Прогнозирование нарушений сердечной проводимости с использованием методов математического анализа

Никулина С. Ю.¹, Чернова А. А.¹, Третьякова С. С.¹, Никулин Д. А.^{1,2}

Цель. Изучить возможности использования генотипов гена *TBX5* в качестве независимых переменных для прогнозирования развития идиопатических нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости у лиц восточно-сибирской популяции.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 260 пациентов с идиопатическими нарушениями атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости и 263 человека контрольной группы. Среди пациентов с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости (НСП) 71 пациент имел атриовентрикулярную блокаду (АВБ), 84 пациента — блокаду правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и 105 пациентов имели блокаду левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Среди пациентов с идиопатическими НСП лиц мужского пола — 136, женского пола — 124. Средний возраст лиц с НСП составил 40,72±18,35 лет. В группе контроля 135 мужчин и 128 женщин. Средний возраст лиц контрольной группы 41,34±17,26 лет. Пациентам проведено клинико-инструментальное обследование (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиоскопия, велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, коронароангиография, магнитно-резонансная томография сердца, сцинтиграфия миокарда) и молекулярно-генетическое исследование генотипов гена *TBX5*. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ "Excel 2010", "Statistica for Windows 7.0" и "SPSS 20". В качестве методов математического анализа данных использовались "деревья решений" и множественная логистическая регрессия.

Результаты. Генотип AA гена *TBX5* снижает риск развития АВБ в группе женщин. Наличие генотипов AA и AG является протективным фактором развития БЛНПГ. Доля вероятности возникновения БЛНПГ, полученная методом логистической регрессии — 34,3%. Полученная модель с вероятностью 97,3% предсказывает отсутствие БЛНПГ. Развитие БЛНПГ было правильно предсказано в 9,3% наблюдений.

Заключение. Генотипы гена *TBX5* могут использоваться в качестве независимой переменной для прогнозирования нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости.

Ключевые слова: нарушения сердечной проводимости, прогнозирование, "деревья решений", логистическая регрессия.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России, Красноярск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Чернова А. А. — д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, руководитель Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, с.н.с. НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Третьякова С. С.* — соискатель кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-0529-3001, Никулин Д. А. — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации, врач-терапевт, ORCID: 0000-0003-1591-035X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
treyakova-svet@mail.ru

АВБ — атриовентрикулярная блокада, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, НСП — нарушения сердечной проводимости, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 19.08.2018

Рецензия получена 15.09.2018

Принята к публикации 22.09.2018

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):53–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-53-58>

Prediction of cardiac conduction disorders using the methods of mathematical analysis

Nikulina S. Yu.¹, Chernova A. A.¹, Tretyakova S. S.¹, Nikulin D. A.^{1,2}

Aim. To study the possibility of using the genotypes of the *TBX5* gene as independent variables for predicting the development of idiopathic disorders of atrioventricular and intraventricular conduction in individuals of the East Siberian population.

Material and methods. The study involved 260 patients with idiopathic disorders of atrioventricular and intraventricular conduction and 263 people in the control group. Among patients with idiopathic cardiac conduction disorders (CCD), 71 patients had atrioventricular block (AVB), 84 patients had right His bundle branch block (RBBB) and 105 patients had left His bundle branch block (LBBB). Among patients with idiopathic CCDs 136 were men, 124 — women. The mean age of persons with CCD was 40,72±18,35 years. There were 135 men and 128 women in the control group. The mean age of the control group was 41,34±17,26 years. The patients underwent a clinical and instrumental examination (electrocardiography (ECG), echocardiography, bicycle ergometry, Holter ECG monitoring, coronary angiography, magnetic resonance imaging of the heart, myocardial scintigraphy) and molecular genetic testing of the *TBX5* genotypes. Statistical processing of the material was carried out using the Excel 2010, Statistica for Windows 7.0 and SPSS 20 software.

