

АССОЦИИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В РАЗВИТИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

Чернова А.А., Никулина С.Ю., Мариловцева О.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

Контактная информация

Чернова Анна Александровна,
ГБОУ ВПО «КрасГМУ
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого»,
ул. Партизана Железняка, д. 1,
Красноярск, Красноярский край, Россия,
660022.

E-mail: anechkachernova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 08.05.2016
и принята к печати 01.06.2016.

Резюме

Актуальность. Мультифакторные заболевания по сравнению с моногенными и хромосомными болезнями являются менее изученной группой болезней человека. В то же время данные заболевания широко распространены и имеют наследственную предрасположенность, что определяет высокий уровень пожизненного риска (lifetime risk). К этой группе болезней относятся и заболевания проводящей системы сердца. Следует отметить, что такое первичное заболевание проводящей системы сердца, как синдром слабости синусового узла (СССУ), остаются наименее изученными среди когорты сердечно-сосудистых заболеваний. **Цель.** Изучить влияние полиморфных аллельных вариантов генов (*ADRA2B*, *NOS3*, *GJA5*, *MYH6*, *SCN5A*, *SCN10A*) на возникновение идиопатического синдрома слабости синусового узла. **Материал и методы.** I группа — 75 больных с идиопатическим синдромом слабости синусового узла: 14 пробандов (средний возраст $65,5 \pm 10,9$ лет) и 61 родственник I–III степени родства (средний возраст $43,0 \pm 17,3$ лет); II группа — 49 здоровых родственников пробандов I–III степени родства (средний возраст $24,2 \pm 14,0$ лет) и III группа — группа контроля: 197 пациентов без сердечно-сосудистой патологии (средний возраст $45,0 \pm 20,0$ лет). Всем обследуемым были проведены: клинический осмотр, электрокардиография, атропиновая проба, эхокардиоскопия, велоэргометрия, чреспищеводная стимуляция левого предсердия, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, сцинтиграфия, коронарография по показаниям. Кроме того, всем обследуемым проводилось молекулярно-генетическое исследование полиморфных аллельных вариантов генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A*, *SCN10A*, *GJA5*, *MYH6*. **Результаты.** Приведена научная гипотеза роли полиморфизмов генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A*, *SCN10A*, *GJA5*, *MYH6* в развитии идиопатического СССУ. Установлено влияние полиморфизмов указанных генов на возникновение и течение наследственного СССУ. Изучены ассоциации полиморфизмов генов *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A* и *SCN10A*, *GJA5*, *MYH6* у больных с идиопатическим СССУ и лиц контрольной группы. В результате исследования выявлено, что определение генетических детерминант СССУ будет направлено на определение генных «ансамблей», позволяющих разработать генетический рискметр развития данной патологии в семьях, что отвечает принципам персонализированной медицины.

Ключевые слова: идиопатический СССУ, полиморфные аллельные варианты, ген $\alpha 2\beta$ -адренорецепторов *ADRA2B*, ген эндотелиальной NO-синтазы *NOS3*, гены натриевых сердечных каналов *SCN5A* и *SCN10A*, ген коннексина *GJA5*, ген тяжелых цепей сердечного миозина *MYH6*

Для цитирования: Чернова А.А., Никулина С.Ю., Мариловцева О.В. Ассоциации генетических полиморфизмов в развитии идиопатического синдрома слабости синусового узла. Трансляционная медицина. 2016; 3 (3): 42–48.

ASSOCIATION OF GENETIC POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC SYNDROME OF WEAKNESS OF SINUS NODE

Chernova A.A., Nikulin S.Yu., Marilovtseva O.V.

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

Corresponding author:

Anna A. Chernova,
Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky,
1 Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk,
Russia 660022.
E-mail: anechkachernova@yandex.ru

Received 08 May 2016; accepted 01 June
2016.

