22. Trudeau M.M., Dalton J.C., Day J.W., Ranum LP, Meisler M.H. Heterozygosity for a protein truncation mutation of sodium channel SCN8A in a patient with cerebellar atrophy, ataxia and mental retardation // *Med. Genet.* — 2006. — Vol. 43. — P. 527-530.

23. Tsai M.C., Tanaka K., Overstreet-Wadiche L., Wadiche J.I. Neuronal glutamate transporters regulate glial excitatory transmission // *Neurosci.* — 2012. — Vol. 32, № 5. — P. 1528-1535.

24. Tsuji S. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) // *Neural Transm. Suppl.* — 2000. — Vol. 58. — P. 167-80.

25. Wang J.L., Yang X., Xia K., Hu Z.M., Weng L., Jin X., Jiang H., Zhang P., Shen L., Guo J.F., Li N., Li Y.R., Lei L.F., Zhou J., Du J., Zhou Y.F., Pan Q., Wang J. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing // *Brain.* — 2010. — Vol. 133(Pt 12). — P. 3510-3528.

26. Waters M.F., Minassian N.A., Stevanin G., Figueroa K.P., Bannister J.P., Nolte D., Mock A.F., Evidente V.G., Fee D.B., Müller U., Dürr A., Brice A., Papazian D.M., Pulst S.M. Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental central nervous system phenotypes // *Nature Genetics.* — 2006. — Vol. 38. — P. 447-451.

27. Wiczorek S., Arning L., Gizewski E.R., Alheite I., Timmann D. Benign SCA14 phenotype in a German patient associated with a missense mutation in exon 3 of the PRKCG gene // *Mov. Disord.* — 2007. — Vol. 22. — P. 2135-2136.

28. Williams K., Dattilo M., Sabado T.N., Kashiwagi K., Igarashi K. Pharmacology of delta2 glutamate receptors: effects of pentamidine and protons // *Pharmacol. and Experim. Therap.* — 2003. — Vol. 305, № 2. — P. 740-748.

29. Yu G.Y., Howell M.J., Xie T.D., Gomez C.M. Spinocerebellar ataxia type 26 maps to chromosome 19p13.3 adjacent to SCA6 // *Ann. Neurol.* — 2005. — Vol. 7. — P. 349-354.

Сведения об авторах

Шуваев Антон Николаевич — ассистент кафедры нейрофизиологии Медицинской школы Университета Гунма (Япония).

Адрес: 3718511, г. Маебаси, Сёва-мати 3-39-22; тел. +81(27) 2207934; e-mail: shuvaevanton@hotmail.com.

Гринёв Игорь Павлович — доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2270715; e-mail: grinevigor@hotmail.com.

Хираи Хирокадзу — профессор, заведующий кафедрой нейрофизиологии Медицинской школы Университета Гунма (Япония).

Адрес: 3718511, г. Маебаси, Сёва-мати 3-39-22; тел. +81(27) 2207934; hirohirai916@hotmail.com.

© НИКУЛИНА С. Ю., ЧЕРНОВА А. А., ТРЕТЬЯКОВА С. С., МАРИЛОВЦЕВА О. В., БАЗАРОВА А. С.

УДК 616.12-008-076.5.5:576

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА SCN10A В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1,
зав. — д. м. н., проф. С. Ю. Никулина.

Резюме. Статья представляет научный обзор литературных данных последних 20 лет о гене натриевых каналов SCN10A по материалам баз данных OMIM, PubMed, NCBI. Рассмотрены механизм действия гена SCN10A, структура и функционирование кодируемых указанным геном натриевых каналов. Приведены результаты опубликованных исследований, подтверждающих роль гена SCN10A в развитии патологии сердечно-сосудистой системы и других систем органов.

Ключевые слова: ген SCN10A, натриевые каналы, сердечно-сосудистые заболевания.

THE ROLE OF SNPS OF GENE SCN10A IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

S. Yu. Nikulina, A. A. Chernova, S. S. Tretyakova, O. V. Marilovceva, A. S. Bazarova

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. The article presents the scientific literature review of the previous 20 years about gene of sodium channels SCN10A on databases of OMIM, PubMed, NCBI. Were considered the mechanism of the gene SCN10A, structure and functioning of sodium channels encoded by this gene. Are given the results of published researches that confirm the role of gene SCN10A in the development of pathology the cardiovascular system and other organ systems.

Key words: gene SCN10A, sodium channels, cardiovascular disease

Нарушения сердечного ритма и проводимости представляют собой важную эпидемиологическую и общественную проблему здравоохранения. Изменения в проводящей системе сердца могут служить патоморфологическим

субстратом развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к снижению качества жизни и инвалидизации населения, что в итоге ведет к возрастанию затрат здравоохранения и увеличению показателей

смертности населения. Наиболее грозным сердечно-сосудистым осложнением является внезапная сердечная смерть (ВСС), частота которой, по некоторым данным, достигает 1 на 1000 человек в год [7,40]. Наиболее частой причиной ВСС служит фибрилляция желудочков в условиях ишемической болезни сердца [7,29]. Однако, по оценкам экспертов, около 10% случаев ВСС обусловлено электрофизиологическими нарушениями в работе сердца, возникающими при наличии патологии ионных каналов и проявляющимися в виде так называемых заболеваний — каналопатий (синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада, синдром ранней реполяризации, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия и др.) [24].

