

Рубрика: неинвазивная аритмология

© А.А. ЧЕРНОВА, С.Ю. НИКУЛИНА, С.С. ТРЕТЬЯКОВА, М.И. ВОЕВОДА,
В.Н. МАКСИМОВ, В.Н. ЧЕРНОВ, 2013

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2013

УДК 616.12-008.318:575.1

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ СИНДРОМА СЛАБОСТИ
СИНУСНОГО УЗЛА**

Тип статьи: оригинальная статья

А.А. Чернова^{1*}, к. м. н.; С.Ю. Никулина¹, д. м. н., профессор; С.С. Третьякова¹, студент;
М.И. Воевода², д. м. н., профессор, чл.-корр. РАМН; В.Н. Максимов², д. м. н., профессор; В.Н. Чернов¹, к. м. н.

¹ ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии» СО РАМН, г. Новосибирск, Российская Федерация

Цель — изучить взаимосвязь полиморфных аллельных вариантов гена альфа-2В-адренорецептора (ADRA2B), гена эндотелиальной синтазы окиси азота (NOS3), гена белка коннексина-40 (Cx40), гена тяжелых цепей сердечного миозина (MYH6) и гена вольтажзависимых сердечных натриевых каналов (SCN5A) с развитием идиопатического синдрома слабости синусного узла (СССУ).

Методы. Обследованы 14 пробандов с первичным синдромом слабости синусного узла и их 110 родственников I—III степени родства. Всем обследуемым на базе городской клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона (г. Красноярск) проведено клинико-инструментальное кардиологическое обследование, включающее клинический осмотр, электрокардиографию, атропиновую пробу, эхокардиоскопию, велоэргометрию, чреспищеводную стимуляцию левого предсердия, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Кроме того, всем обследуемым проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфных аллельных вариантов генов ADRA2B, NOS3, Cx40, MYH6, SCN5A методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в НИИ цитологии и генетики г. Новосибирска. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 7.0.

Результаты. Установлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа по более редкому аллелю DD гена ADRA2B у больных с СССУ (28 %) по сравнению с лицами контрольной группы (8,99 %). Выявлено достоверное преобладание гетерозиготного генотипа 4a/4b гена NOS3 у больных с СССУ (41,18 %) по сравнению с лицами контрольной группы (25,39 %). Определено достоверное преобладание гетерозиготного генотипа 44G >A гена Cx40 у больных с СССУ (45,07 %) по сравнению с лицами контрольной группы (29,44 %). Ни в одном из исследованных образцов не обнаружен полиморфизм 2161C > T (Arg721Trp) гена MYH6. Установлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю (GG) гена SCN5A у больных с первичным СССУ (4,29 %) по сравнению с отсутствием данного генотипа среди лиц контрольной группы (0 %). Доказано, что распределение генотипов генов ADRA2B, NOS3, Cx40, SCN5A среди больных с латентным вариантом СССУ соответствует распределению генотипов указанных генов в общей популяции больных с первичным СССУ. Ассоциации аллельных вариантов указанных генов с компенсированным вариантом СССУ не установлено.

Заключение. Генетическими предикторами идиопатического синдрома слабости синусного узла являются гетерозиготные генотипы 44 GA и 4a/4b генов Cx40 и NOS3, а также гомозиготные генотипы по редкому аллелю DD и GG генов ADRA2B и SCN5A. Полиморфный аллельный вариант 2161C > T (Arg721Trp) гена MYH6 отсутствует в обследованной выборке популяции г. Красноярска. Среди больных с латентным СССУ распределение генотипов исследуемых генов соответствует распределению генотипов в общей популяции больных с первичным СССУ.

Ключевые слова: синдром слабости синусного узла; генетические маркеры.

Aim. To study the association between polymorphic allelic variants of the alpha-2B-adrenoreceptor gene (ADRA2B), endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3), connexin protein gene 40 (Cx40), cardiac myosin heavy chain gene (MYH6), and voltage-gated sodium channels gene (SCN5A) and development of the idiopathic sick sinus syndrome.

* Чернова Анна Александровна, ассистент кафедры внутренних болезней № 1, канд. мед. наук.

Тел.: 8 (391) 241-56-96, e-mail: anechkachernova@yandex.ru

Почтовый адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

Methods. 14 probands with primary symptoms of sick sinus syndrome and their 110 relatives of the I–III degree kinship were examined. At the Berzon City Clinical Hospital 20 all participants underwent a clinical and instrumental examination that entailed the clinical examination, electrocardiography, atropine test, echocardiography, bicycle ergometry, left atrial transesophageal pacing, 24-hour ECG (holter) monitoring. In addition, all the examined people underwent molecular genetic analysis of polymorphic allelic variants ADRA2B, NOS3, Cx40, MYH6, SCN5A using PCR in Novosibirsk Scientific Research Institute of Cytology and Genetics. The data was statistically processed on an IBM PC using the Statistica 7.0 software package.

