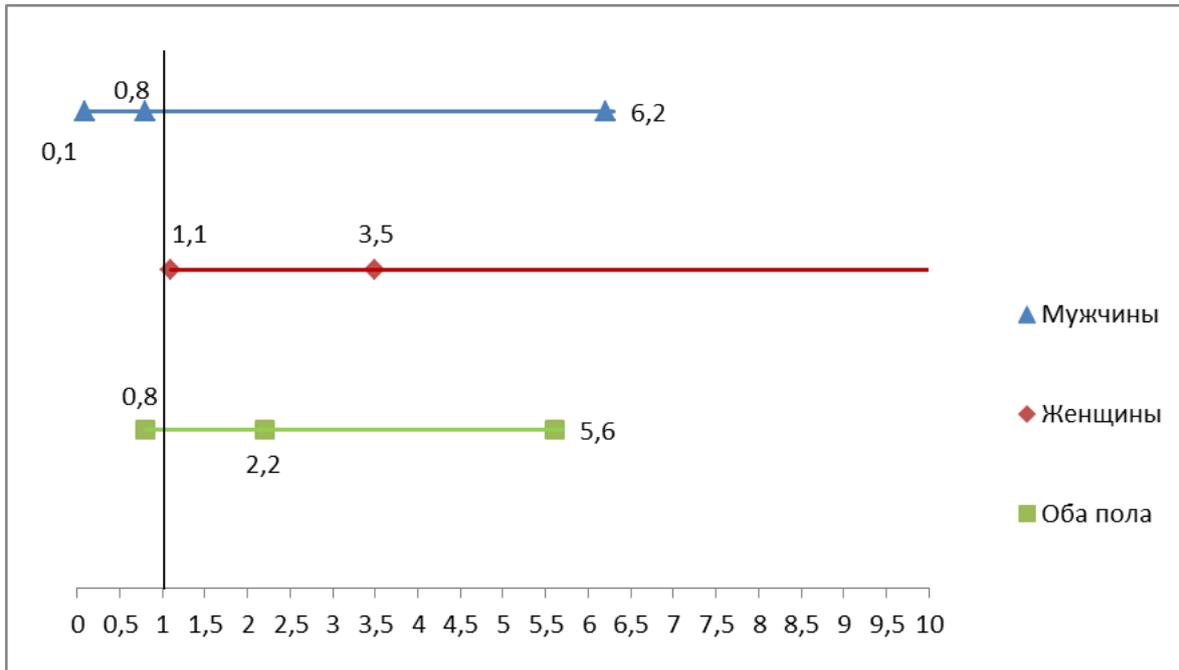


Рисунок 32. Относительный риск развития вторичных ПБЛНПП при носительстве аллеля А гена *GJA5*.

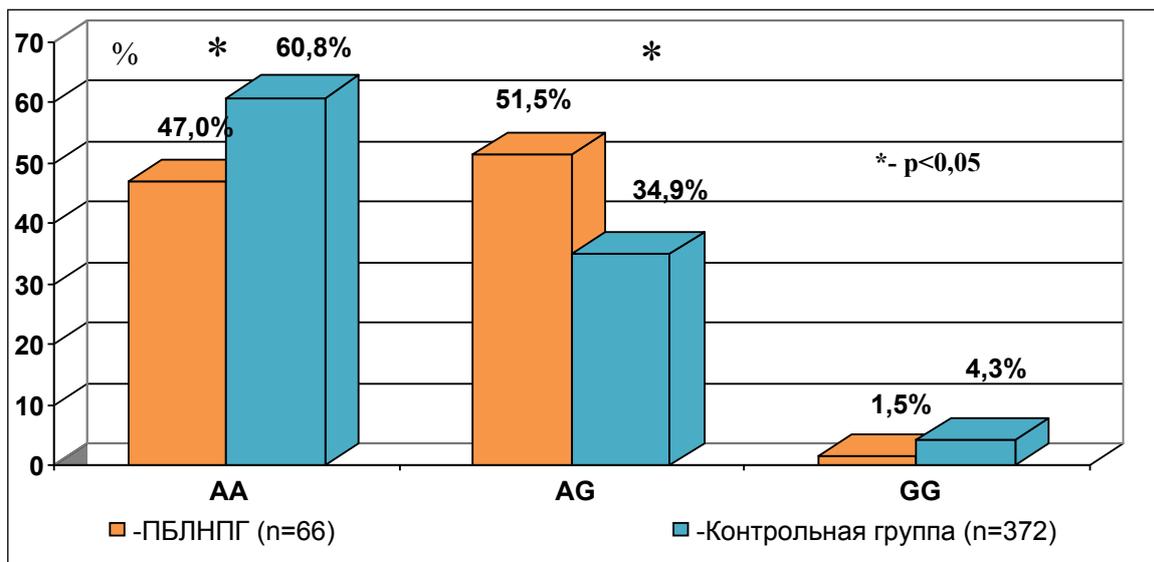
С целью изучения роли полиморфного аллельного варианта 1673A>G гена *SCN5A* в развитии НСП проведен молекулярно-генетический анализ 62 больных с приобретенными АВБ и 372 человек из контрольной группы. По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа АА по распространенному аллелю среди больных с АВБ ( $56,5\% \pm 6,3$ ) была меньше по сравнению с контрольной группой ( $60,8\% \pm 2,5$ ), но различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Имеет место тенденция к преобладанию частоты гетерозиготного генотипа АG у больных АВБ ( $40,3\% \pm 6,2$ ) по сравнению с группой контроля ( $34,9\% \pm 2,5$ ),  $p > 0,05$ . Статистически значимых отличий по гомозиготному генотипу GG в группе больных с вторичными АВБ и в группе контроля не было выявлено. То же справедливо в отношении оценки гендерных различий у больных с вторичными АВБ по полиморфизму 1673A>G гена *SCN5A*.

Нами также было проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфного аллельного варианта 1673A>G гена *SCN5A* у 64 больных с вто-

ричными ПБЛНПГ и 372 человека из контрольной группы. По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди больных с приобретенными ПБЛНПГ ( $1,6\% \pm 1,6$ ) была меньшей по сравнению с контрольной группой ( $4,3\% \pm 1,1$ ), но различия статистической значимости не имели ( $p > 0,05$ ). Частота гетерозиготного генотипа AG и гомозиготного генотипа AA была примерно одинакова у больных с вторичными нарушениями проведения по правой ножке пучка Гиса и группы контроля и статистически не различима,  $p > 0,05$ . При выделении подгруппы мужчин и женщин с приобретенными ПБЛНПГ не выявлено статистически значимых различий ни по одному генотипу.

При анализе полиморфного аллельного варианта  $1673A > G$  гена *SCN5A* у 66 больных с вторичными ПБЛНПГ и 372 человек из контрольной группы частота носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди больных с приобретенными ПБЛНПГ ( $47,0\% \pm 6,1$ ) была статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой ( $60,8\% \pm 2,5$ ,  $p < 0,05$ ). А также  $60,8\%$  (226 человек) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю,  $34,9\% \pm 2,5$  (130 человек) – носителями гетерозиготного генотипа AG и  $4,3\% \pm 1,1$  (16 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Таким образом, по результатам исследования установлено, что частота гетерозиготного генотипа AG была статистически значимо выше у больных ПБЛНПГ ( $51,5\% \pm 6,2$ ) по сравнению с группой контроля ( $34,9\% \pm 2,5$ ),  $p < 0,05$  (рис. 33).



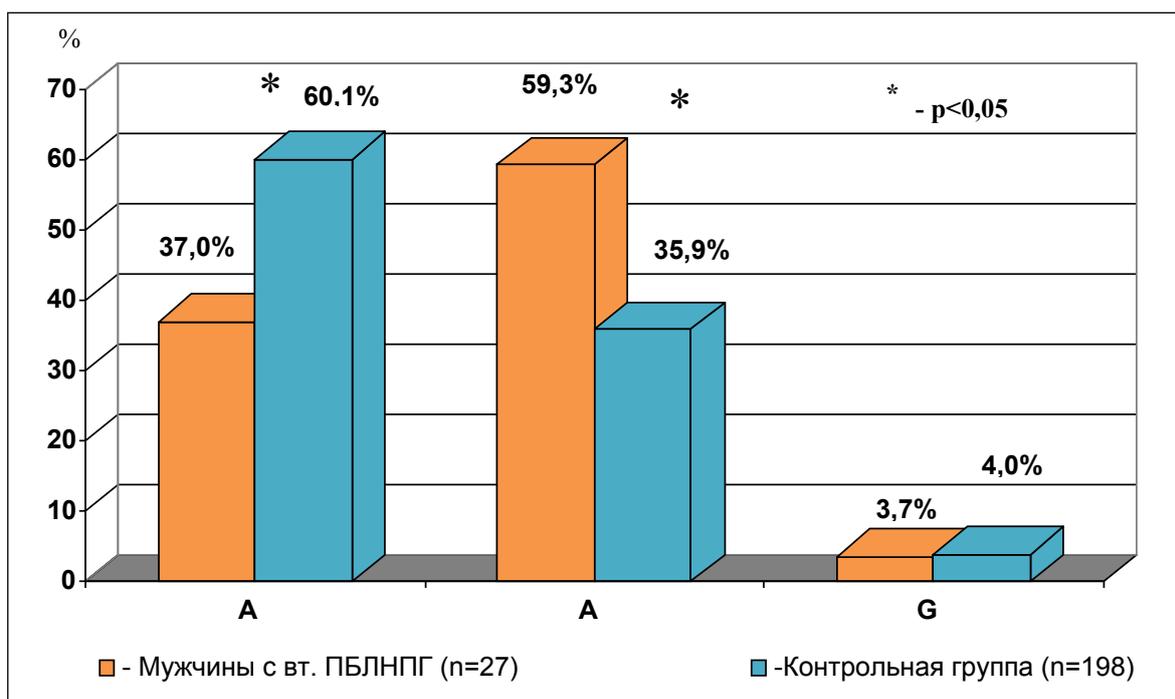
Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 33. Частота генотипов гена *SCN5A* у больных с вторичными ПБЛНПГ и лиц контрольной группы.

Вероятность носительства аллеля G в гетерозиготном и гомозиготном варианте была статистически значимо выше у больных с приобретенными ПБЛНПГ ( $53,0\% \pm 6,1$ ) в сравнении с группой контроля ( $39,2\% \pm 2,5$ ) (ОШ=1,748; 95% ДИ 1,033-2,958;  $p < 0,05$ ).

Выделение мужчин с приобретенными ПБЛНПГ в отдельную подгруппу также позволило выявить статистически значимые отличия в генотипах. Так, вероятность наличия гомозиготного генотипа AA по более распространенному аллелю в группе мужчин с вторичными ПБЛНПГ в 2,6 раза ниже ( $37,0\% \pm 9,3$ ) – 10 человек, чем в контрольной группе ( $60,1\% \pm 3,5$ ) – 119 человек, а гетерозиготный генотип AG статистически значимо чаще встречался в основной группе ( $59,3\% \pm 9,5$ ), по сравнению с контрольной группой ( $35,9\% \pm 3,4$ ,  $p < 0,05$ ).

В то же время, распределение генотипа GG по гомозиготному редкому аллелю у больных мужчин с ПБЛНПГ ( $3,7\% \pm 3,6$ ) не выявило статистически значимых различий при сравнении с контрольной группой ( $4,0\% \pm 1,4$ ) и (ОШ=0,563; 95% ДИ 0,305-1,040,  $p > 0,05$ ) (рис. 34).



Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$

Рисунок 34. Частота генотипов гена *SCN5A* у мужчин с вторичными ПБЛНПГ и лиц контрольной группы.

Вероятность носительства аллеля G в гетерозиготном и гомозиготном вариантах была статистически значимо выше (в 2,6 раза) у больных с приобретенными ПБЛНПГ ( $63,0\% \pm 9,3$ ) в сравнении с группой контроля ( $39,9\% \pm 3,5$ ) (ОШ=2,561; 95% ДИ 1,115-5,880;  $p < 0,05$ ). Статистически значимых отличий ни по одному генотипу между женщинами с нарушениями проведения по левой ножке пучка Гиса и группой контроля не выявлено.

Таким образом, среди больных с вторичными ПБЛНПГ наблюдается статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа AG гена *SCN5A* в общей группе, за счет лиц мужского пола, что говорит в пользу его предикторной роли в развитии нарушений проведения импульса по левой ножке пучка Гиса. Значимо большее распространение гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю в контрольной группе и снижение его встречаемости в основной группе говорит о его протективной роли в отношении развития блокад левой ножки пучка Гиса.

Носительство аллеля *G* гена *SCN5A* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах значительно чаще встречается в основной группе и среди мужчин с вторичными ПБЛНПГ, что делает его предиктором данного НСП. Отношение шансов выявить носителя аллеля *G* в группе больных с вторичными ПБЛНПГ в 1,7 раза выше, чем среди лиц контрольной группы. Среди мужчин вероятность носительства аллеля *G* в гомозиготном и гетерозиготном варианте в 2,6 раза выше по сравнению с лицами контрольной группы (рис. 35).

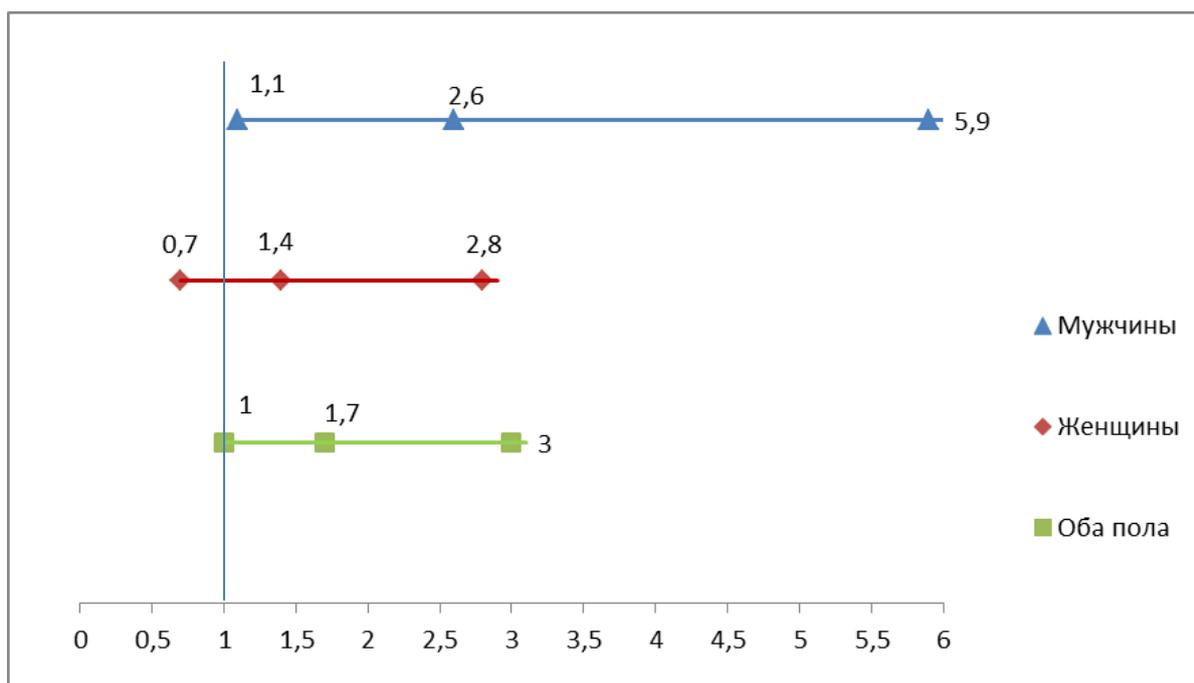


Рисунок 35. Относительный риск развития вторичных ПБЛНПГ при носительстве аллеля *G* гена *SCN5A*.

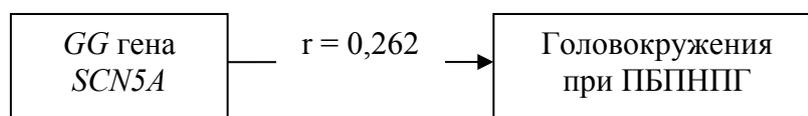


Рисунок 36. Корреляционные связи клинических проявлений у больных с ПБЛНПГ и генотипом *GG* гена *SCN5A*.

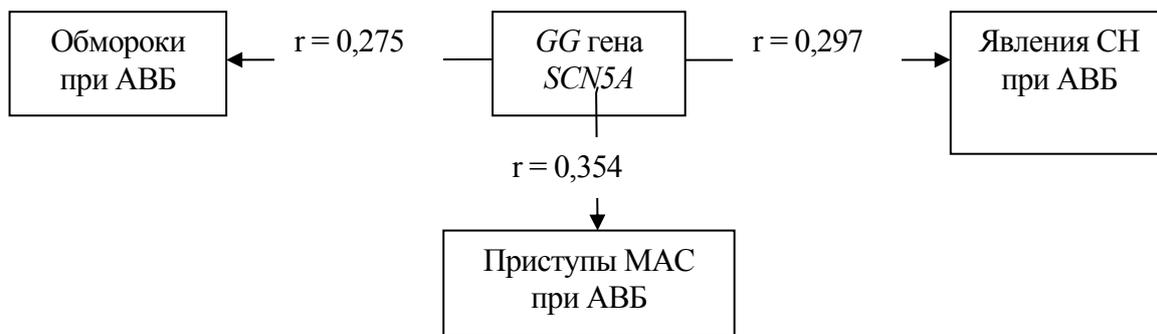


Рисунок 37. Корреляционные связи клинических проявлений у больных с АВБ и генотипом GG гена *SCN5A*.

Нами проведен корреляционный анализ полиморфных аллельных вариантов генов *NOS3* (4a/4a; 4a/4b; 4b/4b), *ADRA2B* (II; ID; DD), *Cx-40* (-44AA; -44AG; -44GG) и *SCN5A* (AA; AG; GG) с клиническими проявлениями у больных с вторичными нарушениями сердечной проводимости: АВБ, ПБПНПГ и ПБЛНПГ.

Выявлена прямая корреляционная связь между гомозиготным генотипом GG по редкому аллелю гена *SCN5A* и развитием головокружений у больных с вторичной ПБПНПГ ( $r=0,262$ ,  $p<0,05$ ) (рис. 34), а также развитием обмороков, приступов Морганьи-Адамса-Стокса (МАС) и явлений СН у больных с вторичными АВБ ( $r=0,275$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,354$ ,  $p<0,01$  и  $r=0,297$ ,  $p<0,05$  соответственно) (рис. 37).

Также обнаружена прямая корреляционная связь между гомозиготным генотипом GG по редкому аллелю гена *SCN5A* и развитием головокружений, обмороков и приступов МАС у всех больных с вторичными нарушениями сердечной проводимости ( $r=0,171$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,165$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,251$ ,  $p<0,0001$  соответственно) (рис. 38).

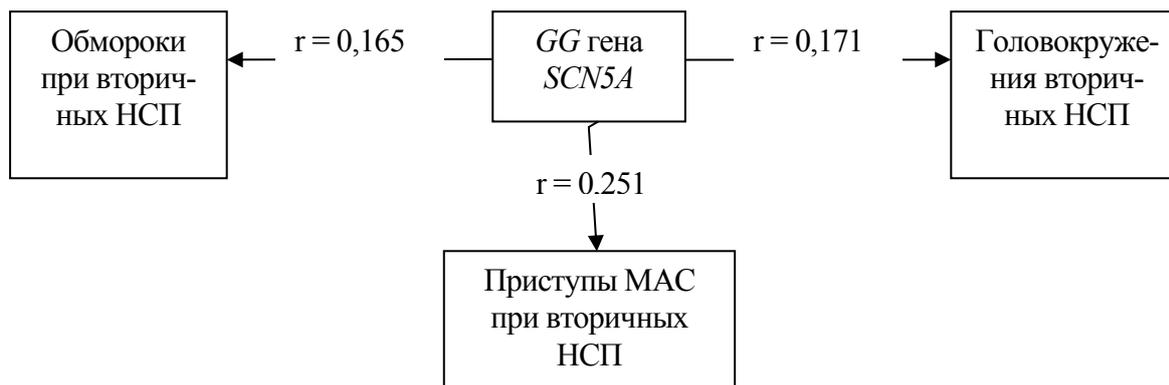


Рисунок 38. Корреляционные связи клинических проявлений у больных с вторичными НСП и генотипом GG гена *SCN5A*.

Таким образом, носительство гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *SCN5A* коррелирует с развитием головокружений у больных с вторичными ПБПНПГ ( $r=0,262$ ,  $p<0,05$ ) и обмороками, приступами МАС и явлениями СН у больных с вторичными АВБ ( $r=0,275$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,354$ ,  $p<0,01$  и  $r=0,297$ ,  $p<0,05$  соответственно). У больных с вторичными НСП в целом – с головокружениями, обмороками и приступами МАС ( $r=0,171$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,165$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,251$ ,  $p<0,0001$  соответственно).

В соответствии с нашей научной гипотезой о вовлеченности генов, кодирующих белки, участвующие в регуляции возбудимости и сократимости кардиомиоцитов (рис. 1), нами получены доказательства существования ассоциации полиморфизмов этих генов с клиническими особенностями течения сердечных аритмий (рис. 39).

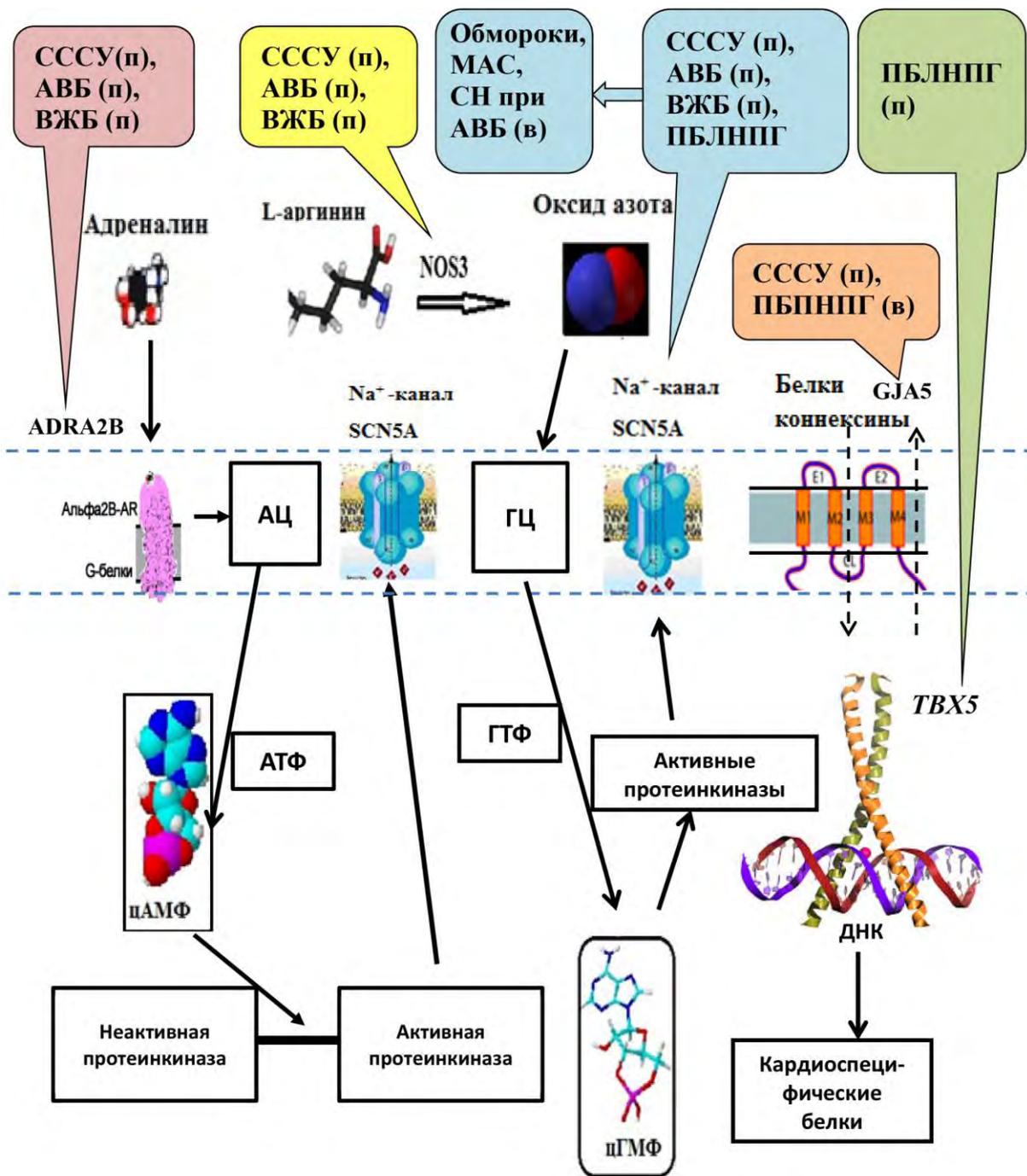


Рисунок 39. Ассоциации полиморфизмов генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A*, *GJA5* с развитием нарушений сердечного ритма и проводимости

СССУ (п)-первичный СССУ, АВБ (п) – первичные АВБ, АВБ (в)-вторичные АВБ, ВЖБ (п) – первичные ВЖБ, ПБЛНПГ (в) – вторичные ПБЛНПГ, ПБЛНПГ (п) – вторичные ПБЛНПГ.

## АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС «ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСКОМЕТР НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ»

Нами разработана новая технология оценки риска развития нарушений сердечной проводимости. Это интерфейс-надстройка над базой данных, которая позволяет управлять структурированной информацией - разбивать ее по различным полям, добавлять/удалять и корректировать, введена в медицинскую информационную систему qMS (рис.40).



Рисунок 40. Возможности генетического рискометра.

qMS – это комплексная медицинская информационная система, разработанная в Санкт-Петербурге компанией «СП.АРМ» на основе системы управления базами данных InterSystemsCache, которая на данный момент признана в качестве своеобразного стандарта для информатизации лечебных учреждений и обеспечивает работу 80% ЛПУ в Европе и США (рис.41).

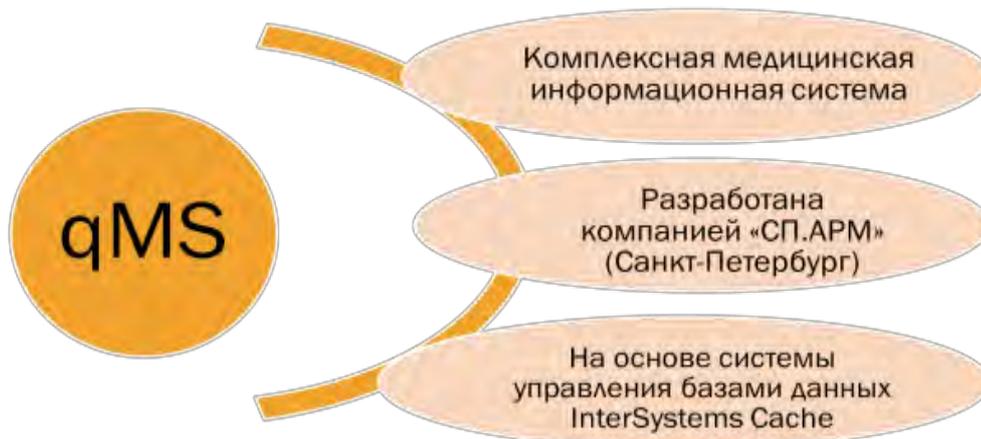


Рисунок 41. Система qMS.

Стоит отметить, что разработанная технология интеграции является двухсторонним средством осуществления обмена между qMS и другими информационными системами – с ее помощью можно как получать готовую информацию из qMS, так и передавать qMS наборы команд-запросов с различными критериями, что, в свою очередь, позволит qMS генерировать нужный нам набор данных, в зависимости от того, что хочет получить пользователь (рис 42).



Рисунок 42. Механизм работы программы.

Разработанная интеграционная технология позволяет в любой информационной системе (в наших примерах - это сайт ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, [www.krasgmu.ru](http://www.krasgmu.ru)) создавать любые информационные модели, содержащие данные о каких-то научных исследованиях (или другие данные), а затем, на основе имеющихся в нашей информационной системе данных, осуществлять любые запросы к qMS с нужными нам критериями.

После авторизации на сайте <http://krasgmu.ru> нужно перейти по ссылкам

[http://krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=research\\_echo&cat=allcat](http://krasgmu.ru/index.php?page[self]=research_echo&cat=allcat)[http://krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=research\\_echo&cat=echo](http://krasgmu.ru/index.php?page[self]=research_echo&cat=echo), где вводятся данные о клинико-инструментальном и молекулярно-генетическом исследовании пациента и подсчитывается генетический риск развития нарушений сердечного ритма и проводимости.

Исследователю, работающему с модулем, предоставляется возможность как ввода новых данных, так и редактирования уже внесенных в базу записей. Алгоритм внесения данных показан на рисунках 43, 44, 45, 46, 47, 48.