Многочисленные исследования позволили доказать, что нарушения в проводящей системе сердца могут быть обусловлены изменениями в структуре генов, кодирующих ионные каналы и саркомерные белки цитоскелета кардиомиоцитов [14,18,20]. В 2010 году были опубликованы результаты мета-анализа 14 полногеномных исследований, включающих анализ генотипов у 40407 лиц европейского происхождения. В ходе исследования было проанализировано около 2,5 миллионов однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в различных локусах, некоторые из них уже исследовались ранее, некоторые — изучались впервые. В результате данного мета-анализа были определены 22 локуса различных хромосом, включающих гены, изменения структуры которых ответственны за развитие различных нарушений сердечной проводимости. Лocus, показавший наиболее сильную ассоциацию с продолжительностью комплекса QRS, расположен на хромосоме (3p22). Из четырех ОНП, расположенных на данном участке, два входят в состав гена *SCN10A*, два — в состав гена *SCN5A* [44]. Указанные гены кодируют различные типы белков ионных натриевых каналов. Взаимосвязь гена *SCN5A* с патологией проводящей системы сердца уже обсуждалась ранее и была доказана [1], что касается ОНП гена *SCN10A* — его влияние на сердечную проводимость менее изучено. Проведенный анализ позволяет предположить кандидатную роль гена *SCN10A* в развитии нарушений сердечной проводимости, не исключено, что его изучение откроет новые аспекты в этиопатогенезе и терапии указанных патологий.

Ген SCN10A: локализация, экспрессия, механизмы влияния на сердечную деятельность

Ген *SCN10A* локализован на коротком плече 3 хромосомы, locus 22 (3p22), продуктом экспрессии данного гена является альфа-субъединица 10 типа вольт-зависимых (потенциалзависимых) натриевых каналов, состоящая примерно из 1967 аминокислот [3,17,19,39,46]. Ген *SCN10A* экспрессируется в сердечной ткани, преимущественно, в правых отделах сердца [41,44]. Кроме того, *SCN10A* был обнаружен в клетках Пуркинье мозжечка и задних корешковых ганглиях, где он участвует в формировании и передаче болевых импульсов в ответ на механические и температурные раздражители. В большей степени

экспрессия данного гена осуществляется в ноцицептивных С-волокнах или Аδ волокнах, в меньшей степени — в Аα/β волокнах. Действие С-волокон проявляется в виде изменения гомеостаза в ответ на раздражители в различных системах организма, в частности в сердечно-сосудистой и дыхательной системах [2,3,4,15,16,26,30,35,46]. Интересно, что *SCN10A* не был обнаружен в других типах клеток центральной и периферической нервной системы — ни в глии, ни в нейронах. Что касается других органов, экспрессия гена *SCN10A* осуществляется также в костном мозге, печени, почках, трахее, скелетных мышцах, ткани яичка и простаты, матке и плаценте [13].

В настоящее время существуют две позиции, объясняющие механизм действия гена *SCN10A* на сердечную деятельность. Первая позиция предполагает непосредственное влияние гена на кардиомиоциты путем возрастания относительно медленно активирующихся и инактивирующихся натриевых токов в результате экспрессии гена *SCN10A*. Данная теория подтверждена данными Т. Yang et al. [44]. Другая теория была предложена А.О. Verkerk et al. В результате их исследований было установлено, что белки *SCN10A* сопряжены с нейрональными белками, следовательно, ген *SCN10A* экспрессируется в нервных структурах сердца. А.О. Verkerk et al. предположили, что нейроны находятся под контролем *SCN10A*, регулируют высвобождение нейротрансмиттеров и/или нейропептидов, оказывающих прямое или косвенное воздействие на сердце через другие нейроны [43]. Теория опосредованного воздействия гена *SCN10A* через нервную систему была поддержана и другими исследователями [12, 23].

Роль ОНП гена SCN10A в развитии нарушений сердечного ритма и проводимости

Доказана взаимосвязь ОНП гена *SCN10A* с изменениями сердечного ритма и проводимости. Определены 4 ОНП маркера (rs6800541, rs6795970, rs6798015, rs7430477) интрона гена *SCN10A*, ассоциированных с длительностью интервала PR на электрокардиограмме у жителей Европейского региона (Германия, Нидерланды, Великобритания) и Северной Америки (США). При этом установлено, что наибольшее влияние на продолжительность интервала PR и комплекса QRS оказывает генетический маркер rs6795970 интрона *SCN10A* [14, 20,22,25,28,42]. Результаты исследований, проведенных среди населения Германии, свидетельствуют о роли данного гена в снижении риска развития фибрилляции предсердий [28]. Кроме того, ОНП-маркер rs10428132 интрона гена *SCN10A* у европейцев (Нидерланды) взаимосвязан с риском развития синдрома Бругада, характеризующегося блокадой правой ножки пучка Гиса, периодическим удлинением интервала PR и специфическим подъемом сегмента ST в отведениях V1-V3 по данным ЭКГ [7].

Исследования ОНП гена *SCN10A* и регулирующих его факторов транскрипции (TBX3, TBX5) на животной модели подтверждают их роль в работе сердца. Установлено, что TBX3/TBX5 в значительной степени угнетают сердечную

деятельность [10]. Наличие замены A>G в позиции 2403 экзона гена *SCN10A* (миссенс-мутация) приводит к выраженной синусовой брадикардии и изменчивости продолжительности интервала R-R у экспериментальных животных (опоссумов) [6,9,39].

*Роль ОНП гена *SCN10A* в развитии различных патологий органов и систем организма*

Структурные изменения гена *SCN10A* могут влиять на функционирование различных органов и систем организма. Подтверждена роль данного гена в этиологии и патогенезе рассеянного склероза у жителей США [8].

Изучено влияние ОНП гена *SCN10A* на функционирование пищеварительной системы в норме и при различных функциональных расстройствах. В результате установлена взаимосвязь между ОНП (2884 A>G, 3218 C>T и 3275 T>C) гена *SCN10A* и функциональной диспепсией у японского населения [5].

Исследования, проводимые среди испанского населения доказали, что ОНП гена *SCN10A* участвуют в регуляции функции сперматозоидов [13].