Abstract

Relevance. Multifactorial diseases in comparison with monogenic and chromosomal diseases are less studied group of diseases of the person. At the same time these diseases are widespread and have hereditary predisposition that determines the high level of lifelong risk (lifetime risk). Diseases of the carrying-out system of heart also belong to this group of diseases. It should be noted that such primary disease of the carrying-out system of heart as the sick sinus syndrome, remain the least studied among a cohort of cardiovascular diseases. **Purpose.** To study influence of polymorphisms of genes (*ADRA2B*, *NOS3*, *GJA5*, *MYH6*, *SCN5A*, *SCN10A*) on emergence of an idiopathic sick sinus syndrome. **Material and methods.** Group I — 75 patients with an idiopathic sick sinus syndrome: 14 proband (mean age $65,5 \pm 10,9$ years) and 61 relatives of the I–III degree of relationship (mean age $43,0 \pm 17,3$ years); group II — 49 healthy relatives of proband of the I–III degree of relationship (mean age $24,2 \pm 14,0$ years); group III — group of control, 197 patients without cardiovascular pathology (mean age $45,0 \pm 20,0$ years). Surveyed people have been carried out by: clinical examination, an electrocardiography, atropinic test, an EchoCG, bicycle ergometry, intra-esophageal electrophysiology study, Holter monitoring, scintigraphy, coronary angiography according to indications. Besides, everything surveyed conducted molecular and genetic research of polymorphisms of genes *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A*, *SCN10A*, *GJA5*, *MYH6*. **Results.** The scientific hypothesis of a role of polymorphisms of genes of *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A*, *SCN10A*, *GJA5*, *MYH6* is given in development of idiopathic sick sinus syndrome. Influence of polymorphisms of the specified genes on emergence and a current of hereditary sick sinus syndrome is established. Associations of polymorphisms of genes *ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A* and *SCN10A*, *GJA5*, *MYH6* at patients with idiopathic sick sinus syndrome and persons of control group are studied. As a result of research it is revealed that definition genetic a determinant of sick sinus syndrome will be directed to definition of the gene “ensembles” allowing to develop genetic riskier developments of this pathology in families that answers the principles of the personified medicine.

Key words: idiopathic sick sinus syndrome, polymorphisms, gene $\alpha 2\beta$ — *ADRA2B* adrenoceptors, gene of endothelial NO — *NOS3*, genes of sodium cardiac channels *SCN5A* and *SCN10A*, gene of a connexin of *GJA5*, a gene of heavy chains of a cardiac myosin of *MYH6*

For citation: Chernova A. A., Nikulin S. Yu., Marilovtseva O. V. Association of genetic polymorphisms in the development of idiopathic syndrome of weakness of sinus node. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2016; 3 (3): 42–48.

Введение

Сердечные аритмии и нарушения сердечной проводимости являются важнейшими проблемами кардиологии, так как именно они служат первопричиной внезапной аритмической смерти. Одной из причин, приводящих к развитию жизнеугрожающих аритмий, является синдром слабости синусового узла (СССУ). Серьезные последствия развития синдрома слабости синусового узла стимулируют интенсивное изучение всех звеньев его этиопатогенеза. С учетом того, что на начальных этапах нарушение функции синусового узла может протекать бессимптомно или малосимптомно, особое значение имеет раннее выявление указанной сердечно-сосудистой патологии. Изучение структуры генетической предрасположенности к синдрому слабости синусового узла позволит идентифицировать лица с высоким риском развития указанного синдрома, оптимизировать лечение в сторону персонализации и профилактику осложнений этого состояния у родственников больных с факторами риска [1].

В настоящее время получены данные молекулярно-генетических исследований, подтверждающие, что СССУ может быть обусловлен полиморфизмами определенных генов, таких как ген вольтаж-зависимых сердечных натриевых каналов (*SCN5A*), ген потенциал-зависимых сердечных натриевых каналов (*HCN4*), ген анкирина 2 (*ANK2*). Однако представляют интерес полиморфизмы некоторых других генов, роль которых ранее не была изучена: ген альфа-2 β -адренорецепторов (*ADRA2B*), ген фермента эндотелиальной синтазы NO (*NOS3*), ген белка коннексина 40 (*GJA5*), полиморфизм AG гена *SCN5A* и гена *SCN10A*, а также полиморфизма 2161C>T (Arg721Trp) гена тяжелых цепей сердечного миозина (*MYH6*), который по данным Н. Holm связан с развитием СССУ у исландского населения [2].