Results. Homozygous genotype in a rarer DD allele ADRA2B gene was found to dominate in sick sinus syndrome patients (28 %) compared to participants in the control group (8.99 %). Heterozygous genotype of the 4a/4b gene NOS3 was found to significantly dominate in sick sinus syndrome patients (41.18 %) compared to participants in the control group (25.39 %). Heterozygous genotype 44G >A of the Cx40 gene was found to significantly prevail in sick sinus syndrome (45.07 %) compared to participants in the control group (29.44 %). None of the investigated samples revealed polymorphism 2161C > T (Arg721Trp) of MYH6 gene. Homozygous genotype in rarer allele of (GG) gene SCN5A was found to prevail in primary sick sinus syndrome patients (4.29 %) compared to the absence of this genotype in the control group (0 %). The distribution of ADRA2B, NOS3, Cx40, SCN5A gene genotype in patients with latent sick sinus syndrome was proved to be consistent with that of the genotypes of the above genes in the general population of primary sick sinus syndrome patients. The allelic variants of the above genes were not found to be associated with compensated sick sinus syndrome.

Conclusion. The genetic predictors of idiopathic sick sinus syndrome are heterozygous genotypes 44 GA and 4a/4b genes Cx 40 and NOS3 as well as homozygous genotypes in rare allele DD and GG genes ADRA2B and SCN5A. Polymorphic allelic variant 2161C > T (Arg721Trp) of MYH6 gene was not revealed in the examined cohort of Krasnoyarsk population. The distribution of the genotypes of the investigated genes in latent sick sinus syndrome patients was found to be consistent with that of the genotypes in the general population of primary sick sinus syndrome patients.

Key words: sick sinus syndrome; genetic markers.

Введение

Синдром слабости синусного узла (СССУ) в 40–50 % случаев является идиопатическим состоянием, то есть возникает первично, без связи с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. К настоящему времени доказано, что морфологическим субстратом идиопатического СССУ служат склеродегенеративные процессы синоатриальной зоны со снижением функции клеток синусного узла [1]. На начальных этапах нарушение функции синусного узла может протекать бессимптомно или малосимптомно, а в дальнейшем приводить к развитию жизнеопасных аритмий и синдрому внезапной смерти. Серьезные последствия развития синдрома слабости синусного узла обуславливают актуальность изучения его этиопатогенеза. Выявление генетической предрасположенности к СССУ на основании определения генетических маркеров патологии позволит оптимизировать профилактику указанного состояния и снизить риск развития опасных осложнений.

Данные проведенных молекулярно-генетических исследований подтверждают, что СССУ может быть обусловлен полиморфизмами определенных генов, таких как ген вольтажзависимых сердечных натриевых каналов (SCN5A), ген потенциалзависимых сердечных натриевых каналов (HCN4), ген анкирина 2 (ANK2). Однако представляют интерес полиморфизмы некото-

рых других генов, роль которых ранее не была изучена: гена альфа-2В-адренорецепторов (ADRA2B), гена фермента эндотелиальной синтазы NO (NOS3), гена белка коннексина-40 (Cx40), полиморфизм H558R гена SCN5A, а также полиморфизм 2161C>T (Arg721Trp) гена тяжелых цепей сердечного миозина (MYH6), который, по данным Н. Holm, связан с развитием СССУ у исландского населения.

Ранее в работах научной школы сердечно-сосудистых заболеваний Красноярского государственного медицинского университета уже были освещены закономерности наследования первичного СССУ (аутосомно-доминантный тип) и определены его генетические маркеры – полиморфизмы гена β_1 -адренорецептора и гена транскрипционного фактора SP4 [2, 3], изучен I/D-полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и проведен анализ митохондриальной ДНК у больных с первичными нарушениями сердечной проводимости [4]. Установлено распределение генотипов гена альфа-2В-адренорецептора в группах больных с идиопатическим синдромом слабости синусного узла и первичной фибрилляцией предсердий (ФП) [5, 6]. Проведены исследования генотипов генов эндотелиальной синтазы окиси азота и коннексина-40 у больных с СССУ [7–10]. Настоящая работа представляет собой продолжение начатых ранее исследований генетических маркеров у больных с различными

формами идиопатического синдрома слабости синусного узла и их родственников I–III степени родства.

