

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГЛИКОПРОТЕИНА ИНТЕГРИНА АЛЬФА С РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Аксютин Н. В.¹, Никулина С. Ю.¹, Шульман В. А.¹, Назаров Б. В.¹, Максимов В. Н.², Безрук А. П.¹, Балог А. И.³, Поплавская Е. Е.¹, Беспалов А. В.¹, Котловский М. Ю.¹, Чернова А. А.¹

Цель. Выявить взаимосвязь полиморфизма гена гликопротеина интегрин альфа с развитием ОНМК в семьях больных с фибрилляцией предсердий.

Материал и методы. Обследовано 43 пробанда с хронической ФП и ОНМК в анамнезе (25 женщин и 18 мужчин), 54 их родственника 1, 2 и 3 степени родства (37 женщин и 17 мужчин). Контрольная группа состояла из 188 человек без сердечнососудистой патологии (96 женщин и 92 мужчин). У всех обследуемых проводили сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, электрокардиографию, эхокардиографию. Помимо этого, родственникам пробандов проводили холтеровское ЭКГ-мониторирование, тест с физической нагрузкой на наличие пароксизмальных нарушений ритма сердца. У всех обследованных была взята кровь на генетический анализ.

Результаты. Генотип СС полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Iα достоверно реже встречался в группе с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (23,3% относительно 43,1%, $p=0,026$, ОШ 0,40, ДИ95% 0,19–0,86%). Генотип СТ полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Iα достоверно преобладал в группе с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (62,8% относительно 42,6%, $p=0,026$). Суммарно генотипы с аллелем Т (СТ+ТТ) достоверно чаще выявлялись у больных с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (76,8% относительно 57,0%, $p=0,026$, ОШ 0,40, ДИ 95% 0,19–0,86%). У трех родственников пробандов была выявлена ФП, у двух из них – ОНМК в анамнезе. У родственников с ФП и ОНМК в анамнезе был выявлен генотип СТ полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Iα.

Заключение. Таким образом, в настоящем исследовании показана ассоциация генотипа СТ полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Iα с развитием ОНМК в семьях больных с ФП. В этих случаях при выявлении генотипа ТТ полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Iα более целесообразно, по-видимому, назначение ацетилсалициловой кислоты, а при генотипах СС и СТ – антикоагулянтов.

Российский кардиологический журнал 2013, 4 (102): 6-10

Ключевые слова: ген гликопротеина Iα, острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий.

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск; ³МУЗ Городская клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона, Красноярск, Россия.

Аксютин Н. В.* – к. м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 1, Никулина С. Ю. – д. м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней № 1, Шульман В. А. – д. м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, Назаров Б. В. – к. м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, Максимов В. Н. – д. м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований, Безрук А. П. – к. м.н., врач функциональной диагностики, Балог А. И. – врач функциональной диагностики, Поплавская Е. Е. – студентка, Беспалов А. В. – студент, Котловский М. Ю. – к. м.н., врач-терапевт лаборатории, Чернова А. А. – к. м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zdrav_nva@list.ru

ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, *GPIa* – гликопротеин интегрин-1-альфа, С – цитозин, Т – тимин, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Рукопись получена 04.01.2013

Принята к публикации 16.08.2013

GLYCOPROTEIN INTEGRIN ALPHA POLYMORPHISM AND ACUTE CEREBROVASCULAR EVENTS IN THE FAMILIES OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Aksyutina N. V.¹, Nikulina S. Yu.¹, Shulman V. A.¹, Nazarov B. V.¹, Maksimov V. N.², Bezruk A. P.¹, Balog A. I.³, Poplavskaya E. E.¹, Bepalov A. V.¹, Kotlovskiy M. Yu.¹, Chernova A. A.¹

Aim. To assess the associations between the polymorphism of the glycoprotein integrin alpha (Iα) gene and acute cerebrovascular events (ACerVE) in the families of patients with atrial fibrillation (AF).