Results. The AA genotype of the *TBX5* gene reduces the risk of AVB in the group of women. The presence of AA and AG genotypes is a protective factor in the development of LBBB. The risk of LBBB, obtained by the method of logistic regression, was 34,3%. The resulting model predicts the absence of LBBB with a likelihood of 97,3%. The development of LBBB was correctly predicted in 9,3% of observations.

Conclusion. The genotypes of the *TBX5* gene can be used as an independent variable to predict disorders of atrioventricular and intraventricular conduction.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(10):53–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-53-58>

Key words: cardiac conduction disorders, prediction, "decision trees", logistic regression.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;

²The Federal Siberian Research Clinical Centre under the Federal Medical Biological Agency, Krasnoyarsk, Russia.

Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Tretyakova S. S. ORCID: 0000-0003-0529-3001, Nikulin D. A. ORCID: 0000-0003-1591-035X.

Received: 19.08.2018 **Revision Received:** 15.09.2018 **Accepted:** 22.09.2018

Прогнозирование развития той или иной патологии имеет большое значение в первичной профилактике и ранней диагностике заболевания, а также существенным образом влияет на его исход. Знание основных предикторов нарушений сердечной проводимости может использоваться для предупреждения или замедления прогрессирования патологии путем воздействия на патогенетические механизмы и факторы риска развития заболевания. В том случае, когда повлиять на возникновение нарушений сердечной проводимости (НСП) не представляется возможным, прогнозирование развития патологии позволяет своевременно предпринять необходимые меры для предотвращения неблагоприятных исходов заболевания и повышения качества жизни пациента.

Одним из наиболее доступных и перспективных методов прогнозирования развития заболеваний является генетическое тестирование пациента. В отношении нарушений сердечной проводимости в качестве генетического маркера патологии интерес представляет ген транскрипционного фактора *TBX5*. В последние годы была доказана ассоциация генотипов указанного гена с различными типами НСП в различных популяциях.

Так, в китайской популяции Zang X, et al. (2013) была обнаружена статистически значимая ассоциация rs3825214 гена *TBX5* с нарушением атриовентрикулярной проводимости ($P=0,035$, ОШ=0,494) [1]. Nata Y, et al. (2016) установили вариации гена *TBX5*, ассоциированные с фиброзированием проводящей системы сердца [2]. В европейской популяции также продемонстрирована роль генных вариантов *TBX5* в регулирующих элементах в проводящей системе сердца [3]. Pfeufer A, et al. (2010) представили мета-анализ исследований геномных ассоциаций интервала PQ в семи популяционных европейских исследованиях с общим количеством обследуемых 28517 человек. Были идентифицированы девять локусов, ассоциированных с интервалом PQ, один из них располагался рядом с *TBX5* [4]. Полногеномное исследование 13031 афроамериканцев и проведенный мета-анализ подтвердили взаимосвязь продолжительности комплекса QRS на ЭКГ, отражающего внутрижелудочковую проводимость, и однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs7312625 гена *TBX5*. Результаты исследования согласуются с данными, полученными ранее при исследовании генотипов европейской популяции [5]. Полиморфизм rs7312625 гена *TBX5* в афроамериканской популяции также тесно связан с продолжительностью интервала PR. Исследование включало 6247 пациентов и 2,8 млн ОНП. Полученные результаты коррелируют с данными по европейской и азиатской популяциям [6].

Несмотря на доказанные ассоциации полиморфизмов гена *TBX5* с нарушением атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости в европей-

ской, азиатской и афро-американской популяциях, остается нерешенным вопрос о возможности использования генотипов гена *TBX5* в качестве прогностических предикторов развития указанных патологий у лиц восточно-сибирской популяции.

Цель: изучить возможности использования генотипов гена *TBX5* в качестве независимых переменных для прогнозирования развития идиопатических нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости у лиц восточно-сибирской популяции.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании принимали участие 260 пациентов с идиопатическими нарушениями атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости и 263 человека контрольной группы. Среди пациентов с идиопатическими НСП 71 пациент имели атриовентрикулярную блокаду (АВБ), 84 пациента — блокаду правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и 105 пациентов имели блокаду левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Среди пациентов с идиопатическими НСП лиц мужского пола — 136, женского пола — 124. Средний возраст лиц с НСП составил $40,72 \pm 18,35$ лет, средний возраст мужчин с НСП — $39,69 \pm 18,53$ лет, средний возраст женщин с НСП — $41,82 \pm 18,07$ лет. В группе контроля 135 мужчин и 128 женщин. Средний возраст лиц контрольной группы $41,34 \pm 17,26$ лет, средний возраст мужчин группы контроля $41,00 \pm 18,12$ лет, средний возраст женщин группы контроля $43,00 \pm 18,08$ лет.

Пациентам, участвующим в исследовании, было проведено клинико-инструментальное обследование в условиях КГБУЗ КМКБ № 20 им. И.С. Берзона и ФГБУ ФЦССХ г. Красноярска, включающее электрокардиографию, эхокардиоскопию, велоэргометрию, холтеровское мониторирование ЭКГ, по показаниям проводили коронароангиографию, магнитно-резонансную томографию сердца, сцинтиграфию миокарда. Контрольная группа представлена лицами без сердечно-сосудистых заболеваний, обследованных в рамках международных проектов “HAPIEE”, “MONICA”.

Молекулярно-генетический анализ лиц основной и контрольной групп осуществлялся на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ “НИИТПМ” СО РАН (г. Новосибирск). Выделение

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ “Excel 2010”, “Statistica for Windows 7.0” и “SPSS 20”. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью критерия Шапиро-Уилкса. В том случае, если распределение величин соответствовало нормальному, использовались показатели среднего значения и стандартной ошибки среднего, а для оценки достоверности использовали критерий Стьюдента. Если распределение величин не соответствовало нормальному, использовались показатели медианы и квартилей. Для определения значимости различий при попарном сравнении применялся критерий Манна-Уитни. При оценке качественных показателей описательная статистика представлена процентными долями и стандартной ошибкой. Достоверность различий качественных показателей оценивалась с помощью критерия χ^2 или критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 5).

В качестве методов математического анализа данных использовались “деревья решений” и множественная логистическая регрессия. Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке значения коэффициента детерминации R^2 , показывающего долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной. Проверка значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 . При значении $p < 0,05$, гипотеза о незначимости модели отвергалась. Соответствие модели использованным данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. При $p > 0,05$ принималась гипотеза о согласованности модели. Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины $\exp(b)$: если коэффициент b является положительным, то $\exp(b)$ больше 1 и шансы наступления прогнозируемого события возрастают, отрицательное значение коэффициента b указывает на снижение шансов ($\exp(b) < 1$). Чувствительность и специфичность предикторов оценивалась при помощи ROC-анализа. Количественная интерпретация результатов проводилась по ROC-кривым с оценкой показателя AUC (Area under ROC curve — площадь под ROC-кривой).

Результаты

Для прогнозирования развития нарушений атрио-вентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости нами был использован метод “деревья решений”. В качестве целевой (зависимой) переменной рассматривались диагнозы, а в качестве предикторов пол, возраст, генотипы и аллели полиморфизмов исследуемых генов. Для уточнения классификации в дочерних узлах использовались фильтры для зависимой переменной и предикторов. Для устранения излиш-

ней детализации используется процедура отсечения ветвей — прунинг.

Первый шаг построения дерева решений по методу CHAID состоял из включения целевой переменной “диагноз” и предикторов “генотипов” (ген *TBX5*, сочетание генотипов, пол и возраст).

Модель “деревья решений” для прогнозирования идиопатических нарушений сердечной проводимости с учетом генотипов гена *TBX5* представлена на рисунке 1.

В результате можно говорить о наличии дополнительных рисков возникновения АВБ у женщин в возрасте до 25 лет. Генотип AA гена *TBX5* снижает риск развития АВБ в группе женщин. Процент корректно предсказанных значений по АВБ составил 20,4%.

На основании данных, полученных при анализе “деревьев решений” проведено математическое моделирование способом логистической регрессии.

Модель логистической регрессии может быть представлена математически в виде зависимости логарифма шанса наступления прогнозируемого события (логита) от линейной комбинации факторных переменных. Соответственно, вероятность прогнозируемого события может быть выражена через следующее уравнение:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n)}}$$

где, p — вероятность прогнозируемого события, e — математическая константа 2,72, b_0 — константа модели, b_1 — коэффициент при независимой переменной x_1 , показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением переменной, n — порядковый номер предиктора, включенного в уравнение.

Проводилось построение моделей логистической регрессии с поочередным включением каждого предиктора.

Статистически значимая регрессионная модель была получена для БЛНПГ.

Зависимая переменная закодирована следующим образом: БЛНПГ(3) — 0, контроль (4) — 1.

Полученная модель логистической регрессии описана на втором шаге пошагового алгоритма включения факторов. Объединенные тесты для коэффициентов модели показывают ее статистическую значимость $p < 0,01$. Значение $-2\log$ правдоподобия показывает, что данный параметр изменился с 379,3 на первом шаге до 373,3 на втором шаге. R^2 Нэйджелкера (коэффициент детерминации модели) составил 34,3% дисперсии зависимой переменной, объясняемой факторами, включенными в модель.

В таблице классификации (табл. 1) представлены прогнозируемые значения зависимой переменной по уравнению регрессии и фактические наблюдаемые значения. Общая процентная доля корректно предсказанных значений составляет 75%.

Таблица 1

Классификация

Наблюдаемые			Предсказанные		
			Диагноз	Контроль	% правильных
Шаг 1	Диагноз	БЛНПГ	0	86	0,0
		Контроль	0	257	100,0
	Общая процентная доля				74,9
Шаг 2	Диагноз	БЛНПГ	8	78	9,3
		Контроль	7	250	97,3
	Общая процентная доля				75,2

Таблица 2

Сводные данные по регрессионной модели развития идиопатических БЛНПГ

		В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст. св.	Значения	Exp (В)	95% ДИ для EXP(В)	
								Нижняя	Верхняя
Шаг 1	Генотип гена <i>TBX5</i>			80,870	2	0,000			
	AA	1,289	0,172	55,978	1	0,000	3,628	2,588	5,085
	AG	0,988	0,198	24,893	1	0,000	2,686	1,822	3,959
Шаг 2	возраст	-0,016	0,007	5,804	1	0,016	0,984	0,971	0,997
	Генотип гена <i>TBX5</i>			32,639	2	0,000			
	AA	2,029	0,361	31,596	1	0,000	7,605	3,749	15,429
	AG	1,659	0,349	22,595	1	0,000	5,256	2,652	10,420

Значения коэффициентов модели представлены в таблице 2. Все коэффициенты значимы по критерию Вальда и оказывают влияние на зависимую переменную.

Таким образом, вероятность возникновения идиопатической БЛНПГ может быть представлена следующим уравнением:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + e^{-(-0,016x_1 + 2,029x_2 + 1,659x_3)}}$$

где p — вероятность возникновения БЛНПГ, x_1 — Возраст ($b_1 = -0,016$), x_2 — генотип AA гена *TBX5* ($b_2 = 2,029$), x_3 — генотип AG гена *TBX5* ($b_3 = 1,659$).

Доля вероятности возникновения БЛНПГ, сложившаяся под влиянием указанных признаков — 34,3%.

Полученная модель с вероятностью 97,3% предсказывает отсутствие БЛНПГ. Развитие БЛНПГ было правильно предсказано в 9,3% наблюдений.

Данная модель может использоваться в качестве дополнительного средства при прогнозировании развития БЛНПГ. В частности, фактором риска развития БЛНПГ является увеличение возраста, наличие генотипов AA и AG является протективным фактором.

Обсуждение

В современной литературе представлены различные методы прогнозирования нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости,

основанные на математическом анализе определенных клинических параметров пациента. Так, например, Горбатовым Ю. Н. и др. (2002) разработан способ прогнозирования развития нарушений сердечной проводимости путем проведения эпикардиального электрофизиологического исследования и сравнения значений эффективных рефрактерных периодов [7]. Панфилов С. В. и др. (2002) для оценки электрических свойств различных отделов атрио-вентрикулярного соединения предложили использовать значение индекса рефрактерности, рассчитанного по результатам программированной предсердной и желудочковой электрокардиостимуляции [8]. Глуховский М. Л. и Провоторов В. М. (2009) также используют чреспищеводное электрофизиологическое исследование для прогнозирования атриовентрикулярной блокады [9]. Бодин О. Н. и др. (2014) запатентовали способ прогнозирования АВБ с использованием специально разработанной компьютерной системы с возможностью моделирования электрической активности сердца. В основе способа лежит анализ электрокардиосигнала и геометрических параметров сердца [10]. По мнению Гупало Е. М. и др. (2015), для прогнозирования НСП у больных без клинко-инструментальных признаков органического заболевания необходимо выявление аутоиммунных и воспалительных процессов в миокарде [11]. Следует отметить, что перечисленные методы оценки вероятности возник-

новения НСП сложно использовать в повседневной клинической практике, так как большинство из них требует наличия определенной аппаратуры, длительных математических расчетов и зачастую сопряжено с инвазивными вмешательствами. К недостаткам указанных способов также можно отнести отсутствие возможности влияния на процесс развития прогнозируемой патологии. В сравнении с указанными методами прогнозирования, генетическое тестирование пациента для выявления предрасположенности к заболеваниям имеет некоторые преимущества. Например, генетическое тестирование проводится однократно, так как генотип пациента стабилен и не требует переоценки генетических факторов риска в течение жизни, что снижает стоимость диагностики. Кроме того, при генетическом тестировании пациент подвергается только забору крови из периферической вены, а исследование образцов проводится централизованно в лабораториях, что повышает доступность применения метода в лечебных учреждениях и обеспечивает безопасность для пациента. Наконец, наиболее важным преимуществом исследования генетических предикторов является возможность управления развитием патологии

в будущем. В результате ряда работ уже были доказаны возможности управления процессами морфогенеза и регенерации миокарда воздействием на ген транскрипционного фактора *TBX5* [12-15].

Таким образом, исследование генотипов гена *TBX5* в будущем может использоваться не только для прогнозирования НСП, но и для воздействия на патогенетические механизмы развития заболевания.

Заключение

Генотипы гена *TBX5* могут использоваться в качестве независимой переменной для прогнозирования нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. Генотип АА гена *TBX5* снижает риск развития АВБ. Фактором риска развития БЛНПГ является увеличение возраста, наличие генотипов АА и АГ является протективным фактором. Доля вероятности возникновения идиопатической БЛНПГ, прогнозируемая методом логистической регрессии, составила 34,3%.

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

Литература/References

1. Zang X, Zhang S, Xia Y, et al. SNP rs3825214 in *TBX5* is associated with lone atrial fibrillation in Chinese Han population. *PLoS. One*. 2013;8(5):e64966. doi:10.1371/journal.pone.0064966.
2. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, et al. Postmortem genetic analysis of sudden unexplained death syndrome under 50 years of age: A next-generation sequencing study. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1544-51. doi:10.1016/j.hrthm.2016.03.038.
3. Duijvenboden K van, Ruijter JM, Christoffels VM. Gene regulatory elements of the cardiac conduction system. *Brief. Funct. Genomics*. 2014;13(1):28-38. doi:10.1093/bfpg/elt031.
4. Pfeufer A, Noord C van, Marciante KD, et al. Genome-wide association study of PR interval. *Nat. Genet*. 2010;42(2):153-9. doi:10.1038/ng.517.
5. Evans DS, Avery CL, Nalls MA, et al. Fine-mapping, novel loci identification, and SNP association transferability in a genome-wide association study of QRS duration in African Americans. *Hum. Mol. Genet*. 2016;25(19):4350-68. doi:10.1093/hmg/ddw284.
6. Smith JG, Magnani JW, Palmer C, et al. Genome-wide association studies of the PR interval in African Americans. *PLoS. Genet*. 2011;7(2):e1001304. doi:10.1371/journal.pgen.1001304.
7. Panfilov SV, Gorbatush YuN, Stenin G. Effect of surgical correction of heart defects in the electrophysiological properties of the myocardium. *Bulletin of Arrhythmology*. 2002;25:111. (In Russ.) Панфилов С.В., Горбатов Ю.Н., Стенин В.Г. Влияние хирургической коррекции пороков сердца на электрофизиологические свойства миокарда. *Вестник аритмологии*. 2002;25:111.
8. Panfilov SV, Turov AN, Gorbatush JuN. Electrophysiological predictors of postoperative cardiac arrhythmias. *Bulletin of the Bakulev them. A.H. Bakuleva RAMS Cardiovascular diseases*. 2002;5:173. (In Russ.) Панфилов С.В., Туров А.Н., Горбатов Ю.Н. Электрофизиологические предикторы развития послеоперационных нарушений ритма сердца. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания*. 2002;5:173.
9. Provotorov VM, Gluhovskij ML. A method of quantitative evaluation of atrioventricular conduction in patients with metabolic syndrome. *Systems analysis and management in biomedical systems*. 2009;8(3):728-9. (In Russ.) Провоторов В.М., Глуховский М.Л. Способ количественной оценки атриовентрикулярного проведения у пациентов с метаболическим синдромом. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2009;8(3):728-9.
10. Bodin ON. Predicting the emergence of AV-blockade by building a recovery model of the heart. *Fundamental and applied researches: challenges and results*. 2014;13:91-5. (In Russ.) Бодин О.Н. Прогнозирование возникновения АВ-блокад путем построения модели восстановления сердца. *Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты*. 2014;13:91-5.
11. Gupalo EM, Mironova NAh, Malkina TA, et al. The role of inflammation in the development of rhythm and conduction disorders. *Siberian medical journal*. 2015;30(1):16-21. (In Russ.) Гупало Е.М., Миронова Н.А., Малкина Т.А. и др. Роль воспаления в развитии нарушений ритма и проводимости. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;30(1):16-21.
12. Wang Q, Song JW, Liu Y, Zhao XX. Involvement of Wnt pathway in ethanol-induced inhibition of mouse embryonic stem cell differentiation. *Alcohol*. 2017;58:13-18. doi:10.1016/j.alcohol.2016.11.006.
13. Jiang XY, Feng YL, Ye LT, et al. Inhibition of Gata4 and *TBX5* by Nicotine-Mediated DNA Methylation in Myocardial Differentiation. *Stem. Cell. Reports*. 2017;8(2):290-304. doi:10.1016/j.stemcr.2016.12.016.
14. Darwich R, Li W, Yamak A, et al. KLF13 is a genetic modifier of the Holt-Oram syndrome gene *TBX5*. *Hum. Mol. Genet*. 2017;26(5):942-54. doi:10.1093/hmg/ddx009.
15. Wang D, Zhai G, Ji Y, et al. MicroRNA 10a Targets T-box 5 to Inhibit the Development of Cardiac Hypertrophy. *Int. Heart. J*. 2017;58(1):100-6. doi:10.1536/ihj.16-020.