Исследования мутационной изменчивости гена *SCN10A*, проводимые на животной модели, позволили установить взаимосвязь миссенс-мутации, приводящей к замене треонина на аланин в белке α -субъединицы натриевых каналов с формированием так называемого «невроповеденческого» фенотипа. Указанный фенотип характеризуется кратковременной тонической неподвижностью при пощипывании кожи мышей на задней поверхности шеи, повышенной возбудимостью в ответ на холодовые раздражители [6,9,39]. Также показано, что у мышей экспрессия гена *SCN10A* коррелирует с продолжительностью и выраженностью экспериментального аллергического энцефаломиелита [8].

*Строение и функционирование натриевых каналов *SCN10A**

Потенциалзависимые натриевые каналы представляют собой гликопротеиновые комплексы, отвечающие за инициирование и распространение потенциала действия в возбудимых клетках, таких как центральные и периферические нейроны, миоциты, клетки скелетной мускулатуры и нейроэндокринные клетки. *SCN10A* характеризуется длительной активацией и устойчивой возбудимостью [27,33,34].

Натриевые каналы млекопитающих являются гетеротримерами, то есть состоят из нескольких частей — центральной пороформирующей субъединицы α и двух вспомогательных субъединиц β [12, 19]. Альфа-субъединица имеет большой размер (приблизительно 220-260 кДа), и может связываться с одной или более бета-субъединицами ($\beta 1$ и $\beta 2$), размер которых намного меньше (приблизительно 35 кДа). В результате этого взаимодействия изменяется кинетика и потенциал ионных каналов, что в свою очередь приводит к изменению молекул клеточной адгезии, внеклеточного матрикса и компонентов цитоскелета [21,37,45].

Альфа-субъединица 10 типа содержит четыре гомологичных домена (I-IV), каждый из которых состоит из шести трансмембранных α -спиралей (S1-S6). Между S5 и S6 каждого домена находится пора ионного канала

с узким внешним входом. Каждая спираль содержит пару аминокислот, формирующих наружную и внутреннюю части поры и выступающих в роли селективного фильтра [3,11,35,39]. Один из аминокислотных остатков в поре домена I определяет сродство ионных натриевых каналов к тетрадоксину. Например, сродство сердечных натриевых каналов крысы к тетрадоксину в 200 раз ниже, чем сродство натриевых каналов ткани мозга и скелетной мускулатуры. Это обусловлено заменой ароматического тирозина или фенилаланина на цистеин. В белке α -субъединицы 10 типа в позиции 356 расположен остаток серина, который делает данный канал тетрадоксин-резистентным [3,6,36,38,41]. S4 спирали формируют датчик напряжения и содержат положительно заряженные аминокислотные остатки, такие как аргинин и/или лизин в каждой третьей позиции. Деполаризация мембраны позволяет сегментам S4 перемещаться кнаружи и инициировать конформационные изменения, что приводит к раскрытию пор. Внутриклеточные петли между доменом III, S6 и доменом IV, S1 функционируют как инактивационные ворота, которые блокируют пору изнутри при длительной деполаризации мембраны (рис. 1). Гидрофобная триада (изолейцин, фенилаланин, метионин) внутри клеток является важным компонентом быстрой инактивации поры, а остатки глицина и пролина служат воротами, закрывающим инактивированную пору (рис. 2). S5 и S6 внутриклеточные спирали формируют более широкие поры, именно с данными участками взаимодействуют местные анестетики, противоэпилептические и антиаритмические препараты, блокирующие натриевые каналы. Указанные участки вызывают наибольший интерес в плане фармакотерапии [31, 32].

Рис. 1. Структура потенциал-зависимых натриевых каналов [42,52]. (a) схематическое изображение субъединиц натриевых каналов; (b) трехмерная структура α субъединицы натриевого канала, полученная из реконструкции электронных микрофотографий; (c) схематическое представление NaChBac, бактериального потенциал-зависимого натриевого канала.

Рис. 2. Механизм инактивации натриевого канала [52,39].

(а) интрацеллюлярные петли, соединяющие III и IV домены формирующие соединение, закрывающее поры во время инактивации; (b) гидрофобная триада изолейцин, фенилаланин, метионин (I1488, F1489 и M1490).

Таким образом, ген *SCN10A* играет значительную роль в функционировании различных систем организма. Имеющиеся литературные данные подтверждают его влияние на сердечную деятельность, что позволяет предположить кандидатную роль указанного гена в развитии нарушений сердечной проводимости. Однако, взаимосвязь гена *SCN10A* с нарушениями атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости изучена недостаточно. Отсутствуют данные об исследовании данного гена в сибирской популяции. В связи с этим дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния гена *SCN10A* на возникновение и проведение импульса в кардиомиоцитах, являются, бесспорно, актуальными.

Литература

1. Андерсон А.Г. Первичные (генетически детерминированные) заболевания проводящей системы сердца и их взаимосвязь с нарушениями функции натриевого канала // *Анналы аритмологии*. — 2005. — № 4. — С. 50-55.
2. Abrahamsen B., Zhao J., Asante C.O., Cendan C.M., Marsh S., Martinez-Barbera J.P., Nassar M.A., Dickenson A.H., Wood J.N. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain // *Science*. — 2008. — Vol. 321, № 5889. — P. 702-705.
3. Akopian A.N., Siviltti L., Wood J.N. A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons // *Nature*. — 1996. — Vol. 379, № 6562. — P. 257-262.
4. Akopian A.N., Souslova V., England S., Okuse K., Ogata N., Ure J., Smith A., Kerr B.J., McMahon S.B., Boyce S., Hill R., Stanfa L.C., Dickenson A.H., Wood J.N. The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways // *Nat. Neurosci.* — 1999. — Vol. 2, № 6. — P. 541-548.
5. Arisawa T., Tahara T., Shiroeda H., Minato T., Matsue Y., Saito T., Fukuyama T., Otsuka T., Fukumura A., Nakamura M., Shibata T. Genetic polymorphisms of *SCN10A* are associated with functional dyspepsia in Japanese subjects // *J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 48, № 1. — P. 73-80.