Material and methods. In total, 43 probands with chronic AF and ACerVE in medical history (25 women and 18 men) and their 54 first, second, and third-degree relatives (37 women and 17 men) were examined. The control group included 188 people free from cardiovascular disease (96 women and 92 men). All participants underwent standard medical examination, electrocardiography (ECG), echocardiography, and genetic analysis. In addition, the relatives of probands underwent 24-hour Holter ECG monitoring and physical stress test, in order to detect paroxysmal cardiac arrhythmias.

Results. CC genotype of the glycoprotein Iα 807С>Т polymorphism was significantly less prevalent in patients with AF and ACerVE, compared to the control group (23,3% vs. 43,1%; $p=0,026$; odds ratio (OR) 0,40; 95 confidence interval (CI) 0,19–0,86%). In contrast, CT genotype of the glycoprotein Iα 807С>Т polymorphism was significantly more prevalent among participants with AF and ACerVE, compared to the controls (62,8% vs. 42,6%; $p=0,026$). Overall, genotypes with T allele (СТ+ТТ) were significantly more prevalent in AF patients with ACerVE than in controls (76,8%

vs. 57,0%; $p=0,026$; OR 0,40; 95% CI 0,19–0,86%). In three relatives of probands, AF was detected, and two relatives had ACerVE in their medical history. Among the relatives with AF and ACerVE, CT genotype of the glycoprotein Iα 807С>Т polymorphism was also registered.

Conclusion. This study has demonstrated that CT genotype of the glycoprotein Iα 807С>Т polymorphism is associated with ACerVE in the families of AF patients. Individuals with TT genotype of the glycoprotein Iα 807С>Т polymorphism might benefit from the administration of acetylsalicylic acid, while in people with CC and CT genotypes, anticoagulants might be more effective.

Russ J Cardiol 2013, 4 (102): 6-10

Key words: glycoprotein Iα gene, acute cerebrovascular event, atrial fibrillation.

¹Prof. V. F. Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;

²Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk; I. S. Berzon City Clinical Hospital No. 20, Krasnoyarsk, Russia.

Ишемический инсульт, развивающийся по механизму тромбоза, в 20–25% случаев имеет кардиоэмболический генез. Наиболее значимой причиной кардиоэмболического инсульта является фибрил-

ляция предсердий (ФП). При ее наличии риск развития ишемического инсульта повышается в 5 раз [1, 2]. Риск смерти у больных инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, чем у больных без ФП,

Таблица 1

Частоты генотипов полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Іα у пробандов, родственников І, ІІ, ІІІ степени родства и лиц контрольной группы

Генотипы		Больные ФП с ОНМК			Их родственники			Контроль			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		Абс.	%	±m	Абс.	%	±m	Абс.	%	±m			
GPIα	СС	10	23,2	6,4	19	35,1	6,5	81	43,0	3,6	>0,05	0,026	>0,05
	СТ	27	62,8	7,4	28	51,9	6,8	80	42,6	3,6	>0,05	0,026	>0,05
	ТТ	6	14,0	5,3	7	13,0	4,6	27	14,4	2,6	>0,05	>0,05	>0,05
Итого		43	100%		54	100%		188	100%				

Таблица 2

Частоты генотипов полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Іα у пробандов, родственников І, ІІ, ІІІ степени родства и лиц контрольной группы (статистические данные)

Генотипы		Больные ФП с ОНМК		Их родственники		Контроль		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
GPIα	СС	10	23,2	19	35,1	81	43,0	>0,05	0,026	>0,05
	СТ+ ТТ	33	76,8	35	64,9	107	57	>0,05	0,026	>0,05
ОШ (СТ+ ТТ/ СС), 95% ДИ								0,56 (95% ДИ 0,23–1,36)	0,40 (95% ДИ 0,19–0,86)	1,40 (95% ДИ 0,74–2,62)
GPIα	СС+СТ	37	86,0	47	87,0	161	85,6	>0,05	>0,05	>0,05
	ТТ	6	14,0	7	13,0	27	14,4	>0,05	>0,05	>0,05
ОШ (ТТ/ СС+СТ), 95% ДИ								0,92 (95% ДИ 0,28–2,97)	1,03 (95% ДИ 0,40–2,69)	0,89 (95% ДИ 0,36–2,17)
Итого		43	100%	56	100%	188	100%			

