

Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота как предиктор синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта

Геннадий Васильевич Матюшин, Светлана Юрьевна Никулина,
Анна Александровна Чернова, Илона Игоревна Лебедева*,
Алексей Алексеевич Семенчуков

Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Открытие новых генетических предикторов сердечно-сосудистых заболеваний может использоваться при прогнозировании и диагностике скрытых форм заболевания. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) встречается во всех возрастных группах и выявляется у 1-30 человек из 10000, его манифестация приходится в основном на молодой трудоспособный возраст (в среднем 20 лет), а риск внезапной сердечной смерти выше общепопуляционного.

Цель. Изучить взаимосвязь синдрома WPW с полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы азота *NOS3* и выявление генетических предикторов данной патологии.

Материал и методы. Обследован 51 человек с ЭКГ признаками синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и 153 человек без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты разделены на подгруппы по половой принадлежности: 21 женщина, 30 мужчин. После подписания информированного согласия пациентам проведено стандартное кардиологическое обследование (сбор анамнеза, электрокардиография, эхокардиография, велоэргометрия, чрезпищеводная электрическая стимуляция предсердий, холтеровское мониторирование) и производился забор крови для молекулярно-генетического исследования ДНК.

Результаты. Полученные результаты показали статистически значимое преобладание редкого генотипа 4b\4b гена *NOS3* в контрольной группе женщин (16,3%; $p < 0,05$) в сравнении с женщинами из основной группы, где данный генотип не встречался, тогда как генотип 4a\4a чаще встречался у женщин с синдромом WPW (81,0%; $p < 0,05$), чем у женщин контрольной группы. У мужчин данного преобладания не обнаружено.

Заключение. Наличие генотипа 4b\4b гена *NOS3* уменьшает вероятность возникновения синдрома WPW и его симптомов у лиц женского пола. У мужчин данного преобладания не обнаружено, предположительно, в связи с некоторыми механизмами гормональной регуляции. Результаты могут использоваться при генетическом прогнозировании течения заболевания.

Ключевые слова: ген *NOS3*, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW\WPW), генетические предикторы.

Для цитирования: Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Лебедева И.И., Семенчуков А.А. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота как предиктор синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):597-601. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-597-601

Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene as Predictors of Wolff-Parkinson-White Syndrome

Gennady V. Matyushin, Svetlana Yu. Nikulina, Anna A. Chernova, Ilona I. Lebedeva*, Aleksey A. Semenchukov
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenskiy
Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Background. The discovery of new genetic predictors of cardiovascular diseases can be used in predicting and diagnosing latent forms of the disease. Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW) occurs in all age groups and detected in 1-30 people per 10000, it manifests mainly in young age (on average 20 years), and the risk of sudden cardiac death is higher than in general population.

Aim. To study the relationship of WPW syndrome with the polymorphism of endothelial nitric synthase gene (*NOS3*), and to identify genetic predictors of this syndrome.

Material and methods. The study included 51 people with ECG proven WPW syndrome and 153 people with no cardiovascular disease. The patients were divided into subgroups according to sex: 21 women, 30 men. All patients underwent a standard cardiac examination (anamnesis, electrocardiography, echocardiography, bicycle ergometry, transesophageal electrical stimulation of the atria, Holter monitoring) and blood was taken for molecular genetic testing of DNA.

Results. The results showed a statistically significant prevalence of rare genotype 4b\4b *NOS3* gene in the control group of women (16.3%; $p < 0.05$) compared with women from the main group, who did not have this genotype, while there was significant prevalence of genotype 4a\4a in the main group of women (81.0%; $p < 0.05$) compared with women from the control group. In men this prevalence was not found.

Conclusion. The presence of genotype 4b\4b *NOS3* gene reduces the likelihood of WPW syndrome and its symptoms in females. In men, this prevalence is not found, presumably, in connection with some mechanisms of hormonal regulation. The results can be used in the genetic prediction of the course of the disease.

Keywords: *NOS3* gene, Wolff-Parkinson-White syndrome, genetic predictors.

