

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АЛЬФА2В-АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА — НОВЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР НАСЛЕДСТВЕННОГО СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

С.Ю. Никулина¹, В.А. Шульман¹, А.А. Чернова^{1*}, Д.А. Никулин¹,
М.И. Воевода², В.Н. Максимов²

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

² Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН. 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Полиморфизм гена альфа2В-адренергического рецептора — новый генетический маркер наследственного синдрома слабости синусового узла
С.Ю. Никулина¹, В.А. Шульман¹, А.А. Чернова^{1*}, Д.А. Никулин¹, М.И. Воевода², В.Н. Максимов²

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

² Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН. 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Цель. Изучить ассоциацию наследственного синдрома слабости синусового узла (СССУ) с полиморфизмом гена $\alpha 2B$ -адренергического рецептора (ADRA2B).

Материал и методы. Из базы данных кафедры терапии №1 Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого были отобраны 29 семей, имеющих первичный наследственный СССУ. Среди пробандов было 20 женщин и 9 мужчин в возрасте $58 \pm 0,15$ лет. Среди родственников I, II и III степени родства было 65 мужчин и 68 женщин в возрасте $39 \pm 0,13$ лет. Всем пробандам и их родственникам было проведено клинико-инструментальное исследование: клинический осмотр, электрокардиография, велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, атропиновая проба, электрофизиологическое исследование, эхокардиокопия. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории медицинской генетики НИИ терапии Сибирского отделения РАМН Новосибирска. По полиморфизму I/D гена ADRA2B было прогенотипировано 75 больных СССУ (диагноз подтвержден с помощью чреспищеводной стимуляции левого предсердия), 49 их здоровых родственников I, II и III степени родства и 89 лиц контрольной группы.

Результаты. По результатам аллель-специфической полимеразной цепной реакции выявлены 3 вида генотипов ADRA2B у больных СССУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы: II — гомозиготный дикий, ID — гетерозиготный, DD — гомозиготный мутантный. Установлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа по более редкому аллелю DD у больных СССУ ($28 \pm 5,2\%$) по сравнению с лицами контрольной группы ($8,99 \pm 3,0\%$).

Заключение. Изученный генетический маркер может быть использован для выявления предрасположенности к наследственному СССУ на популяционном и индивидуально-семейном уровне. СССУ, обусловленный мутациями в генах, регулирующих функционирование клеток синусового узла и сино-атриального проведения, встречается, по-видимому, исключительно редко.

Ключевые слова: $\alpha 2B$ -адренергический рецептор, полиморфизм, синдром слабости синусового узла.

РФК 2010;6(5):662-666

The polymorphism of $\alpha 2B$ -adrenergic receptor gene — a new genetic marker of the hereditary sick sinus syndrome

S.Yu. Nikulina¹, V.A. Shulman¹, A.A. Chernova^{1*}, D.A. Nikulin¹, M.I. Voevoda², V.N. Maksimov²

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

² Research Institute of Therapy, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. B. Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

Aim. To study the association of the hereditary sick sinus syndrome (SSS) with gene $\alpha 2B$ -adrenergic receptor (ADRA2B) polymorphism.

Material and methods. 29 families with hereditary primary SSS from the database of the Chair of Therapy №1 of Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky were included in the study. Group 1 included probands (20 women and 9 men, 58 ± 0.15 y.o.), group 2 — proband relatives of I, II and III degree (65 males and 68 females, 39 ± 0.13 y.o.), group 3 (control) — 89 healthy volunteers. Clinical examination (physical examination, ECG, bicycle ergometry, ECG monitoring, atropine test, electrophysiological study, echocardiography) was performed in all probands and their relatives. The diagnosis of SSS was confirmed by transesophageal left atrium stimulation in 75 individuals. Genotypic examination of gene ADRA2B I/D polymorphism was performed in 213 individuals: 75 SSS-patients, 49 their healthy relatives, 89 healthy volunteers.