Связывание лиганда адреналина с альфа-2 β -адренорецептором приводит к G-белок-опосредованной активации аденилатциклазы, стимулирующей образование цАМФ. Образовавшийся цАМФ активирует протеинкиназы, открывающие ионные каналы кардиомиоцитов для ионов натрия. Оксид азота, синтезированный с помощью фермента NOS3, стимулирует гуанилатциклазу, которая способствует образованию цГМФ [3, 4]. цГМФ активирует зависимые протеинкиназы, открывающие ионные каналы кардиомиоцитов. Нарушение формирования *ADRA2B* и образования NOS3 приводит к замедлению спонтанной диастолической деполяризации миокарда, уменьшению ЧСС и формированию СССУ. Коннексыны представляют собой белки-олигомеры, формирующие межклеточные каналы, называемые

гар-связующими, через эти каналы ионы и небольшие молекулы циркулируют между соседними клетками. Нарушение формирования этих каналов также может приводить к развитию нарушений сердечного ритма и проводимости [5, 6].

Цель: изучить влияние полиморфных аллельных вариантов генов (*ADRA2B*, *NOS3*, *GJA5*, *MYH6*, *SCN5A*, *SCN10A*) на возникновение идиопатического синдрома слабости синусового узла.

Материал и методы

Настоящее исследование было динамическим. Сотрудники кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» 20 лет назад провели клинко-инструментальное обследование больных с идиопатическим синдромом слабости синусового узла и их родственников I–III степени родства. Всего было осмотрено 29 пробандов и 156 их родственников. В 2010–2011 гг. путем активного посещения на дому и телефонных контактов эти больные были вызваны в кардиологический центр КГБУЗ КМКБ № 20 для повторного обследования. Все обследуемые подписывали форму информированного согласия на лечение (Протокол ЛЭК КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого от 9.06.2009 г.). Нам удалось обследовать лишь 14 пробандов из 29 запланированных, т. к. остальные либо умерли, либо сменили место жительства. Всего было отобрано 14 пробандов с первичным, наследственно-обусловленным синдромом слабости синусового узла и 110 родственников I–III степени родства. Среди родственников обследованных пробандов также выявлялись больные с СССУ, т. е. среди 110 обследованных родственников 61 имели СССУ (его различные варианты).

Таким образом, все обследованные были разделены на три группы: I группа — 75 больных с идиопатическим синдромом слабости синусового узла: 14 пробандов (средний возраст — $65,5 \pm 10,9$ лет) и 61 родственник I–III степени родства (средний возраст — $43,0 \pm 17,3$ лет); II группа — 49 здоровых родственников пробандов I–III степени родства (средний возраст $24,2 \pm 14,0$ лет) и III группа — группа контроля: 197 пациентов без сердечно-сосудистой патологии (средний возраст $45,0 \pm 20,0$ лет). Группа контроля подбиралась по полу и возрасту из популяционной выборки жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта ВОЗ «MONICA» (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний). Основные скрининги по проекту «MONICA» проводились следующими методами выявления ССЗ и факторов риска: измерение арте-

риального давления, антропометрия (рост, вес), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного профиля (общий холестерин (ОХС)), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП)), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения CCCУ.

Всем обследуемым на базе КГБУЗ КМКБ № 20 им. Берзона И.С. г. Красноярск были проведены: клинический осмотр, электрокардиография, атропиновая проба, эхокардиоскопия, велоэргометрия, чреспищеводная стимуляция левого предсердия, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, сцинтиграфия, коронарография по показаниям. Кроме того, всем обследуемым проводилось молекулярно-генетическое исследование полиморфных аллельных вариантов изученных генов (*ADRA2B*, *NOS3*, *SCN5A*, *SCN10A*, *GJA5*, *MYH6*) в ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» г. Новосибирска.

Результаты и обсуждение

По полиморфизму I/D гена *ADRA2B* было проведено молекулярно-генетическое обследование 75 больных с CCCУ, 49 их здоровых родственников I, II и III степени родства и 89 лиц контрольной группы. Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по более редкому аллелю DD у больных CCCУ (28 %) по сравнению с лицами контрольной группы (8,99 %) (рисунок 1).

Muszkat et al. установили, что носительство гомозиготных вариантов гена *ADRA2B* снижают чувствительность сосудов к агонистам *ADRA2B*,

однако это свойство подвержено индивидуальной изменчивости [7]. Kintsurashvili et al. доказали на мышах, что гиперэкспрессия гена приводит к развитию устойчивой гипертензии [8].

По полиморфному аллельному варианту 4a/4b гена *NOS3* было проведено молекулярно-генетическое тестирование 68 больных с CCCУ, 41 их здорового родственника I, II и III степени родства и 130 лиц контрольной группы. Установлено статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа 4a/4b у больных CCCУ (41,18 %) по сравнению с лицами контрольной группы (25,39 %) (рисунок 2).

Группой украинских ученых были исследованы дети с брадиаритмиями. Были выявлены достоверные отличия по полиморфизму T786C промотора гена *NOS3*. Частота патологического аллеля C среди детей встречалась у 34,5 % гетерозигот и 15,8 % гомозигот по сравнению с 45,8 % и 7,14 % в контрольной группе. При этом количество патологических гомозигот в группе детей с аритмиями в 2,2 раза превышало таковое в контрольной группе [9]. Данные результаты несколько перекликаются с полученными нами данными.

По полиморфизму 44G>A гена коннексина 40 *GJA5* было проведено молекулярно-генетическое тестирование 71 больного с CCCУ, 44 их здоровых родственников I, II и III степени родства и 197 лиц контрольной группы. Установлено статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа 44G>A у больных CCCУ (45,07 %) по сравнению с лицами контрольной группы (29,44 %) (рисунок 3).

Большинство исследований полиморфизмов гена *GJA5* указывают на их влияние на развитие фибрилляции предсердий (ФП). Yang et al. иден-

Рисунок 1. Полиморфные аллельные варианты гена *ADRA2B* у больных CCCУ, их здоровых родственников I-III степени родства и лиц контрольной группы

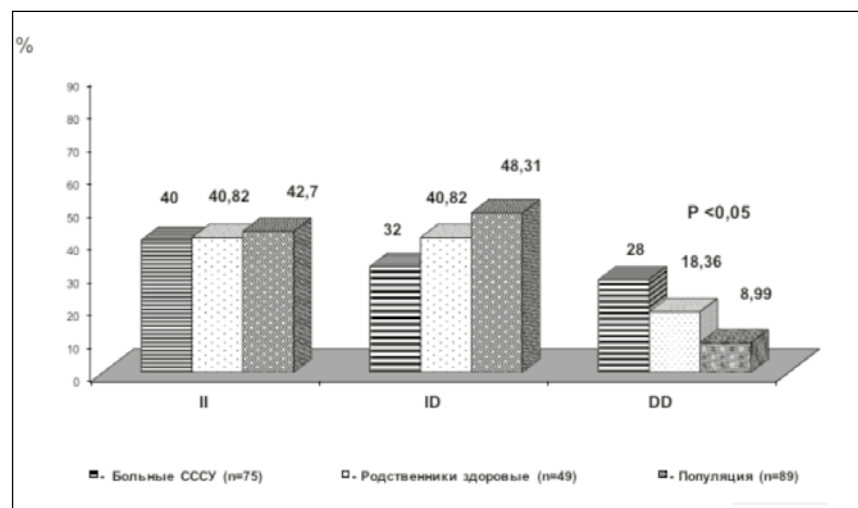


Рисунок 2. Полиморфные аллельные варианты гена NOS3 у больных CCCУ, их здоровых родственников I-III степени родства и лиц контрольной группы