6. Backx P.H., Yue D.T., Lawrence J.H., Marban E., Tomaselli G.F. Molecular localization of an ion-binding site within the pore of mammalian sodium channels // *Science*. — 1992. — Vol. 257, № 5067. — P. 248-251.

7. Bezzina C.R., Barc J., Mizusawa Y. 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. — Vol. 45, № 11. — P. 1044-1049.

8. Black J.A., Dib-Hajj S., Baker D., Newcombe J., Cuzner M.L., Waxman S.G. Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. — 2000. — Vol. 97, № 21. — P. 11598-11602.

9. Blasius A.L., Dubin A.E., Petrus M.J., Lim B.K., Narezkina A., Criado J.R., Wills D.N., Xia Y., Moresco E.M., Ehlers C., Knowlton K.U., Patapoutian A., Beutler B. Hypermorphic mutation of the voltage-gated sodium channel encoding gene *Scn10a* causes a dramatic stimulus-dependent neurobehavioral phenotype // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. — 2011. — Vol. 108, № 48. — P. 19413-19418.

10. Boogaard M.W. van den., Wong L.Y., Tessadori F., Tessadori F., Bakker M.L., Dreizehnter L.K., Wakker V., Bezzina C.R., 'tHoen P.A., Bakkers J., Barnett P., Christoffels V.M. Genetic variation in T-box binding element functionally affects *SCN5A/SCN10A* enhancer // *Journal of Clinical Investigation*. — 2012. — Vol. 122, № 7. — P. 2519-2530.

11. Catterall W.A. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels // *Neuron*. — 2000. — Vol. 26, № 1. — P. 13-25.

12. Catterall W.A., Goldin A.L., Waxman S.G. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels // *Pharmacol. Rev.* — 2005. — Vol. 57, № 4. — P. 397-409.

13. Cejudo-Roman A., Pinto F.M., Subirán N., Ravina C.G., Fernández-Sánchez M., Pérez-Hernández N., Pérez R., Pacheco A., Irazusta J., Candelas L. The voltage-gated sodium channel *nav1.8* is expressed in human sperm // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 9. — P. e76084.

14. Chambers J.C., Zhao J., Terracciano C.M., Bezzina C.R., Zhang W., Kaba R., Navaratnarajah M., Lotlikar A., Sehmi J.S., Kooner M.K., Deng G., Siedlecka U., Parasramka S., El-Hamamsy I., Wass M.N., Dekker L.R., de Jong J.S., Sternberg M.J., McKenna W., Severs N.J., de Silva R., Wilde A.A., Anand P., Yacoub M., Scott J., Elliott P., Wood J.N., Kooner J.S. Genetic variation in *SCN10A* influences cardiac conduction // *Nat. Genet.* — 2010. — Vol. 42, № 2. — P. 149-152.

15. Craig A.D. Interoception: the sense of the physiological condition of the body // *Curr Opin Neurobiol.* — 2003. — Vol. 13, № 4. — P. 500-505.

16. Djouhri L., Fang X., Okuse K., Wood J.N., Berry C.M., Lawson S.N. The TTX-resistant sodium channel *Nav1.8* (SNS/PN3): expression and correlation with membrane properties in rat nociceptive primary afferent neurons // *J. Physiol.* — 2003. — Vol. 550, № 3. — P. 739-752.

