

А.А. Чернова¹, С.Ю. Никулина¹, С.С. Третьякова¹, В.Н. Максимов², М.И. Воевода², В.Н. Чернов¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

² НИИ терапии, Новосибирск, Российская Федерация

Роль гена $\alpha_2\beta$ -адренорецептора в развитии нарушений внутрижелудочковой проводимости

Цель исследования: изучить ассоциацию I/D-полиморфизма гена $\alpha_2\beta$ -адренорецептора (ADRA2B) с первичными нарушениями внутрижелудочковой проводимости. **Пациенты и методы:** в исследование были включены лица с наследственными нарушениями внутрижелудочковой проводимости. Обследовано 102 человека с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса (45,71±1,85 лет; 46 женщин и 56 мужчин) и 86 — с нарушением проводимости по правой ножке пучка Гиса (34,59±1,86 лет; 41 женщина и 45 мужчин). Научное исследование одобрено Этическим комитетом КрасГМУ. Всем обследуемым с нарушениями сердечной проводимости было проведено клиничко-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, электро- и эхокардиография, холтеровское мониторирование, велоэргометрия, коронароангиография и сцинтиграфия миокарда, молекулярно-генетические исследования. **Результаты:** установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа DD по редкому аллелю гена ADRA2B в обеих группах по сравнению с группой контроля. **Выводы:** полиморфизм DD гена ADRA2B является генетическим предиктором предрасположенности к возникновению полной блокады правой и левой ножки пучка Гиса.

Ключевые слова: нарушения внутрижелудочковой проводимости, ген $\alpha_2\beta$ -адренорецептора, I/D-полиморфизм. (Вестник РАМН. 2014; 5–6: 60–64)

60

Введение

Ген $\alpha_2\beta$ -адренорецептора (ADRA2B) является одним из высокоомологичных подтипов семейства α_2 -адренорецепторов (ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C). α_2 -Адренорецепторы взаимодействуют с GTP-связывающим белком, что приводит к активации калиевых каналов, ингибированию аденилатциклазы и открытию кальциевых каналов, таким образом влияя на сердечный ритм. Кроме того, не исключается их вовлеченность в Na^+/H^+ -обмен. В связи с этим изменение структуры и, соответственно, функции гена ADRA2B представляет интерес в качестве рассматривания его как кандидатного гена первичных нарушений сердечной проводимости.

Впервые описания полиморфных аллельных вариантов гена ADRA2B появились в конце XX в. В 1999 г. были

получены данные, указывающие на то, что полиморфизм подтипа ADRA2B может влиять на интенсивность основного обмена. В 2003 г. был установлен полиморфизм гена ADRA2B, характеризующийся делецией аминокислотных остатков в 3-глутаминовой кислоте и приводящий к нарушению обмена веществ посредством изменения функций вегетативной нервной системы [1, 2]. Позднее выяснили, что полиморфизм гена ADRA2B в виде вставки / делеции (I/D) связан с различными сердечно-сосудистыми и метаболическими фенотипами [3]. Так, например, в исследованиях показали, что полиморфизм ADRA2B, представленный 12Glu9, может снижать секрецию инсулина и повышать риск развития сахарного диабета 2-го типа [4]. Также было показано, что наличие D-аллеля в гене ADRA2B связано с благоприятным метаболическим профилем у населения Китая [5]. Другие авторы в своих

A.A. Chernova¹, S.Ju. Nikulina¹, S.S. Tret'jakova¹, V.N. Maksimov², M.I. Voevoda², V.N. Chernov¹

¹ Prof. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Federation

² Institute of Internal Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

The Role of Alfa-2-Beta-Adrenoreceptor in Development of Ventricular Conduction Disturbance