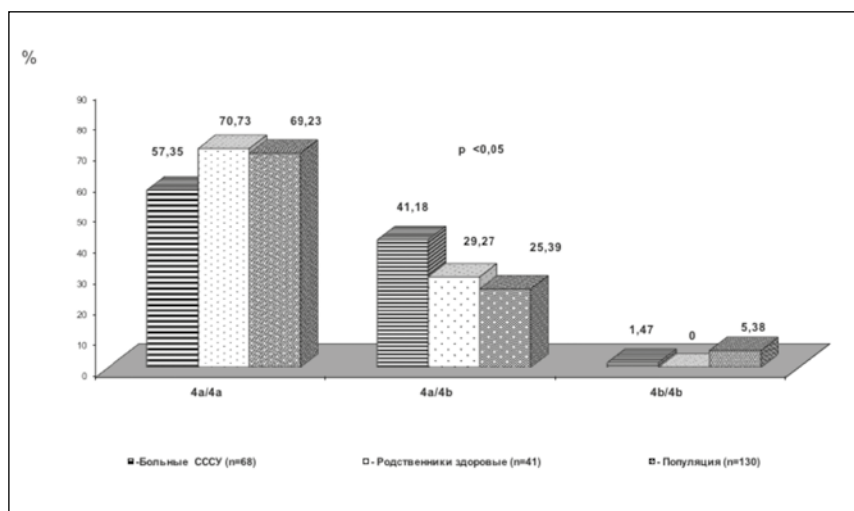
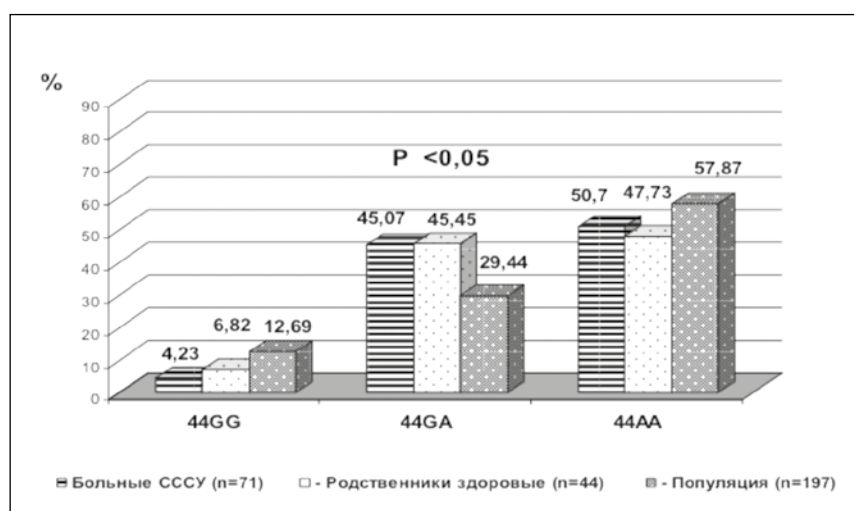


Рисунок 3. Полиморфные аллельные варианты гена GJ5A у больных CCCУ, их здоровых родственников I-III степени родства и лиц контрольной группы.



тифицировали мутацию с.145C>T, приводящую к образованию стоп-кодона, у пробанда и всех его родственников с семейной агрегацией ФП [10]. В другом исследовании Yang et al. выявили в 3 218 семьях с ФП три мутации *GJ5A*: p.V85I, p.L221I и p.L229M, эти гетерозиготные миссенс-мутации отсутствовали в группе контроля [11].

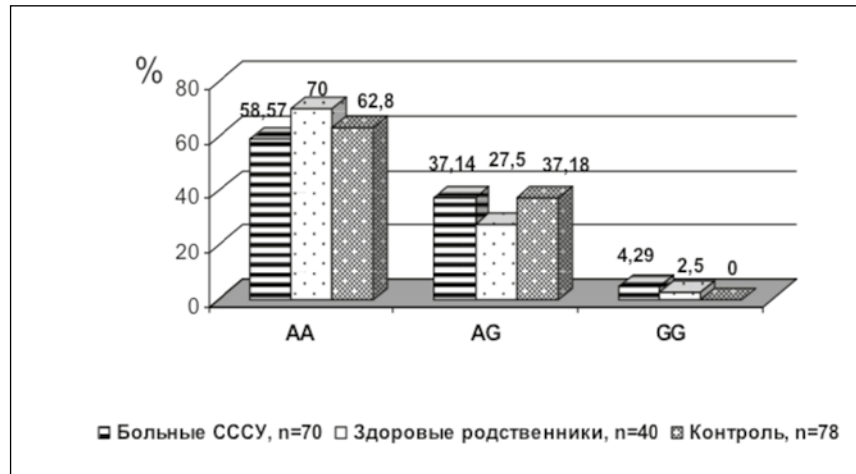
По полиморфизму 2161C>T (Arg721Trp) гена *MYH6* нами было проведено секвенирование 34 больных с идиопатическим CCCУ. Исследуемый фрагмент включал 17-й, 18-й и 19-й экзоны гена *MYH6*, однако ни в одном из исследованных образцов мутация не была обнаружена. Видимо, в популяции г. Красноярска этот генотип себя не проявляет.

В 2011 году были опубликованы данные генотипирования больных с идиопатическим CCCУ в Исландии. Установлено, что мутации в гене *MYH6* обуславливают предрасположенность к синдро-

му слабости синусового узла. Причиной является миссенс-мутация с.2161C>T, приводящая к аминокислотной замене p.Arg721Trp в альфа-тяжелой цепи сердечного миозина. Риск преждевременной смерти у больных синдромом слабости синусового узла, являющихся носителями данной мутации, составляет 50 % [2]. Однако проведенные нами исследования доказывают, что указанный полиморфизм отсутствует в популяции города Красноярска.

По полиморфизму CG гена *SCN5A* было проведено молекулярно-генетическое исследование 70 больных CCCУ, 40 их здоровых родственников и 78 лиц контрольной группы. Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G у больных с идиопатическим CCCУ (4,29 %) по сравнению с отсутствием данного генотипа среди лиц контрольной группы (0 %) (рисунок 4).

Рисунок 4. Полиморфные аллельные варианты гена SCN5A у больных CCCУ, их здоровых родственников I-III степени родства и лиц контрольной группы



По гену *SCN10A* частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с первичным синдромом слабости синусового узла 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 преобладало количество человек по гетерозиготному генотипу AG — $46,2 \pm 2,0$ %, $39,2 \pm 1,9$ % являлись носителями гомозиготного генотипа AA и $14,6 \pm 1,4$ % — носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *SCN10A*.

Hong et al. в своих исследованиях доказали, что гетерозиготная миссенс-мутация R689H в гене *SCN5A* приводит к потере функции белка и определяет одновременное развитие синдрома Бругада и синдрома укороченного интервала QT [12]. Olesen et al. исследовали генотип пациентов с ранней формой фибрилляции предсердий. В девяти из десяти случаев ими были выявлены мутации и редкие варианты гена *SCN5A*, которые ранее ассоциировали с развитием синдрома укороченного интервала QT [8].

Выводы

1. Генетическими маркерами CCCУ являются: гетерозиготные генотипы 44 GA и 4a/4b генов коннексина 40 и эндотелиальной синтазы оксида азота, а также гомозиготные генотипы по редкому аллелю D и G генов альфа-2-бетаадренорецепторов и вольтаж-зависимых сердечных натриевых каналов.

2. Полиморфный аллельный вариант 2161C>T (Arg721Trp) гена *MYH6* отсутствует в обследованной выборке популяции г. Красноярска.

Обсуждение

Изученные генетические маркеры в популяции больных города Красноярска позволяют проводить

более раннюю диагностику данного заболевания на индивидуально-семейном уровне путем составления родословных, анализа комплекса генетических маркеров и их вклад в развитие CCCУ у родственников. Это позволит формировать группы диспансерного учета с генетическими факторами риска для проведения скринингового осмотра с проведением общепринятых в кардиологии методик и, как следствие, планировать индивидуализированный подход к лечению таких больных и проведении первичной профилактики у наследственно-предрасположенных родственников больного CCCУ. 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 и дать необходимые рекомендации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Chernova AA, Nikulina COJ Tretyakov SS. Genetic predictors of sick sinus syndrome node. *Cardiology = Kardiologiya*. 2013; 6:12-17. In Russian. [Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С. Генетические предикторы синдрома слабости синусового узла. *Кардиология*. 2013; 6:12-17.]
2. Holm H, Gudbjartsson DF, Sulem P et al. A rare variant in MYH6 is associated with high risk of sick sinus syndrome. *Nature Genet*. 2011; 43:316-320.
3. Chernova AA, Nikulina SYu, Schulman VA. Gene polymorphisms of the alpha 2-beta adrenergic receptor and endothelial NO synthase in the Genesis

of hereditary syndrome of weakness of sinus node. *Cardiology=Kardiologiya*. 2011;6:55-59. In Russian. [Чернова А.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др. Полиморфизмы генов альфа 2-бета адренергического рецептора и эндотелиальной NO синтазы в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла. *Кардиология*. 2011;6:55-59.]

4. Chernova AA, Nikulina SYu, Schulman BA, etc. Association of gene polymorphism $\alpha 2B$ -adrenoreceptor with conduction disturbances of the heart. *Cardiology=Kardiologiya*. 2012;5:20-4. In Russian. [Чернова А.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена $\alpha 2B$ -адренорецептора с нарушениями проводимости сердца. *Кардиология*. 2012;5:20-4.]

5. Nikulina SYu, Chernova AA, Shulman VA et al. the Value of gene polymorphism connexin-40 in the Genesis of hereditary syndrome of weakness of sinus node. *Bulleten Arrhytmologii=Journal of arrhythmology*. 2011; 63:42-44. In Russian. [Никулина С.Ю., Чернова А.А., Шульман В.А. и др. Значение полиморфизма гена коннексина-40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла. *Вестник аритмологии*. 2011;63:42-44.]

6. Voevoda MI, Kazarinova YuL, Maksimov VN et al. the Role of transcription factor SP4 in the Genesis of supraventricular arrhythmias. *Bulleten Arrhytmologii=Journal of arrhythmology*. 2011; 63:32-35. In Russian. [Воевода МИ, Казаринова ЮЛ, Максимов ВН и др. Роль транскрипционного фактора SP4 в генезе суправентрикулярных аритмий. *Вестник аритмологии*. 2011;63:32-35.]

7. Muszkat M, Kurnik D, Sofowora GG et al. Desensitization of vascular response in vivo: contribution of genetic variation in the $[\alpha]2B$ -adrenergic receptor subtype. *Hypertens*. 2010; 28(2):278-284.

8. Kintsurashvili E, Shenouda S, Ona D et al. Hypertension in transgenic mice with brain-selective overexpression of the $\alpha(2B)$ -adrenoceptor. *Am J Hypertens*. 2009; 11(22):41-45.

9. Volosovets AP, Kryvopustov SP, Moroz TS. The role of polymorphisms in the eNOS gene in the development of cardiac dysrhythmia in children. The first Congress of the Federation Peditr CIS "Child and society: problems of health, development and nutrition". Kyiv; 2009. P. 33. In Ukrainian. [Волосовец АП, Кривопустов СП, Мороз ТС. Роль полиморфизма в гене eNOS в развитии кардиальных дизритмий у детей. I конгрессу Федерації педіатрів країн СНД «Дитина и суспільство: проблеми здоров'я, розвитку та харчування». Київ; 2009. Р.33.]

10. Yang YQ, Zhang XL, Wang XH et al. Connexin40 nonsense mutation in familial atrial fibrillation. *Int J Mol Med*. 2010; 4(26):605-610.

11. Yang YQ, Liu X, Zhang XL et al. Novel connexin40 missense mutations in patients with familial atrial fibrillation. *Europace*. 2010;10(12):1421-1427.

12. Hong K, Hu J, Yu J, Brugada R. Concomitant Brugada-like and short QT electrocardiogram linked to SCN5A mutation. *Eur J Hum Genet*. 2012; 20(11):1189-92.

13. Olesen MS, Yuan L, Liang B, Holst AG, Nielsen N, Nielsen JB, Hedley PL,

14. Christiansen M, Olesen SP, Haunsø S, Schmitt N, Jespersen T, Svendsen JH. High prevalence of long QT syndrome-associated SCN5A variants in patients with early-onset lone atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012; 5(4):450-459.

Информация об авторах

Чернова Анна Александровна — д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого»;

Никулина Светлана Юрьевна, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого»;

Мариловцева Ольга Валерьевна, аспирант кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого».

Author information

Anna A. Chernova, MD, Professor, Department of internal diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky;

Svetlana Yu. Nikulina, MD, Professor, Department of internal diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky;

Olga V. Marilovtseva, Postgraduate Student, Department of internal diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky.