Никулина С. Ю.¹, Мариловцева О. В.¹, Чернова А. А.¹, Третьякова С. С.¹, Никулин Д. А.¹, Максимов В. Н.²

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА SCN10A У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ СЛАБОСТИ СИНУСНОГО УЗЛА

Ключевые слова: синдром слабости синусного узла, генетический полиморфизм, ген SCN10A.

Ссылка для цитирования: Никулина С. Ю., Мариловцева О. В., Чернова А. А., Третьякова С. С., Никулин Д. А., Максимов В. Н. Полиморфизмы гена SCN10A у пациентов с синдромом слабости синусного узла. Кардиология. 2018;58(4):53–59.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить ассоциацию полиморфизма rs6795970 гена SCN10A с развитием идиопатического синдрома слабости синусного узла (СССУ). **Материалы и методы.** Проведено обследование 109 больных с идиопатическим СССУ и 59 их здоровых родственников I, II, III степени родства, а также 630 лиц контрольной группы. Пациенты основной группы были разделены на подгруппы соответственно полу и клиническому варианту течения заболевания. Всем пациентам проведено кардиологическое обследование и молекулярно-генетическое исследование ДНК. **Результаты.** Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю исследуемого гена в группе пациентов с идиопатическим СССУ по сравнению с контрольной группой. Кроме того, установлено статистически значимое преобладание указанного генотипа гена SCN10A среди мужчин с СССУ по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** Генотип AA гена SCN10A ассоциирован с предрасположенностью к развитию идиопатического СССУ.

Nikulina S. Yu.¹, Marilovceva O. V.¹, Chernova A. A.¹, Tret'yakova S. S.¹, Nikulin D. A.¹, Maksimov V. N.²

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

POLYMORPHISMS OF THE SCN10A GENE IN PATIENTS WITH SICK SINUS SYNDROME

Keywords: sick sinus syndrome; genetic polymorphism; SCN10A gene.

For citation: Nikulina S. Yu., Marilovceva O. V., Chernova A. A., Tret'yakova S. S., Nikulin D. A., Maksimov V. N. Polymorphisms of the SCN10A Gene in Patients With Sick Sinus Syndrome. Kardiologiia. 2018;58(4):53–59.

SUMMARY

Purpose: To study association of rs6795970 polymorphism of SCN10A gene with development of idiopathic sick sinus syndrome (ISSS). **Materials and methods.** We examined 109 patients with ISSS, 59 their healthy 1-st-, 2-nd-, and 3-rd-degree relatives, and 630 controls. Patients with ISSS were divided into subgroups according to gender and clinical variant of the disease. All patients underwent cardiologic examination and molecular genetic testing of DNA. **Results.** We revealed significant preponderance of homozygous genotype with rare allele of the studied gene among patients with ISSS compared with control group. In addition, this genotype significantly prevailed among men with SSSU in comparison with the control group. **Conclusion.** Genotype AA of the SCN10A gene is associated with a predisposition to the development of ISSS.

Ген SCN10A расположен на 3p22.2 хромосоме. Ген SCN10A кодирует одну из субъединиц натриевого канала. Ассоциации данного гена выявлены с целым рядом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, группой японских исследователей в 2015 г. доказана ассоциация между полиморфизмом rs6795970 гена SCN10A и нарушениями проводимости сердца у пациентов с гиперτροφической кардиомиопатией [1]. В Турции С. Hasdemir

и соавт. [2] в 2015 г. изучали распространенность синдрома Бругада у 17 пациентов. Генетический скрининг определил 19 мутаций, в том числе и в генах SCN5A, SCN10A у 13 из 17 пациентов с синдромом Бругада [2]. Группой японских исследователей в 2015 г. [3] также изучались различные мутации в гене SCN10A у пациентов с синдромом Бругада. Была доказана положительная ассоциативная связь мутаций в данном гене с развитием синдрома

Бругада [3]. Подобные результаты получены еще в ряде исследований [4–7]. В 2014 г. был представлен мета-анализ исследований и обзор выявленных ассоциаций гена SCN10A с нарушениями проводимости в миокарде [8].

