

УДК 616.12-008.318:575.1

Чернова А.А., Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., Лебедева И.И., Семенчуков А.А.

**ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА ВОЛЬТАЖЗАВИСИМЫХ СЕРДЕЧНЫХ  
НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ (SCN5A) КАК ПРЕДИКТОРЫ СИНДРОМА  
ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА**

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

**Цель исследования.** Многие учёные обращают своё внимание на генетические факторы в развитии различных заболеваний. Выявление генетических предикторов сердечно-сосудистых заболеваний, успешно используется при прогнозировании и в диагностике заболеваний. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта может проявляться в любом возрасте, однако чаще всего манифестация приходится на молодой трудоспособный возраст, при этом риск внезапной сердечной смерти выше общепопуляционного. Целью настоящей работы было изучение взаимосвязи синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта с полиморфизмом гена вольтажзависимых сердечных натриевых каналов (SCN5A).

**Материалы и методы.** Обследован 51 человек с синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и 153 человека без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты разделены на подгруппы по половой принадлежности. Всем пациентам проведено стандартное кардиологическое обследование (сбор анамнеза, электрокардиография, эхокардиография, велоэргометрия, чрезпищеводная электрическая стимуляция предсердий, холтеровское мониторирование) и молекулярно-генетическое исследование ДНК.

**Результаты.** Полученные результаты показали статистически значимое преобладание редкого генотипа GG гена SCN5A в контрольной группе женщин в сравнении с женщинами из основной группы. Предположительно, данное явление связано с тем, что генотип GG более характерен для сердечно-сосудистых заболеваний с замедлением или отсутствием проведения импульса (блокады, синдром слабости синусового узла), тогда как при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта, напротив, имеется дополнительное проведение. В подгруппе мужчин преобладания генотипа GG не наблюдалось. Вероятно, данное явление связано с различиями в гормональной регуляции у мужчин и женщин. Стрессовая ситуация является одним из пусковых факторов нарушений ритма сердца. Доказано, что негативное влияние стрессовых факторов на сердечно-сосудистую систему у мужчин выражено больше.

**Заключение.** Полученные данные позволяют предположить, что наличие генотипа GG гена SCN5A уменьшает вероятность наличия синдрома ВПУ, проявления его симптомов и манифестации у лиц женского пола. Результаты могут использоваться при генетическом прогнозировании течения заболевания, развития его симптомов и манифестации.

**Ключевые слова:** синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, генетические предикторы, ген SCN5A

*Chernova A.A., Matushin G.V., Niculina S.U., Lebedeva I.I., Semenchukov A.A.*

**POLYMORPHISMS OF SODIUM VOLTAGE-GATED CHANNEL GENE (SCN5A) AS A  
PREDICTORS OF WOLFF-PARKINSON-WHITE SYNDROM**

*Krasnoyarsk State medical university n.a. professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia,*

**The aim of the research.** Many scientists pay their attention on genetic factors in the development of various diseases. Identification of genetic predictors of cardiovascular diseases successfully used in the prediction and diagnosis. Wolff-Parkinson-White syndrome can manifest in any age, but mainly in young age and the risk of sudden cardiac death is higher than in general population. The aim of this work was to study the relationship Wolff-Parkinson-White syndrome and polymorphism of sodium voltage-gated channel alpha subunit 5 (SCN5A) gene.

**Materials and methods.** Our study includes 51 people with the syndrome WPW and 153 people with no cardiovascular disease. The patients were divided into subgroups according to sex. All patients underwent standard cardiac examination (anamnesis, electrocardiography, echocardiography, bicycle ergometry, transeophageal electrical stimulation of the atria, Holter monitoring) and molecular genetic study of DNA.

**Results.** The results showed a statistically significant prevalence of rare genotype GG of SCN5A gene in control group of women compared with women from the main group. Presumably, this phenomenon is due to the fact that the GG genotype is more typical for cardiovascular diseases with slowing or lack of impulse conduction (blockade, sick sinus syndrome), and in Wolff-Parkinson-White syndrome we have, in opposite,

*accessories conduction. In the subgroup of men, the predominance of the GG genotype was not observed. Probably, this phenomenon is associated with differences in hormonal regulation in men and women. The stressful situation is one of the triggers of heart rhythm disturbances. It is proved that the negative influence of stress factors on the cardiovascular system in men is more pronounced.*

**Conclusion.** *These data suggest that the presence of genotype GG of SCN5A gene reduces the chance of having the WPW syndrome, manifestations of its symptoms in females. The results can be used in genetic prediction of the disease, its symptoms and the development of manifestation.*

**Keywords:** *Wolff-Parkinson-White syndrome, genetic predictors, SCN5A gene*

Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (Wolff-Parkinson-White, WPW) – предвозбуждение желудочков сердца по дополнительному атриовентрикулярному соединению (ДАВС) в сочетании пароксизмальной атриовентрикулярной реципрокной (re-entry) тахикардии (АВРТ), возникающей в результате повторного входа электрического возбуждения, в структуру которого входят: добавочное атриовентрикулярное соединение, атриовентрикулярное соединение (АВС), миокард предсердий и миокард желудочков. [2]. Говоря о распространении данной нозологии, отметим, что синдром WPW встречается во всех возрастных группах в 0,1-3,0% из 1000 ЭКГ, в отдельных работах указывается цифра до 3,1%. [3]. Чаще WPW синдром встречается у мужчин, чем у женщин, 3:2 соответственно [4]. В детском возрасте синдром WPW встречается чаще 7–10%, чем во взрослом 3–6 %. Чаще клиническая манифестация синдрома WPW возникает в молодом возрасте (от 10 до 20 лет), реже – у лиц старшей возрастной группы. Так же замечено, что у молодых пациентов течение тахиаритмий при синдроме WPW более агрессивное, чем у пожилых. Среди пациентов с синдромом WPW вероятность развития внезапной смерти в течение 10 лет составляет от 0,15 до 0,39%, что выше общепопуляционного риска внезапной сердечной смерти 0,1% [1].

Генетические аспекты различных заболеваний приобретают всё большую актуальность. Выявлены многие генетические предикторы сердечно-сосудистых заболеваний, что успешно используется в прогнозировании и в диагностике. Установлено, что семейная форма синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлен мутацией в гене PRAKG2 (7q3). Однако в литературе описаны случаи изолированного семейного ВПУ синдрома с отсутствием мутации в гене PRKAG2 у всех членов семьи [7].

Нами был выбран ген SCN5A, который относится к группе SCN генов, обеспечивающих формирование натриевых каналов сердечной мышцы и проводящих сердечный импульс в кардиомиоцитах. Ген кодирует трансмембранный белок  $\alpha$ -субъединицы вольтаж-зависимых натриевых каналов 5 типа. Натриевый канал обеспечивает быстрый ток натрия внутрь клетки, вызывая в кардиомиоците деполяризацию мембраны. В следствие мутаций гена SCN5A происходит нарушение структуры каналов, что делает невозможным проведение импульса, так как препятствует смене фаз потенциала действия. Установлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю (GG) гена SCN5A у больных с первичным синдромом слабости синусового узла (4,29 %) по сравнению с отсутствием данного генотипа среди лиц контрольной группы (0 %), а так же у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса как в гомозиготном, так и гетерозиготном варианте [6]. Целью данного исследования явилось изучение взаимосвязи синдрома ВПУ с полиморфизмами AA; AG; GG гена SCN5A.

**Материал и методы.** Нами обследован 51 пациент с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта: 21 женщина и 30 мужчин. Для контроля отобраны 153 человека: 63 женщины и 90 мужчины без сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты основной группы были отобраны из архива и вызваны в КМКБ № 20 им. И.С. Берзона для обследования. Средний возраст лиц основной группы (21 женщина и 30 мужчин)  $36,25 \pm 2,59$  лет. Всем пациентам основной группы после подписания информированного согласия, утвержденного локальным этическим комитетом КрасГМУ, было проведено стандартное кардиологическое обследование и забор крови для молекулярно-генетического исследования. Кардиологическое обследование включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиоскопию, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрию (по показаниям), чрезпище-

водную электрическую стимуляцию предсердий – ЧЭПСП (по показаниям). Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена SCN5A проводилось в ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН г. Новосибирска. Геномную ДНК выделяли из 5 - 10 мл периферической крови по стандартной методике с использованием протеиназы К с последующей экстракцией фенол-хлороформом. Для детекции rs1805124 гена SCN5A использовали следующие праймеры 5'- ccagggcaccagcagtgatgcg-3' (прямой) и 5'- aagccacgttccagccgcgg-3' (обратный). ПЦР продукт длиной 135 пн разрезается рестриктазой AspLEI при наличии G аллеля на фрагменты 116 и 19 пн.

Группа контроля представлена популяционной выборкой жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках программы ВОЗ «MONICA». Средний возраст лиц группы контроля  $50,84 \pm 1,2$  лет. Обследование контрольной группы проводилось для исключения сердечно-сосудистых заболеваний и включало: измерение артериального 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; и холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛВП), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12-ти отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения синдрома слабости синусового узла, а также молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена SCN5A.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ "Statistica 7.0". Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался менее 0,05. Для выявления различия в распределении частот генотипа применяли критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовался точный критерий Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** Равновесие генотипов или равновесие Харди-Вайнберга в данном исследовании соответствует нормальному равновесию ( $X^2 = 0,73$ ). Анализ частот встречаемости генотипов SCN5A в общей группе больных с синдромом ВПУ по сравнению с контрольной группой не выявил статистически значимых различий. При исследованиях генотипов в подгруппах женщин и мужчин обнаружено, что у женщин контрольной группы наблюдалось статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа GG гена SCN5A ( $6,3 \pm 3,1\%$ ;  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой женщин с синдромом WPW, где данный генотип не встречался.

При оценке частот встречаемости генотипов гена SCN5A в общей группе больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта были получены следующие результаты (таблица 1). Частота гомозиготного генотипа AA составила 62,7% (32 человек), гетерозиготного генотипа AG – 35,3% (18 человек) и гомозиготного генотипа GG – 2,0% (1 человека). В контрольной группе 61,4% (94 человека) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 34,0% (52 человека) – гетерозиготными носителями AG и 4,6% (7 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди больных с синдромом WPW статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе.

Таблица 1.

Распределение частот генотипов гена SCN5A среди пациентов с синдромом WPW и лиц контрольной группы

Генотипы:	Синдром ВПУ (n=51)		Контроль (n=153)		p
	n	%	n	%	
AA	32	62,7	94	61,4	$p > 0,05$
AG	18	35,3	52	34,0	$p > 0,05$
GG	1	2,0	7	4,6%	$p > 0,05$

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

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди женщин с синдромом WPW составила 71,4% (15 человек), гетерозиготного генотипа AG – 28,6% (6 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю не встречалось (0 человек). В контрольной группе 55,5% (35 человек) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 27,0% (17 человек) – гетерозиготными носителями AG и 17,5% (11 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди женщин в контрольной группе достоверно отличалась от таковой в группе женщин с синдромом ВПУ, где данного генотипа не встречалось (таблица 2).

Таблица 2.

Распределение частот генотипов гена SCN5A среди женщин с синдромом WPW и женщин контрольной группы

Генотипы:	Женщины с ВПУ (n=21)		Контроль (n=63)		p
	n	%	n	%	
AA	15	71,4	35	55,5	p>0,05
AG	6	28,6	17	27,0	p>0,05
GG	0	0	11	17,5	p<0,05

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

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди мужчин с синдромом WPW составила 56,7% (17 человек), гетерозиготного генотипа AG – 40,0% (12 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю 3,3% (1 человек). В контрольной группе 60,0% (54 человека) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 36,7% (33 человек) – гетерозиготными носителями AG и 3,3% (3 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди мужчин в контрольной группе статистически значимо не отличалась от таковой в группе мужчин с синдромом WPW, как это было у женщин (таблица 3).

Таблица 3.

Распределение частот генотипов гена SCN5A среди мужчин с синдромом WPW и мужчин контрольной группы

Генотипы:	Мужчины с ВПУ (n=30)		Контроль (n=90)		p
	n	%	n	%	
AA	17	56,7	54	60,0	p>0,05
AG	12	40,0	33	36,7	p>0,05
GG	1	3,3	3	3,3	p>0,05

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о редкой встречаемости гомозиготного генотипа GG гена SCN5A в группе женщин с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта в сравнении с женщинами без сердечно-сосудистой патологии. Мы предполагаем, что данное явление связано с тем, что генотип GG более характерен для сердечно-сосудистых заболеваний с замедлением или отсутствием проведения импульса, тогда как при синдроме WPW, напротив, имеется «чрезмерное» проведение. Следовательно, наличие генотипа GG гена SCN5A у женщин является фактором понижающим вероятность манифестации и развития симптомов WPW. Мы предполагаем, что у мужчин контрольной группы не наблюдалось преобладание генотипа GG гена SCN5A, как у женщин, в связи с различиями в гормональной регуляции стресса. Ведь, как известно, стрессовая ситуация является одним из пусковых факторов нарушений ритма сердца. Доказано, что негативное

влияние стрессовых факторов на сердечно-сосудистую систему у мужчин выражено больше, чем у женщин [5]. Следовательно, у мужчин с WPW синдромом, даже при наличии генотипа GG, больше вероятность проявления симптомов и манифестации заболевания.

#### Литература:

1. Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма. М.: Медпрактика-М, 2005. 240 с.
2. Ардашев А.В., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение. Кардиология. №10.-\ 2009. С. 84-94.
3. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В. Синдром преждевременного возбуждения желудочков. Синдромы в кардиологии. Донецк: Каштан, 2010. 446 с.
4. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2004. 672 с.
5. Моханад А.К. Сосудистые эффекты андрогенов и их роль в механизмах стресса и адаптации: Автореф. дис. канд. биолог. наук. Астрахань. 2015. 26 с.
6. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С. и др. Генетические аспекты этиологии синдрома слабости синусного узла. Анналы аритмологии. 2013. Т. 10. № 1. С. 15-22.
7. Vaughan CJ., Hom Y., Okin DA. et al. Molecular genetic analysis of PRKAG2 in sporadic Wolff- Parkinson-White syndrome. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2003. № 14. P. 263- 268.

#### References:

1. Ardashev V.N., Ardashev A.V., Steklov V.I. Treatment of heart rhythm disturbances. M.: Medpraktika. M, 2005. 240 p.
2. Ardashev A.V., Rybachenko M.S., Zheljakov E. G., Shavarov A.A., Voloshko S.V. Wolff-Parkinson-White syndrome: classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment. Cardiology. №10. 2009. P. 84-94.
3. Vatutin N.T., Kalinkina N.V. Syndrome of ventricles preexcitation. Syndromes in cardiology. Doneck: Kashtan, 2010. 446 p.
4. Kushakovskij M.S. Arrhythmias of the heart. SPb.: «Foliant», 2004. 672 p.
5. Mohanad A.K. Vascular effects of androgens and their role in mechanisms of stress and adaptation: the Author's abstract of the dissertation of a Cand.Biol.Sci. Astrahan.' 2015. 26 p.
6. Chernova A.A., Nikulina S.Ju., Tret'jakova S.S. i dr. Genetic aspects of the etiology of the sick sinus syndrome. Annaly aritmologii. 2013. T. 10. № 1. P. 15-22.
7. Vaughan CJ., Hom Y., Okin DA. et al. Molecular genetic analysis of PRKAG2 in sporadic Wolff- Parkinson-White syndrome. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2003. № 14. P. 263- 268