The screenshot shows a web form titled "Добавить заболевание" (Add disease). It contains four dropdown menus for selecting genetic markers: "Заболевание" (Disease) set to "АВБ", "Генотип 1" (Genotype 1) set to "ADRA2B (II)", "Генотип 2" (Genotype 2) set to "NOS3 (4a/4a)", "Генотип 3" (Genotype 3) set to "SCN5A (AA)", and "Генотип 4" (Genotype 4) set to "Cx40 (GG)". At the bottom right, there are two buttons: "Сохранить" (Save) in green and "Отмена" (Cancel) in red. A small "x Закрыть" (Close) button is in the top right corner.

Рисунок 43. Шаг 1. Выбор нарушения сердечного ритма и проводимости.



This screenshot is identical to the previous one, showing the same form with the same selections. The "Генотип 1" (Genotype 1) dropdown menu is highlighted, indicating the current step in the process.

Рисунок 44. Шаг 2. Выбор генотипа гена *ADRA2B*.

**Добавить заболевание** x Закрыть

Заболевание:

Генотип 1:

Генотип 2:

Генотип 3:

Генотип 4:

Рисунок 45. Шаг 3. Выбор генотипа гена *NOS3*.

**Добавить заболевание** x Закрыть

Заболевание:

Генотип 1:

Генотип 2:

Генотип 3:

Генотип 4:

Рисунок 46. Шаг 4. Выбор генотипа гена *SCN5A*.

**Добавить заболевание** x Закрыть

Заболевание:

Генотип 1:

Генотип 2:

Генотип 3:

Генотип 4:

Рисунок 47. Шаг 5. Выбор генотипа гена *GJA5*.

**Генотипы**

+ Генотип

№ пациента	Предполагаемое заболевание	ADRA2B	NOS3	SCN5A	Cx40	Вероятность (%)
▲ 1	ABБ	ADRA2B (ID)	NOS3 (4a/4b)	SCN5A (AG)	Cx40 (AG)	50%

Рисунок 48. Шаг 6. Сохранение данных. Результат. Вероятность возникновения нарушения сердечного ритма и проводимости.

Помимо данных, вносимых пользователями в систему, модуль способен напрямую обращаться к медицинским данным, хранящимся в медицинской информационной системе qMS и проводить комплексный анализ данных. Данная технология позволяет очень быстро получать и анализировать большие объемы научной информации, в основе которой лежат достоверные и постоянно обновляющиеся данные, вводимые в медицинскую информационную систему врачами (рис.49).

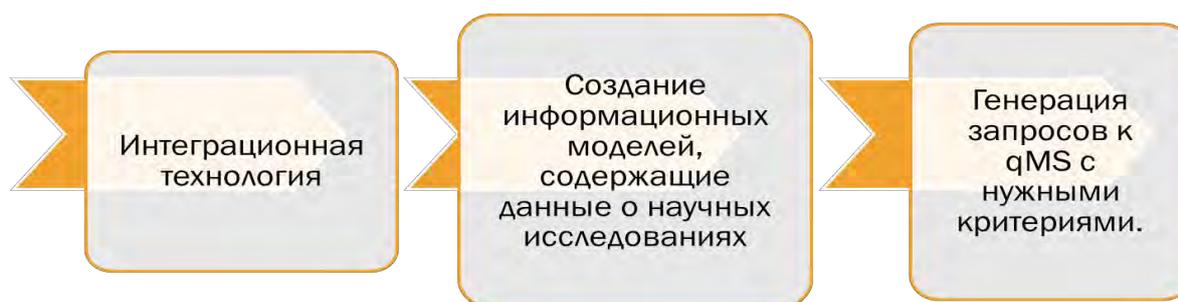


Рисунок 49. Возможности интеграционной системы.

Таким образом, исследователь получает в свое распоряжение объемный и структурированный набор данных, поскольку для интерпретации результатов можно проводить анализ, учитывающий абсолютно все данные электронной медицинской карты пациента (рис.50).

<b>Информация из МИС qMS:</b>
<b>ПОСТУПЛЕНИЕ (22.09.2012)</b>
Дата поступления : 22.09.2012
Время поступления : 09:51
Номер амбулаторной (бумажной) медкарты : 3213/12
Цель поступления : Лечебно-диагностическая
Направление : Направившее учреждение : Городская поликлиника №14 г.Красноярска
<b>ЖАЛОБЫ (22.09.2012)</b>
одышка ; приступы удушья
<b>АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ (22.09.2012)</b>
Вышеуказанные жалобы появились : в течение 7 лет
<b>ОБЩИЙ ОСМОТР (22.09.2012)</b>
Общее состояние : удовлетворительное
Сознание : ясное
Состояние питания : Вес, кг : 93 ; Рост, см : 197 ; Индекс массы тела : 23.96 {норма} ; Площадь поверхности тела : 2.26
Кожные покровы : чистые
Склеры : обычной окраски
Видимые слизистые оболочки : бледно-розовые
<b>Периферические лимфоузлы</b> : не увеличены, безболезненны, эластичны
<b>Отеки</b> : не определяются
<b>Щитовидная железа</b> : не увеличена
<b>Сердечно-сосудистая система</b> : Пульс : 80 уд./мин Артериальное давление : 120/70 мм рт. ст.
<b>Органы дыхания</b> : Дыхание : везикулярное
<b>Пищеварительная система</b> : Живот при поверхностной пальпации : мягкий, безболезненный ; Печень : не увеличена
<b>ДИАГНОЗ АМБУЛАТОРНЫЙ (22.09.2012)</b>
ДИАГНОЗ УТОЧНЕННЫЙ ОСНОВНОЙ : G90.9 Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное X.
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ (22.09.2012)</b>
Магний В6 1 т x2 раза длительно 3 месяца ЭХОКГ 1 раз в год Суточный мониторинг ЭКГ
Плановый осмотр : один раз в год.

Рисунок 50. Просмотр электронной медицинской карты пациента, хранящейся в МИС qMS в специальном разделе интерфейса аппаратно-программного комплекса.

Технология обмена данными между корпоративной информационной системой КрасГМУ и медицинской системой qMS реализована при

помощи XML-формата, позволяющего унифицировать различные структуры данных с помощью указания специальных тегов и метатегов (рис.51).



Рисунок 51. Технология обмена данными.

Благодаря этой технологии исследователь может сделать запрос к данным любого количества пациентов и указать набор условий для отбора данных. Например, возможно выбрать только пациентов старше пятидесяти лет, либо только тех пациентов, которые проживают в городе Красноярск. В ответ на запрос *qMS* возвращает исследователю сформированный XML-файл, который в дальнейшем загружается в базу данных нашего модуля и объединяется с информацией, вводимой исследователем непосредственно на сайт (рис 52).

После объединения данных о генах, внесенных в информационную систему исследователем с данными, введенными врачами в медицинскую информационную систему *qMS*, исследователь должен выбрать алгоритм дальнейшей обработки информации. Система позволяет сохранять последовательность обработки в базе данных, что дает возможность исследователю самостоятельно выбирать нужные операции.



Рисунок 52. Особенности работы генетического рискометра.

На основе полученных данных система позволяет формировать конечную информацию в виде таблиц, параметры которых определяет сам исследователь, работающий с модулем и производить выгрузку данных в формат, необходимый для дальнейшей статистической обработки (рис. 53).

При этом статистическую обработку можно проводить как непосредственно в аналитическом программном комплексе, так и в сторонних программах, загружая в них необходимый набор данных. Немаловажным является тот факт, что все поля являются номинальными, что упрощает выгрузку данных и их обработку в специальных статистических пакетах.

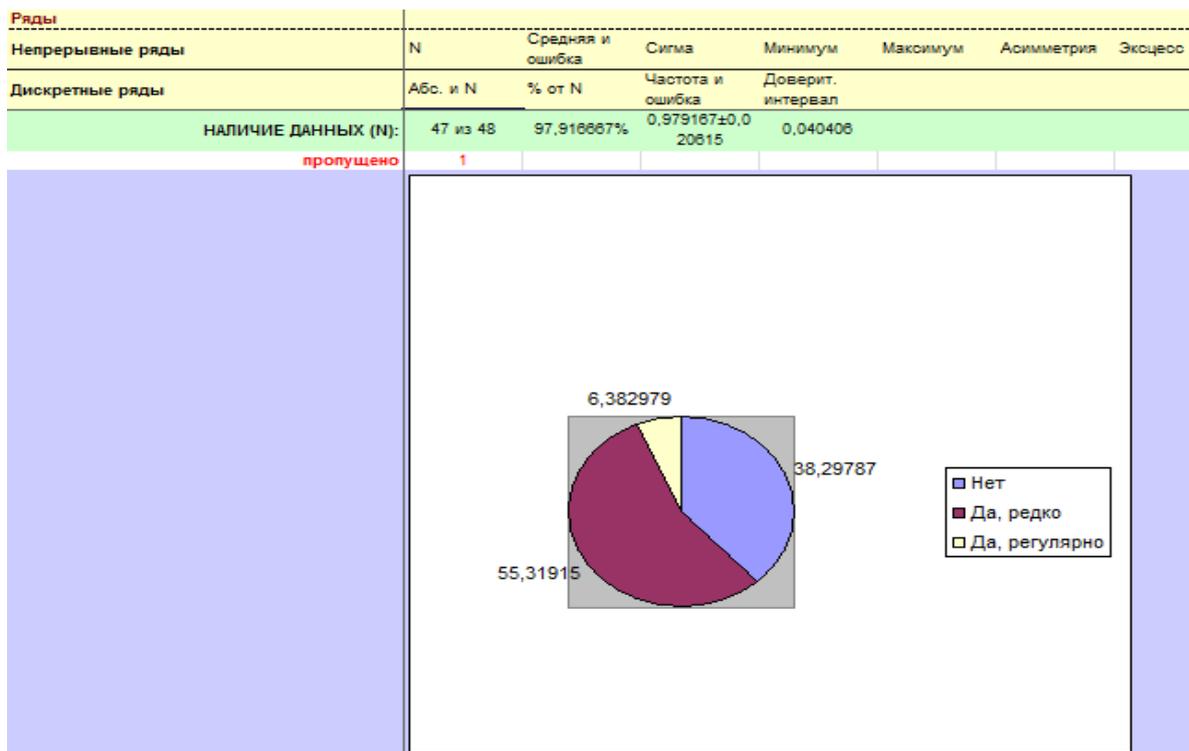


Рисунок 53. Пример статистической обработки научных данных, полученных из модуля и загруженных в MicrosoftExcel для проведения обработки.

Помимо медицинских данных, исследователь может использовать биометрические и социальные данные пациентов. В частности, можно отслеживать географию пациентов, их возраст, семейное положение, условия проживания, антропометрические данные. По выбору исследователя система может включать в итоговые таблицы определенные блоки данных – генетические, клинико-инструментальные, биометрические и социальные, при наличии этих данных в системе. Пациенты, не обладающие полностью заполненными блоками данных, продолжают участвовать в итоговой статистической обработке, со специальной пометкой незаполненных блоков.

Также исследователю доступна возможность получения обобщенных показателей, не использующих итоговую статистическую обработку для их получения. Примером такого показателя может послужить вероятность проявления предполагаемого заболевания. При разработке модуля была проведена максимальная автоматизация расчетов данных – про-

грамма автоматически вычисляет различные показатели на основе ранее введенных данных (рис.54).



Рисунок 54. Последовательность обработки данных в генетическом рискометре.

Программа «Генетический рискометр нарушений сердечного ритма и проводимости» позволяет автоматически производить вероятность генетического риска развития атриовентрикулярных блокад, полной блокады правой ножки пучка Гиса, блокады левой ножки пучка Гиса, синдрома слабости синусового узла. Вероятность развития генетического риска данных синдромов выражена в процентном соотношении.

Для расчета вероятности возникновения генетического риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости программа использует заранее определенные и заложенные в ее базу данных сведения о риске развития конкретного синдрома для разных генотипов генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A*, *GJA5*, *Tbx5*. Администратор программы вводит данные пациента, выбирая нужные генотипы из списка.

Для того, чтобы занести сведения о пациенте в базу данных программы, необходимо на главной странице нажать кнопку «+ Данные». По нажатию на кнопку откроется форма ввода, содержащая все необхо-

димые поля. Введя данные, администратор нажимает на кнопку «Сохранить», после чего запись, содержащая сведения о пациенте, попадает в базу данных системы. Если данные были введены ошибочно или не полностью, у администратора программы есть возможность выбрать пациента, нажать на кнопку «Редактировать» (кнопка выглядит в виде желтой иконки-треугольника) и отредактировать ранее введенные данные (рис.55).

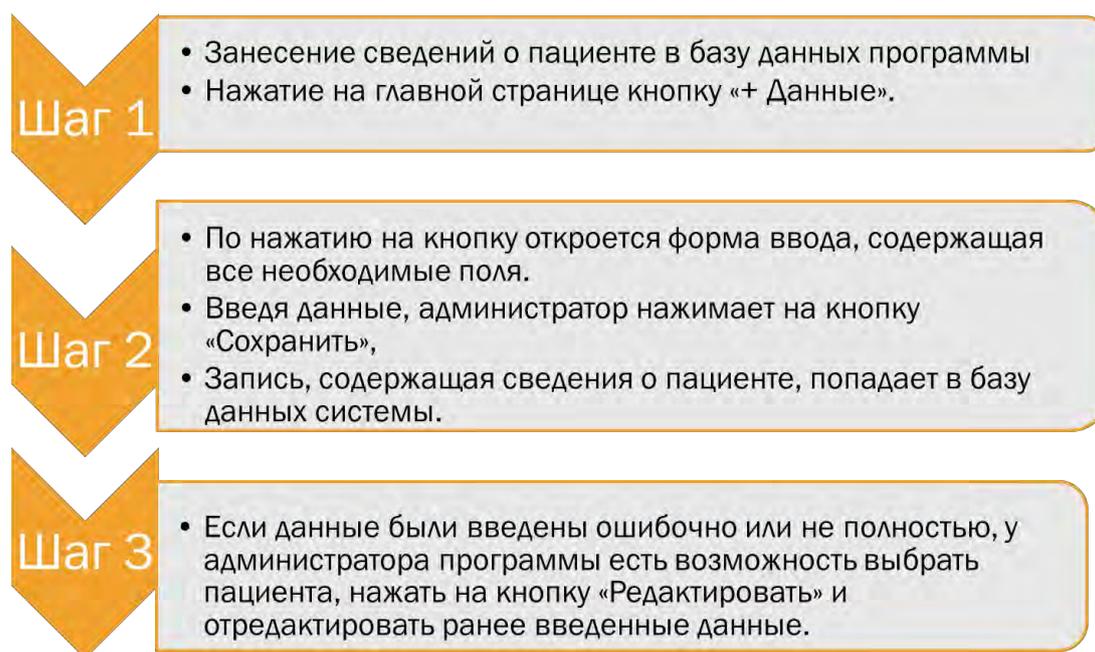


Рисунок 55. Алгоритм внесения данных в генетический рискометр.

Для получения автоматически рассчитанной вероятности возникновения генетического риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости необходимо выбрать из списка нужного пациента и нажать на кнопку «Бланк». Программа подготовит данные в формате PDF на листе А4, оформленные на специальном бланке.

Сформированный программой документ можно легко распечатать на любом персональном компьютере, оснащенном принтером.

В бланк включены рассчитанные программой вероятности возникновения генетического риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости (рис.56).



Рисунок 56. Формирование бланка для пациента.

Предложенный аналитический программный комплекс «Генетический рискометр нарушений сердечного ритма и проводимости» при наличии генетического экспресс-скрининга в медицинском учреждении позволит осуществлять прогноз развития вышеуказанной патологии и своевременно проводить первичную профилактику в семьях.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**

С учетом результатов клинико-инструментальных и молекулярно-генетических исследований, мы предложили алгоритм ведения пациентов с жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма и проводимости (рис. 57).

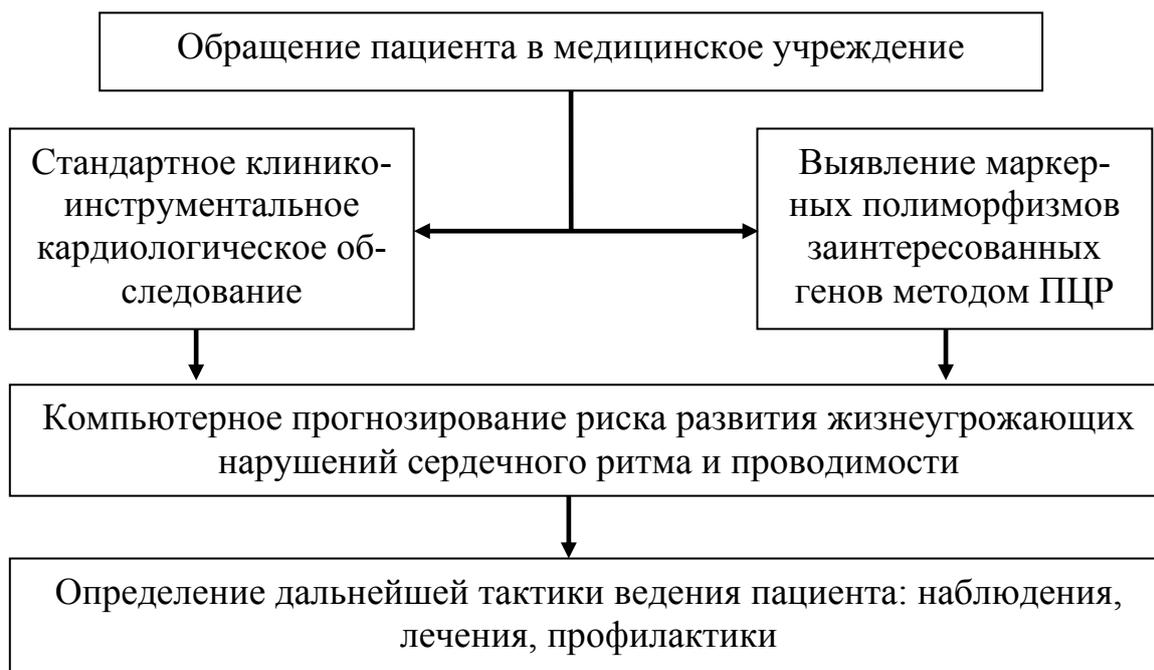


Рисунок 57. Алгоритм ведения пациентов с жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма и проводимости

Внедрение этого алгоритма для пациентов с СССУ в г. Красноярске в период 2013-2014 г.г. позволило существенно улучшить прогноз и снизить смертность у этих пациентов.

Так, по данным Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярска в 2014 г. выполнено 417 имплантаций электрокардиостимуляторов (из них CRTD и ИКД – 86) больным, зарегистрированным в базе данных диспансерного наблюдения (программа «Генетический рискометр нарушений сердечного ритма и проводимости»).

Основные результаты работы заключаются в следующем:

1) предложена современная концепция о существовании комплекса генов подверженности к нарушениям сердечного ритма и проводимости, что позволило не только уточнить вопросы этиопатогенеза этих заболеваний, но и определило «сферы компетенции» изучаемых генов, их полиморфизмов и ансамблей генов/полиморфизмов;

2) разработаны и внедрены новые технологии анализа оригинальных генетических данных в сибирской популяции с использованием методов факторного анализа и множественной логистической регрессии;

3) предложен системный подход к диагностическому анализу пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости с математическими средствами обработки данных и разработки системы индивидуального скрининга;

4) создана индивидуализированная электронная он-лайн база данных (аналитический программный комплекс «Генетический рискометр первичных нарушений сердечного ритма и проводимости») изученных нарушений сердечного ритма и проводимости с возможностью подсчета генетического риска развития заболевания для ранней диагностики, проведения первичной профилактики и персонализированного подхода в лечении.