Исследователями из Америки (2010) и Швеции (2011) проводились генетические исследования продолжительности интервала PQ у афроамериканцев [9, 10]. Определены мутации гена SCN10A, приводящие к увеличению продолжительности интервала PQ [9, 10]. T. Yang и соавт. (2010) также занимались идентификацией генетических предикторов атриовентрикулярной (AB) проводимости. Ими проведено исследование генома 2 334 американцев с увеличением продолжительности интервала PQ, у которых выявлена ассоциация с мутацией гена SCN10A [11]. L. Andreassen и соавт. (2014) в Дании были исследованы 3 однонуклеотидных полиморфизма (rs11708996, rs10428132 и rs9388451), и авторы сделали заключение, что распространенность 3 аллелей повышенного риска возникновения синдрома Бругада, была ниже у пациентов с ФП, чем у пациентов без ФП, предполагая защитную роль этих локусов в развитии ФП [12]. Американскими исследователями J. T. Dilaneу и соавт. (2014) изучались мутации гена SCN10A, способные модулировать продолжительность интервала PQ и способствовать развитию ФП [13]. Было доказано, что мутация в гене SCN10A (rs6795970) связана с длительностью интервала PQ и может быть использована в качестве маркера нарушений АВ-проводимости [13]. Немецкими исследователями A. Pfeufer и соавт. (2010) проводились исследования геномных ассоциаций интервала PQ. Проведен мета-анализ, в котором были определены 9 локусов, связанных с интервалом PQ. В локусе 3p22.2

наблюдались 2 независимые ассоциации в вольтаж-зависимых натриевых каналах генов SCN10A и SCN5A [14].

Следует отметить, что в доступной нам литературе отсутствовали данные об ассоциации полиморфизма гена SCN10A с развитием идиопатического синдрома слабости синусного узла (СССУ). Первичный (идиопатический) СССУ – такая форма заболевания, при которой этиологический фактор неизвестен.

Критерии СССУ. Клинические критерии: головокружение, общая слабость, предобморочные состояния, обморочные состояния.

Электрокардиографические – признаки синусовой брадикардии с частотой сердечных сокращений до 40–45 ударов ударов в минуту, синоатриальная (СА) блокада разной степени, в том числе остановка синусного узла (СУ), иногда – предсердный ритм с эпизодами миграции водителя ритма по предсердиям, а также брадисистолическая форма ФП и/или трепетания предсердий.

Цель исследования: изучить ассоциацию полиморфизма rs6795970 гена SCN10A с развитием идиопатического СССУ.

Материалы и методы

В исследование были включены 109 пациентов с СССУ и 59 их здоровых родственников I, II и III степени родства. Основными критериями включения в основную группу являлись подтвержденный диагноз идиопатического СССУ и I–III степень родства по отношению к пробанду. Все пациенты с СССУ были отнесены к соответствующему клиническому варианту согласно классификации В.А. Шульмана (табл. 1), кото-

Таблица 1. Классификация СССУ В.А. Шульмана

№	Вариант	Форма	Клинико-электрокардиографическая характеристика
1	Латентный	–	Клинические и электрокардиографические проявления СССУ отсутствуют. Патология СУ выявляется функциональными методами исследования
2	Компенсированный	а) брадисистолическая	Клинические симптомы отсутствуют или могут быть жалобы на небольшие головокружения, слабость. Электрокардиографические признаки: СБ, САБ, остановка СУ с выскальзывающими ритмами из нижележащих центров автоматизма
		б) брадитахисистолическая	То же, пароксизмы тахикардий
3	Декомпенсированный	а) брадисистолическая	Клинические симптомы: обмороки, полуобморочные состояния, выраженные головокружения, преходящие парезы; СН, связанная с брадикардией. Электрокардиографические признаки: СБ, САБ, остановка СУ, остановка сердца
		б) брадитахисистолическая	То же + пароксизмы тахикардий
4	Постоянное мерцание – трепетание предсердий	а) тахисистолическая	Желудочковая тахикардия
		б) брадисистолическая	Желудочковая брадикардия
	Течение СССУ	–	1. Острое
			2. Рецидивирующее (интермиттирующее)
			3. Хроническое

СССУ – синдром слабости синусного узла; СУ – синусный узел; СБ – синусовая брадикардия; САБ – синоатриальная блокада; СН – сердечная недостаточность.

рая учитывает клинические и электрокардиографические показатели.

Все пациенты с CCCУ были разделены на группы в зависимости от клинического варианта течения CCCУ.