For citation: Matyushin G.V., Nikulina S.Y., Chernova A.A., Lebedeva I.I., Semenchukov A.A. Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene as Predictors of Wolff-Parkinson-White Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):597-601. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-597-601

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): mii87@mail.ru

Received / Поступила: 11.04.2017

Accepted / Принята в печать: 19.06.2017

В 1893 г. Стэнли Кент описал боковой атриовентрикулярный путь, полагая, что он является частью нормальной проводящей системы. Позже Лев и Лернер, изучая ткани сердца новорожденных, не обнаружили боковых проводящих путей, предположив, что в своих исследованиях Кент описал «не нормальные» проводящие пути, являющиеся продолжением ткани предсердий. После чего стало использоваться понятие «пучок Кента». В августе 1930 г. в статье Паркинсона, Уайта и Вольфа были описаны 11 пациентов с коротким интервалом P-R и блокадой ножек пучка Гиса, которые также страдали пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией или фибрилляцией предсердий.

Таким образом, под синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) подразумевают сочетание электрокардиографического феномена предвозбуждения желудочков сердца по дополнительному (аномальному) атриовентрикулярному соединению и пароксизмальной атриовентрикулярной реципрокной (re-entry) тахикардии. Распространение электрических импульсов может идти от предсердий к желудочкам (антероградное), от желудочков к предсердиям (ретроградное), или проводиться в обоих направлениях [1]. Клинически выделяются следующие формы синдрома WPW: манифестирующая форма, интермиттирующая форма, латентная форма, скрытая форма. Кроме того, с 1980 г. согласно рекомендациям ВОЗ выделяют феномен WPW и синдром WPW. О феномене WPW говорят в том случае, если у пациента на фоне синусового ритма на поверхностной электрокардиограмме (ЭКГ) имеются признаки антероградного (от предсердия к желудочкам) проведения по дополнительному атриовентрикулярному соединению (предвозбуждение желудочков), но в анамнезе нет указаний на клинические проявления атриовентрикулярной реципрокной тахикардии.

Дополнительные проводящие пути гистологически представляют собой нити рабочего миокарда. По локализации различают септальные дополнительные проводящие пути: переднесептальные и передние парасептальные (вдоль кольца трикуспидального клапана), среднесептальные и заднесептальные (вдоль кольца трикуспидального клапана), заднесептальные (вдоль кольца митрального клапана). Дополнительные проводящие пути правой свободной стенки: правый передний, правый переднебоковой, правый боковой, правый заднебоковой, правый задний. Дополнительные проводящие пути левой свободной стенки: левый переднебоковой, левый боковой, левый заднебоковой, левый задний [2].

Синдром WPW встречается во всех возрастных группах и выявляется у 1-30 на 10000 человек, доля данного диагноза составляет 0,18% амбулаторных и 0,04% стационарных больных, причем у больных с врожденными пороками сердца данная патология

встречается чаще [3]. С 2000 по 2010 гг. были проведены обширные исследования 6086 случаев WPW синдрома у людей моложе 50 лет. По данным исследователей частота WPW синдрома составила 0,36 на 1000 в общей группе и 0,61 на 1000 – в группе людей от 20-24 лет. Риск внезапной сердечной смерти составил 0,071% в общей группе и 0,02% в группе от 20-24 лет. Зафиксировано 42 случая внезапной сердечной смерти в среднем в возрасте 29 лет. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания были отмечены у 2,6% пациентов. У 2527 пациентов в среднем возрасте 25,7 лет было проведено лечение путем радиочастотной абляции дополнительных проводящих путей, при этом 6% из них требовалось повторное проведение данной процедуры [4].

На данный момент все больше внимания обращается на генетические аспекты различных заболеваний. Открываются новые генетические предикторы сердечно-сосудистых заболеваний, что может успешно использоваться при прогнозировании и диагностике скрытых форм. В генетическом отношении разделяют семейные и несемейные формы синдрома WPW. Так, семейная форма синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлена мутацией в гене, кодирующем гамма 2 субъединицу аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (*PRKG2*). Эта форма встречается реже, но именно при семейном синдроме WPW говорят о более высокой частоте внезапной сердечной смерти [1]. У пациентов с несемейной формой WPW синдрома мутация гена *PRKG2* не обнаружена. Но, с другой стороны, в литературе описаны случаи изолированного семейного WPW синдрома с отсутствием мутации в гене *PRKG2* у всех членов семьи [5].