а затраты на его лечение возрастают в 1,5 раза в сравнении с лечением больного с инсультом без ФП [1, 3]. В то же время ФП является наиболее распространенным нарушением ритма. В общей популяции ФП встречается у 1–2% населения. С возрастом частота случаев ФП увеличивается и предполагается, что в связи со старением населения через 50 лет риск возникновения ФП по крайней мере удвоится [1]. Профилактика тромбоэмболических осложнений ФП и, прежде всего, профилактика ишемического инсульта – важнейшая проблема современной кардиологии. С целью решения этой проблемы в Европейских рекомендациях по профилактике и лечению фибрилляции предсердий (2010г), а также в Российских рекомендациях (2011г) предложены шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂VASc, в которых представлена количественная оценка различных факторов риска возникновения ишемического инсульта у больных ФП и даны соответствующие рекомендации по его профилактике [1–6].

Образованию тромба в ушке левого предсердия могут способствовать также некоторые генетические факторы, молекулярные механизмы тромбообразования. Изучение этих генетических исследований могло бы способствовать расширению факторов риска при ФП и совершенствовать их профилактику. В крупных эпидемиологических исследованиях

несколько генетических локусов, близких к генам *PITX2* и *ZENK3*, ассоциировались с развитием ФП и кардиоэмболического инсульта [7].

Большую роль в образовании тромбов в ушке левого предсердия играет повышение степени активности тромбоцитов [8]. В соответствии с имеющимися представлениями тромбоциты циркулируют в крови в относительно неактивном состоянии и не взаимодействуют с интактным эндотелием, выстилающим кровеносные сосуды. Повреждение стенки сосуда запускает каскад процессов, ведущих к образованию тромба из тромбоцитов и фибрина, для остановки кровотечения из поврежденного сосуда. Процесс агрегации тромбоцитов и образования тромба сложен и может быть разбит на три стадии. С использованием иммунохимических методов на поверхности тромбоцитов было обнаружено несколько гликопротеинов, часть из которых специфична только для тромбоцитов. За процесс адгезии тромбоцитов ответственны несколько рецепторов мембраны тромбоцитов, среди которых есть представители семейства интегринов и неинтегринов. В частности, к семейству интегринов относится комплекс *GPIIb*. *GPIIb* является α2-цепью с массой 165 кД, а *GPIIb* – β1 – цепью с массой 145 кД. Плотность этого рецептора на внешней мембране тромбоцитов по сравнению с другими низка и составляет от 800 до 3000 молекул на тромбоцит. Однако даже в норме

Таблица 3

Частота аллелей полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Іа у пробандов, родственников І, ІІ, ІІІ степени родства и лиц контрольной группы

Аллели		Больные ФП с ОНМК		Их родственники		Контроль		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
GPIα	С	47	54,7	66	61,1	242	64,4	>0,05	>0,05	>0,05
	Т	39	45,3	42	38,9	134	35,6	>0,05	>0,05	>0,05
Итого		86	100%	112	100%	376	100%			
ОШ (A/G), 95% ДИ								0,77 (95% ДИ 0,43–1,36)	0,67 (95% ДИ 0,42–1,07)	1,15 (95% ДИ 0,74–1,79)

количество гетеродимера на мембране тромбоцитов может сильно варьировать, что коррелирует со способностью тромбоцитов связываться с коллагеном [9, 10]. Ген *GPIa* локализован на длинном плече 5 хромосомы в позиции 11.2 и кодирует аминокислотную последовательность альфа-2-субъединицы интегринов — специализированных рецепторов тромбоцитов, за счет которых происходит взаимодействие тромбоцитов с тканевыми белками, обнажаемыми при повреждении стенки сосудов. Благодаря интегрину, тромбоциты образуют монослой в области поврежденных тканей, что является необходимым условием включения последующих звеньев свертывающей системы крови. Выявлено несколько полиморфных вариантов этого комплекса, обусловленных вариабельностью гена *GPIa* (в том числе и антигенный полиморфизм *HPA5a/5b* — *A1648G* (*Lys505Glu*). Нуклеотидная замена С на Т в позиции 807, не приводящая к замене аминокислоты, влияет на количество экспрессируемого *GPIa*. Оказалось, что *807T* вариант гена *GPIa* ассоциирован с повышением плотности рецептора на тромбоците и увеличением индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов. Механизм этой ассоциации остается пока неясным. Возможно, что аллель *807T* находится в неравновесном сцеплении с другими функциональными полимор-

физмами в гене *GPIa*. Следует отметить, что *HPA-5b*-вариант может соответствовать как аллелю *807C* (низкая плотность *GPIa* — гаплотип *505Glu-807T*), так и аллелю *807T* (высокая плотность *GPIa* — гаплотип *505Glu-807C*), в то время как наличие *HPA-5a* однозначно определяет низкую плотность рецепторного комплекса *GPIa/IIa* (гаплотип *Lys505-807C*) [9].

Взаимосвязь полиморфизма *807T* гена *GPIa* с развитием ОНМК в семьях больных с ФП до настоящего времени не изучена.

Между тем, выявление молекулярных предикторов тромбообразования у больных с ФП могло бы способствовать созданию более совершенной системы профилактики тромбоэмболических осложнений в семьях больных с данным нарушением ритма.

Материал и методы

Первая группа состояла из 43 пробандов с хронической ФП и ОНМК в анамнезе (25 женщин и 18 мужчин). Вторая группа включала 54 их родственника 1, 2 и 3 степени родства (37 женщин и 17 мужчин). Третья группа — группа контроля, состояла из 188 человек без сердечно-сосудистой патологии (96 женщин и 92 мужчин). Средний возраст больных ОНМК составил 63,7±18,86 лет (от 45 до 85), их родственников — 53,6±16,8 лет (от 12 до 73 лет), контрольной группы — 52,4±16,4 года (от 45 до 69 лет).

Контрольная группа формировалась методом случайной выборки на основе популяционной выборки 45–69 летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска, которая была собрана в НИИ терапии СО РАМН г. Новосибирска в ходе работы по международному проекту НАРИЕЕ [11].

Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

У всех обследуемых проводили сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, электрокардиографию, эхокардиоскопию. Помимо этого, родственникам пробандов проводили холтеровское ЭКГ-мониторирование, тест с физической нагрузкой на наличие

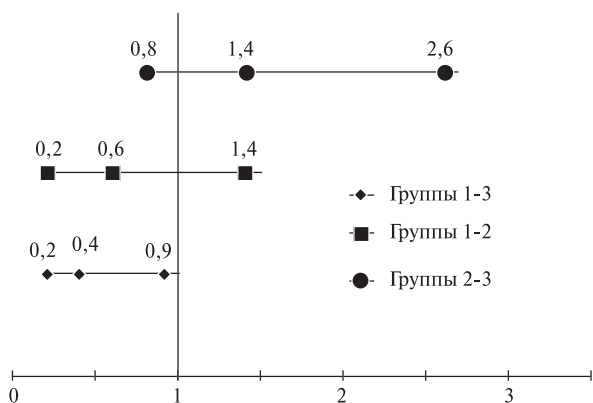


Рис. 1. Отношение шансов частоты генотипов полиморфизма 807С>Т гена гликопротеина Іа у пробандов, родственников І, ІІ, ІІІ степени родства и лиц контрольной группы (СС относительно СТ+ТТ).

пароксизмальных нарушений ритма сердца. У всех обследованных была взята кровь на генетический анализ. Набор пациентов основной группы и все функциональные методы исследования проводились в МБУЗ ГКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярска.

Молекулярно-генетические исследования. Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови. Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенолхлороформной экстракции [12]. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 19.0.

Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ).

Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовали точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Для определения риска развития ОНМК по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов в таблицах сопряженности 2×2 с расчетом доверительных интервалов.

Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормального распределения значений переменных в исследуемых группах, проверку статистической значимости различий проводили при помощи t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения переменных, проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию Манна-Уитни.

Результаты

Как видно из таблицы 2, генотип CC полиморфизма $807C>T$ гена гликопротеина Ia достоверно реже встречался в группе с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (23,3% относительно 43,1%, $p=0,026$, $ОШ = 0,40$, 95% ДИ: 0,19–0,86%). Генотип CT полиморфизма $807C>T$ гена гликопротеина Ia достоверно преобладал в группе с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (62,8% относительно 42,6%, $p=0,026$), (табл. 1). Суммарно генотипы с аллелем T ($CT+TT$) достоверно чаще выявля-

лись у больных с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (76,8% относительно 57,0%, $p=0,026$, $ОШ = 0,40$, 95% ДИ: 0,19–0,86%), (табл. 2, рис. 1). У трех родственников пробандов была выявлена ФП, у двух из них – ОНМК в анамнезе. У родственников с ФП и ОНМК в анамнезе был выявлен генотип CT полиморфизма $807C>T$ гена гликопротеина Ia .

Достоверного преобладания какого-либо аллеля у больных с ФП и ОНМК в анамнезе при сравнении с их родственниками и лицами контрольной группы не было получено (табл. 3), что свидетельствует о доминирующем преобладании аллеля T в гетерозиготном генотипе.

Таким образом, учитывая полученные результаты исследования, можно сказать, что имеется связь между генотипом с редким аллелем CT и развитием ОНМК при фибрилляции предсердий.

Гликопротеин Ia является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда, фибронектину и ламинину. Взаимодействие рецепторов тромбоцита с ними приводит к прикреплению тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда и их активации. Таким образом, гликопротеин Ia играет важную роль в первичном и вторичном гемостазе. Замена цитозина на тимин в 807 положении приводит к повышению его функциональной активности. Происходит увеличение скорости адгезии тромбоцитов к коллагену 1 типа, что приводит к повышенной агрегации тромбоцитов и риску тромбообразования [7].

Заключение

В настоящем исследовании показана ассоциация генотипа CT полиморфизма $807C>T$ гена гликопротеина Ia с развитием ОНМК в семьях больных с ФП. Это обуславливает актуальность дальнейшей разработки молекулярно-генетических методов превентивной диагностики – в частности, выявление лиц – носителей генотипа CT полиморфизма $807C>T$ гена гликопротеина Ia у больных с ФП и проведение профилактических мероприятий, включая индивидуально подобранное медикаментозное лечение для предупреждения ОНМК.

Определение носительства полиморфизмов генов, ассоциированных с ОНМК, целесообразно в условиях клинической неопределенности, т. е. в случае, когда у пациента имеется 0 или 1 балл по шкале CHADS2 или CHA2DS2-VASc, и возможен выбор между назначением ацетилсалициловой кислоты и антикоагулянтов (варфарин, дабигатран и др.). В этих случаях при выявлении генотипа TT полиморфизма $807C>T$ гена гликопротеина Ia , более целесообразно, по-видимому, назначение ацетилсалициловой кислоты, а при генотипах CC и CT – антикоагулянтов.

Литература

1. Simonenko V. B., Shirokov E. A., Preventive cardioneurology. SPb.: Foliant, 2008. Russian (Симоненко В. Б., Широков Е. А. Превентивная кардионеврология. СПб.: Фолиант, 2008).
2. Suslina Z. A., Tanashjan M. M., Ionova V. G. Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy. Moscow: Medical Book, 2005. Russian (Суслина З. А., Танашиян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти-тромботическая терапия. Москва: Медицинская книга, 2005).
3. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y. H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2010; 31:2369–429.
4. Serdechnaya E., Tatarsky B., Istomina T. Epidemiology atrial fibrillation on the Russian north. 25 years follow up. European pacing, arrhythmias and cardiac electrophysiology: Europace supplements. 2007; 9, 3:22.
5. Kuznetsova S. M. Age aspects of rehabilitation of patients after stroke. International Journal of Neurological 2006; 3:25–28. Russian (Кузнецова С. М. Возрастные аспекты реабилитации постинсультных больных. Международный неврологический журнал 2006, 3:25–8).
6. Fonyakin A. V., Geraskina L. A. Cardiac aspects of the pathogenesis of ischemic stroke. International Journal of Neurological 2006; 7:3–8. Russian (Фонякин А. В., Гераскина Л. А. Кардиальные аспекты патогенеза ишемических инсультов. Международный неврологический журнал 2006, 7:3–8).
7. Bokeria L. A., Revishvili A. Sh., Oganov R. G. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of patients with atrial fibrillation. Bulletin arrhythmology 2010; 59:53–77. Russian (Бокерия Л. А., Ревিশвили А. Ш., Оганов Р. Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии 2010, 59:53–77).
8. Gudbjartsson D. F., Holm H., Gretarsdottir S., et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. Nat. Genet 2009; 41:876–8.
9. Choudhury A., Lip G. Y. H. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003–2004; 33:282–9.
10. Voronina E. N., Filippenko M. L., Sergeevichev D. S., et al. Platelet membrane receptors: functions and polymorphism. VOGiS Vestnik 2006; 10:3:553–64. Russian (Воронина Е. Н., Филиппенко М. Л., Сергеевичев Д. С., и др. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм. Вестник ВОГиС 2006, 10:3:553–64).
11. Simona G. I., Bogatyrev S. N., Gorbunova O. G., et al. Quality of life in Siberia. Bulletin of RAMS 2006;4 (122):52–5. Russian (Симонова Г. И., Богатырев С. Н., Горбунова О. Г., и др. Качество жизни населения Сибири. Бюллетень СО РАМН 2006, 4 (122):52–5).
12. Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Shulman V. A., et al. Role of connexin 40 gene polymorphism in the pathogenesis of hereditary sick sinus syndrome. Bulletin arrhythmology 2011; 63:42–4. Russian (Никулина С. Ю., Чернова А. А., Шульман В. А., и др. Роль полиморфизма гена коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла. Вестник аритмологии 2011, 63:42–4).

Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество
7-8 ноября 2014 года
Самара

3-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»

Основные направления работы конференции:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
3. Артериальная гипертензия.
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
5. Острый коронарный синдром
6. Тромбоэмболия легочной артерии
7. Хроническая сердечная недостаточность
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
9. Интервенционная кардиология
10. Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии
11. Детская кардиология и кардиохирургия
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Требования к оформлению тезисов:

- Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции www.samaracardio.ru согласно указанным правилам.

- Подача тезисов открывается **01 февраля 2014 года**
- Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2014 года**

Заявки на выступление направлять ответственному секретарю конференции

д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу

Заявки принимаются до 01 июня 2014 года на e-mail:

dplyakov@yahoo.com или samaracardio@micpartner.ru

Место проведения: Самара, Отель “Холлидей Инн”, ул. А.Толстого, 99.

Организационные вопросы: ООО «Майс-партнер», Репина Анна Юрьевна

Тел./факс +7 (846) 273 36 10, e-mail: samaracardio@micpartner.ru