Латентным называют течение, при котором клинические проявления синдрома отсутствуют, и патология СУ выявляется с помощью функциональных методов исследования: электрокардиография, атропиновая проба, чреспищеводная электростимуляция (ЧПЭС) левого предсердия. Эту группу составили 39 пациентов (средний возраст $35,4 \pm 12,8$ года), из них 13 мужчин (средний возраст $31,9 \pm 11,1$ года) и 26 женщин (средний возраст $37,1 \pm 13,5$ года).

Компенсированный вариант характеризуется наличием в клинической картине заболевания признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения – головокружения, предобморочные состояния, выраженная слабость; на электрокардиограмме (ЭКГ) – признаков синусовой брадикардии, СА-блокады разной степени, неполная остановка СУ. Эту группу составили 45 пациентов (средний возраст $49,6 \pm 9,6$ года), из них 12 мужчин (средний возраст $47,5 \pm 12,1$ года) и 33 женщины (средний возраст $50,6 \pm 8,2$ года).

Проявлениями декомпенсированного варианта являются обморочные состояния, обуславливающие необходимость установки электрокардиостимулятора. Эту группу составили 22 пациента (средний возраст $69,3 \pm 7,4$ года), из них 4 мужчины (средний возраст $69,0 \pm 4,4$ года) и 18 женщин (средний возраст $69,3 \pm 7,9$ года).

С постоянной брадисистолической формой ФП было 3 пациента (1 мужчина и 2 женщины), средний возраст составил $46,8 \pm 19,2$ года.

Всем пациентам основной группы проведено клинико-инструментальное обследование, включающее электрокардиографию, атропиновую пробу, эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрию, ЧПЭС предсердий. У всех обследуемых проведен молекулярно-генетический анализ на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН (Новосибирск).

В качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц ($n=656$, мужчин – 264, женщин – 392, средний возраст – $37 \pm 17,8$ года), жителей Октябрьского района Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта ВОЗ «MONICA» (Мониторинг заболеваемости и смертности от ССЗ), соответствующих по полу и возрасту основной группе. Основные скрининговые обследования по проекту MONICA выполняли с помощью следующих методов выявления ССЗ и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о куре-

нии, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного состава крови, опрос для выявления стенокардии напряжения (по методике Rose), регистрация ЭКГ в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для дифференциальной диагностики нарушения функции СУ, связанной с повышенной активностью парасимпатической нервной системы и CCCУ органической природы, в том числе структурных поражений СУ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 7.0. Наличие ассоциации аллелей и генотипов с риском возникновения заболевания определяли с помощью отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ), значения которых представляют собой отношение вероятности оказаться в группе «случай» (больные) к вероятности оказаться в группе «контроль» (здоровые) для носителя определенных аллелей или генотипов. Ассоциацию расценивали отрицательной при $ОШ < 1$ («фактор устойчивости»); нейтральной (отсутствующей) при $ОШ = 1$; положительной при $ОШ > 1$ («фактор защиты» или протективный фактор). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа rs6795970 полиморфизма гена SCN10A в группе больных CCCУ и в контрольной группе показали, что частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с первичным CCCУ составила $30,9 \pm 4,7\%$, гетерозиготного генотипа AG – $51,5 \pm 5,1\%$ и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – $17,5 \pm 3,9\%$. В контрольной группе преобладали носители по гетерозиготному генотипу AG – $46,2 \pm 2\%$, носителями гомозиготного генотипа AA являлись $39,2 \pm 1,9\%$, носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена SCN10A – $14,6 \pm 1,4\%$.

В работе также проанализировано распределение генотипов гена SCN10A в группе женщин с первичным CCCУ. Установлено, что частота носителей гетерозиготного генотипа AG гена SCN10A у женщин оказалась наибольшей – $56,1 \pm 6,1\%$, распространенность гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю G составила $33,3 \pm 5,8\%$, гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю A – $10,6 \pm 3,8\%$. В группе контроля наибольшее число также составили носители гетерозиготного генотипа AG гена SCN10A – $44,5 \pm 4,1\%$, частота гомозиготного генотипа по распространенному генотипу GG составила $40,8 \pm 2,5\%$, гомозиготного генотипа по редкому аллелю A – $14,7 \pm 1,8\%$.