Для исследования нами был выбран ген эндотелиальной синтазы азота *NOS3*, так как некоторые его генотипы характерны для таких заболеваний как инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть, сахарный диабет 1 типа, открытоугольная глаукома [6]. Ген *NOS3* кодирует NO-синтазу 3 типа, он состоит из 26 экзонов и расположен на 7q36 хромосоме. Описано 11 полиморфных вариантов гена *eNOS*. Действуя на L-аргинин, NO-синтаза потенцирует образование оксида азота, активирующего цитозольную гуанилатциклазу, которая в своей активной форме запускает синтез цГМФ. В свою очередь цГМФ связывает регуляторную субъединицу цГМФ-зависимой протеинкиназы. Каталитическая субъединица протеинкиназы, отщепляясь от регуляторной субъединицы, фосфорилирует белки калиевых ионных каналов и активирует их, в результате чего возникает потенциал действия и возбуждение кардиомиоцита. Следовательно, изменения в образовании *NOS3* ведут к нарушению механизма возникновения возбуждения кардиомиоцитов

[7]. Доказано, что аллель 4a гена эндотелиальной синтазы азота является предиктором сниженной выработки одноименного фермента. При генотипах 4a/4a; 4a/4b наблюдается сниженная выработка эндотелиальной синтазы оксида азота в сравнении с генотипом 4b/4b [8].

Цель исследования: изучить взаимосвязь синдрома WPW с генотипами 4a/4a; 4a/4b; 4b/4b гена *NOS3*.

Материал и методы исследования

Нами обследован 51 пациент с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта: 21 женщина и 30 мужчин. Пациенты основной группы были отобраны из архивов Красноярской межрайонной клинической больницы (КМКБ) № 20 им. И.С. Берзона и Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярска. В дальнейшем пациенты вызваны в КМКБ № 20 для обследования, либо обследованы во время их пребывания в стационаре. Средний возраст лиц основной группы ($n=51$; 21 женщина и 30 мужчин) составил $36,25 \pm 2,59$ лет. Равновесие генотипов Харди-Вайнберга в популяции соблюдено ($1,51$). Всем пациентам основной группы после подписания информированного согласия, утвержденного локальным этическим комитетом Красноярского Государственного медицинского университета, было проведено стандартное кардиологическое обследование и забор крови для молекулярно-генетического исследования. Кардиологическое обследование включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, электрокардиографию, эхокардиоскопию, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрию (по показаниям), чрезпищеводную электрическую стимуляцию предсердий по показаниям. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена *NOS3* проводилось в ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН г. Новосибирска.

Группа контроля представлена популяционной выборкой 153 жителей г. Новосибирска ($n=133$; 43 женщин и 90 мужчин), обследованных в рамках программы ВОЗ «MONICA». Средний возраст лиц группы контроля составил $50,84 \pm 1,2$ лет. Обследование контрольной группы включало: измерение артериального давления, антропометрия (рост, вес), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценку липидного профиля (общий холестерин, триглицериды и холестерин липопротеидов высокой плотности), 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 *NOS3*.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 7.0 (Statsoft Inc.,

США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался менее 0,05. Для выявления различия в распределении частот применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовался точный критерий Фишера.

Результаты

Анализ частот встречаемости генотипов *NOS3* в общей группе больных с синдромом WPW по сравнению с контрольной группой не выявил статистически значимых различий. Однако у женщин контрольной группы наблюдалось статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа 4b/4b гена *NOS3* ($16,3$; $p<0,05$) по сравнению с группой женщин с синдромом WPW, где данный генотип не встречался. При этом у женщин с синдромом WPW достоверно чаще встречался генотип 4a/4a ($81,0$; $p<0,05$), чем у женщин группы контроля.

Частоты встречаемости генотипов гена *NOS3* в общей группе больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта представлены в табл. 1. Частота носителей гомозиготного генотипа 4b/4b по редкому аллелю среди больных с синдромом WPW статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе (табл. 1).

Частота встречаемости генотипов гена эндотелиальной синтазы азота среди женщин с синдромом WPW и контрольной группы представлена в табл. 2. Частота носителей гомозиготного генотипа 4b/4b по редкому аллелю среди женщин в контрольной группе значимо отличалась от таковой в группе женщин с синдромом WPW, где данного генотипа не встречалось, тогда как гомозиготный генотип 4a/4a чаще встречался у женщин с WPW, чем у женщин контрольной группы (табл. 2).