Цель исследования: изучить ассоциацию полиморфных аллельных вариантов генов *Cx40* (-44A/G), *MYH6* (Arg721Trp), *SCN5A* (His558Arg), *ADRA2B* (I/D) и *NOS3* (4a/4b) с идиопатическим синдромом слабости синусного узла.

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 от всех участников было получено письменное информированное согласие (протокол ЛЭК КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого от 6 июня 2009 г.).

Настоящее исследование было динамическим. Двадцать лет назад сотрудники кафедры внутренних болезней № 1 провели клинико-инструментальное обследование больных с идиопатическим синдромом слабости синусного узла и их родственников I–III степени родства.

В 2010–2011 гг. путем активного посещения на дому и телефонных контактов эти больные были вызваны в кардиологический центр МБУЗ ГКБ № 20 для повторного обследования. Всего были отобраны 14 пробандов с первичным, наследственно-обусловленным синдромом слабости синусного узла и 110 их родственников I–III степени родства. Среди родственников обследованных пробандов также выявлялись больные с CCCУ: среди 110 обследованных родственников 61 имели различные варианты CCCУ.

Таким образом, все обследованные были разделены на три группы: 1-я группа – 75 больных с идиопатическим синдромом слабости синусного узла, в которую вошли 14 пробандов (средний возраст $65,5 \pm 10,9$ года) и 61 родственник I–III степени родства (средний возраст $43,0 \pm 17,3$ года); 2-я группа – 49 здоровых родственников пробандов I–III степени родства (средний возраст $24,2 \pm 14,0$ года) и 3-я группа, или группа контроля: 197 пациентов без сердечно-сосудистой патологии (средний возраст $45,0 \pm 20,0$ года). Группа контроля подбиралась по полу и возрасту из популяционной выборки жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта ВОЗ «MONICA» (Мониторинг заболеваемости

и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний). Основные скрининги по проекту MONICA включали следующие методы выявления ССЗ и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного профиля (общий холестерин – ОХС, триглицериды – ТГ, холестерин липопротеидов высокой плотности – ХС-ЛВП), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), проведение ЭКГ в покое в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду.

Кроме того, пациенты из 1-й группы были разделены на подгруппы в зависимости от варианта течения CCCУ согласно классификации В.А. Шульмана (1989 г.): латентный вариант, компенсированный, декомпенсированный, постоянное мерцание-трепетание предсердий. Число больных с латентным вариантом CCCУ составило 27 человек, с компенсированным – 37, с декомпенсированным – 6, с хронической фибрилляцией предсердий – 5 (см. таблицу).

Всем обследуемым на базе ГКБ № 20 им. И.С. Берзона были выполнены: клинический осмотр, электрокардиография, атропиновая проба, эхокардиоскопия, велоэргометрия, чреспищеводная стимуляция левого предсердия, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Молекулярно-генетическое исследование I/D-полиморфизмов генов *ADRA2B* и *NOS3* проводилось с помощью ПЦР с фланкирующими праймерами по опубликованным методикам [11, 12]. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов *Cx40* (rs35594137) и *SCN5A* (rs1805124) тестировали с помощью ПЦР с последующим ПДРФ-анализом [13]. Было выполнено секвенирование фрагмента гена *MYH6*

Клинические варианты
у больных с первичным CCCУ (n=75)

Клинический вариант CCCУ	Число больных		Средний возраст больных, лет
	абс.	%	
Латентный	27	36,0	41,5 ± 16,8
Компенсированный	37	49,3	55,2 ± 16,2
Декомпенсированный	6	8,0	60,8 ± 8,4
Хроническая фибрилляция предсердий	5	6,7	56,6 ± 17,2

длиной 811 пн (17, 18 и 19-й экзоны) на капиллярном секвенаторе АВ-3500. Молекулярно-генетические исследования выполнялись сотрудниками Института цитологии и генетики СО РАН и ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН г. Новосибирска.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 7.0. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался менее 0,05. Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовался точный критерий Фишера. Сила связи между изученными признаками определялась при помощи критерия корреляции Пирсона и при непараметрическом распределении – Спирмена.

Результаты

По полиморфизму I/D гена *ADRA2B* было проведено генотипирование у 75 больных с CCCУ, у 49 их здоровых родственников I–III степени родства и у 89 лиц контрольной группы. Установлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа по более редкому аллелю DD у больных с CCCУ по сравнению с лицами контрольной группы (28 и 8,99 % соответственно; $p=0,041$) (рис. 1).

По полиморфизму 4a/4b гена *NOS3* было проведено генотипирование у 68 больных с CCCУ, у 41 их здорового родственника I–III степени родства и у 130 лиц контрольной группы. Установлено достоверное преобладание гетерозиготного генотипа 4a/4b у больных с CCCУ по сравнению с лицами контрольной группы (41,18 и 25,39 % соответственно; $p=0,038$) (рис. 2).

По полиморфизму -44G>A гена коннексина-40 было проведено генотипирование у 71 больной с CCCУ, у 44 их здоровых родственников I–III степени родства и у 197 лиц контрольной группы. Установлено достоверное преобладание гетерозиготного генотипа 44G>A у больных с CCCУ по сравнению с лицами контрольной группы (45,07 и 29,44 % соответственно; $p=0,036$) (рис. 3).

Описываемая в статье Н. Holm и соавт. (2011 г.) мутация 2161C>T (Arg721Trp) находится в 18-м экзоне гена *MYH6*. Она не была найдена ни у одного из 34 больных с первичным CCCУ, так же как и замена C/T rs28730774.

По полиморфизму rs1805124 гена *SCN5A* проведено генотипирование у 70 больных с CCCУ, у 40 их здоровых родственников и у 78 лиц контрольной группы. Установлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю (GG) у больных

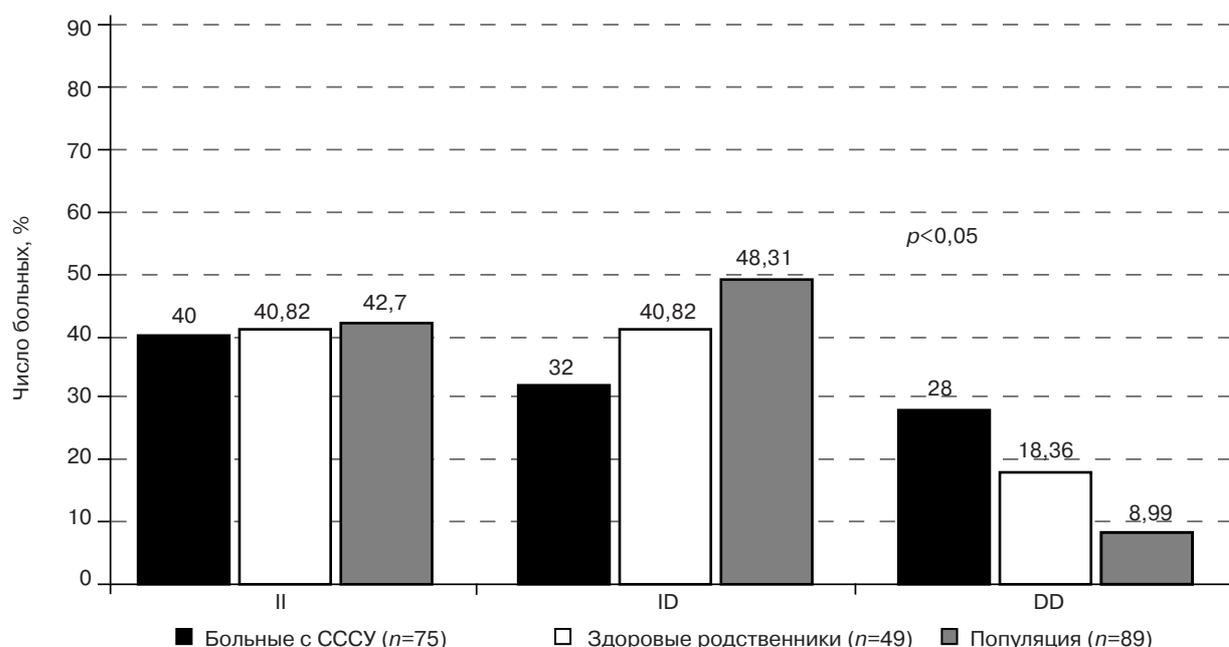


Рис. 1. Полиморфные аллельные варианты гена *ADRA2B* у больных с CCCУ, их здоровых родственников I–III степени родства и лиц контрольной группы: II – гомозиготный генотип по доминантному аллелю гена *ADRA2B*; ID – гетерозиготный генотип гена *ADRA2B*; DD – гомозиготный генотип по редкому аллелю гена *ADRA2B*

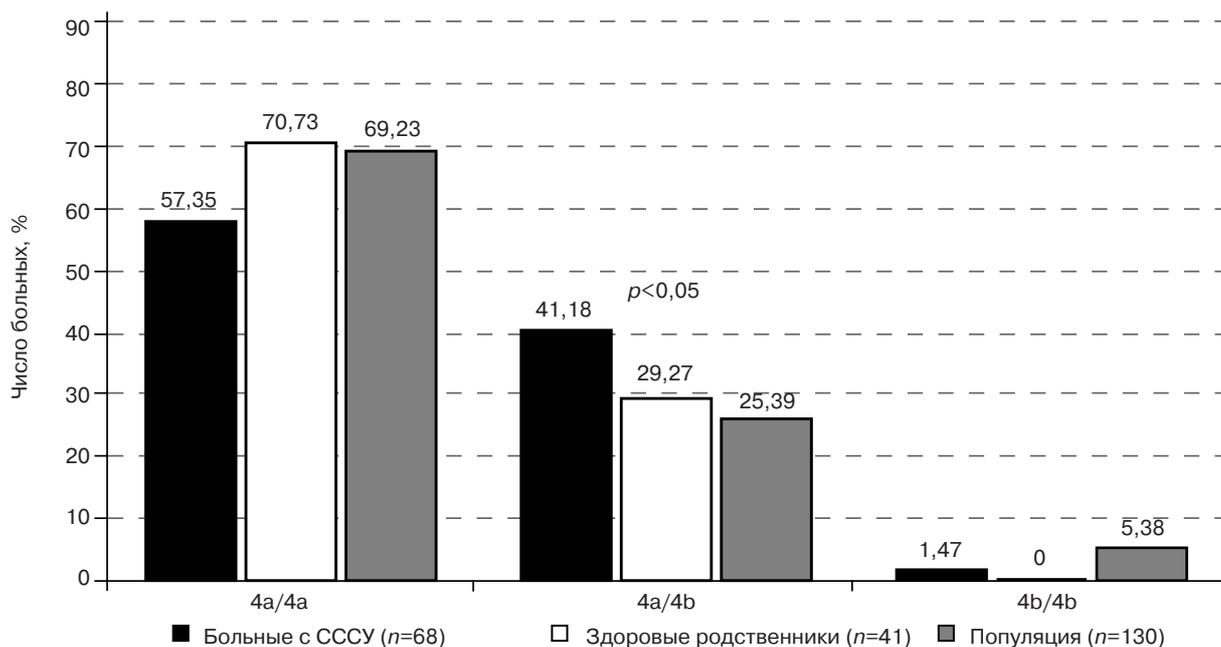


Рис. 2. Полиморфные аллельные варианты гена *NOS3* у больных с CCCУ, их здоровых родственников I–III степени родства и лиц контрольной группы: 4a/4a – гомозиготный генотип по доминантному аллелю гена *NOS3*; 4a/4b – гетерозиготный генотип гена *NOS3*; 4b/4b – гомозиготный генотип по редкому аллелю гена *NOS3*

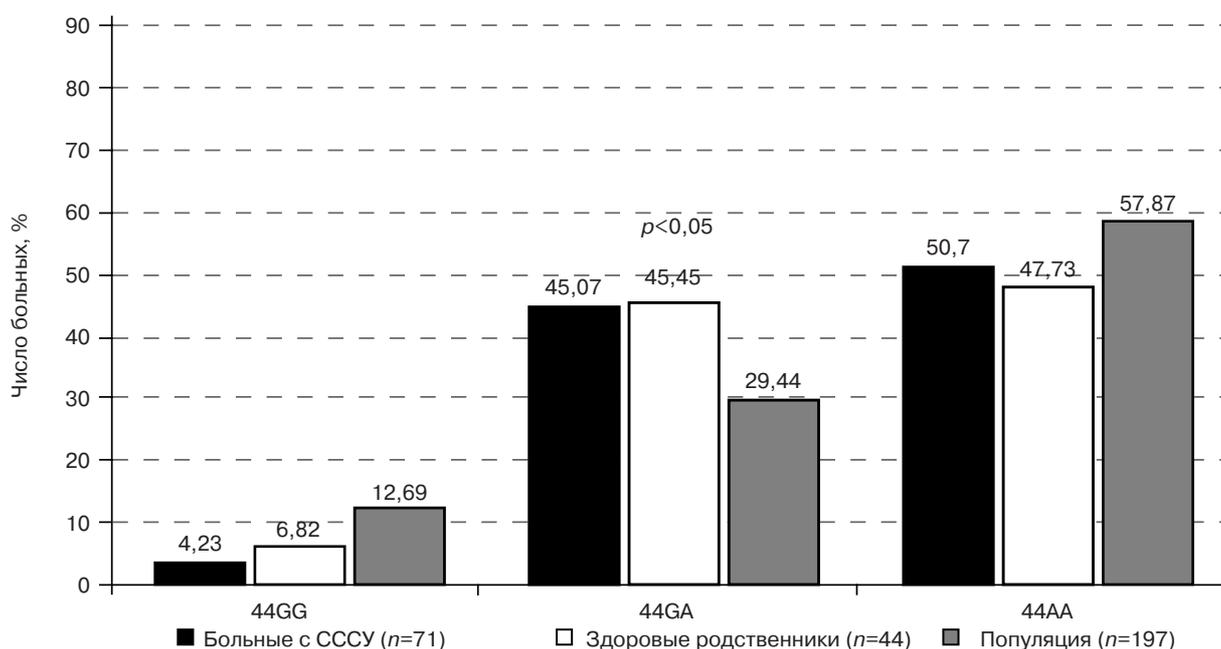


Рис. 3. Полиморфные аллельные варианты гена *Cx40* у больных с CCCУ, их здоровых родственников I–III степени родства и лиц контрольной группы: 44GG – гомозиготный генотип по доминантному аллелю гена *Cx40*; 44GA – гетерозиготный генотип гена *Cx40*; 44AA – гомозиготный генотип по редкому аллелю гена *Cx40*

с первичным CCCУ по сравнению с отсутствием данного генотипа среди лиц контрольной группы (4,29 и 0 % соответственно; $p=0,046$) (рис. 4).

У больных с латентной формой наследственного CCCУ полиморфные аллельные варианты изученных генов распределились следующим образом: гетерозиготные генотипы генов *NOS3*

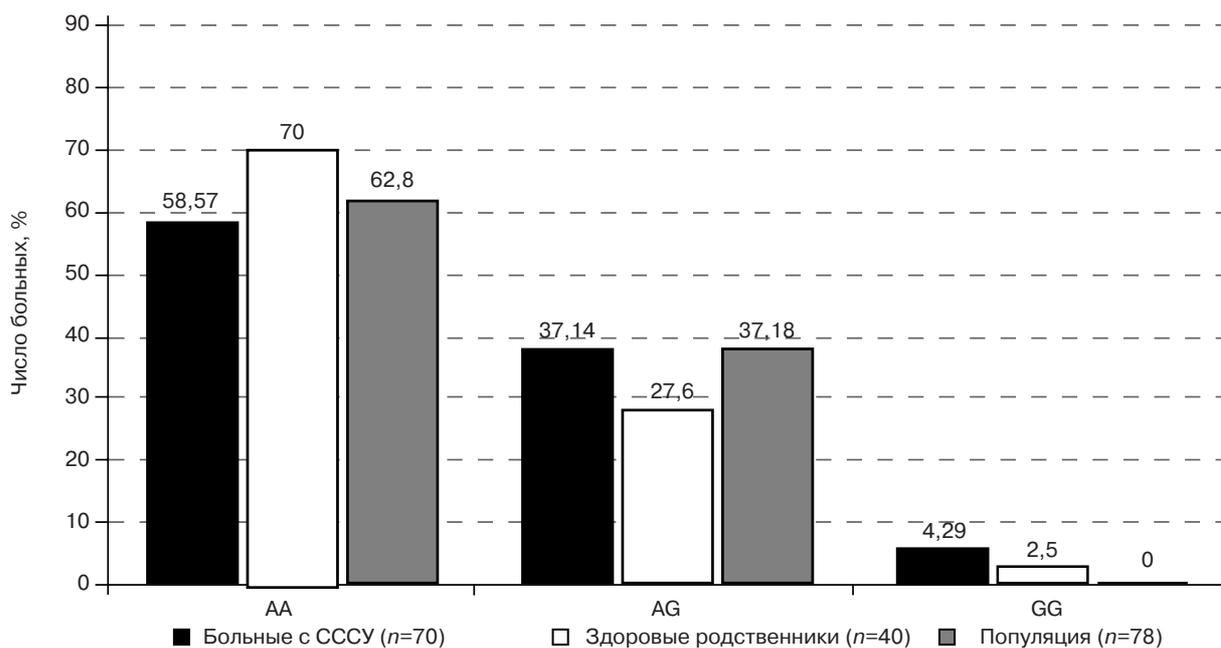


Рис. 4. Полиморфные аллельные варианты гена *SCN5A* у больных с CCCU, их здоровых родственников I–III степени родства и лиц контрольной группы: AA – гомозиготный генотип по доминантному аллелю гена *SCN5A*; AG – гетерозиготный генотип гена *SCN5A*; GG – гомозиготный генотип по редкому аллелю гена *SCN5A*

и *Cx40* выявлены у 30,77 и 61,54 % пациентов соответственно, при этом гомозиготные генотипы по редкому аллелю указанных генов отсутствовали в обследуемой выборке. Гены *SCN5A* и *ADRA2B* среди больных с латентной формой CCCU представлены гомозиготными генотипами по редкому аллелю в 3,85 и 13,04 % случаев, гетерозиготными генотипами – в 34,61 и 21,74 % соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что распределение генотипов генов *SCN5A*, *Cx40*, *NOS3*, *ADRA2B* среди больных с латентной формой CCCU соответствует распределению генотипов указанных генов в общей выборке больных с первичным CCCU.

Среди больных с компенсированным вариантом CCCU с одинаковой частотой встречался гомозиготный генотип по редкому аллелю (2,7 %) всех исследуемых генов. Таким образом, ассоциации аллельных вариантов генов с компенсированным вариантом CCCU не установлено.

Обсуждение

М. Muszkat и соавт. установили, что варианты гена *ADRA2B* снижают чувствительность сосудов к агонистам *ADRA2B*, однако это свойство подвержено индивидуальной изменчивости [14]. Е. Kintsurashvili и соавт. доказали на мы-

шах, что гиперэкспрессия гена приводит к развитию устойчивой гипертензии [15]. Гомозиготы DD имеют повышенный риск нарушения функции эндотелия, объясняющий повышение риска инфаркта миокарда.

Группой украинских ученых были обследованы дети с брадиаритмиями. Были выявлены достоверные отличия по полиморфизму T786C промотора гена *NOS3*. Частота патологического аллеля С среди детей встречалась у 34,5 % гетерозигот и 15,8 % гомозигот по сравнению с 45,8 и 7,14 % в контрольной группе. При этом количество патологических гомозигот в группе детей с аритмиями в 2,2 раза превышало таковое в контрольной группе [16].

Большинство исследований полиморфизмов гена *Cx40* указывают на их влияние на развитие фибрилляции предсердий. Y.Q. Yang и соавт. идентифицировали мутацию с.145C<T, приводящую к образованию стоп-кодона, у пробанда и всех его родственников с семейной агрегацией ФП [17]. В другом исследовании Y.Q. Yang и соавт. выявили в 3 218 семьях с ФП три мутации *Cx40*: p.V85I, p.L221I и p.L229M, эти гетерозиготные миссенс-мутации отсутствовали в группе контроля [18].

В 2011 г. были опубликованы данные исследования больных с идиопатическим CCCU

в Исландии. Установлено, что мутации в гене *MYH6* обуславливают предрасположенность к СССУ. Причиной этого является миссенс-мутация с.2161C>T, приводящая к аминокислотной замене р.Arg721Trp в альфа-тяжелой цепи сердечного миозина. Риск преждевременной смерти у больных с СССУ, являющихся носителями данной мутации, составляет 50 % [19]. Однако проведенное нами исследование показало, что эта мутация, так же как и полиморфизм rs28730774, отсутствует у больных с первичным СССУ, жителей г. Красноярск. Это еще раз доказывает невозможность использования для нашей популяции зарубежных данных и необходимость проведения собственных исследований.

К. Hong и соавт. в своих исследованиях доказали, что гетерозиготная миссенс-мутация R689H в гене *SCN5A* приводит к потере функции белка и определяет одновременное развитие синдрома Бругада и синдрома укороченного интервала Q–T [20]. M.S. Olesen и соавт. исследовали генотип пациентов с ранней формой ФП. В девяти из десяти случаев ими были выявлены мутации и редкие варианты гена *SCN5A*, которые ранее ассоциировали с развитием синдрома укороченного интервала Q–T [21].

Заключение

На основании полученных результатов могут быть сделаны следующие выводы:

1. Генетическими предикторами идиопатического СССУ являются гетерозиготные генотипы -44 G/A и 4a/4b генов *Cx40* и *NOS3*, а также гомозиготные генотипы по редким аллелям D и G генов *ADRA2B* и *SCN5A*.

2. Полиморфный аллельный вариант 2161C>T (Arg721Trp) гена *MYH6* отсутствует в обследованной выборке больных с первичным СССУ, жителей г. Красноярск.

3. Среди больных с латентным СССУ распределение генотипов исследуемых генов соответствует распределению генотипов в общей выборке больных с первичным СССУ.

Дальнейшие исследования следует сосредоточить на расширении спектра генов, поиске комбинаций генов-маркеров с целью создания эффективного генетического рискометра, который даст возможность проводить дифференцированное лечение и профилактику у больных с выявленными факторами риска, в данном случае — с патологическими генотипами. Профилактика будет заключаться в распределении таких пациентов в группу 2А диспансерного учета,

такие больные должны находиться под наблюдением врача-кардиолога, два раза в год им обязательно следует выполнять ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, а при выявлении каких-либо отклонений — углубленное исследование сердечно-сосудистой системы. Кроме того, нужно учитывать противопоказания к назначению кардиологических препаратов, влияющих на синусный узел, чтобы не провоцировать развитие СССУ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Источник финансирования — грант Фонда содействия малых форм предприятий в научно-технической сфере.