Разработанный новый способ генетической диагностики и компьютерного прогнозирования развития нарушений сердечного ритма и проводимости апробирован на клиническом материале и внедрен в лечебно-диагностическую практику кардиологического отделения, отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, диспансерного отделения КГБУЗ «КМКБ №20 им. И. С. Берзона», кардиологического отделения ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», русско-американского медицинского центра ООО «МедЮнион» г. Красноярск, ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» г. Улан-Уде, республика Бурятия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ полиморфизма гена бета1- адренорецептора у лиц с наследственным синдромом слабости синусового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, И.И. Малюткина [и др.] // Кардиология на перекрестке наук : материалы III междунар. конгр. совместно с VII междунар. симп. по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегод. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень ; М., 2012. – С. 235.
2. Анализ полиморфизма гена коннексина 40 у лиц с наследственным синдромом слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В. А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Кардиология на перекрестке наук : тез. междунар. конгр. – Тюмень, 2012. – С. 174.
3. Анализ полиморфизма гена транскрипционного фактора SP4 у лиц с наследственным синдромом слабости синусового узла / С. Ю. Никулина, А. А. Чернова, М. И. Воевода [и др.] // Кардиология на перекрестке наук: материалы III междунар. конгр. совместно с VII междунар. симп. по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегод. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень ; М., 2012. – С. 173.
4. Анализ полиморфизма гена эндотелиальной синтазы у лиц с наследственным синдромом слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Кардиология на перекрестке наук : тез. междунар. конгр. – Тюмень, 2012. – С. 173.
5. Анализ семейной отягощенности наследственных нарушений сердечной проводимости / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, И.И. Малюткина [и др.] // Вестн. СибГАУ. – 2011. – № 7. – С. 237-242.
6. Ассоциации гена альфа2в-адренорецепторов в генезе СССУ / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // Перспективы кардиологии в 21 веке : тез. конф. – М., 2009. – С. 56-57.

7. Ассоциация полиморфизма гена  $\alpha 2\text{B}$ -адренорецептора с нарушениями проводимости сердца / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 5. – С. 20-24.
8. Аффифи, А. Статистический анализ : подход с использованием ЭВМ / А. Аффифи, С. Эйзен ; под ред. Г. П. Башарина ; пер. с англ. И.С. Енюкова, И.Д. Новикова. – М : Мир, 1982. – 488 с.
9. Взаимосвязь гена альфа2в-адренорецептора с идиопатическим синдромом слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Кардиология на перекрестке наук : тез. междунар. конгр. – Тюмень, 2010. – С. 37-38.
10. Взаимосвязь генетических факторов с наследственным синдромом слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – Прил. – С. 54-55.
11. Влияние носительства полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы на развитие наследственного синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Кардиология Узбекистана. – 2010. – № 2-3. – С. 71-72.
12. Влияние полиморфизма гена В1-адренорецептора на развитие синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А.Чернова [и др.] // Кардиология Узбекистана. – 2010. – № 2-3 (17). – С. 289-290.
13. Влияние полиморфизма гена транскрипционного фактора SP4 на развитие синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Кардиология Узбекистана. – 2010. – № 2-3 (17). – С. 290-291.
14. Встречаемость полиморфизма гена A2B-адренорецептора у лиц с наследственным синдромом слабости синусового узла в семьях г. Красноярска / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // X юбилейный съезд кардиологов и терапевтов центрального федерального округа : тез. докл. – Рязань, 2011. – С. 314-315.

15. Галактионова, М.Ю. Аритмии у детей : справ. пособие / М.Ю. Галактионова, И.П. Артюхов ; Красноярская медицинская академия. – Красноярск : Издательские проекты ; Ростов н/Д. : Феникс, 2007. – 141 с.
16. Генеалогический анализ нарушений проводимости сердца / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, Д.А. Кожухов [и др.] // Организация скорой медицинской помощи жителям Красноярского края на муниципальном уровне : материалы VI краев. конф. – Красноярск, 2011. – С. 55-56.
17. Генетическая обусловленность идиопатических нарушений сердечной проводимости / С.С. Третьякова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2014. – № 10. – С. 82-86.
18. Генетические аспекты этиологии синдрома слабости синусного узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова [и др.] // Анналы аритмологии. – 2013. – № 1. – С. 15-22.
19. Генетические предикторы инфаркта миокарда у лиц молодого возраста / П. А. Шестерня, С. Ю. Никулина, В. А. Шульман [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 7. – С. 4–8.
20. Генетический предиктор синдрома слабости синусового узла / В.А. Шульман, С.Ю. Никулина, А.А. Чернова [и др.] // Кардиология на перекрестке наук : тез. междунар. конгр. – Тюмень, 2010. – С. 211-212.
21. Диагностика синдрома слабости синусового узла у детей / Е.Ю. Емельянчик, Е.В. Анциферова, А.А. Чернова [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2010. – № 61. – С. 33-36.
22. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лимфлянский, В.И. Маринкин. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2003. – 432 с.
23. Значение полиморфизма гена коннексина-40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, В.А. Шульман [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2011. – № 63. – С. 42-44.
24. Идиопатические атриовентрикулярные блокады. Клинико-генетический анализ / С. Ю. Никулина, В. А. Шульман, Ю. В. Воротникова [и др.] // Вестн. аритмологии. – 1999. – № 11. – С. 9–10.

25. Идиопатические нарушения сердечной проводимости и их связь с полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы окиси азота / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, Н.В. Зайцев [и др.] // Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии : тез. докл. – М., 2011. – С. 31-32.
26. Идиопатические нарушения сердечной проводимости и их связь с полиморфизмом гена  $\alpha_2$ -адренорецепторов / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, И.И. Малюткина [и др.] // Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии : тез. докл. – М., 2011. – С. 32-33.
27. Идиопатический синдром слабости синусового узла и его связь с полиморфизмом гена коннексина 40 / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, Т.С. Кукушкина [и др.] // Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии : тез. докл. – М., 2011. – С. 29-30.
28. Идиопатический синдром слабости синусового узла и его связь с полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, Т.С. Кукушкина [и др.] // Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии : тез. докл. – М., 2011. – С. 30.
29. Идиопатический синдром слабости синусового узла и его связь с полиморфизмом гена альфа $2$ -адренорецептора / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, Т.С. Кукушкина [и др.] // Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии : тез. докл. – М., 2011. – С. 32.
30. Идиопатический синдром слабости синусового узла и его связь с полиморфизмом гена транскрипционного фактора  $sp4$  / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, Т.С. Кукушкина [и др.] // Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии : тез. докл. – М., 2011. – С. 30-31.
31. Идиопатический синдром слабости синусового узла и его связь с полиморфизмом гена бета $1$ -адренорецептора / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, И.И. Малюткина [и др.] // Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии : тез. докл. – М., 2011. – С. 33.

32. Инсерционно-делеционный полиморфизм гена A2B-адренорецептора как предиктор возникновения идиопатического синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2010. – Прил. А. – С. 175-176.
33. Использование генетического маркера для диагностики синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Кардиология Узбекистана. – 2010. – № 2-3. – С. 150-151.
34. Использование метода логистической регрессии для диагностики нарушений атриовентрикулярной проводимости / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова [и др.] // Кардиология: от науки к практике : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов. – СПб., 2013. – С. 567-568.
35. Ишемическая болезнь сердца (распространенность, профилактика, адаптация и реадаптация в различных экологических условиях) / Л. С. Поликарпов, И. И. Хамнагадаев, Р. А. Яскевич [и др.] ; отв. ред. В.Т. Манчук, И.П. Артюхов. – Красноярск : КрасГМУ, 2011. – 328 с.
36. Ишемическая болезнь сердца, особенности клинического течения в условиях Крайнего Севера / Л.С. Поликарпов, Р.А. Яскевич, Е.В. Деревянных [и др.] ; отв. ред. В.Т. Манчук, И.П. Артюхов. – Красноярск : КрасГМУ, 2011. – 310 с.
37. Клинико-генетические аспекты синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2008. – № 54. – С. 5-9.
38. Конституционально-генетические характеристики больных с синдромом слабости синусового узла / С. Ю. Никулина, В. А. Шульман, В. Г. Николаев [и др.] // Терапевт. архив. – 1997. – Т. 69, № 4. – С. 34–37.
39. Лильина, Е.Т. Введение в современную фармакогенетику / Е.Т. Лильина, В.И. Трубникова, М. М. Ванюков. – М. : Медицина, 1984. – 160 с.
40. Мариловцева, О.В. Многомерный статистический анализ функциональных показателей у больных с синдромом слабости синусового узла / О.В.

Мариловцева, А.А. Чернова, С.Ю. Никулина // Сборник материалов МБУЗ ГКБ №20 : (к 20-летию больницы). – Красноярск, 2013. – С. 42-45.

41. Метод логистической регрессии как дополнительный метод прогнозирования нарушений сердечной проводимости в семьях г. Красноярска / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, В.А. Шульман [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2014. – № 10. – С. 46-52.

42. Мутация гена эндотелиальной NO-синтазы – независимый предиктор синдрома слабости синусового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // V национальный конгресс терапевтов. – М., 2010. – С. 294.

43. Наследственная отягощенность нарушений внутрижелудочковой проводимости в семье г. Красноярска (клинический случай) / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова [и др.] // Рационал. фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7. – С. 452-456.

44. Некоторые генетические аспекты наследственного синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2009. – Прил. – С. 226.