Results. 3 types of ADRA2B genotypes (II — homozygous wild, ID — heterozygous, DD — homozygous mutant) were founded by allele-specific polymerase chain reaction. Significant prevalence of the homozygous genotype of more rare alleles DD in SSS-patients ($28 \pm 5.2\%$) compared to the control group ($8.99 \pm 3.0\%$) was found.

Conclusion. Study of the genetic marker can be used to identify predisposition to hereditary SSS in the population and individual-family level. SSS due to mutations in genes that regulate cell function of sinoatrial node and the sinoatrial conduct occurs, apparently, extremely rarely.

Key words: $\alpha 2B$ -adrenergic receptor, polymorphism, sick sinus syndrome.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):662-666

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

Синдром слабости синусового узла (СССУ) — это сочетание клинических, электрокардиографических и электрофизиологических признаков, отражающих структурные повреждения синусового узла, его не-

способность нормально выполнять функцию водителя ритма сердца и обеспечивать регулярное проведение автоматических импульсов к предсердиям. Наследственный СССУ возникает из-за уменьшения числа специализированных клеток в синусовом узле, пролиферации соединительной ткани из-за различных генетических мутаций.

СССУ, обусловленный мутациями в генах, регулирующих функционирование клеток синусового узла и сино-атриального проведения, практически не изучен. В 2003 г. D.W. Venson и соавт. представили мутантные гены СССУ. Это патология гена натриевого сердечного канала (SCN5A) с выявленными 3 видами мутаций: 4 миссенс — мутации (T2201, P1298L, G1408R, R1632H), внутрирамочная делеция (del F1617), нонсенс — мутация (R1623X); и патология гена HCN4, локализованного на 15 хромосоме при наследственном

Сведения об авторах:

Никулина Светлана Юрьевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1 КрасГМУ, проректор по учебной работе КрасГМУ

Шульман Владимир Абрамович — д.м.н., профессор той же кафедры

Чернова Анна Александровна — к. м. н., ассистент той же кафедры

Никулин Дмитрий Александрович — клинический интерн той же кафедры

Воевода Михаил Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор НИИ терапии СО РАМН

Максимов Владимир Николаевич — д.м.н., в.н.с. того же института

СССУ [1]. Исследования E. Schulz-Bahr и соавт. в этом же году подтвердили, что СССУ может возникать при патологии того же гена, и выявили, что нарушение работы ионных каналов СУ приводит к замедлению скорости спонтанной деполяризации и уменьшению частоты синусового ритма [2]. R. Milanezi и соавт. в 2006 году скринировали 52 случая брадикардии на мутацию в области пейсмеккерного канала гена HCN4 (Ser672Arg) [3]. F. Kyndt et al. описали GLY1408ARG мутацию в гене SCN5A в большой французской семье с СССУ и синдромом Бругада, передающимися ауто-сомно-доминантно [4].

Рецепторы семейства $\alpha 2$ являются важными компонентами вегетативной нервной системы и обеспечивают физиологический ответ на симпатическую стимуляцию. Подтипы $\alpha 2A$ и $\alpha 2C$ являются ингибиторами высвобождения нейротрансмиттеров, причем $\alpha 2A$ функционируют при высоких частотах нервной стимуляции, а $\alpha 2C$ — при низких. Таким образом, стимуляция $\alpha 2A$ и $\alpha 2C$ -адренорецепторов приводит к стойкому гипотензивному эффекту. Стимуляция же $\alpha 2B$ -адренорецепторов, расположенных в гладкой мускулатуре сосудов, напротив, вызывает гипертензию и нивелирует эффект от стимуляции рецепторов подтипа $\alpha 2C$. Активация $\alpha 2B$ адренергических рецепторов приводит к снижению интенсивности липолиза, секреции ренина, секреции инсулина; уменьшению сократимости гладких мышц желудочно-кишечного тракта, а также увеличению сократимости гладкой мускулатуры сосудов [5].

