

Научные обзоры



© ЧЕРНОВА А. А., НИКУЛИНА С. Ю., ТРЕТЬЯКОВА С. С.

УДК 616.125.4-021.3:575.113

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТЬ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

А. А. Чернова, С. Ю. Никулина, С. С. Третьякова

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

Резюме. В статье представлен научный обзор литературных данных, свидетельствующих о генетической детерминированности синдрома слабости синусового узла, дано определение указанной патологии, описаны основные признаки заболевания, рассмотрены гены, влияющие на развитие идиопатического синдрома слабости синусового узла, их полиморфизмы и роль в развитии нарушений сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, генетика, ген *MYH6*, ген *SCN5A*, ген *HCN4*, ген коннексина-40, ген *ADRA2B*, ген эндотелиальной NO-синтазы.

Синдром слабости синусового узла (СССУ) – клинико-патогенетическое понятие, объединяющее ряд нарушений ритма, обусловленных снижением функциональной способности синусового узла. Истинный СССУ обусловлен органическим поражением синоатриальной области различной этиологии. Морфологическим субстратом служат склеро-дегенеративные процессы синоатриальной зоны со снижением клеток синусового узла. Выделяют также понятие «дисфункции синусового узла», включающее регуляторные (вагусные) и лекарственные (токсические) нарушения функций синусового узла, которые полностью устраняются соответственно при медикаментозной денервации сердца и отмене препаратов, подавляющих образование и проведение синусового импульса. В данной статье речь будет идти об «истинном СССУ», или о «дисфункции синусового узла органической природы» [1,4].

В основе СССУ лежат электрофизиологические изменения органического генеза, приводящие к нарушению автоматизма синусового узла и/или нарушению проведения в синоатриальной зоне. Проявлениями нарушения автоматизма синусового узла являются синусовая брадикардия, угнетение синусового узла вследствие экстрасистолы или пароксизма тахикардии, остановка синусового узла. Нарушение проведения в синоатриальной зоне сопровождается развитием синоатриальной блокады. Наиболее распространенными клиническими проявлениями СССУ являются обморок, предобморочные состояния, головокружение и усталость. При проведении электрокардиографии, как правило, выявляются синусовая брадикардия, синус арест и/или синоатриальный блок. Также распространены эпизоды предсердной тахикардии, сосуществующие с синусовой брадикардией («синдром тахикардии-брадикардии»). Наиболее часто заболевание встречается в пожилом возрас-

те, однако может возникнуть и у плода, новорожденных или детей без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. По некоторым данным, в 40-50% случаев СССУ является идиопатическим состоянием. Имеет место наследственная передача заболевания с накоплением семейной отягощенности [5,11].

В настоящее время получены данные молекулярно-генетических исследований, подтверждающие, что СССУ может быть обусловлен мутациями определенных генов. Роль полиморфизмов некоторых генов уже доказана, влияние других – еще обсуждается. Наиболее изученными генами, полиморфизмы которых связывают с развитием СССУ, являются ген тяжелых цепей миозина (*MYH6*), ген альфа-субъединицы вольтаж-зависимых натриевых каналов типа 5 (*SCN5A*), ген нуклеотид-зависимых калиевых каналов (*HCN4*), ген коннексина-40 (*Cx40*), а также ген альфа-2В-адренорецептора (*ADRA2B*) и ген эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*).

Ген *MYH6* локализован на длинном плече 14 хромосомы, локус 11.2 (14q11.2). Миозин является важным компонентом саркомера и строительным элементом сократительной системы сердца. Он состоит из двух субъединиц тяжелых цепей, двух субъединиц легких цепей и двух регулирующих субъединиц. Ген *MYH6* кодирует тяжелую цепь альфа субъединицы сердечного миозина и состоит из 39 экзонов, 37 из которых несут закодированную информацию. Доказано, что дефекты указанного гена играют роль в развитии дефекта межпредсердной перегородки типа 3 (*ASD3*), семейной гипертрофической кардиомиопатии тип 14 (*CMH14*), дилатационной кардиомиопатии типа 1ЕЕ (*CMD1EE*), СССУ (*SSS*) [20,38].

Дефекты гена *MYH6* приводят к развитию семейной гипертрофической кардиомиопатии, характеризующейся утолщением стенки желудочка (чаще левого)

с дезорганизацией миоцитов и миофибрилл. Согласно полученным данным, заболевание обусловлено гетерозиготной миссенс-мутацией гена MYH6. Симптомы включают одышку, обморок, коллапс, сердцебиение, боль в груди, которые могут легко провоцироваться физическими упражнениями. Заболевание имеет межсемейную и внутрисемейную изменчивость, начиная от благоприятных до злокачественных форм с высоким риском развития сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [12,40]. Кроме того, мутации гена MYH6 являются причиной дефекта межпредсердной перегородки, типа 3 (ASD3), который является наиболее распространенным врожденным пороком сердца, характеризующийся неполным закрытием перегородки между предсердиями, что приводит к току крови из левого предсердия в правое предсердие. Причиной является миссенс-мутация в тяжелой миозиновой альфа-цепи [16]. Доказано, что гетерозиготная миссенс-мутация гена MYH6 влияет на развитие дилатационной кардиомиопатии 1EE типа (CMD1EE). Это расстройство характеризуется дилатацией желудочков и нарушением систолической функции, в результате возникают сердечная недостаточность и аритмии. Пациенты подвергаются риску преждевременной смерти [12]. В 2011 году были опубликованы данные генотипирования ДНК больных с идиопатическим СССУ в Исландии. Установлено, что мутации гена MYH6 обуславливают предрасположенность к СССУ. Причиной 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% [29].

Ген SCN5A кодирует трансмембранный белок альфа-субъединицы вольтаж-зависимых натриевых каналов 5 типа. Он локализован в коротком плече 3 хромосомы, локус 21 (3p21). Данный ген принадлежит к группе генов SCN, обеспечивающих формирование натриевых каналов в сердечной мышце. Натриевые каналы транспортируют положительно заряженные ионы натрия в клетку, обеспечивая генерацию и передачу электрических сигналов. Натриевые каналы изменяют электрические свойства клеток сердца, что обеспечивает начало сердечного сокращения, кроме того, они координируют сокращения предсердий и желудочков и поддерживают нормальный ритм сердца. Мутации гена SCN5A приводят к возникновению различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как семейные формы аритмий, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, прогрессирующие расстройства сердечной проводимости, синдром внезапной детской смерти [27,53]. Доказано, что мутации гена SCN5A, приводящие к замене некоторых аминокислот натриевого канала, влияют на развитие синдрома Бругада и синдрома внезапной ночной сердечной смерти. Эти гетерогенные заболевания схожи по клинической и ЭКГ картине и обусловлены нарушением тока ионов натрия

или нарушением образования натриевых ионных каналов, что приводит к аномальному сердечному ритму [30,52]. Мутации в виде делеции или инсерции нуклеотидов в гене SCN5A были зафиксированы у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT 3 типа. Нарушения ритма при данном синдроме обусловлены поздним закрытием натриевых каналов и длительным патологическим током ионов натрия в сердечную мышцу [43,56]. Исследователи выявили мутации в гене SCN5A у больных с синдромом внезапной детской смерти. Этот синдром мало изучен и является причиной большинства смертей детей младше одного года в развивающихся странах [8,44]. Определена роль мутации гена SCN5A в развитии СССУ. Чаще мутации наследуются аутосомно-рецессивно и обуславливают образование нефункционирующих натриевых каналов в клетках синоатриального узла. Это, в свою очередь, приводит к нарушению возбуждения сердечной мышцы и проявляется брадикардией, слабостью, обмороками, нарушениями сердечного ритма [11].

Ген HCN4 кодирует активируемые гиперполяризацией циклические нуклеотид-зависимые калиевые каналы. Ген локализован в длинном плече 15 хромосомы, локус 24.1 (15q24.1), ген состоит из восьми кодирующих экзонов. Экспрессируется в желудочках и предсердиях. Возбуждение сердца происходит путем медленной диастолической деполяризации фазы потенциала действия. Активируемые гиперполяризацией катионные токи являются важной частью этого процесса и состоят из 2 кинетических компонентов: быстрого и медленного. HCN4 отвечает за медленную кинетическую активацию и инактивацию и необходим для процесса возбуждения сердца, а также для правильного функционирования проводящей системы сердца [47,60]. Доказано, что эти калиевые каналы могут выполнять свои физиологические функции только при связанном циклическом аденозинмонофосфате (цАМФ) [25]. Мутации в гене HCN4 ассоциированы с синдромом Бругада и СССУ. Так, мутация гена HCN4 была выявлена у пациента с синдромом Бругада без мутации в гене SCN5A. При дальнейших исследованиях было установлено, что мутация в виде вставки четырех азотистых оснований (GTGA) сайта HCN4 приводит к развитию желудочковых аритмий, обусловленных брадикардией [51]. Были определены мутации гена HCN4, приводящие к нарушению автоматизма и способствующие возникновению СССУ. Выявлена мутация в виде делеции в гене HCN4, обуславливающая образование мутантных мембранных каналов, не реагирующих на повышение уровня цАМФ в клетке. Другая обнаруженная мутация приводила к замедлению ритма сердца путем уменьшения внутреннего диастолического тока и наблюдалась у пациентов с семейной брадикардией [39,42, 51].

Коннексин-40 (GJA5) представляет собой гар-связанный белок, кодирующий ген которого локализован на длинном плече 1 хромосомы, локус 21.2-1q21.2[19]. Коннексины

представляют собой белки-олигомеры, формирующие межклеточные каналы, называемые гар-связующими. Через эти каналы ионы и небольшие молекулы циркулируют между соседними клетками. Показано, что в сердце человеческого плода коннексин-40 локализуется в поверхностных зонах трабекул развивающихся желудочков, и по мере развития сердечно-сосудистой системы, начинает участвовать в реализации функции проводящей системы сердца [31]. Человеческий ген коннексина-40 состоит из трех кодирующих экзонов и образует два транскрипта, которые являются специфичными для определенных типов клеток [19]. На животной модели было показано, что коннексин-40 необходим для быстрого проведения импульсов в системе Гиса-Пуркинье. Отсутствие у мышей указанного белка вызывает нарушения сердечной проводимости по типу атриовентрикулярной блокады 1 степени и блокады ножки пучка Гиса [49]. Проведенные исследования показали, что минорные полиморфизмы белка коннексина-40 в сочетании с мутациями гена *SCN5A* приводят к развитию семейной формы трепетания предсердий. Эта патология характеризуется блокадой сердца и наджелудочковыми эктопическими ритмами, которые приводят к остановке предсердий с полной утратой их ответа на стимуляцию. У части обследованных с указанной патологией, помимо мутаций гена *SCN5A*, были выявлены редкие гаплотипы -44A/+71G GJA5, в отличие от наиболее часто встречающегося гаплотипа -44G/+71A [23].

В 2006 году появились данные, подтверждающие, что тканеспецифичные мутации гена *GJA5* являются предрасполагающими к возникновению идиопатической фибрилляции предсердий. Установлено, что миссенс-мутации гена *GJA5* в сердечной и лимфоидной тканях приводят к синтезу мутантных белков, не выполняющих внутриклеточный транспорт или блокирующих межклеточные электрические контакты [22]. В 2010 году была выявлена новая нонсенс-мутация с.145C<T гена коннексина-40, гетерозиготные носители которой страдали семейной фибрилляцией предсердий [57]. В этом же году было объявлено о трех миссенс-мутациях (p.V85I, p.L221I и p.L229M) гена коннексина-40 у больных с изолированной семейной фибрилляцией предсердий, данные мутации не были зафиксированы у лиц контрольной группы [58]. В 2011 году была подтверждена роль нового альтернативного полиморфизма промотора гена *GJA5* в развитии изолированной фибрилляции предсердий, однако имеющиеся ранее данные о роли полиморфизма гена *GJA5* были поставлены под сомнение [54].

Исследования, проведенные на мышах, показали, что ген коннексина-40 в сочетании с другими, пока неизвестными, факторами влияет на морфогенез сердца. Отсутствие или снижение экспрессии коннексина-40 увеличивает вероятность пороков развития сердца [24]. Имеются данные о том, что снижение образования коннексина-40 связано с развитием артериальной гипертензии,

несвязанной с эффектами ангиотензина II [17]. Изучается роль полиморфизма гена коннексина-40 в возникновении идиопатического CCCU. В 2011 году были опубликованы результаты исследования, подтверждающие, что гетерозиготный вариант достоверно чаще встречается у больных с CCCU по сравнению с лицами контрольной группы [2].

Ген, кодирующий альфа-2В-адренорецепторы (ADRA2B), локализован на длинном плече 2 хромосомы, локус 11.1 (2q11.1). Впервые этот ген был обнаружен в 1988 году. В отличие от известных ранее подтипов тромбоцитарных ADRA2A и ренальных ADRA2C, закодированных в генах на 10 и 4 хромосомах соответственно, ген ADRA2B был локализован на 2 хромосоме и экспрессировался в печени и почках [45]. Позднее ген ADRA2B был клонирован [37]. Альфа-2-адренорецептор относится к семейству альфа-2-адренорецепторов, расположенных в сердце, сосудах и почках. Известны три высоко гомологичных подтипа альфа-2-адренорецепторов человека (ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C). Их общая роль заключается в регулировании освобождения нейротрансмиттеров из симпатических нервов и от адренергических нейронов в центральной нервной системе [26]. Стимуляция альфа-2-адренорецепторов приводит к пресинаптическому торможению выделения норадреналина из симпатических окончаний, а также к торможению выделения ацетилхолина из холинергических окончаний, подавлению липолиза в липоцитах, угнетению секреции инсулина, стимуляции агрегации тромбоцитов и сужению сосудов некоторых органов. ADRA2B присутствует не только в дендритах и аксонах нейронов глии, но и во многих соматических клетках [55].

В 1999 году были получены данные, указывающие на то, что полиморфизмы гена ADRA2B могут влиять на интенсивность основного обмена и участвовать в патогенезе ожирения. В 2003 году была выявлена мутация, приводящая к потере аминокислотных остатков в 3-глутаминовой кислоте и к нарушению обмена веществ посредством изменения функций вегетативной нервной системы [28,50]. Позднее было установлено, что полиморфизм гена ADRA2B в виде вставки/делеции ассоциирован с различными сердечно-сосудистыми и метаболическими фенотипами [59]. Так, проведенные исследования показали, что замена 12Glu9 в белке рецептора ADRA2B, приводит к снижению секреции инсулина и повышает риск развития сахарного диабета типа 2 [34]. Генотипирование китайского населения показало, что наличие D-аллели в гене ADRA2B было связано с благоприятным метаболическим профилем [35]. Другие авторы в своих работах указывают, что мутации гена ADRA2B не всегда приводят к развитию метаболического синдрома, однако связаны с высоким уровнем диастолического артериального давления [21].

Доказано, что снижение экспрессии ADRA2B усиливает зависимость артериального давления и тонуса сосудов от продукции NO. Таким образом, ген ADRA2B прямо или

косвенно регулирует функцию сосудистой эндотелиальной NO-синтазы [18]. Гиперэкспрессия гена ADRA2B приводит к увеличению синтеза белка ADRA2B в отделе головного мозга, отвечающем за регуляцию тонуса симпатической нервной системы, что в свою очередь приводит к повышению артериального давления [33]. Кроме того, установлена ассоциация гомозиготного носительства полиморфного аллельного варианта гена ADRA2B с бессимптомной ишемией миокарда у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с ишемической болезнью сердца [14]. Полиморфизм гена ADRA2B связан и с возникновением идиопатического СССУ. У больных СССУ было установлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа по более редкому аллелю DD гена ADRA2B по сравнению с лицами контрольной группы [3].

Ген эндотелиальной NO синтазы (eNOS), кодирующий NO-синтазу III типа, расположен в длинном плече 7 хромосомы, локус 36, и состоит из 26 экзонов. В настоящее время описано 11 видов полиморфных аллельных вариантов гена eNOS, наиболее изученными являются полиморфизм 4a/b 4-го интрона, полиморфизм G894T (Glu298Asp) 7-го экзона и полиморфизм T-786C промотора гена eNOS [9,13]. Эндотелиальная NO-синтаза – фермент, необходимый для синтеза оксида азота в клетках эндотелия. Образование эндотелиальной синтазой оксида азота (NO) является важным компонентом регуляции тонуса кровеносных и лимфатических сосудов, а также предупреждения тромбообразования. Показано, что NO угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов [7]. Было установлено, что мутация гена eNOS, приводящая к замене Glu298Asp, является маркером дисфункции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца. Снижение выработки NO приводит к изменению сосудистой стенки, что может инициировать атерогенез и атеротромбоз [46]. Нарушение регуляции сосудистого тонуса, вызванное мутацией гена eNOS, связано с риском развития эссенциальной гипертонии. При этом установлено, что полиморфизмы G894T и 4b/a имеют значение в развитии эссенциальной гипертонии у азиатов, а полиморфизм T-786C – у европеоидов [36,41]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что патологические генотипы eNOS играют роль в развитии таких заболеваний, как инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, сахарный диабет типа 1, открытоугольная глаукома [6, 10, 32,48]. Изучается роль полиморфизма гена eNOS в развитии СССУ. Данные проведенного исследования показывают достоверное преобладание гетерозиготного генотипа 4a/4b гена eNOS у больных с СССУ по сравнению с лицами контрольной группы [15].

Таким образом, идиопатический СССУ, наблюдающийся у лиц без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, является гетерогенной наследственной патологией. Молекулярно-генетические исследования, проведенные

в последнее десятилетие, показывают, что органическая дисфункция синусового узла может быть обусловлена не только генетически детерминированной патологией натриевых и калиевых каналов, но и полиморфизмом генов, кодирующих сердечный миозин, эндотелиальный фермент или один из подтипов альфа-адренорецепторов. Однако имеющиеся литературные данные о роли конкретных полиморфизмов в возникновении идиопатического СССУ немногочисленны и, по большей части, представлены зарубежными источниками. Необходимо дальнейшее изучение полиморфизмов генов-кандидатов и их вклада в развитие наследственно обусловленного СССУ в российской популяции.

GENETIC DETERMINACY OF IDIOPATHIC SINUS SYNDROME

A. A. Chernova, S. Yu. Nikulina, S. S. Tretyakova
Krasnoyarsk State Medical University named
after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. The article presents a scientific review of published data showing the genetic determination of sick sinus syndrome, the definition of such pathology, describes the main symptoms of the disease, the genes that influence to the development of idiopathic sick sinus syndrome, their polymorphisms and role in the development of cardiovascular disorders.

Key words: sick sinus syndrome, genetics, gene MYH6, gene SCN5A, gene HCN4, connexin-40 gene, gene ADRA2B, gene of endothelial NO-synthase.

Литература

1. Бурова Н. Н. Синдром слабости синусового узла. Клиническая картина, диагностика, варианты течения и прогноз: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2004. – 31 с.
2. Никулина С. Ю., Чернова А. А., Шульман В. А. и др. Роль полиморфизма гена коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла // CardioСоматика. – 2011. – № 1. – С. 41-44.
3. Никулина С. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А. и др. Полиморфизмы генов альфа2В-адренергического рецептора и эндотелиальной NO-синтазы в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла // Кардиология. – 2011. – № 6. – С. 55-59.
4. Снежицкий В. А. Дисфункция синусового узла: вопросы диагностики и лечения // Медицинские новости. – 2003. – № 1. – С. 22-26.
5. Шульман В. А., Никулина С. Ю., Матюшин Г. В. и др. Генеалогия и генетика сердечных аритмий. – Красноярск. – 2005. – С. 57-71.
6. Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н., Лутай Я. М. и др. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда

- // Украинский медицинский часопис. – 2008. – Т. 66, № 4: журнал онлайн. Доступно по URL: <http://www.umj.com.ua/> (Дата обращения: 2.03.2012).
7. Досенко В.Э., Загорій В.Ю., Мойбенко О.О. и др. Патолофізіологічні аспекти генетичного поліморфізму ендотеліальної NO-синтази // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 6, № 48. – P. 86-102.
8. Ackerman M.J., Siu B.L., Sturner W.Q. et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome // JAMA. – 2001. – Vol. 18, № 286. – P. 2264-2269.
9. 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. – Vol. 4, № 5. – P. 343-348.
10. 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. – Vol. 4, № 76. – P. 248-253.
11. Benson D.W., Wang D.W., Dyment M. et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A) // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 7, № 112. – P. 1019-1028.
12. Carniel E., Taylor M.R.G., Sinagra G. et al. Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy // Circulation. – 2005. – № 112. – P. 54-59.
13. Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E. et al. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects // Circulation. – 2004. – Vol. 11, № 109. – P. 1359–1365.
14. Chen Q.J., Lu L., Jin C. et al. Insertion/deletion genotype of $\alpha(2B)$ -adrenergic receptor gene polymorphism is associated with silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus // Clin. Biochem. – 2010. – Vol. 15, № 43. – P. 1201-1204.
15. Chernova A.A., Nikulina S.Iu., Shul'man V.A. et al. Polymorphisms of 2B-adrenergic receptor and endothelial NO-Synthase genes in genesis of the hereditary sick sinus node syndrome // Kardiologia. – 2011. – Vol. 6, № 51. – P. 55-59.
16. Ching Y.-H., Ghosh T.K., Cross S.J. et al. Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect // Nature Genet. – 2005. – № 37. – P. 423-428.
17. Cor de Wit, Roos F., Bolz S.S. et al. Lack of vascular connexin 40 is associated with hypertension and irregular arteriolar vasomotion // Physiological Genomics. – 2003. – № 13. – P. 169-177.
18. Duling L.C., Cheng T.W., Griego J.R. et al. Loss of $\alpha(2B)$ -adrenoceptors increases magnitude of hypertension following nitric oxide synthase inhibition // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 5, № 291. – P. 2403-2408.
19. Dupays L., Mazurais D., Rucker-Martin C. et al. Genomic organization and alternative transcripts of the human connexin40 gene // Gene. – 2003. – Vol. 1, № 305. – P. 79-90.
20. Epp T.A., Dixon I.M.C., Wang H.-Y. et al. Structural organization of the human cardiac alpha-myosin heavy chain gene (MYH6) // Genomics. – 1993. – № 18. – P. 505-509.
21. Fava C., Montagnana M., Guerriero M. et al. Chromosome 2q12, the ADRA2BI/D polymorphism and metabolic syndrome // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 9, № 27. – P. 1794-1803.
22. Gollob M.H., Jones D.L., Krahn A.D. et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 25, № 354. – P. 2677-2688.
23. Groenewegen W.A., Firouzi M., Bezzina C.R. et al. A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill // Circ. Res. – 2003. – № 92. – P. 14-22.
24. Gu H., Smith F.C., Taffet S.M. et al. High incidence of cardiac malformations in connexin40-deficient mice // Circ. Res. – 2003. – Vol. 3, № 93. – P. 201-206.
25. Harzheim D., Pfeiffer K.H., Fabritz L. et al. Cardiac pacemaker function of HCN4 channels in mice is confined to embryonic development and requires cyclic AMP // The EMBO Journal. – 2008. – № 27. – P. 692 – 703.
26. Hein L., Altman J.D., Kobilka B.K. Two functionally distinct $\alpha(2)$ -adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission // Nature. – 1999. – Vol. 6758, № 402. – P. 181-184.
27. Herfst L.J., Rook M.B., Jongasma H.J. Trafficking and functional expression of cardiac Na^+ channels // J. Mol. Cell Cardiol. – 2004. – Vol. 2, № 36. – P. 185-93.
28. Heinonen P., Koulu M., Pesonen U. et al. Identification of a three-amino acid deletion in the $\alpha(2B)$ -adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects // J. Clin. Endocr. Metab. – 1999. – № 84. – P. 2429-2433.
29. 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. – P. 316-320.
30. Juang J.M., Huang S.K. Brugada syndrome – an under-recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death // Cardiology. – 2004. – Vol. 4, № 101. – P. 157-169.
31. Kaba R.A., Coppin S.R., Dupont E. et al. Comparison of connexin 43, 40 and 45 expression patterns in the developing human and mouse hearts // Cell Commun. Adhesion. – 2001. – № 8. – P. 339-343.
32. Kang J.H. Reproductive factors and NOS3 variant interactions in primary open-angle glaucoma // Mol. Vis. – 2011. – № 17. – P. 2544-2551.
33. 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. – Vol. 11, № 22. – P. 41-45.
34. Laaksonen D.E., Siitonen N., Lindström J. et al. Physical activity, diet, and incident diabetes in relation to an ADRA2B

polymorphism // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2007. – Vol. 2, № 39. – P. 227-232.

35. Li L.H., Li Y., Wen Y. et al. Anthropometric and metabolic phenotypes in relation to the ADRA2B deletion/insertion polymorphism in Chinese population // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 11, № 26. – P. 2161-2167.

36. Li Y.Y. Endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis involving 11,248 subjects // *Intern. Med.* – 2011. – Vol. 19, № 50. – P. 2099-2106.

37. Lomasney J.W., Lorenz W., Allen L.F. et al. Expansion of the alpha 2-adrenergic receptor family: cloning and characterization of a human alpha 2-adrenergic receptor subtype, the gene for which is located on chromosome 2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1990. – Vol. 13, № 87. – P. 5094-5098.

38. Matsuoka R., Yoshida M.C., Kanda N. et al. Human cardiac myosin heavy chain gene mapped within chromosome region 14q11.2-q13 // *Am. J. Med. Genet.* – 1989. – № 32. – P. 279-284.

39. Milanese R., Baruscotti M., Gnecci-Ruscione T. et al. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel // *New Eng. J. Med.* – 2006. – № 354. – P. 151-157.

40. Niimura H., Patton K.K., McKenna W.J. et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly // *Circulation.* – 2002. – № 105. – P. 446-451.

41. Niu W., Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 9, № 6. – P. 242-266.

42. Nof E., Luria D., Brass D. et al. Point mutation in the HCN4 cardiac ion channel pore affecting synthesis, trafficking, and functional expression is associated with familial asymptomatic sinus bradycardia // *Circulation.* – 2007. – № 116. – P. 463-470.

43. Paulussen A.D., Gilissen R.A., Armstrong M. et al. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients // *J. Mol. Med. (Berl).* – 2004. – Vol. 3, № 82. – P. 182-188.

44. Plant L.D., Bowers P.N., Liu Q. et al. A common cardiac sodium channel variant associated with sudden infant death in African Americans, SCN5A S1103Y // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 2, № 116. – P. 430-435.

45. Regan J.W., Kobilka T.S., Yang-Feng T.L. et al. Cloning and expression of a human kidney cDNA for an alpha 2-adrenergic receptor subtype // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1988. – Vol. 17, № 85. – P. 6301-6305.

46. Saini V., Bhatnagar M.K., Bhattacharjee J. Association of endothelial dysfunction with endothelin, nitric oxide and eNOS Glu298Asp gene polymorphism in coronary artery disease // *Dis. Markers.* – 2011. – Vol. 4, № 31. – P. 215-22.

47. Schulze-Bahr E., Neu A., Friederich P. et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease // *J. Clin. Invest.* – 2003. – № 111. – P. 1537-1545.

48. Shul'man V.A., Nikulina S.Iu., Dudkina K.V. et al. Polymorphisms of α -2- β -adrenergic receptor and endothelial NO-synthase genes in patients with atrial fibrillation // *Kardiologia.* – 2011. – Vol. 8, № 51. – P. 54-58.

49. Simon A.M., Goodenough D.A., Paul D.L. Mice lacking connexin40 have cardiac conduction abnormalities characteristic of atrioventricular block and bundle branch block // *Curr. Biol.* – 1998. – Vol. 5, № 8. – P. 295-298.

50. Suzuki N., Matsunaga T., Nagasumi K. et al. Alpha(2B)-adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young healthy Japanese // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 1184-1187.

51. Ueda K., Hirano Y., Higashiesato Y. et al. Role of HCN4 channel in preventing ventricular arrhythmia // *J. Hum. Genet.* – 2009. – № 54. – P. 115-121.

52. Vatta M., Dumaine R., Varghese G. et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome // *Hum. Mol. Genet.* – 2002. – Vol. 3, № 11. – P. 337-345.

53. Viswanathan P.C., Balser J.R. Inherited sodium channelopathies: a continuum of channel dysfunction // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2004. – Vol. 1, № 14. – P. 28-35.

54. Wirka R.C., Gore S., Van Wagoner D.R. et al. A common connexin-40 gene promoter variant affects connexin-40 expression in human atria and is associated with atrial fibrillation // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 1, № 4. – P. 87-93.

55. Woldemussie E., Wijono M., Pow D. Localization of alpha 2 receptors in ocular tissues // *Visual Neuroscience.* – 2007. – № 24. – P. 745-756.

56. Yang P., Kanki H., Drolet B. et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes // *Circulation.* – 2002. – Vol. 16, № 105. – P. 1943-1948.

57. Yang Y.Q., Zhang X.L., Wang X.H. et al. Connexin40 nonsense mutation in familial atrial fibrillation // *Int. J. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 4, № 26. – P. 605-610.

58. Yang Y.Q., Liu X., Zhang X.L. et al. Novel connexin40 missense mutations in patients with familial atrial fibrillation // *Europace.* – 2010. – Vol. 10, № 12. – P. 1421-1427.

59. Zhang H.F., Li X.L., Xie S.F. et al. ADRA2B gene insertion/deletion polymorphism and artery compliance // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2005. – Vol. 21, № 118. – P. 1797-1802.

60. Stieber J., Herrmann S., Feil S. et al. The hyperpolarization-activated channel HCN4 is required for the generation of pacemaker action potentials in the embryonic heart // *P.N.A.S.* – 2003. Доступно по URL: <http://www.pnas.org/content/100/25/15235> (Дата обращения: 2.03.2012)

Сведения об авторах

Чернова Анна Александровна – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: anechkachernova@yandex.ru.

Никulina Светлана Юрьевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: nicoulina@mail.ru.

Третьякова Светлана Сергеевна – студентка 6 курса лечебного факультета КрасГМУ; e-mail: tret'yakova-svet@mail.ru.