17. Holm H., Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Thorleifsson G., Thorgeirsson G., Stefansdottir H., Gudjonsson S.A., Jonasdottir A., Mathiesen E.B., Njolstad I., Nyrnes A., Wilsgaard T., Hald E.M., Hveem K., Stoltenberg C., Lochen M.L., Kong A., Thorsteinsdottir U., Stefansson K. Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration // *Nat. Genet.* — 2010. — Vol. 42, № 2. — P. 117-122
18. Huikuri H.V., Castellanos A., Myerburg R.J. Sudden death due to cardiac arrhythmias // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345, № 20. — P. 1473-1482.
19. Isom L.L. Sodium channel beta subunits: anything but auxiliary // *Neuroscientist.* — 2001. — Vol. 7, № 1. — P. 42-54.
20. Knollmann B.C., Roden D.M. A genetic framework for improving arrhythmia therapy // *Nature* — 2001. — Vol. 451, № 7181. — P. 929-936.
21. Kozak C.A., Sangameswaran L. Genetic mapping of the peripheral sodium channel genes, *Scn9a* and *Scn10a*, in the mouse // *Mamm. Genome.* — 1996. — Vol. 7, № 10. — P. 787-788.
22. Lehnart S.E., Ackerman M.J., Benson D.W., Brugada R., Clancy C.E., Donahue J.K., George A.L. Jr., Grant A.O., Groft S.C., January C.T., Lathrop D.A., Lederer W.J., Makielski J.C., Mohler P.J., Moss A., Nerbonne J.M., Olson T.M., Przyvara D.A., Towbin J.A., Wang L.H., Marks A.R. Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function // *Circulation.* — 2007 — Vol. 116, № 20 — P. 2325-2345.
23. London B. Whither art thou, *SCN10A*, and what art thou doing? // *Circ Res.* — 2012. — Vol. 111, № 3. — P. 268-270.
24. Murakoshi N., Aonuma K. Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia // *Circulation Journal.* — 2013. — Vol. 77, № 10. — P. 2419-2431.
25. Noseworthy P.A., Newton-Cheh C. Genetic determinants of sudden cardiac death // *Circulation.* — 2008 — Vol. 118, № 18. — P. 1854-1863.
26. Novakovic S.D., Tzoumaka E., McGivern J.G., Haraguchi M., Sangameswaran L., Gogas K.R., Eglén R.M., Hunter J.C. Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel *PN3* in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions // *J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 18, № 6. — P. 2174-2187.
27. Patrick H.T., Waxman, S.G. Inactivation properties of sodium channel *Nav1.8* maintain action potential amplitude in small DRG neurons in the context of depolarization // *Mol. Pain.* — 2007 — Vol. 3, № 12. — P. 629-640.
28. Pfeufer A., Van Noord C., Marcianti K.D., Arking D.E., Larson M.G., Smith A.V., Tarasov K.V., Mller M., Sotoodehnia N., Sinner M.F., Verwoert G.C., Li M., Kao W.H., K ttgen A., Coresh J., Bis J.C., Psaty B.M., Rice K., Rotter J.I., Rivadeneira F., Hofman A., Kors J.A., Stricker B.H., Uitterlinden A.G., van Duijn C.M., Beckmann B.M., Sauter W., Gieger C., Lubitz S.A., Newton-Cheh C., Wang T.J., Magnani J.W., Schnabel R.B., Chung M.K., Barnard J., Smith J.D., Van Wagoner D.R., Vasan R.S., Aspelund T., Eiriksdottir G., Harris T.B., Launer L.J., Najjar S.S., Lakatta E., Schlessinger D., Uda M., Abecasis G.R., Müller-Myhsok B., Ehret G.B., Boerwinkle E., Chakravarti A., Soliman E.Z., Lunetta K.L., Perz S., Wichmann H.E., Meitinger T., Levy D., Gudnason V., Ellinor P.T., Sanna S., Kääb S., Witteman J.C., Alonso A., Benjamin E.J., Heckbert S.R. Genome-wide association study of PR interval // *Nat. Genet.* — 2010. — Vol. 42, № 2. — P. 153-159.
29. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C., Bossaert L., Breithardt G., Brugada P., Camm J.A., Cappato R., Cobbe S.M., Di Mario C., Maron B.J., McKenna W.J., Pedersen A.K., Ravens U., Schwartz P.J., Trusz-Gluza M., Vardas P., Wellens H.J., Zipes D.P. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. Summary of recommendations // *Ital. Heart J. Suppl.* — 2002. — Vol. 3, № 10. — P. 1051-1065.
30. Rabert D.K., Koch B.D., Ilnicka M., Obernolte R.A., Naylor S.L., Herman R.C., Eglén R.M., Hunter J.C., Sangameswaran L. A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel from human dorsal root ganglia, *hPN3/SCN10A* // *Pain.* — 1998. — Vol. 78, № 2. — P. 107-114.
31. Ragsdale D.S., McPhee J.C., Scheuer T., Catterall W.A. Common molecular determinants of local anesthetic, antiarrhythmic, and anticonvulsant block of voltage-gated *Na⁺* channels // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996. — Vol. 93, № 17. — P. 9270-9275.
32. Ragsdale D.S., McPhee J.C., Scheuer T., Catterall W.A. Molecular determinants of state-dependent block of *Na⁺* channels by local anesthetics // *Science.* — 1994. — Vol. 265, № 5179. — P. 1724-1728.
33. Renqanathan M., Cummins T.R., Waxman S.G. Contribution of *Na(v)1.8* sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons // *J. Neurophysiol.* — 2001. — Vol. 86, № 2. — P. 629-640.
34. Rohl C.A., Boeckman F.A., Baker C., Scheuer T., Catterall W.A., Klevit R.E. Solution structure of the sodium channel inactivation gate // *Biochemistry.* — 1999. — Vol. 38, № 3. — P. 855-861.
35. Sangameswaran L., Delgado S.G., Fish L.M., Koch B.D., Jakeman L.B., Stewart G.R., Sze P., Hunter J.C., Eglén R.M., Herman R.C. Structure and function of a novel voltage-gated, tetrodotoxin-resistant sodium channel specific to sensory neurons // *J. Biol. Chem.* — 1996 — Vol. 271, № 11. — P. 5953-5956.
36. Satin J., Kyle J.W., Chen M., Bell P., Cribbs L.L., Fozzard H.A., Rogart R.B. A mutant of TTX-resistant cardiac sodium channels with TTX-sensitive properties // *Science.* — 1992. — Vol. 256, № 5060. — P. 1202-1205.
37. Sato C., Ueno Y., Asai K., Takahashi K., Sato M., Engel A., Fujiyoshi Y. The voltage-sensitive sodium channel is a bell-shaped molecule with several cavities // *Nature.* — 2001. — Vol. 409, № 6823. — P. 1047-1051.
38. Sivilotti L., Okuse K., Akopian A.N., Moss S., Wood J.N. A single serine residue confers tetrodotoxin insensitivity on the rat sensory-neuron-specific sodium channel *SNS* // *FEBS Lett.* — 1997. — Vol. 409, № 1. — P. 49-52.
39. Souslova V.A., Fox M., Wood J.N., Akopian A.N. Cloning and characterization of a mouse sensory neuron

tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel gene, *Scn10a* // *Genomics*. — 1997. — Vol. 41, № 2. — P. 201-209.

40. Straus S.M., Bleumink G.S., Dieleman J.P., van der Lei J., Stricker B.H., Sturkenboom M.C. The incidence of sudden cardiac death in the general population // *J. Clin. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 57, № 1. — P. 98-102.

41. Stürzebecher A.S., Hu J., Smith E.S., Frahm S., Santos-Torres J., Kampfrath B., Auer S., Lewin G.R., Ibañez-Tallon I. Several *An* in vivo tethered toxin approach for the cell-autonomous inactivation of voltage-gated sodium channel currents in nociceptors // *J. Physiol.* — 2010. — Vol. 588, № 10. — P. 1695-1707.

42. Tan H.L., Bink-Boelkens M.T., Bezzina C.R., Viswanathan P.C., Beaufort-Krol G.C., van Tintelen P.J., van den Berg M.P., Wilde A.A., Balser J.R. A sodium-channel mutation causes isolated cardiac conduction disease // *Nature*. — 2001. — Vol. 409, № 6823. — P. 1043-1047.

43. Verkerk A.O., Remme C.A., Schumacher C.A., Scicluna B.P., Wolswinkel R., de Jonge B., Bezzina C.R., Veldkamp M.W. Functional Nav1.8 channels in intracardiac neurons: the link between SCN10A and cardiac electrophysiology // *Circ. Res.* — 2012. — Vol. 111, № 3. — P. 333-343.

44. Yang T., Atack T.C., Stroud D.M., Zhang W., Hall L., Roden D.M. Blocking *Scn10a* channels in heart reduces late sodium current and is antiarrhythmic // *Circ. Res.* — 2012. — Vol. 111, № 3. — P. 322-332.

45. Yu F.H., Catterall W.A. Overview of the voltage-gated sodium channel family // *Genome Biol.* — 2003. — Vol. 4, № 3. — P. 207.

46. Zimmermann K., Leffler A., Bades A., Cendan C.M., Carr R.W., Kobayashi J., Nau C., Wood J.N., Reeh P.W. Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures // *Nature*. — 2007. — Vol. 447, № 7146. — P. 855-858.

References

1. Anderson A.G. Primary (genetically determined) disease of the conducting system of the heart and the relationship with impaired function of the sodium channel // *The Annals of Arrhythmology*. — 2005. — № 4. — P. 50-55.

2. Abrahamsen B., Zhao J., Asante C.O., Cendan C.M., Marsh S., Martinez-Barbera J.P., Nassar M.A., Dickenson A.H., Wood J.N. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain // *Science*. — 2008. — Vol. 321, № 5889. — P. 702-705.

3. Akopian A.N., Sivillti L., Wood J.N. A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons // *Nature*. — 1996. — Vol. 379, № 6562. — P. 257-262.

4. Akopian A.N., Souslova V., England S., Okuse K., Ogata N., Ure J., Smith A., Kerr B.J., McMahon S.B., Boyce S., Hill R., Stanfa L.C., Dickenson A.H., Wood J.N. The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways // *Nat. Neurosci.* — 1999. — Vol. 2, № 6. — P. 541-548.

5. Arisawa T., Tahara T., Shiroeda H., Minato T., Matsue Y., Saito T., Fukuyama T., Otsuka T., Fukumura A., Nakamura M., Shibata T. Genetic polymorphisms of SCN10A are associated with functional dyspepsia in Japanese subjects // *J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 48, № 1. — P. 73-80.

6. Backx P.H., Yue D.T., Lawrence J.H., Marban E., Tomaselli G.F. Molecular localization of an ion-binding site within the pore of mammalian sodium channels // *Science*. — 1992. — Vol. 257, № 5067. — P. 248-251.

7. Bezzina C.R., Barc J., Mizusawa Y. 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. — Vol. 45, № 11. — P. 1044-1049.

8. Black J.A., Dib-Hajj S., Baker D., Newcombe J., Cuzner M.L., Waxman S.G. Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. — 2000. — Vol. 97, № 21. — P. 11598-11602.

9. Blasius A.L., Dubin A.E., Petrus M.J., Lim B.K., Narezkina A., Criado J.R., Wills D.N., Xia Y., Moresco E.M., Ehlers C., Knowlton K.U., Patapoutian A., Beutler B. Hypermorphic mutation of the voltage-gated sodium channel encoding gene *Scn10a* causes a dramatic stimulus-dependent neurobehavioral phenotype // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A* — 2011. — Vol. 108, № 48. — P. 19413-19418.

10. Boogaard M.W. van den., Wong L.Y., Tessadori F., Tessadori F., Bakker M.L., Dreizehnter L.K., Wakker V., Bezzina C.R., 'tHoen P.A., Bakkers J., Barnett P., Christoffels V.M. Genetic variation in T-box binding element functionally affects SCN5A/SCN10A enhancer // *Journal of Clinical Investigation*. — 2012. — Vol. 122, № 7. — P. 2519-2530.

11. Catterall W.A. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels // *Neuron*. — 2000. — Vol. 26, № 1. — P. 13-25.

12. Catterall W.A., Goldin A.L., Waxman S.G. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels // *Pharmacol. Rev.* — 2005. — Vol. 57, № 4. — P. 397-409.

13. Cejudo-Roman A., Pinto F.M., Subirán N., Ravina C.G., Fernández-Sánchez M., Pérez-Hernández N., Pérez R., Pacheco A., Irazusta J., Cadenas L. The voltage-gated sodium channel nav1.8 is expressed in human sperm // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 9. — P. e76084.

14. Chambers J.C., Zhao J., Terracciano C.M., Bezzina C.R., Zhang W., Kaba R., Navaratnarajah M., Lotlikar A., Sehmi J.S., Kooner M.K., Deng G., Siedlecka U., Parasramka S., El-Hamamsy I., Wass M.N., Dekker L.R., de Jong J.S., Sternberg M.J., McKenna W., Severs N.J., de Silva R., Wilde A.A., Anand P., Yacoub M., Scott J., Elliott P., Wood J.N., Kooner J.S. Genetic variation in SCN10A influences cardiac conduction // *Nat. Genet.* — 2010. — Vol. 42, № 2. — P. 149-152.

15. Craig A.D. Interoception: the sense of the physiological condition of the body // *Curr Opin Neurobiol.* — 2003. — Vol. 13, № 4. — P. 500-505.

16. Djouhri L., Fang X., Okuse K., Wood J.N., Berry C.M., Lawson S.N. The TTX-resistant sodium channel Nav1.8 (SNS/PN3): expression and correlation with membrane properties in rat nociceptive primary afferent neurons // *J. Physiol.* — 2003. — Vol. 550, № 3. — P. 739-752.

17. Holm H., Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Thorleifsson G., Thorgeirsson G., Stefansdottir H., Gudjonsson S.A., Jonasdottir A., Mathiesen E.B., Njolstad I., Nyrnes A., Wilsgaard T., Hald E.M., Hveem K., Stoltenberg C., Lochen M.L., Kong A., Thorsteinsdottir U., Stefansson K. Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration // *Nat. Genet.* — 2010. — Vol. 42, № 2. — P. 117-122
18. Huikuri H.V., Castellanos A., Myerburg R.J. Sudden death due to cardiac arrhythmias // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345, № 20. — P. 1473-1482.
19. Isom L.L. Sodium channel beta subunits: anything but auxiliary // *Neuroscientist.* — 2001. — Vol. 7, № 1. — P. 42-54.
20. Knollmann B.C., Roden D.M. A genetic framework for improving arrhythmia therapy // *Nature* — 2001. — Vol. 451, № 7181. — P. 929-936.
21. Kozak C.A., Sangameswaran L. Genetic mapping of the peripheral sodium channel genes, *Scn9a* and *Scn10a*, in the mouse // *Mamm. Genome.* — 1996. — Vol. 7, № 10. — P. 787-788.
22. Lehnart S.E., Ackerman M.J., Benson D.W., Brugada R., Clancy C.E., Donahue J.K., George A.L. Jr., Grant A.O., Groft S.C., January C.T., Lathrop D.A., Lederer W.J., Makielski J.C., Mohler P.J., Moss A., Nerbonne J.M., Olson T.M., Przywara D.A., Towbin J.A., Wang L.H., Marks A.R. Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function // *Circulation.* — 2007 — Vol. 116, № 20 — P. 2325-2345.
23. London B. Whither art thou, *SCN10A*, and what art thou doing? // *Circ Res.* — 2012. — Vol. 111, № 3. — P. 268-270.
24. Murakoshi N., Aonuma K. Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia // *Circulation Journal.* — 2013. — Vol. 77, № 10. — P. 2419-2431.
25. Noseworthy P.A., Newton-Cheh C. Genetic determinants of sudden cardiac death // *Circulation.* — 2008 — Vol. 118, № 18. — P. 1854-1863.
26. Novakovic S.D., Tzoumaka E., McGivern J.G., Haraguchi M., Sangameswaran L., Gogas K.R., Eglen R.M., Hunter J.C. Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel *PN3* in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions // *J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 18, № 6. — P. 2174-2187.
27. Patrick H.T., Waxman, S.G. Inactivation properties of sodium channel *Nav1.8* maintain action potential amplitude in small DRG neurons in the context of depolarization // *Mol. Pain.* — 2007 — Vol. 3, № 12. — P. 629-640.
28. Pfeufer A., Van Noord C., Marcianti K.D., Arking D.E., Larson M.G., Smith A.V., Tarasov K.V., Müller M., Sotoodehnia N., Sinner M.F., Verwoert G.C., Li M., Kao W.H., Köttgen A., Coresh J., Bis J.C., Psaty B.M., Rice K., Rotter J.I., Rivadeneira F., Hofman A., Kors J.A., Stricker B.H., Uitterlinden A.G., van Duijn C.M., Beckmann B.M., Sauter W., Gieger C., Lubitz S.A., Newton-Cheh C., Wang T.J., Magnani J.W., Schnabel R.B., Chung M.K., Barnard J., Smith J.D., Van Wagoner D.R., Vasan R.S., Aspelund T., Eiriksdottir G., Harris T.B., Launer L.J., Najjar S.S., Lakatta E., Schlessinger D., Uda M., Abecasis G.R., Müller-Myhsok B., Ehret G.B., Boerwinkle E., Chakravarti A., Soliman E.Z., Lunetta K.L., Perz S., Wichmann H.E., Meitinger T., Levy D., Gudnason V., Ellinor P.T., Sanna S., Kääb S., Witteman J.C., Alonso A., Benjamin E.J., Heckbert S.R. Genome-wide association study of PR interval // *Nat. Genet.* — 2010. — Vol. 42, № 2. — P. 153-159.
29. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C., Bossaert L., Breithardt G., Brugada P., Camm J.A., Cappato R., Cobbe S.M., Di Mario C., Maron B.J., McKenna W.J., Pedersen A.K., Ravens U., Schwartz P.J., Trusz-Gluza M., Vardas P., Wellens H.J., Zipes D.P. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. Summary of recommendations // *Ital. Heart J. Suppl.* — 2002. — Vol. 3, № 10. — P. 1051-1065.
30. Rabert D.K., Koch B.D., Illicka M., Obernolte R.A., Naylor S.L., Herman R.C., Eglen R.M., Hunter J.C., Sangameswaran L. A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel from human dorsal root ganglia, *hPN3/SCN10A* // *Pain.* — 1998. — Vol. 78, № 2. — P. 107-114.
31. Ragsdale D.S., McPhee J.C., Scheuer T., Catterall W.A. Common molecular determinants of local anesthetic, antiarrhythmic, and anticonvulsant block of voltage-gated Na^+ channels // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996. — Vol. 93, № 17. — P. 9270-9275.
32. Ragsdale D.S., McPhee J.C., Scheuer T., Catterall W.A. Molecular determinants of state-dependent block of Na^+ channels by local anesthetics // *Science.* — 1994. — Vol. 265, № 5179. — P. 1724-1728.
33. Renqanathan M., Cummins T.R., Waxman S.G. Contribution of *Na(v)1.8* sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons // *J. Neurophysiol.* — 2001. — Vol. 86, № 2. — P. 629-640.
34. Rohl C.A., Boeckman F.A., Baker C., Scheuer T., Catterall W.A., Klevit R.E. Solution structure of the sodium channel inactivation gate // *Biochemistry.* — 1999. — Vol. 38, № 3. — P. 855-861.
35. Sangameswaran L., Delgado S.G., Fish L.M., Koch B.D., Jakeman L.B., Stewart G.R., Sze P., Hunter J.C., Eglen R.M., Herman R.C. Structure and function of a novel voltage-gated, tetrodotoxin-resistant sodium channel specific to sensory neurons // *J. Biol. Chem.* — 1996 — Vol. 271, № 11. — P. 5953-5956.
36. Satin J., Kyle J.W., Chen M., Bell P., Cribbs L.L., Fozzard H.A., Rogart R.B. A mutant of TTX-resistant cardiac sodium channels with TTX-sensitive properties // *Science.* — 1992. — Vol. 256, № 5060. — P. 1202-1205.
37. Sato C., Ueno Y., Asai K., Takahashi K., Sato M., Engel A., Fujiyoshi Y. The voltage-sensitive sodium channel is a bell-shaped molecule with several cavities // *Nature.* — 2001. — Vol. 409, № 6823. — P. 1047-1051.
38. Sivilotti L., Okuse K., Akopian A.N., Moss S., Wood J.N. A single serine residue confers tetrodotoxin insensitivity on the rat sensory-neuron-specific sodium channel *SNS* // *FEBS Lett.* — 1997. — Vol. 409, № 1. — P. 49-52.
39. Souslova V.A., Fox M., Wood J.N., Akopian A.N. Cloning and characterization of a mouse sensory neuron tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel gene, *Scn10a* // *Genomics.* — 1997. — Vol. 41, № 2. — P. 201-209.
40. Straus S.M., Bleumink G.S., Dieleman J.P., van der Lei J., Stricker B.H., Sturkenboom M.C. The incidence

of sudden cardiac death in the general population // J. Clin. Epidemiol. — 2004. — Vol. 57, № 1. — P. 98-102.

41. Stürzebecher A.S., Hu J., Smith E.S., Frahm S., Santos-Torres J., Kampfrath B., Auer S., Lewin G.R., Ibañez-Tallon I. Several An in vivo tethered toxin approach for the cell-autonomous inactivation of voltage-gated sodium channel currents in nociceptors // J. Physiol. — 2010. — Vol. 588, № 10. — P. 1695-1707.

42. Tan H.L., Bink-Boelkens M.T., Bezzina C.R., Viswanathan P.C., Beaufort-Krol G.C., van Tintelen P.J., van den Berg M.P., Wilde A.A., Balser J.R. A sodium-channel mutation causes isolated cardiac conduction disease // Nature. — 2001. — Vol. 409, № 6823. — P. 1043-1047.

43. Verkerk A.O., Remme C.A., Schumacher C.A., Scicluna B.P., Wolswinkel R., de Jonge B., Bezzina C.R., Veldkamp M.W. Functional Nav1.8 channels in intracardiac neurons: the link between SCN10A and cardiac electrophysiology // Circ. Res. — 2012. — Vol. 111, № 3. — P. 333-343.

44. Yang T., Atack T.C., Stroud D.M., Zhang W., Hall L., Roden D.M. Blocking Scn10a channels in heart reduces late sodium current and is antiarrhythmic // Circ. Res. — 2012. — Vol. 111, № 3. — P. 322-332.

45. Yu F.H., Catterall W.A. Overview of the voltage-gated sodium channel family // Genome Biol. — 2003. — Vol. 4, № 3. — P. 207

46. Zimmermann K., Leffler A., Bades A., Cendan C.M., Carr R.W., Kobayashi J., Nau C., Wood J.N., Reeh P.W. Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures // Nature. — 2007. — Vol. 447, № 7146. — P. 855-858.

Сведения об авторах

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

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка г. 1; тел. 8(391) 2638009; e-mail: ter-1@ktk.ru.

Чернова Анна Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка г. 1; тел. 8(391) 2638009; e-mail: ter-1@ktk.ru.

Третьякова Светлана Сергеевна — ординатор кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка г. 1; тел. 8(391) 2638009; e-mail: ter-1@ktk.ru.

Мариловцева Ольга Валерьевна — аспирант кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка г. 1; тел. 8(391) 2638009; e-mail: ter-1@ktk.ru.

Базарова Айсулуу Султанбаева — студентка 5 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка г. 1; тел. 8(391) 2638009; e-mail: ter-1@ktk.ru.

Оригинальные исследования

© РАЗВОДОВСКАЯ А. В., ЧЕРКАШИНА И. И., НИКУЛИНА С. Ю., ШЕСТОВИЦКИЙ В. А.,
ВОЕВОДА М. И., МАКСИМОВ В. Н.
УДК 575.174.015.3:616.248

ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИИАЦИИ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА *RS1800470* ГЕНА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА 1 (*TGF-β1*) С РИСКОМ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А. В. Разводовская¹, И. И. Черкашина², С. Ю. Никулина²,

В. А. Шестовицкий², М. И. Воевода³, В. Н. Максимов³

¹ МБУЗ Городская поликлиника № 6, Красноярск, гл. врач — Н. Д. Павлова;

² ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого,
ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1,

зав. — д. м. н., проф. С. Ю. Никулина; кафедра терапии ИПО, зав. — д. м. н., проф. Ю. И. Гринштейн;

³ ФГБУ РАМН НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск, директор — член-корр. РАМН М. И. Воевода.

Цель исследования. Изучение влияния *rs 1800470* полиморфизма гена трансформирующего ростового фактора бета-1 (*TGF-β1*) на предрасположенность к развитию бронхиальной астмы среди жителей г. Красноярска.

Материалы и методы. Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Однонуклеотидный полиморфизм гена тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT. Группа больных бронхиальной астмой — 108 человек, контрольная группа — 282 человека.

Результаты. При изучении распределения генотипов *rs1800470* гена *TGF-β1* не выявлено статистически значимых различий между целой выборкой больных бронхиальной астмой и контрольной группой. И только для группы больных неаллергической бронхиальной астмой показано отсутствие редких гомозигот GG (отношение шансов (ОШ) — 0,88; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,84-0,92; *p*=0,023).

Заключение. Возможно, носительство данного генотипа можно рассматривать, условно, протективным фактором в отношении развития бронхиальной астмы. Для проверки полученных данных планируется увеличение исследуемых групп.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), ген *rs1800470TGF-β1*, бронхиальная астма.