Частота встречаемости генотипов гена эндотелиальной синтазы азота среди мужчин с синдромом WPW и контрольной группы представлена в табл. 3. Частота носителей гомозиготного генотипа 4b/4b по редкому аллелю среди мужчин в контрольной группе статистически значимо не отличалась от таковой в группе мужчин с синдромом WPW.

Обсуждение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о редкой встречаемости гомозиготного генотипа 4b/4b и частой встречаемости генотипа 4a/4a гена эндотелиальной синтазы азота *NOS3* 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 аллель «b» гена *NOS3* считается нормальным и способствует выработке оксида азота, тогда как генотипы с аллелем

Table 1. Frequency distribution of genotypes of the *NOS3* gene among patients with WPW syndrome and in the control group

Таблица 1. Распределение частот генотипов гена *NOS3* среди пациентов с синдромом WPW и в контрольной группе

Генотип	Синдром WPW (n=51)	Контроль (n=153)	p
4a/4a, n (%)	39 (76,5)	99 (64,7)	p>0,05
4a/4b, n (%)	10 (19,6)	42 (27,5)	p>0,05
4b/4b, n (%)	2 (3,9)	12 (7,8)	p>0,05

Table 2. Frequency distribution of genotypes of the *NOS3* gene among women with WPW syndrome and women in the control group

Таблица 2. Распределение частот генотипов гена *NOS3* среди женщин с синдромом WPW и женщин контрольной группы

Генотипы	WPW синдром (n=21)	Контроль (n=43)	p
4a/4a, n (%)	17 (81,0)	21 (48,8)	p<0,05
4a/4b, n (%)	4 (19,0)	15 (34,9)	p>0,05
4b/4b, n (%)	0	7 (16,3)	p<0,05

Table 3. Frequency distribution of genotypes of the *NOS3* gene among men with WPW syndrome and in the control group

Таблица 3. Распределение частот генотипов гена *NOS3* среди мужчин с синдромом WPW и в контрольной группе

Генотипы	WPW синдром (n=30)	Контроль (n=90)	p
4a/4a, n (%)	22 (73,3)	58 (64,4)	p>0,05
4a/4b, n (%)	6 (20)	27 (30,0)	p>0,05
4b/4b, n (%)	2 (6,7)	5 (5,6)	p>0,05

«а» являются предикторами понижения его выработки и ассоциированы со многими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, при идиопатических атриовентрикулярных и желудочковых блокадах сердца, семейных формах синдрома слабости синусового узла достоверно чаще встречается генотип 4a/4b гена эндотелиальной синтазы азота [9]. Оксид азота способствует расслаблению гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов. Если брать во внимание, что дополнительные проводящие пути гистологически состоят в основном из клеток рабочего миокарда, можно предположить, что эффекты оксида азота препятствуют прохождению возбуждения через дополнительные проводящие пути, следовательно, снижение его содержания при генотипах 4a/4b либо 4a/4a гена эндотелиальной синтазы азота способствует проявлениям синдрома WPW и его ма-

нифестации. У мужчин с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта в сравнении с мужчинами группы контроля достоверных различий по генотипам гена *NOS3*, как это наблюдалось у женщин, не выявлено. Мы полагаем, что это связано с различием гормонального регулирования у мужчин и женщин. Как известно, до периода менопаузы женские половые гормоны защищают сердечно-сосудистую систему. В частности эстрогены действуют опосредованно через повышение выработки оксида азота, но и андрогены в нормальных концентрациях оказывают кардиопротективный эффект, действуя на сердечно-сосудистую систему напрямую, а не опосредованно, как эстрогены, через фермент эндотелиальной синтазы азота. В 1977 г. Jaffe были впервые показаны кардиопроекторные эффекты мужских половых гормонов [10]. Вопреки расхожему мнению о том, что андрогены не оказывают благоприятного воздействия на сердце и сосуды, подобно женским половым гормонам, замечено, что у мужчин с кардиоваскулярными заболеваниями уровень тестостерона в крови ниже, чем у здоровых мужчин. Хотя и андрогены обеспечивают наиболее эффективное реагирование организма при пиковых или внезапных непродолжительных стрессовых ситуациях, уровень тестостерона очень нестабилен и быстро снижается при хроническом или запредельном стрессе. Учитывая современный высокий ритм жизни, как правило, более высокую профессиональную ответственность мужчин или их работу на вредных производствах, мужчины часто находятся в состоянии затяжного стресса. При этом негативное влияние хронического или запредельного стресса на сердечно-сосудистую систему у мужчин выражено больше, чем у женщин [11], следовательно, у мужчин с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, даже при нормальном распределении генотипов гена *NOS3* и наличии протективного гомозиготного генотипа 4b/4b больше вероятность проявления симптомов и манифестации заболевания.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что наличие генотипа 4b/4b гена *NOS3* уменьшает вероятность наличия синдрома WPW, проявления его симптомов и манифестации у лиц женского пола. У мужчин же данной взаимосвязи не обнаружено, предположительно, в связи с некоторыми механизмами гормональной регуляции. Результаты могут использоваться при генетическом прогнозировании течения заболевания, развития его симптомов и манифестации.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Bokerija L.A., Melikulov A.H. Wolff-Parkinson-White syndrome. Annali Aritmologii. 2008;2:5-19. (In Russ.) [Бокерия Л.А., Меликулов А.Х. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. Анналы Аритмологии. 2008;2:5-19].
2. Ardashov A.V., Rybachenko M.S., Zhelijakov E. G., et al. Wolff-Parkinson-White syndrome: classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment. Kardiologiya. 2009;10:84-94. (In Russ.) [Ардашев А.В., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение. Кардиология. 2009;10:84-94].
3. Vatutin N.T., Kalinkina N.V. Syndrome of ventricles preexcitation. Syndromes in cardiology. Donetsk: Kashi-tan; 2010. (In Russ.) [Ватулин Н.Т., Калинкина Н.В. Синдром преждевременного возбуждения желудочков. Синдромы в кардиологии. Донецк: Каштан; 2010].
4. Lu C.-W., Wu M.-H., Chen H.-C., et al. Epidemiological profile of Wolff-Parkinson-White syndrome in a general population younger than 50 years of age in an era of radiofrequency catheter ablation. International Journal of Cardiology. 2014;4:530-4.
5. Vaughan C.J., Hom Y., Okin D.A., et al. Molecular genetic analysis of PRKAG2 in sporadic Wolff-Parkinson-White syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003;14:263-8.
6. Battelino N., Sebestjen M., Keber I., et al. Endothelial nitric oxide synthase T(-786)C polymorphism in children and adolescents with type 1 diabetes and impaired endothelium-dependent dilatation. Horm Res Paediatr. 2011;4:248-53.
7. Alvarez R., Gonzalez P., Batalla A., et al. Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease. Nitric Oxide. 2001;5:343-8.
8. Teplov A.T., Shilov S.N., Berezikova E.N., et al. Polymorphism of eNOS and iNOS genes in chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. Kardiologiya. 2010;4:23-30. (In Russ.) [Теплов А.Т., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., и др. Полиморфизм генов eNOS и iNOS при хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2010;4:23-30].
9. Chernova A.A., Nikulina S.Ju., Maksimov V.N. et al. Polymorphic variants of the eNOS gene in patients with impaired cardiac conduction. Kardiologiya. 2014;10:26-31. (In Russ.) [Чернова А.А., Никулина С.Ю., Максимов В.Н., и др. Полиморфные варианты гена eNOS у больных с нарушением сердечной проводимости. Кардиология. 2014;10:26-31].
10. Jaffe M.D. Effect of testosterone cypionate on postexercise ST segment depression. Br Heart J. 1977;39(11):1217-22.
11. Semyachkina-Glushkovskaya O., Pavlov A., Semyachkin-Glushkovskiy I., et al. Role of testosterone in resistance to development of stress-related vascular diseases in male and female organisms: models of hypertension and ulcer bleeding. Proc of SPIE. 2015;9448:9448IH.

About the Authors:

Gennady V. Matyushin – MD, PhD, Professor, Head of Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

Svetlana Yu. Nikulina – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Diseases №1, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

Anna A. Chernova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases №1, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

Iлона I. Lebedeva – MD, Post-Graduate Student, Chair of Internal Diseases №1, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

Aleksey A. Semenchukov – Researcher, Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

Сведения об авторах:

Геннадий Васильевич Матюшин – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Институт последипломного образования, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Светлана Юрьевна Никулина – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Анна Александровна Чернова – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Лебедева Илона Игоревна – аспирант кафедры внутренних болезней №1, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Алексей Алексеевич Семенчуков – н.с. Российско-Итальянской лаборатории медицинской генетики, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого