

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

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

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

## Генетические предикторы идиопатического синдрома слабости синусового узла

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

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

Представлены данные литературы, свидетельствующие 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:** идиопатический синдром слабости синусового узла, генетическая детерминированность, ген MYH6 тяжелых цепей миозина, SCN5A, HCN4, коннексин-40, ген ADRA2B, ген эндотелиальной NO-синтазы.

**РФК 2012;8(6):804-809**

## Genetic predictors of idiopathic sick sinus syndrome

A. A. Chernova\*, S. Yu. Nikulina, S. S. Tret'yakova

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

Published data demonstrating genetic determination of sick sinus syndrome is presented. The definition of this pathology is presented; the main symptoms are described, as well as genes that influence the development of idiopathic sick sinus syndrome, their polymorphisms and role in disorders of the cardiovascular system.

**Key words:** idiopathic sinus syndrome, genetic determinism, myosin heavy chains (MYH6) gene, SCN5A, HCN4, connexin-40, ADRA2B gene, endothelial NO-synthase gene.

**Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6): 804-809**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anechkachernova@yandex.ru

## Введение

Идиопатический или первичный синдром слабости синусового узла — достаточно редко встречающееся состояние, этиология которого остается до сих пор неуточненной, а клинические проявления неспецифичны, что затрудняет его выявление и адекватное лечение.

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 склеродегенеративные процессы синоатриальной зоны со снижением активности клеток синусового узла. Выделяют также понятие «дисфункции синусового узла», включающее регуляторные (вагусные) и лекарственные (токсические) нарушения функций синусового узла, которые полностью устраняются при медикаментозной денервации сердца и отмене препаратов, подавляющих образование и проведение синусового импульса. Данная статья посвящена «истинному СССУ», или дисфункции синусового узла органической природы [1, 2].

В основе синдрома слабости синусового узла лежат электрофизиологические изменения органического ге-

неза, 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, синусовая пауза и/или синоатриальная блокада, а также распространены эпизоды предсердной тахикардии, сосуществующие с синусовой брадикардией («синдром тахикардии-брадикардии»). Наиболее часто заболевание встречается в пожилом возрасте, однако может возникнуть и у плода, новорожденных или детей без сопутствующей сердечнососудистой патологии. По некоторым данным в 40–50% случаев СССУ является идиопатическим состоянием. Имеет место наследственная передача заболевания с накоплением семейной отягощенности [3, 4].

## Генетические предикторы

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 обсуждается. Наиболее изученными генами, полиморфизмы которых связывают с развитием СССУ, являются: ген MYH6 тяжелых цепей

Сведения об авторах:

**Чернова Анна Александровна** — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ.

**Никулина Светлана Юрьевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №1 КрасГМУ

**Третьякова Светлана Сергеевна** — студентка 5 курса лечебного факультета КрасГМУ

миозина, ген альфа-субъединицы вольтаж-зависимых натриевых каналов типа 5 (SCN5A), ген нуклеотид-зависимых калиевых каналов (HCN4), ген коннексина-40, а также ген альфа-2В-адренорецептора (ADRA2B) и ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

### Ген MYH6 тяжелых цепей миозина

Ген MYH6 тяжелых цепей миозина локализован в 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 1EE (CMD1EE), синдрома слабости синусового узла типа (SSS) [5, 6].

Дефекты гена MYH6 могут приводить к развитию семейной гипертрофической кардиомиопатии, характеризующейся утолщением стенки желудочка (чаще левого) с дезорганизацией миоцитов и миофибрилл. Согласно полученным данным, заболевание обусловлено гетерозиготной миссенс-мутацией в MYH6. Симптомы включают одышку, обморок, коллапс, сердцебиение, боль в груди, которые могут легко провоцироваться упражнениями. Заболевание имеет межсемейную и внутрисемейную изменчивость, от благоприятных до злокачественных форм с высоким риском развития сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [7, 8].

Кроме того, мутации в MYH6 являются причиной дефекта межпредсердной перегородки типа 3 (ASD3). ASD3 – один из наиболее распространенных врожденных пороков сердца, характеризующийся неполным закрытием перегородки между предсердиями, что приводит к току крови из левого предсердия в правое предсердие. Причиной является миссенс замена в тяжелой миозиновой альфа-цепи [9].

Доказано, что гетерозиготная миссенс-мутация гена MYH6 влияет на развитие дилатационной кардиомиопатии типа 1EE (CMD1EE). Это расстройство характеризуется дилатацией желудочков и нарушением систолической функции, в результате возникает сердечная недостаточность и аритмия. Пациенты подвергаются риску преждевременной смерти [7].

В 2011 г. были опубликованы данные генотипирования больных с идиопатическим CCCU в Исландии. Установлено, что мутации в гене MYH6 обуславливают предрасположенность к синдрому слабости синусово-

го узла. Причиной является миссен-мутация с.2161C>T, приводящая к аминокислотной замене p.Arg721Trp в альфа-тяжелой цепи сердечного миозина. Риск преждевременной смерти у больных синдромом слабости синусового узла, являющихся носителями данной мутации, составляет 50% [10].

### Ген SCN5A альфа субъединицы вольтаж-зависимых натриевых каналов

Ген SCN5A представляет собой трансмембранный белок альфа субъединицы вольтаж-зависимых натриевых каналов типа 5. 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 клетки, 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 в гене SCN5A приводят к возникновению различных заболеваний сердечнососудистой системы, таких как семейные формы аритмий, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, прогрессирующие расстройства сердечной проводимости, синдром внезапной детской смерти [11, 12].

Доказано, что мутации в гене SCN5A, меняющие некоторые аминокислоты этого белка, 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 абнормальному сердечному ритму [13, 14].

Мутации в виде удаления или вставки аминокислот 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 [15, 16].

Исследователи выявили изменения 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 [17, 18].

Определена роль мутации гена SCN5A в развитии синдрома слабости синусового узла. Мутация наследуется аутосомно-рецессивно и обуславливает образование нефункционирующих натриевых каналов в клетках синоатриального узла. Это в свою очередь приводит к нарушению возбуждения сердечной мышцы и про-

является брадикардией, слабостью, обмороками, нарушениями сердечного ритма [4].

### Ген HCN4 активируемых гиперполяризацией циклических нуклеотид-зависимых калиевых каналов

Ген HCN4 – ген, кодирующий активируемые гиперполяризацией циклические нуклеотид-зависимые калиевые каналы. 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 4-й 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. HCN4 также необходим для правильного функционирования проводящей системы сердца [19, 20]. Доказано, что HCN4 каналы могут выполнять свои физиологические функции только при связанном цАМФ [21]. Мутации в указанном гене ассоциированы с синдромом Бругада и синдромом слабости синусового узла.

Мутация HCN4 была выявлена у пациента с синдромом Бругада без мутации в гене SCN5A. При дальнейших исследованиях было установлено, что мутация в виде вставки четырех оснований (GTGA) сайта HCN4 приводит к развитию желудочковых аритмий, обусловленных брадикардией [22].

Были определены мутации гена HCN4, приводящие к нарушению автоматизма и способствующие возникновению синдрома слабости синусового узла. Выявлена мутация в виде делеции основания гена 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 [22–24].

### Ген коннексина-40 (GJA5)

Коннексин-40 (GJA5) представляет собой гар-связанный белок, кодирующий ген локализован в длинном плече 1 хромосомы локус 21.2–1q21.2 [25]. Коннексыны представляют собой белки-олигомеры, формирующие межклеточные каналы, называемые гар-связующими, через эти каналы ионы и небольшие молекулы циркулируют между соседними клетками. Доказано, что в сердце человеческого плода коннексин-40 локализуется в поверхностных зонах трабекул развивающихся желудочков, и, по мере развития сердеч-

нососудистой системы, начинает участвовать в реализации функции проводящей системы сердца [26]. Человеческий ген коннексина-40 состоит из трех кодирующих экзонов и образует два транскрипта, которые являются специфичными для определенных типов клеток [25].

На животной модели было доказано, 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 [27].

Проведенные исследования показали, что редкие полиморфизмы белка коннексина-40 в сочетании с мутациями гена SCN5A приводят к развитию семейной формы CCCU. 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 SCN5A, были выявлены редкие гаплотипы -44A/+71G GJA5, в отличие от наиболее часто встречающегося гаплотипа -44G/+71A [28].

В 2006 г. появились данные, подтверждающие, что тканеспецифичные мутации в гене 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 [29].

В 2010 г. была выявлена новая гетерозиготная нонсенс-мутация гена коннексина-40 у пробанда и его родственников с семейной фибрилляцией предсердий – с.145C<T [30]. В этом же году было объявлено о трех обнаруженных 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 [31].

В 2011 г. были опубликованы данные, подтверждающие роль нового альтернативного полиморфизма промотора гена GJA5 в развитии изолированной фибрилляции предсердий, однако имеющиеся ранее данные о роли полиморфизма SNP гена GJA5 были поставлены под сомнение [32]. 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 сердечных пороков развития [33]. Имеются данные о том, что снижение образования коннексина-40 связано с развитием гипертензии, несвязанной с эффектами ангиотензина II [34].

Изучается роль полиморфизма гена коннексина-40 в возникновении идиопатического синдрома слабости синусового узла. В 2011 г. были опубликованы результаты исследования, подтверждающие, что гетерозиготный вариант генотипа гена коннексина-40 достоверно чаще встречается у больных с синдромом слабости синусового узла и их здоровых родственников по сравнению с лицами контрольной группы [35].

### Ген альфа-2В-адренорецепторов (ADRA2B)

Ген, кодирующий альфа-2В-адренорецепторы, (ADRA2B) локализован в длинном плече 2 хромосомы локус 11.1 (2q11.1). Впервые ген данного подтипа альфа-2-адренорецептора был обнаружен в 1988 г. В отличие от известных ранее подтипов тромбоцитарных ADRA2A и ренальных ADRA2C, закодированных в 10 и 4 хромосомах, соответственно, ген ADRA2B был локализован во 2 хромосоме и экспрессировался в печени и почках. Позднее ген ADRA2B был клонирован [36, 37]

Альфа-2В-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 [38]. 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 [39].

В 1999 г. были получены данные, указывающие на то, что полиморфизм подтипа ADRA2B может влиять на интенсивность основного обмена и участвовать в патогенезе ожирения. В 2003 г. был выявлен полиморфизм гена ADRA2B, характеризующийся делецией аминокислотных остатков в 3-глутаминовой кислоте и приводящий к нарушению обмена веществ посредством изменения функций вегетативной нервной системы [40, 41].

Позднее было установлено, что полиморфизм гена ADRA2B в виде вставки/делеции связан с различными сердечно-сосудистыми и метаболическими фенотипами [42].

Так, например, проведенные исследования показали, что полиморфизм ADRA2B, представленный 12Glu9, может снижать секрецию инсулина и повышать риск развития сахарного диабета 2 типа [43]. Генотипирование

населения Китая показало, что наличие D-аллели в гене ADRA2B было связано с благоприятным метаболическим профилем [44].

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 [45].

Доказано, что снижение экспрессии ADRA2B усиливает зависимость артериального давления и тонуса сосудов от продукции NO, таким образом, сосудистый ADRA2B прямо или косвенно регулирует функцию сосудистой эндотелиальной NO-синтазы [46]. Гиперэкспрессия гена ADRA2B приводит к увеличению синтеза белка ADRA2B в отделе головного мозга, отвечающего за регуляцию тонуса симпатической нервной системы, что в свою очередь приводит к повышению артериального давления [47].

Кроме того, установлена ассоциация гомозиготной аллели полиморфизма гена ADRA2B с бессимптомной ишемией миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца [48].

Полиморфизм гена ADRA2B связан с возникновением идиопатического синдрома слабости синусового узла. У больных CCCY было установлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа по более редкому аллелю DD гена альфа-2В-адренорецептора по сравнению с лицами контрольной группы [49].

### Ген эндотелиальной NO синтазы (eNOS)

Ген эндотелиальной NO синтазы (eNOS) кодирует NO-синтазу III типа, расположен в длинном плече 7 хромосомы локус 36 и состоит из 26 экзонов. В настоящее время описаны 11 видов полиморфизма гена eNOS, наиболее изученными являются полиморфизм 4a/b 4-го интрона, полиморфизм G894T (Glu298Asp) 7-го экзона и полиморфизм T-786C промотора гена eNOS [50, 51].

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 [52].

Было установлено, что полиморфизм Glu298/Asp гена eNOS является маркером дисфункции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца. Снижение выработки оксида азота приводит к изменению сосудистой стенки, что может инициировать атерогенез и атеротромбоз [53].

Нарушение регуляции сосудистого тонуса, вызванное мутацией гена eNOS, связано с риском развития эссенциальной гипертензии. При этом установлено, что полиморфизмы G894T и 4b/a имеют значение в развитии эссенциальной гипертензии у азиатов, а полиморфизм T-786C — у европеоидов [54, 55].

Кроме того, в ряде исследований было показано, что патологические генотипы eNOS играют роль в развитии таких заболеваний, как инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 1 типа, открытоугольная глаукома [56–59].

Изучается роль полиморфизма гена eNOS в развитии синдрома слабости синусового узла. Имеются данные о достоверном преобладании гетерозиготного генотипа 4a/4b гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с СССУ по сравнению с лицами контрольной группы [49].

## Заключение

Таким образом, идиопатический синдром слабости синусового узла, наблюдающийся у лиц без сопут-

ствующих сердечнососудистых 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 синдрома слабости синусового узла.

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

## Литература

- Burova N.N., Chireykin L.V., Medvedev M.M. Population-genetic analysis of patients with sick sinus syndrome. *Vestnik Aritmologii* 1999; (1): 14–17. Russian (Бурова Н.Н., Чирейкин Л.В., Медведев М.М. Популяционно-генетический анализ у больных синдромом слабости синусового узла. *Вестник аритмологии* 1999; (1): 14–17).
- Snezhtitskiy V.A. Sinus node dysfunction: issues of diagnosis and treatment. *Meditsinskii Novosti* 2003; (1): 22–26. Russian (Снежицкий В.А. Дисфункция синусового узла: вопросы диагностики и лечения. *Медицинские Новости* 2003; (1): 22–26).
- Shul'man V.A., Nikulina S.Yu., Matyushin G.V. et al. Genealogy and genetics of cardiac arrhythmias. *Krasnoyarsk: Sirius*; 2005. Russian (Шульман В.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. и др. Генеалогия и генетика сердечных аритмий. *Красноярск: Сириус*; 2005).
- 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; 7(112): 1019–1028.
- 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: 505–509.
- 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: 279–284.
- 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: 54–59.
- Niimura H., Patton K.K., McKenna W.J. et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation* 2002; 105: 446–451.
- 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: 423–428.
- 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: 316–320.
- Herfst L.J., Rook M.B., Jongstra H.J. Trafficking and functional expression of cardiac Na<sup>+</sup> channels. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 2(36): 185–93.
- Viswanathan P.C., Balsler J.R. Inherited sodium channelopathies: a continuum of channel dysfunction. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 1(14): 28–35.
- Juang J.M., Huang S.K. Brugada syndrome — an under-recognized electrical disease in patients with sudden cardiac death. *Cardiology* 2004; 4(101): 157–169.
- 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; 3(11): 337–345.
- 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; 3(82): 182–188.
- 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; 16(105): 1943–1948.
- Ackerman M.J., Siu B.L., Sturner W.Q. et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001; 18(286): 2264–2269.
- 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; 2(116): 430–435.
- Schulze-Bahr E., Neu A., Friederich P. et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. *J Clin Invest* 2003; 111: 1537–1545.
- 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. *PNAS* 2003; 100(25): 15235–40.
- 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: 692–703.
- Ueda K., Hirano Y., Higashiyama Y. et al. Role of HCN4 channel in preventing ventricular arrhythmia. *J Hum Genet* 2009; 54: 115–121.
- Milanesi R., Baruscotti M., Gneschi-Ruscone T. et al. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *New Eng J Med* 2006; 354: 151–157.
- 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: 463–470.
- Dupays L., Mazurais D., Rucker-Martin C. et al. Genomic organization and alternative transcripts of the human connexin40 gene. *Gene* 2003; 1(305): 79–90.
- Kaba R.A., Coppen 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: 339–343.
- 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; 5(8): 295–298.
- Greeneweg 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: 14–22.
- 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; 25(354): 2677–2688.
- Yang Y.Q., Zhang X.L., Wang X.H. et al. Connexin40 nonsense mutation in familial atrial fibrillation. *Int J Mol Med* 2010; 4(26): 605–610.
- Yang Y.Q., Liu X., Zhang X.L. et al. Novel connexin40 missense mutations in patients with familial atrial fibrillation. *Europace* 2010; 10(12): 1421–1427.
- 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; 1(4): 87–93.
- Gu H., Smith F.C., Taffet S.M., Delmar M. High incidence of cardiac malformations in connexin40-deficient mice. *Circ Res* 2003; 3(93): 201–206.
- Cor de Wit, Roos F., Bolz S.S., Pohl U. Lack of vascular connexin 40 is associated with hypertension and irregular arterial vasomotion. *Physiological Genomics* 2003; 13: 169–177.
- Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Shul'man V.A. et al. The role of connexin 40 gene polymorphism in the pathogenesis of hereditary sick sinus syndrome. *CardioSomatika* 2011; (1): 41–44. Russian (Никулина С.Ю., Чернова А.А., Шульман В.А. и др. Роль полиморфизма гена коннексина-40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла. *Кардиосоматика* 2011; (1): 41–44).
- 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 USA* 1990; 13(87): 5094–5098.
- 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 USA* 1988; 17(85): 6301–6305.

38. Hein L., Altman J.D., Kobilka B.K. Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. *Nature* 1999; 6758(402): 181–184.
39. Woldemussie E., Wijono M., Pow D. Localization of alpha 2 receptors in ocular tissues. *Visual Neuroscience* 2007; 24: 745–756.
40. 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: 2429–2433.
41. 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: 1184–1187.
42. Zhang H.F., Li X.L., Xie S.F. et al. ADRA2B gene insertion/deletion polymorphism and artery compliance. *Chin Med J (Engl)* 2005; 21(118): 1797–1802.
43. 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; 2(39): 227–232.
44. Li L.H., Li Y., Wen Y., Wang J.G. Anthropometric and metabolic phenotypes in relation to the ADRA2B deletion/insertion polymorphism in Chinese population. *J Hypertens* 2008; 11(26): 2161–2167.
45. Fava C., Montagnana M., Guerriero M. et al. Chromosome 2q12, the ADRA2B1/D polymorphism and metabolic syndrome. *J Hypertens* 2009; 9(27): 1794–1803.
46. Duling L.C., Cherng T.W., Griego J.R. et al. Loss of alpha2B-adrenoceptors increases magnitude of hypertension following nitric oxide synthase inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 5(291): 2403–2408.
47. 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): 41–45.
48. Chen Q.J., Lu L., Jin C. et al. Insertion/insertion genotype of alpha(2B)-adrenergic receptor gene polymorphism is associated with silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2010; 15(43): 1201–1204.
49. 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. *Kardiologija*. 2011; 51(6): 55–59. Russian (Никилина С.Ю., Шильман В.А., Чернова А.А. и др. Полиморфизмы генов альфа2B-адренергического рецептора и эндотелиальной NO-синтазы в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла. *Кардиология* 2011; 51(6): 55–59).
50. Alvarez R., Gonzalez P., Batalla A. et al. Association between the NOS3 (-786T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease. *Nitric Oxide* 2001; 4(5): 343–348.
51. Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation* 2004; 11(109): 1359–1365.
52. Dosenko V.E., Zagory V.Y., Moibenko O.A., Parkhomenko A.N. Pathophysiological aspects of genetic polymorphism of endothelial NO-synthase. *Physiological Journal* 2002; 6(48): 86–102. Ukrainian (Досенко В.Є., Загорій В.Ю., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. Патолофізіологічні аспекти генетичного поліморфізму ендотеліальної NO-синтази. *Фізіол журн* 2002; 6(48): 86–102).
53. 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; 4(31): 215–22.
54. 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; 19(50): 2099–2106.
55. Niu W., Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. *PLoS One* 2011; 9(6): 242–266.
56. Parkhomenko A.N., Kozhukhov S.N., Lutay Ya.M. i dr. T-786C polymorphism in the promoter of the gene of endothelial NO-synthase: association with the efficacy of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Ukrainian Medical Journal* 2008; 66(4): 20–23. Russian (Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лугай 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; 66(4): 20–23).
57. Battelino N., Sebestjen M., Keber I. et al. Endothelial nitric oxide synthase T(-786)C polymorphism in children and adolescents with type 1 diabetes and impaired endothelium-dependent dilatation. *Horm Res Paediatr* 2011; 4(76): 248–253.
58. Kang J.H. et al. Reproductive factors and NOS3 variant interactions in primary open-angle glaucoma. *Mol Vis* 2011; 17: 2544–2551.
59. Shul'man V.A., Nikulina S.Iu., Dudkina K.V. et al. Polymorphisms of alpha-2-beta-adrenergic receptor and endothelial NO-synthase genes in patients with atrial fibrillation. *Kardiologija* 2011; 8(51): 54–58. Russian (Шильман В.А., Никилина С.Ю., Дудкина К.В. Полиморфизм генов alpha-2-beta-адренорецепторов и эндотелиальной NO-синтазы у больных с фибрилляцией предсердий. *Кардиология* 2011; 8(51): 54–58).

Поступила: 12.03.2012

Принята в печать: 09.07.2012