Кроме того, проанализировано распределение генотипов гена SCN10A в группе мужчин с CCCУ. Выявлена ассоциация генотипа AA у мужчин с CCCУ, что позволя-

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs6795970 гена SCN10A у мужчин с первичным CCCУ и лиц контрольной группы

Генотип	Группа CCCУ, мужчины (n=31)			Контроль, мужчины (n=248)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
GG	8	25,8	7,9	91	36,7	3,1	0,232
AG	13	41,9	8,9	121	48,8	3,2	0,248
AA	10	32,3	8,4	36	14,5	2,2	0,012
Итого	31	100,0	–	248	100,0	–	–
Аллель							
G	29	46,8	6,3	303	61,1	2,2	0,030
A	33	53,2	6,3	193	38,9	2,2	
Итого	62	100,0	–	496	100,0	–	
ОШ (95% ДИ)	1,786 (от 1,051 до 3,037)						
GG	8	25,8	7,9	91	36,7	3,1	0,232
AG+AA	23	74,2	7,9	157	63,3	3,1	
Итого	31	100,0	–	248	100,0	–	
ОШ (95% ДИ)	0,600 (от 0,258 до 1,397)						

Здесь и в табл. 3–5: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

ет рассматривать его в качестве фактора риска развития CCCУ. Гомозиготный генотип GG выполняет протективную функцию (табл. 2).

При анализе группы больных с CCCУ с компенсированным вариантом синдрома установлено, что наибольшее их число являлись носителями гетерозиготного генотипа AG – 57,5±7,8%, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю составила 22,5±6,6%, частота гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю – 20±6,3%. В группе контроля также было наибольшее число носителей гетерозиготного генотипа AG – 46,2±2%, частота гомозиготного генотипа GG составила 39,2±1,9%, гомозиготного генотипа по редкому аллелю A – 14,6±1,4% (табл. 3). Выявленная ассоциация гомозиготного генотипа GG позволяет рассматривать его в качестве протективного фактора в развитии CCCУ.

При анализе группы женщин с компенсированным вариантом CCCУ установлено, что преобладают носители гетерозиготного генотипа AG – 68±9,3%, носители гомозиготного генотипа по распространенному аллелю G составили 24±8,5%, носителей гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю A – 8±5,4%. В группе контроля также преобладают носители гетерозиготного генотипа AG – 44,5±2,5%, носители гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю G составили 40,8±2,5%, носители гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю A – 14,7±1,8%.

При анализе группы мужчин с компенсированным вариантом CCCУ установлено одинаковое число носителей гетерозиготного генотипа AG и гомозиготного генотипа AA – по 40±12,6%, число носителей гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю A составило 20±10,3%.

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs6795970 гена SCN10A в группе больных с компенсированным вариантом CCCУ

Генотип	Группа СССУ, компенсированный (n=40)			Контроль (n=630)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
GG	9	22,5	6,6	247	39,2	1,9	0,035
AG	23	57,5	7,8	291	46,2	2,0	0,165
AA	8	20,0	6,3	92	14,6	1,4	0,353
Итого	40	100,0	–	630	100,0	–	
Алель							
G	41	51,3	5,6	785	62,3	1,4	0,049
A	39	48,8	5,6	475	37,7	1,4	
Итого	80	100,0	–	1260	100,0	–	
ОШ (95% ДИ)	1,572 (от 0,999 до 2,473)						
GG	9	22,5	6,6	247	39,2	1,9	0,035
AG+AA	31	77,5	6,6	383	60,8	1,9	
Итого	40	100,0	–	630	100,0	–	
ОШ (95% ДИ)	2,221 (от 1,040 до 4,746)						

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs6795970 гена SCN10A у мужчин с компенсированным вариантом CCCУ

Генотип	СССУ компенсированный, мужчины (n=15)			Контроль, мужчины (n=248)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
GG	3	20,0	10,3	91	36,7	3,1	0,190
AG	6	40,0	12,6	121	48,8	3,2	0,508
AA	6	40,0	12,6	36	14,5	2,2	0,009
Итого	15	100,0	–	248	100,0	–	
Аллель							
G	12	40,0	8,9	303	61,1	2,2	0,022
A	18	60,0	8,9	193	38,9	2,2	
Итого	30	100,0	–	496	100,0	–	
ОШ (95% ДИ)	2,355 (от 1,110 до 4,997)						
GG	3	20,0	10,3	91	36,7	3,1	0,190
AG+AA	12	80,0	10,3	157	63,3	3,1	
Итого	15	100,0	–	248	100,0	–	
ОШ (95% ДИ)	0,431 (от 0,119 до 1,570)						

В группе контроля преобладали носители гетерозиготного генотипа AG – 48,8±3,2%, число носителей гомозиготного генотипа GG – 36,7±3,1%, гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю – 14,5±2,2% (табл. 4).

В группе больных с латентным вариантом CCCУ установлено, что наибольшее число больных относятся к группе носителей гетерозиготного генотипа AG – 54,3±8,4%, число носителей гомозиготного генотипа GG составило 37,1±8,2%, гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю – 8,6±4,7%. В группе контроля отмечено наибольшее число носителей гетерозиготного генотипа – 46,2±2%, число носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю GG – 39,2±1,9%, носителей гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю – 14,6±1,6%.

В группе женщин с латентным вариантом CCCУ установлено наибольшее число носителей гетерозиготного генотипа AG – 60,9±10,2%, число носителей гомозиготного генотипа GG составило 39,1±10,2%, в группе носи-

телей гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю таких не оказалось. В группе контроля также преобладали носители гетерозиготного генотипа AG – 44,5±2,5%, число носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю составило 40,8±2,5%, носителей гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю A – 14,7±1,8% (табл. 5).

В группе мужчин с латентным вариантом CCCУ установлено наибольшее число носителей гетерозиготного генотипа AG – 41,7±14,2%, число носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю G составило 33,3±13,6%, носителей гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю A – 25±12,5%. В группе контроля преобладали носители гетерозиготного генотипа AG – 48,8±3,2%, число носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю составило 36,7±3,1%, гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю – 14,5±2,2%.

Таблица 5. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs6795970 гена SCN10A у женщин с латентным вариантом CCCУ

Генотип	СССУ латентный, женщины (n=23)			Контроль, женщины (n=382)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
GG	9	39,1	10,2	156	40,8	2,5	0,871
AG	14	60,9	10,2	170	44,5	2,5	0,126
AA	0	0,0	0,0	56	14,7	1,8	0,048
Итого	23	100,0	–	382	100,0	–	
Аллель							
G	32	69,6	6,8	482	63,1	1,7	0,376
A	14	30,4	6,8	282	36,9	1,7	
Итого	46	100,0	–	764	100,0	–	
ОШ (95% ДИ)	0,748 (от 0,392 до 1,425)						
GG	9	39,1	10,2	156	40,8	2,5	0,871
AG+AA	14	60,9	10,2	226	59,2	2,5	
Итого	23	100,0	–	382	100,0	–	
ОШ (95% ДИ)	0,931 (от 0,393 до 2,203)						

При анализе группы больных с декомпенсированным вариантом CCCУ установлено, что число носителей гетерозиготного генотипа AG и гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю G одинаковое и составляет $36,4 \pm 10,3\%$, число носителей гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю составило $27,3 \pm 9,5\%$. В группе контроля наибольшее число носителей гетерозиготного генотипа AG – $46,2 \pm 2\%$, носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю G – $39,2 \pm 1,9\%$, гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю A – $14,6 \pm 1,4\%$.

При анализе данных молекулярно-генетического исследования в группе женщин с декомпенсированным вариантом CCCУ преобладали носители гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю – $38,9 \pm 11,5\%$, носителей гетерозиготного генотипа AG – $33,3 \pm 11,1\%$, носителей гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю – $27,8 \pm 10,6\%$. В группе контроля наибольшее число лиц зарегистрировано в группе носителей гетерозиготного генотипа AG – $44,5 \pm 2,5\%$, число носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю составило $40,8 \pm 2,5\%$, а носителей гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю – $14,7 \pm 1,8\%$.

В группе мужчин с декомпенсированным вариантом CCCУ преобладали носители гетерозиготного генотипа AG – $50 \pm 25\%$, число носителей гомозиготного генотипа GG и гомозиготного генотипа AA оказалось одинаковым – $25 \pm 21,7\%$. В группе контроля преобладали носители гетерозиготного генотипа AG – $48,8 \pm 3,2\%$, число носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю составило $36,7 \pm 3,1\%$, носителей гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю – $14,5 \pm 2,2\%$.

В группе здоровых родственников при анализе молекулярно-генетического исследования гена SCN10A число носителей гетерозиготного генотипа AG оказалось наибольшим – $57,4 \pm 6,7\%$, число носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю G составило $29,6 \pm 6,2\%$, гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю A – $13 \pm 4,6\%$. В контрольной группе также преобладали носители гетерозиготного генотипа AG – $46,2 \pm 2\%$, при этом $39,2 \pm 1,9\%$ являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю G, $14,6 \pm 1,4\%$ – носителями гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю A гена SCN10A.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые проанализированы ассоциации полиморфизмов гена SCN10A у пациентов с различными вариантами идиопатического CCCУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы.

Выводы

Генотип AA гена SCN10A ассоциирован с предрасположенностью к развитию идиопатического синдрома слабости синусного узла.

Предрасположенность к развитию синдрома слабости синусного узла у мужчин ассоциируется с носительством генотипа AA гена SCN10A, тогда как у женщин ни один из генотипов не влияет на риск возникновения данного синдрома.

Гомозиготный генотип GG гена SCN10A ассоциируется с повышенным риском развития компенсированного варианта синдрома слабости синусного узла.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск

Никулин Д. А. – к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней № 1.

Кафедра внутренних болезней № 1

Никулина С. Ю. – д. м. н., проф., зав. кафедрой.

Мариловцева О. В. – аспирант кафедры.

Чернова А. А. – к. м. н., доцент кафедры.

Третьякова С. С. – соискатель кафедры.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск

Максимов В. Н. – д. м. н., проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний.

E-mail: olguha83@mail.ru

Information about the author:

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Department of Internal Diseases

Olga V. Marilovtseva – Postgraduate Student.

E-mail: olguha83@mail.ru

АИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Iio C., Ogimoto A., Nagai T. et al. Association Between Genetic Variation in the SCN10A Gene and Cardiac Conduction Abnormalities in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Int Heart J* 2015;56 (4) 421–427.
2. Hasdemir C., Payzin S., Kocabas U. et al. High prevalence of concealed Brugada syndrome in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Heart Rhythm* 2015;12 (7):1584–1594.
3. Fukuyama M., Ohno S., Makiyama T. et al. Novel SCN10A variants associated with Brugada syndrome [Electronic resource]. *Europace* 2015. URL: <http://europace.oxfordjournals.org/content/europace/early/2015/04/03/europace.euv078.full.pdf>.
4. Behr E. R., Savio-Galimberti E., Barc J. et al. Role of common and rare variants in SCN10A: results from the Brugada syndrome QRS locus gene discovery collaborative study. *Cardiovasc Res* 2015;106 (3):520–529.
5. Le Scouarnec S., Karakachoff M., Gourraud J.B. et al. Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2015;24 (10):2757–2763.
6. Hu D., Barajas-Martínez H., Pfeiffer R. et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014;64 (1):66–79.
7. Bezzina C.R., Barc J., Mizusawa Y. et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet* 2013;45 (9):1044–1049.
8. Park D.S., Fishman G.I. Navigating through a complex landscape: SCN10A and cardiac conduction. *J Clin Invest* 2014;124 (4):1460–1462.
9. Smith J. G., Magnani J.W., Palmer C. et al. Genome-wide association studies of the PR interval in African Americans. *PLoS Genet* 2011;7 (2):e1001304.
10. Denny J.C., Ritchie M.D., Crawford D.C. et al. Identification of genomic predictors of atrioventricular conduction: using electronic medical records as a tool for genome science. *Circulation* 2010;122 (20):2016–2021.
11. Yang T., Atack T.C., Stroud D.M. et al. Blocking Scn10a channels in heart reduces late sodium current and is antiarrhythmic. *Circ Res* 2012;111 (3):322–323.
12. Andreassen L., Nielsen J.B., Darkner S. et al. Brugada syndrome risk loci seem protective against atrial fibrillation. *Eur J Hum Genet* 2014;22 (12):1357–1361.
13. Delaney J.T., Muhammad R., Shi Y. et al. Common SCN10A variants modulate PR interval and heart rate response during atrial fibrillation. *Europace* 2014;16 (4):485–490.
14. Pfeufer A., van Noord C., Marcianti K.D. et al. Genome-wide association study of PR interval. *Nat Genet* 2010;42 (2):153–159.

Поступила 17.01.17 (Received 17.01.17)