Библиографический список

1. Benson D.W., Wang D.W., Dymont M. et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (*SCN5A*). *J. Clin. Invest.* 2003; 7 (112): 1019–28.
2. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А. и др. Полиморфизм Ser49Gly как предиктор возникновения наследственного синдрома слабости синусного узла. *Кардиология.* 2009; 49 (10): 32–5.
3. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др. Роль гена транскрипционного фактора SP4 в генезе наследственного синдрома слабости синусного узла. *Сибирское медицинское обозрение.* 2008; 2: 31–4.
4. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Иваницкая Ю.В. и др. Анализ ассоциаций полиморфизма некодирующих областей митохондриального генома человека с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости. *Сибирское медицинское обозрение.* 2003; 1: С. 3–5.
5. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А. и др. Роль гена альфа-2-β-адренергического рецептора в генезе наследственного синдрома слабости синусного узла. *Сибирское медицинское обозрение.* 2009; 5: 23–5.
6. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Дудкина К.В. и др. Роль гена альфа-2-бета-адренорецепторов в генезе фибрилляции предсердий. *Сибирское медицинское обозрение.* 2010; 2: 25–8.
7. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др. Полиморфизм гена коннексина-40 в генезе наследственного синдрома слабости синусного узла. *Сибирское медицинское обозрение.* 2011; 3: 14–9.
8. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А. и др. Полиморфизм гена альфа-2В-адренергического рецептора — новый генетический маркер наследственного синдрома слабости синусного узла. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2010; 6 (5): 662–6.
9. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др. Полиморфизмы генов α-2В-адренергического рецептора и эндотелиальной NO-синтазы в генезе наследственного синдрома слабости синусного узла. *Кардиология.* 2011; 6: 55–9.
10. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Дудкина К.В. и др. Полиморфизм генов α-2β-рецепторов и эндотелиальной NO-синтазы у больных с фибрилляцией предсердий. *Кардиология.* 2011; 8: 54–8.
11. Salimi S., Firoozrai M., Nourmohammadi I. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron-4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian. J. Med. Res.* 2006; 124 (6): 683–8.
12. Snapir A., Mikkelsen J., Perola M. et al. Variation in the alpha-2B-adrenoceptor gene as a risk factor for prehospital fatal myocardial infarction and sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (2): 190–4.
13. Juang J.M., Chern Y.R., Tsai C.T. et al. The association of human connexin-40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2007; 116 (1): 107–12.

14. Muszkat M., Kurnik D., Sofowora G.G. et al. Desensitization of vascular response in vivo: contribution of genetic variation in the [alpha]2B-adrenergic receptor subtype. *Hypertens.* 2010; 28 (2): 278–84.
15. Kintsurashvili E., Shenouda S., Ona D. et al. Hypertension in transgenic mice with brain-selective overexpression of the alpha(2B)-adrenoceptor. *Am. J. Hypertens.* 2009; 11 (22): 41–5.
16. Волосовец А.П., Кривопустов С.П., Мороз Т.С. Роль полиморфизма в гене eNOS в развитии кардиальных дизритмий у детей. I Конгрессу Федерації педіатрів країн СНД «Дитина и суспільство: проблеми здоров'я, розвитку та харчування». Київ, 2009. С. 33.
17. Yang Y.Q., Zhang X.L., Wang X.H. et al. Connexin-40 nonsense mutation in familial atrial fibrillation. *Int. J. Mol. Med.* 2010; 4 (26): 605–10.
18. Yang Y.Q., Liu X., Zhang X.L. et al. Novel connexin-40 missense mutations in patients with familial atrial fibrillation. *Europace.* 2010; 10 (12): 1421–7.
19. Holm H., Gudbjartsson D.F., Sulem P. et al. A rare variant in MYH6 is associated with high risk of sick sinus syndrome. *Nature Genet.* 2011; 43: 316–20.
20. Hong K., Hu J., Yu J. et al. Concomitant Brugada-like and short Q–T electrocardiogram linked to SCN5A mutation. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22490985> (дата обращения: 25.06.12).
21. Olesen M.S., Yuan L., Liang B. et al. High prevalence of long Q–T syndrome associated SCN5A variants in patients with early-onset lone atrial fibrillation. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22685113> (дата обращения: 25.06.12).

Поступила 11.12.2012 г.
Подписана в печать 05.03.2013 г.