45. Никулина, С.Ю. Генетическая детерминированность идиопатического синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, С.С. Третьякова // Сиб. мед. обозрение. – 2013. – № 1. – С. 3-8.

46. Никулина, С.Ю. Динамика семейного прироста синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова // Кардиология на перекрестке наук : тез. междунар. конгр. – Тюмень, 2010. – С. 211-212.

47. Никулина, С.Ю. Идиопатический синдром слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова // Рационал. фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 5. – С. 58-61.

48. Никулина, С.Ю. Клиническое течение синдрома слабости синусового узла за 15-летний период / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова // Кардиология на перекрестке наук : тез. междунар. конгр. – Тюмень, 2011. – С. 288-229.

49. Никулина, С.Ю. Прирост семейной отягощенности наследственных нарушений проводимости сердца (10-летнее наблюдение) / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, И.И. Малюткина // Кардиология. – 2013. – № 1. – С. 33-38.
50. Новые случаи заболевания в семьях с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, И.И. Малюткина [и др.] // Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии : тез. докл. – М., 2011. – С. 28.
51. Новые технологии диагностики первичных нарушений сердечного ритма и проводимости : метод. рекомендации для последиплом. образования врачей / А.А. Чернова, В.А. Шульман, С.Ю. Никулина [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2013. - 42 с.
52. Определение полиморфизма гена Альфа2В-адренорецептора у лиц с наследственным синдромом слабости синусового узла / В.А. Шульман, А.А. Чернова, С.Ю. Никулина [и др.] // Кардиология на перекрестке наук : тез. междунар. конгр. – Тюмень, 2011. – С. 355.
53. Определение полиморфизма гена бета13адренорецептора у лиц с наследственным синдромом слабости синусового узла / А.А. Чернова, В.А. Шульман, С.Ю. Никулина [и др.] // Кардиология на перекрестке наук : II междунар. конгр. совместно с V междунар. симп. по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVIII ежегод. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 2011. – С. 340.
54. Определение полиморфизма гена коннексина 40 у лиц с наследственным синдромом слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Кардиология на перекрестке наук : тез. междунар. конгр. – Тюмень, 2011. – С. 230.
55. Определение полиморфизма гена t80807t у лиц с наследственным синдромом слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Кардиология на перекрестке наук : II междунар. конгр. совместно с V междунар. симп. по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку,

XVIII ежегод. науч.-практ.конф. «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 2011. – С. 229.

56. Определение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у лиц с наследственным синдромом слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Кардиология на перекрестке наук : тез. междунар. конгр. – Тюмень, 2011. – С. 229-230.

57. Особенности клинических вариантов течения синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Кардиология на перекрестке наук : материалы III междунар. конгр. совместно с VII междунар. симп. по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегод. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень ; М., 2012. – С. 172.

58. Особенности метода кардиоритмографии в диагностике нарушений сердечной проводимости / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.А. Кайгородцева [и др.] // Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии : сб. материалов науч.-практ. конф. – М., 2011. – С.29.

59. Особенности полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у детей с идиопатическим синдромом слабости синусового узла / Е.В. Анциферова, Е.Ю. Емельянчик, С.Ю. Никулина [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 10. – С. 55-57.

60. Пат. 2528900 Российская Федерация, МПК G01N33/68. Способ диагностики генетической предрасположенности к нарушениям сердечной проводимости / Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С. ; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. – № 2013133560/15; заявл. 18.07.2013; опубл. 20.09.2014, Бюл. № 26. – 10 с.

61. Первичные (генетически детерминированные) заболевания проводящей системы сердца / Ю. В. Иваницкая, Г. В. Матюшин, С. Ю. Никулина [и др.] // Врач. – 2001. – № 1. – С. 8–10.

62. Персонализированное лечение больных с синдромом слабости синусового узла на основе индивидуальных особенностей генотипа / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // Фарматека. – 2013. – № 18 (271). – С. 94-96.
63. Полиморфизм Ser49gly как предиктор возникновения наследственного синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Кардиология. – 2009. – Т. 49, №10. – С. 32-35.
64. Полиморфизм гена  $\alpha 2\beta$ -адренергического рецептора – новый генетический маркер наследственного синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Рационал. фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6. – С. 662-666.
65. Полиморфизм гена альфа-2 бета адренорецептора у больных с нарушениями проводимости сердца / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 7. – С. 45-49.
66. Полиморфизм гена бета-адренорецепторов Ser49Gly как предиктор возникновения наследственного синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Сборник материалов МУЗ «Городская клиническая больница №20 им. И. С. Берзона». – Красноярск, 2008. – С. 186-188.
67. Полиморфизм гена коннексина 40 – новый генетический маркер синдрома слабости синусового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 5. – С. 17-19.
68. Полиморфизм гена коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2011. – № 3. – С. 14-19.
69. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы в генезе наследственного СССУ / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2010. – № 5. – С. 15-18.
70. Полиморфизмы генов альфа 2-бета адренергического рецептора и эндотелиальной NO синтазы в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2010. – № 5. – С. 15-18.

сового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 6. – С. 55-59.

71. Полиморфные аллельные варианты гена eNOS у больных с нарушениями сердечной проводимости / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.Н. Максимов [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 10. – С. 26-32.

72. Поллард, Д. Справочник по вычислительным методам статистики : пер. с англ. / Д. Поллард. – М. : Финансы и статистика, 1982. – 344 с.

73. Предикторная роль коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, В.А. Шульман [и др.] // Рационал. фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7. – С. 174-176.

74. Прирост заболеваемости синдромом слабости синусового узла в семьях города Красноярска за 15-летний период / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // Алмазовские чтения - 2011, посвященные 80-летию со дня рождения академика РАМН В.А. Алмазова : тез. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2011. – С.34.

75. Роль гена  $\alpha 2b$ -адренорецептора в развитии нарушений внутрижелудочковой проводимости / В.Н. Чернов, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова [и др.] // Вестн. РАМН. – 2014. – №5-6. – С. 60-64.

76. Роль гена альфа2В-адренорецепторов в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // IV национальный конгресс терапевтов. – М., 2009. – С. 315.

77. Роль гена альфа2В-адренергического рецептора в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2009. – № 5. – С. 23-25.

78. Роль гена В1-адренорецепторов в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, В.А. Шульман [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2008. – № 2. – С.12-15.

79. Роль гена транскрипционного фактора SP4 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2008. – № 2. – С. 31-34.

80. Роль однонуклеотидных полиморфизмов гена SCN10A в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, С.С. Третьякова [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2014. – № 2 (86). – С. 10-16.
81. Роль полиморфизма гена коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, В.А. Шульман [и др.] // Кардиосоматика. – 2011. – № 1. – С. 41-43.
82. Роль полиморфизмов гена коннексина 40 в развитии идиопатического синдрома слабости синусового узла у детей / Е.В. Анциферова, С.Ю. Никулина, Е.Ю. Емельянчик [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2014. – № 5. – С. 57-63.
83. Роль транскрипционного фактора SP4 в генезе суправентрикулярных аритмий / М.И. Воевода, Е.Л. Казаринова, В.Н. Максимов [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2011. – № 63. – С. 32-35.
84. Свидетельство о регистрации базы данных. Показатели генетического обследования больных с нарушениями сердечной проводимости / Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С. ; заявитель и правообладатель ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. – № 2013621530 ; заявл. 14.10.13, опубл. 11.12.2013 г.
85. Семейная агрегация нарушений атриовентрикулярной проводимости в семьях г. Красноярска / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, В.А. Шульман [и др.] // Фундам. исслед. – 2013. – № 9. – С. 890-893.
86. Семейная агрегация нарушений проводимости по правой ножке пучка Гиса в семьях г. Красноярска / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, В.А. Шульман [и др.] // Вестн. бурятск. гос. ун-та. – 2013. – № 12. – С. 166-170.
87. T80807T – новый генетический маркер наследственного синдрома слабости синусового узла / М.И. Воевода, В.Н. Максимов, С.Ю. Никулина [и др.] // Кардиология на перекрестке наук : тез. междунар. конгр. – Тюмень, 2010. – С. 191.

88. Транскрипционный фактор SP4 - предиктор возникновения наследственного синдрома слабости синусового узла / В.А. Шульман, С.Ю. Никулина, А.А. Чернова [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – Прил. – С. 20-21.
89. Характеристика гена альфа2b-адренергического рецептора при идиопатическом синдроме слабости синусового узла у детей / Е.В. Анциферова, С.Ю. Никулина, Е.Ю. Емельянчик [и др.] // 21 век: фундаментальная наука и технологии II. – М., 2013. – С. 64-65.
90. Холтер ЭКГ у больных с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.Н. Чернов [и др.] // Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии : тез. докл. – М., 2011. – С. 25-26.
91. Чернова, А.А. Варианты нарушений ритма и проводимости у лиц с идиопатическими атриовентрикулярными блокадами и блокадами ножек пучка Гиса по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, И.А. Лер // Сиб. мед. обозрение. – 2012. – № 4. – С. 20-25.
92. Чернова, А.А. Ген ADRA2B как генетический предиктор нарушений сердечной проводимости / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, И.И. Малюткина // Вестн. аритмологии. – 2012. – Прил. – С.16.
93. Чернова, А.А. Ген эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS) как генетический предиктор нарушений сердечной проводимости / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, И.И. Малюткина // Вестн. аритмологии. – 2012. – Прил. – С. 17.
94. Чернова, А.А. Генетические предикторы идиопатического синдрома слабости синусового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова // Рационал. фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8. – С. 796-801.
95. Чернова, А.А. Генетические предикторы сердечных аритмий / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина // От профилактики до высоких технологий : краев. кардиол. конф. – Красноярск, 2010. – С. 155-156.

96. Чернова, А.А. Генетические предикторы синдрома слабости синусового узла / А. А. Чернова, С. Ю. Никулина, С. С. Третьякова // Кардиология. – 2013. – № 6. – С. 12-17.
97. Чернова, А.А. Динамика семейного прироста синдрома слабости синусового узла / А.А Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – Прил. – С. 190-191.
98. Чернова, А.А. Закономерности наследования идиопатических нарушений сердечной проводимости / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, И.И. Малюткина // Вестн. аритмологии. – 2012. – Прил. – С.16.
99. Чернова, А.А. Клинико-генетические аспекты нарушений сердечной проводимости / А.А. Чернова // Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгр. – М., 2011. – С. 331-332.
100. Чернова, А.А. Клинико-генетические предикторы синдрома слабости синусового узла. Полиморфизм генов В1-адренорецептора и транскрипционного фактора SP4 / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина. – Saarbrucken : LAPLAMBERT, 2012. – 146 с.
101. Чернова, А.А. Клиническая динамика при наследственном синдроме слабости синусового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман // Кардиология Узбекистана. – 2010. – № 2-3. – С. 293.
102. Чернова, А.А. Новые случаи заболеваемости синдромом слабости синусового узла в семьях г. Красноярска за 15-летний период / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина // Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии : тез. докл. – М., 2011. – С. 58.
103. Чернова, А.А. Роль гена альфа2р-адренергического рецептора в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла / А.А. Чернова // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2009. – Прил. – С. 344.
104. Чернова, А.А. Холтеровское мониторирование ЭКГ у пациентов с нарушениями сердечной проводимости / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина // Справ. врача общей практики. – 2012. – № 7. – С. 22-28.

105. A sodium – channel mutation causes isolated cardiac conduction disease / H.L. Tan, M.T. Bink-Boelkens, C.R. Bezzina [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 409, № 6823. – P. 1043-1047.
106. Adachi, T. Association of extracellular-superoxide dismutase phenotype with the endothelial constitutive nitric oxide synthase polymorphism / T. Adachi, X.L. Wang // *FEBS Lett.* – 1998. – Vol. 433. – P. 166-168.
107. Baruscotti, M. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current / M. Baruscotti, A. Bucchi, D. Difrancesco // *Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 107, № 1. – P. 59-79.
108. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A / J.J. Schott, C. Alshinawi, F. Kyndt [et al.] // *Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 23, № 1. – P. 20-21.
109. Chernova, A.A. Alpha 2B-adrenergic receptor gene is associated with sick sinus syndrome / A.A. Chernova, S. Yu. Nikulina // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – Vol. 93, Suppl. 1. – P. 95.
110. Chernova, A.A. Relationship between polymorphism of SCN5A gene and primary cardiac conduction disorders / A. A. Chernova, S. Yu. Nikulina // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. 424.
111. Chernova, A.A. The genetic predictor (ADRA2B gene) of hereditary sick sinus syndrome / A.A. Chernova, S.Yu. Nikulina // *Кардиология на перекрестке наук : тез. междунар. конгр.* – Тюмень, 2012. – С. 4.
112. Chernova, A.A. The genetic predictor (Cx40 gene) of hereditary sick sinus syndrome / A.A. Chernova, S. Yu. Nikulina // *Кардиология на перекрестке наук : тез. междунар. конгр.* – Тюмень, 2012. – С. 5.
113. Chernova, A.A. The genetic predictor (eNOS gene) of hereditary sick sinus syndrome / A.A. Chernova, S. Yu. Nikulina // *Кардиология на перекрестке наук : тез. междунар. конгр.* – Тюмень, 2010. – С. 5.
114. Chernova, A.A. The transcription factor SP4 is associated with sick sinus syndrome / A.A. Chernova, S.Y. Nikulina // *Eur. Heart J. Suppl.* – 2010. – Vol. 12, Issue F. – P. 24-25.

115. Chernova, A.A. Theconnexin 40 gene is associated with hereditary sick sinus syndrome / A.A. Chernova, S.Yu. Nikulina // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – Vol. 93, Suppl. 1. – P. 54.
116. Clinical, Genetic and Biophysical Characterization of SCN5A Mutations Associated with Atrioventricular Conduction Block / D.W. Wang, P.C. Viswanathan, J.R. Balser [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, № 3. – P. 341.
117. Clinical, Genetic and Biophysical Characterization of SCN5A Mutations Associated with Atrioventricular Conduction Block / D.W. Wang, P.C. Viswanathan, J.R. Balser [et al.] // *Circulation.* – 2002. - Vol. 105. – P. 341.
118. Clinical, genetic, and biophysical characterization of SCN5A mutations associated with atrioventricular conduction block / D.W. Wang, P.C. Viswanathan, J.R. Balser [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, № 3. – P. 341-346.
119. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A) / W. Benson, D.W. Wang, M. Dyment [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol.112. – P. 1019-1028.
120. Connexin40 nonsense mutation in familial atrial fibrillation / Y.Q. Yang, X.L. Zhang, X.H. Wang [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 26, № 4. – P. 605-610.
121. Family and population strategies for screening and counselling of inherited cardiac arrhythmias / I.M. van Langen, N. Hofman, H.L. Tan [et al.] // *Ann. Med.* – 2004. – Vol. 36, Suppl. 1. – P. 116-124.
122. Family and population strategies for screening and counselling of inherited cardiac arrhythmias / I.M. van Langen, N. Hofman, H.L. Tan [et al.] // *Ann. Med.* – 2004. – Vol. 36, Suppl. 1. – P. 116-124.
123. Genetic aspects of cardiac conduction defects / V. Probst, F. Kyndt, M. Allouis [et al.] // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2003. – Vol. 96, № 11. – P. 1067-1673.
124. I/D полиморфизм гена альфа-2Вадренорецептора - генетический маркер наследственного синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* – 2010. – Прил. – С. 32-33.

125. Impaired endocytosis of the ion channel TRPM4 is associated with human progressive familial heart block type I / M. Kruse, E. Schulze-Bahr, V. Corfield [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119, № 9. – P. 2737-2744.
126. KCNQ1 Gain-of-Function Mutation in Familial Atrial Fibrillation / Y-H. Chen, S-J. Xu, S. Bendahhou [et al.] // *Science.* - 2003. – Vol. 299, № 5604. - P. 251-254.
127. Lei, M. Sinus node dysfunction following targeted disruption of the murine cardiac sodium channel gene *Scn5a* / M. Lei, C. Goddard, J. Liu // *J. Physiol.* – 2005. – Vol. 567 (Pt. 2). – P. 387-400.
128. Mohler, P.J. New insights into genetic causes of sinus node disease and atrial fibrillation / P.J. Mohler, M.E. Anderson // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 516-518.
129. Murgatroyd, F.D. Atrial Arrhythmias / F.D. Murgatroyd, J.A. Camm // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 1317–1322.
130. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease / E. Schulze-Bahr, A. Neu, P. Friederich [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1537-1545.
131. Rajesh, N. Inherited cardiac arrhythmia syndromes: What have they taught us about arrhythmias and anti-arrhythmic therapy? / N. Rajesh, R.N. Subbiah, T.J. Campbell // *Proc. Austral. Physiol. Pharmacol. Soc.* – 2004. – Vol. 34. – P. 133-140.
132. Smits, J.P.P. Mechanisms of inherited cardiac conduction disease / J.P.P. Smits, M.W. Veldkamp, A.A.M. Wilde // *Europace.* – 2005. – Vol. 7. – P. 122-137.
133. Viswanathan, P.C. A common SCN5A polymorphism modulates the biophysical effects of an SCN5A mutation / P.C. Viswanathan, D.W. Benson, J.R. Balsler // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111, № 3. – P. 341-346.

## АКТЫ ВНЕДРЕНИЯ

1. «Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена  $\alpha 2\beta$ -адренорецептора у пациентов с наследственным синдромом слабости синусового узла»,
2. «Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена NOS3 у больных с первичными нарушениями сердечного ритма и проводимости»,
3. «Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена SCN5A у больных с первичными нарушениями сердечного ритма и проводимости»,
4. «Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена Sx40 у больных с первичным синдромом слабости синусового узла»,
5. «Аналитический программный комплекс «Генетический рискометр наследственных нарушений сердечного ритма и проводимости» в диагностике данных патологий)

### **Исследование поддержано следующими грантами:**

1. Грант конкурса индивидуальных проектов молодых ученых КГАУ Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности «Инновационный метод диагностики и первичная профилактика фатальных нарушений сердечной проводимости», № 14 от 18.07.2011;
2. Грант конкурса индивидуальных проектов молодых ученых КГАУ Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности «Первичная профилактика нарушений проводящей системы сердца с использованием клинико-генетического прогнозирования», № 14 от 18.07.2011;

3. Грант фонда Содействия малых форм предприятий в научно-технической сфере «Исследование новых технологий диагностики и мер профилактики сердечных аритмий», договор № 50-12 от 22.08.2012 г.;
4. Грант фонда Содействия малых форм предприятий в научно-технической сфере «Создание «Генетического паспорта сердечных аритмий» для осуществления персонифицированного подхода к лечению», договор № 75-12 от 28.12.2012 г.;
5. Государственное задание Министерства здравоохранения РФ на выполнение фундаментальных научных исследований по теме: «Изучение полиморфизма генов, приводящих к развитию сердечных аритмий и инфаркта миокарда», 2012-2014 гг., 2015 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

Список используемых сокращений .....	3
Введение .....	5
Актуальность исследования. ....	6
Материал и методы исследования .....	14
Клинико-генетические предикторы первичных нарушений сердечного ритма и проводимости. ....	24
Клинико-генетические предикторы вторичных(приобретенных) нарушений сердечной проводимости .....	52
Аналитический программный комплекс «Генетический рискометр наследственных нарушений сердечного ритма и проводимости» .....	68
Заключение. ....	78
Литература.....	81
Акты внедрения .....	97