Ген $\alpha 2B$ адренорецептора (ADRA2B) расположен на 2-й хромосоме, не имеет интронов. Он кодирует $\alpha 2B$ -адренергический рецептор [6], который является членом семейства $\alpha 2$ -адренергических рецепторов, куда помимо него входят также субтипы $\alpha 2A$ - и $\alpha 2C$ [7]. Впервые I/D полиморфизм гена $\alpha 2B$ -адренорецептора был описан в 1999 году. Делеция имеет небольшой размер — 9 пар нуклеотидов (ПН) и приводит к исчезновению 3 глутаминовых кислот в 3-й внеклеточной петле белка, что существенно влияет на функционирование рецептора. ADRA2B имеет функциональный делеционный полиморфизм Ins>Del Codon 299. Вариант Del Codon 299 часто встречается у славян (31%) и связан *in vivo* со снижением поточно-опосредованной дилатации брахиальной артерии и снижением кровотока по коронарным сосудам [8]. DD гомозиготы имеют повышенный риск нарушения функции эндотелия, объясняющий повышение риска инфаркта миокарда. Хотя остается неясным вопрос, как влияет I/D полиморфизм на функцию эндотелия: прямо или опосредованно (через нарушение симпатической активации).

Ham J. и Rees D.A. выявили роль $\alpha 2B$ адренорецептора в индукции воспалительного процесса [8].

Grenz A. et al. установили, что наличие определенного генотипа гена ADRA2B включает защитные механизмы в почках в условиях ишемии [9].

Heinonen R. et al. [10] и Vasudevan R. et al. [11] определили, что наличие DD генотипа и носительство D-аллеля гена ADRA2B может быть важным генетическим маркером развития эссенциальной гипертензии у пациентов как с сахарным диабетом II типа, так и без него в одинаковом проценте случаев.

Snapiř A. et al. в 2001 году описали, что инсерционно-делеционный полиморфизм гена ADRA2B является фактором риска острых коронарных событий. DD генотип гена ADRA2B был ассоциирован со снижением поток-зависимой вазодилатации плечевой и сонной артерий как индикатора доклинического атеросклероза. Помимо этого установлена связь между данным полиморфизмом и резким повышением коронарного тока крови в ответ на инфузию адреналина [12]. В 2003 году эти же авторы выявили, что данный полиморфизм является фактором риска артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа [12].

Активация $\alpha 2B$ -адренергических рецепторов, локализованных в гладкомышечных клетках сосудов, приводит к вазоконстрикции. У гомозиготных лиц по делеции 9 нуклеотидных пар, кодирующих 3 остатка глутаминовой кислоты (Glu 301-303) гена ADRA2B, выявлена ассоциация с риском развития инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и ожирения [13]. Отрицательная ассоциативная связь между данным полиморфизмом и артериальной гипертензией представлена в исследованиях C. T. Baldwin [15], J.P. Etzel et al. [16]. Исследование 380 здоровых японцев показало, что I/D полиморфизм гена ADRA2B является достаточно распространенным в данной этнической группе. Частота редкого аллеля составляет 0,35. Частота сердечных сокращений у гомозигот DD была значительно снижена по сравнению с другими генотипами. Поэтому представляется интересным выяснение частот этого аллеля у больных синдромом слабости синусового узла (СССУ) и их родственников по сравнению с контрольной группой.

Материал и методы

Настоящее исследование было проспективным. Из базы данных кафедры терапии №1 Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого были отобраны 29 семей, имеющих первичный наследственный СССУ. Среди пробандов было 20 женщин и 9 мужчин, средний возраст составил $58 \pm 0,15$ лет. Среди родственников I, II и III степени родства было 65 мужчин и 68 женщин, средний возраст $39 \pm 0,13$ лет.

Всем пробандам и их родственникам I, II, III степени родства было проведено клинико-инструменталь-

ное исследование: клинический осмотр, электрокардиография, велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, атропиновая проба, электрофизиологическое исследование (чреспищеводная стимуляция левого предсердия до и после медикаментозной вегетативной блокады), эхокардиоскопия, кардиоритмография. Диагноз СССУ верифицировали у 75 человек при проведении ЧПСП. На каждой частоте стимуляции определяют следующие параметры: время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) – интервал от начала последней волны Р, вызванной ЭКС, до начала первой волны Р синусового генеза, то есть длительность преавтоматической паузы после отключения ЭКС. Данный интервал не должен превышать 1540 мс. Величина ВВФСУ зависит от исходного РР-интервала, поэтому более корректно судить о состоянии автоматизма синусового узла можно по величине, зависящей от него. На основании величины РР рассчитывается скорректированный показатель. Скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ) определяется как разность между ВВФСУ и величиной исходного кардиоцикла и как правило не превышает 540 мс. Это показатель, зависящий от исходной ЧСС.

$$\text{КВВФСУ} = \text{ВВФСУ} - \text{РР}_{\text{ср. исходный}}$$

В норме КВВФСУ не должно превышать 540 мс. Далее проводилась медикаментозная вегетативная блокада. Последовательное введение пропранолола в дозе 0,2 мг/кг и атропина в дозе 0,04 мг/кг, по мнению большинства авторов, в значительной мере уменьшает влияние вегетативной нервной системы на СУ и позволяет оценить его состояние в этих условиях, что может быть использовано при диагностике СССУ. Показатели ЧПСП (ВВФСУ, КВВФСУ) после МВБ наиболее достоверно отражают функцию СУ.

Если ВВФСУ и КВВФСУ после МВБ превышают 1520 мс и 502 мс, соответственно, то диагноз СССУ считается подтвержденным.

Молекулярно-генетическое исследование больных СССУ и их родственников проводилось в лаборатории медицинской генетики ГУ НИИ терапии СО РАМН города Новосибирска: были взяты образцы крови 213 человек, из которых 75 – больные с диагнозом СССУ, подтвержденным с помощью чреспищеводной стимуляции левого предсердия (ЧПСЛП), 49 их здоровых родственников I, II, III степени родства и 89 человек контрольной группы. Все пробанды и их родственники подписывали форму информированного согласия на исследование. Работа была одобрена на заседании этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого от 22.06.2009.

Экстракция ДНК из крови осуществлялась методом фенол-хлороформной экстракции [17, 18].

Генотипирование делеционного полиморфизма

гена ADRA2B проводили через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины ПЦР продуктов. Структура праймеров: прямой – 5'-AGGGT-GTTTG-TGGGG-CATCT-CC-3', обратный – 5'-CAAGC-TGAGG-CCGGA-GACAC-TG-3'. Смесь для ПЦР объемом 12,5 мкл включала Трис-НСI (рН 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01 %, каждого праймера по 0,4 мкМ, по 0,24 мМ раствора каждого из четырех dNTP, MgCl_2 2,5 мМ, 0,6 единиц Tag полимеразы; 0,5 мкг ДНК. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 95°C/1 мин, 68°C/1 мин, 72°C/1 мин – 10 циклов, 95°C/30 сек, 68°C/30 сек, 72°C/30 сек – 20 циклов. Наличие ПЦР продукта идентифицировали методом гель-электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием. Длина продукта составляла 112 ПН для нормального аллеля и 103 ПН для мутантного. Таким образом, при генотипе II детектировался только продукт размером 112 ПН, при генотипе DD размером 103 ПН, при генотипе ID – оба указанных продукта.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 7.0 (Statsoft Inc.). Первым этапом определяли частоты аллелей и генотипов изучаемых генов-кандидатов.

Соответствие распределения аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга, сравнительный анализ частот генотипов вышеперечисленных генов с контрольной группой выполнялись с использованием критерия χ^2 , двустороннего критерия Фишера.

Результаты

По полиморфизму I/D гена ADRA2B было прогенотипировано 75 больных с СССУ, 49 – их здоровых родственников I, II и III степени родства и 89 – лиц контрольной группы.

По результатам аллель-специфической полимеразной цепной реакции выявлены 3 вида генотипов ADRA2B у больных СССУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы: II – гомозиготный дикий, ID – гетерозиготный, DD – гомозиготный мутантный.

Установлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа по более редкому аллелю DD у больных СССУ ($28 \pm 5,2\%$) по сравнению с лицами контрольной группы ($8,99 \pm 3,0\%$; рисунок 1).

Обсуждение результатов

Среди сердечно-сосудистых заболеваний наиболее изучены молекулярно-генетические основы атеросклероза, кардиомиопатий, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий. Однако СССУ, обусловленный мутациями в генах, регулирующих функционирование клеток синусового узла и синоатриального проведения, практически неизучен. Скрининг генов

подверженности, определение их полиморфизмов у больных СССУ до настоящего времени никем не проводились. Актуальность исследования обусловлена необходимостью раннего выявления СССУ в семьях с наследственной отягощенностью по этой патологии с подсчетом генетического риска заболевания. Наше исследование поможет проводить профилактику заболевания на популяционном и индивидуально-семейном уровне.

В условиях кардиологического диспансера, в поликлиниках, медико-генетических консультациях для практической оценки генетического риска заболевания (в частности синдрома слабости синусового узла) возможно использование формулы для определения генетического риска:

$$P_{(риск)} = A \cdot \frac{B}{B+3} + 10 (\%),$$

где А – возраст;

В – число больных родственников;

З – число здоровых родственников.

Допустим, что у пациента в возрасте тридцати лет собраны сведения о 10 кровных родственниках и среди них отмечено 5 случаев сердечно-сосудистых заболеваний. Тогда, согласно формуле, априорный риск равен 25%:

$$P_{(риск)} = 30 \cdot \frac{5}{5+5} + 10 = 25 (\%)$$

Аналогично возможно проанализировать риск заболевания у этого пациента через 20 лет (апостериорный риск). Тогда, согласно формуле, он равен 35%:

$$P_{(риск)} = 50 \cdot \frac{5}{5+5} + 10 = 35 (\%)$$

Определение генетического риска для организации здравоохранения означает использование основного принципа семейной медицины, который заключается в том, что основной единицей наблюдения врача является семья. Этот принцип сопоставим с участковым принципом организации поликлинической службы. В практической работе врача возможны следующие виды сбора семейного анамнеза:

- заполнение стандартизированной семейной анкеты;
- заполнение упрощенной родословной.

Применительно к популяции сущность медико-генетического прогноза заключается в выявлении ин-

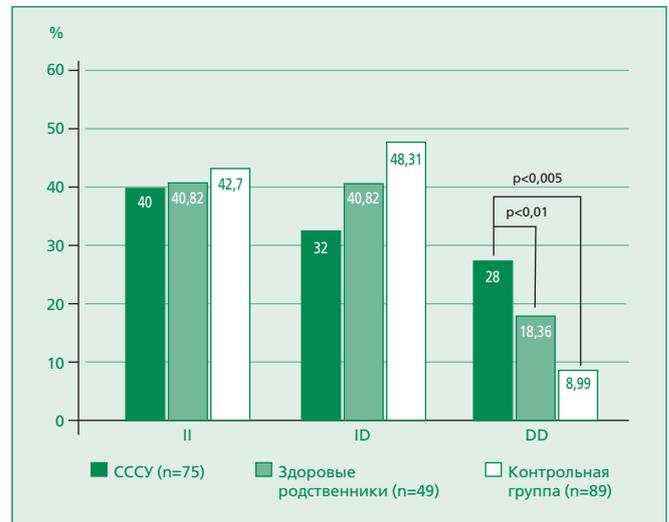


Рис. 1. Частота встречаемости генотипов гена $\alpha 2B$ -адренорецепторов у больных СССУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы

дивидуумов с высоким риском заболевания, их дальнейшей диспансеризации и первичной профилактики. Определение генетического риска возникновения какой-либо патологии для организации здравоохранения означает использование основного принципа семейной медицины, который заключается в том, что основной единицей наблюдения врача является семья.

По своей направленности, медико-генетический прогноз в популяции взаимосвязан с семейным прогнозом, однако полностью не исчерпывается им, так как в популяции всегда существуют индивидуумы с очень высоким риском заболеваемости и их нельзя выявить посредством большого пробанда при фенотипически здоровых родителях. Генетическое обследование семьи позволяет выявлять патологию синусового узла на более раннем этапе развития данного синдрома.

Заключение

Таким образом, изученный генетический маркер может быть использован для выявления предрасположенности к наследственному синдрому слабости синусового узла на популяционном и индивидуально-семейном уровне. СССУ, обусловленный мутациями в генах, регулирующих функционирование клеток синусового узла и синоатриального проведения, встречается, по-видимому, исключительно редко.

Литература

- Benson D.W. Genetics of atrioventricular conduction disease in humans. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004;280(2):934-939.
- Schulze-Bahr E., Neu A., Friederich P. et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. *J Clin Invest* 2003;111(10):1537-1545.
- Milanesi R., Baruscotti M., Gneschi-Ruscione T., DiFrancesco D. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *N Engl J Med* 2006;354(2):151-7.
- Probst V., Kyndt F., Allouis M. et al. Genetic aspects of cardiac conduction defects. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003;96(11):1067-73
- Link R.E., Desai K., Hein L. et al. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b *Science* 1996;273(5276):803-805.
- Siitonen N., Lindström J., Eriksson J. et al. Association between a deletion/insertion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene and insulin secretion and Type 2 diabetes. The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2004;47(8):1416-1424.
- Hein L., Altman J.D., Kobilka B.K. Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. *Nature* 1999;402(6758):181-184.
- Ham J., Rees D.A. The adenosine a2b receptor: its role in inflammation. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008;8(4):244-254.
- Grenz A., Osswald H., Eckle T. et al. The reno-vascular A2B adenosine receptor protects the kidney from ischemia. *Plos Med* 2008; 5(6):e137.
- Snpir A., Heinonen P., Tuomainen T.P. et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1516-1522.
- Vasudevan R., Ismail P., Stanslas J. et al. Association of Insertion/Deletion Polymorphism of Alpha-Adrenoceptor Gene in Essential Hypertension with or without Type 2 Diabetes Mellitus in Malaysian Subjects. *Int J Biol Sci* 2008;4(6):362-367.
- Snpir A., Scheinin M., Groop L.C., Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the alpha2B-adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2003;24(2):15.
- Heinonen P., Koulu M., Pesonen U. et al. Identification of a three-amino acid deletion in the alpha2B-adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(7):2429-2433.
- Von Wövern F., Bengtsson K., Lindblad U. et al. Functional variant in the (alpha)2B adrenoceptor gene, a positional candidate on chromosome 2, associates with hypertension. *Hypertension* 2004;43(3):592-597.
- Baldwin C.T., Schwartz F., Baima J. et al. Identification of a polymorphic glutamic acid stretch in the alpha2B-adrenergic receptor and lack of linkage with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12(9):853-857.
- Etzel J.P., Rana B.K., Wen G. et al. Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. *Hypertension* 2005;45(6):1207-1213.
- Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
- Smith C.L., Kalco S.R. Cantor C.R. Pulsed field gel electrophoresis and the technology of large DNA molecules. In: Davis R.E., Ed. *Genome analysis*. Washington: IRL Press; 1988. P. 41-72.

Поступила 10.03.2010

Принята в печать 25.06.2010



14-й Конгресс Международного общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (ISHNE) 26-28 апреля 2011 года Москва, Россия

Почетные президенты Конгресса: лауреаты Нобелевской премии мира (1985г.)
Евгений Чазов (Россия) и Бернанд Лоун (США)

Международный Конгресс ISHNE-2011 пройдет совместно с 12-м Конгрессом Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМИНЭ)

Питер Стоун (США)
Президент ISHNE



Леонид Макаров (Россия)
Президент РОХМИНЭ



В Конгрессе примут участие ведущие мировые специалисты в области холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии, кардиологи, кардиохирурги, педиатры

Крайний срок подачи тезисов – 1 декабря 2010 года

Место проведения: г. Москва, «Ренессанс Москва Монарх Центр», Ленинградский проспект 31А, стр. 1

Контактная информация:

Тел. +7 (495) 726-51-35, e-mail: ishne2011@onlinereg.ru

WWW.ISHNE2011.RU