Background: The purpose of this study was to investigate association between the genetic polymorphism I/D of gene $\alpha_2\beta$ -adrenoreceptor (ADRA2B) and hereditary disorders of ventricular conduction. **Patients and methods:** In this study, 102 people with complete left bundle branch block (45,71±1,852 years) — 46 females and 56 males, and 86 people with complete right bundle branch block (34,59±1,86 years) — 41 females and 45 males. The study was approved by Ethic Committee of the KrasSMU. All participants were included in the study after written informed consent form. Cardiological examination included clinical examination, electrocardiography, echocardiography, Holter monitoring, stress-test, koronarangiography and radionuclide method of a myocardium and molecular and genetic researches. **Results:** Statistically, significant prevalence of a homozygous genotype of DD on rare allele gene ADRA2B in both groups in comparison with group of control is established. The reliable dominance of the homozygous rare genotypes (D allele) of gene ADRA2B were detected in all groups. **Conclusion:** Polymorphism DD of a gene ADRA2B is a genetic predictor of predisposition to the blockade of the right and left bundle branch block.

Key words: ventricular conduction disturbance, gene $\alpha_2\beta$ -adrenoreceptor.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 5–6: 60–64)

работах указывают, что мутации гена *ADRA2B* не всегда приводят к развитию метаболического синдрома, однако связаны с высоким уровнем диастолического артериального давления [6].

Ранее в работах научной школы сердечно-сосудистых заболеваний Красноярского государственного медицинского университета (КрасГМУ) им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого уже было доказано преобладание гомозиготного генотипа по более редкому аллелю D гена *ADRA2B* у больных с синдромом слабости синусового узла и преобладание гомозиготного генотипа II гена *ADRA2B* у больных с первичной фибрилляцией предсердий [7, 8].

Цель исследования: изучить ассоциацию I/D-полиморфизма гена *ADRA2B* с первичными нарушениями внутрижелудочковой проводимости: полной блокадой правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ), полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ), блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВЛНПГ).

Пациенты и методы

Участники исследования

Исследование носило характер проспективного. Из базы данных кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого были отобраны семьи с первичными нарушениями внутрижелудочковой проводимости. В исследование были включены пробанды и их родственники I–III степени родства: 86 человек с ПБПНПГ (34,59±1,86 лет; 41 женщина и 45 мужчин), 102 человека с ПБЛНПГ и БПВЛНПГ (45,71±1,85 лет; 46 женщин и 56 мужчин), из которых 22 — с ПБЛНПГ и 80 — с БПВЛНПГ. Группу контроля составили 657 относительно здоровых человек.

Методы исследования

Всем пробандам и их родственникам выполнили клинико-инструментальное кардиологическое обследование (клинический осмотр, электро- и эхокардиографию, холтеровское мониторирование, велоэргометрию, коронароангиографию и сцинтиграфию миокарда), а также молекулярно-генетическое исследование I/D-полиморфизма гена *ADRA2B*.

Во всех семьях больных с нарушениями сердечной проводимости провели молекулярно-генетические исследования. Генотипирование I/D-полиморфизма гена *ADRA2B* осуществляли при помощи полимеразной цепной реакции в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии г. Новосибирска. При оценке частот генотипов и аллелей I/D-полиморфизма гена *ADRA2B* у больных с нарушениями сердечной проводимости и их родственников в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых жителей Октябрьского района г. Новосибирска ($n = 657$, медиана возраста — 37 [17,0; 54,0] лет), обследованных в рамках международного проекта Всемирной организации здравоохранения MONICA (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний). Данные генотипирования предоставлены НИИ терапии и профилактической медицины (Новосибирск) в рамках договора о научном сотрудничестве от 01.12.2008 г.

В соответствии с Хельсинкской декларацией, для проведения исследования было получено разрешение Локального этического комитета при КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, а также информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования (протокол № 1 от 22.06.2009 г.).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи пакета прикладных программ Excel, Statistica for Windows v. 6.0 и SPSS 13. При обработке материала использовали стандартный алгоритм процедур, при этом методы статистической обработки применяли в зависимости от характера учетных признаков и числа групп сравнения. Для определения характера распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы и перцентилей. Для определения значимости различий при множественном сравнении применяли критерий Краскела–Уоллиса, для попарного сравнения — *U*-критерий Манна–Уитни. При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего значения (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определяли с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий χ^2 . Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовали точный критерий Фишера. Силу связи между изученными признаками определяли при помощи критерия корреляции Пирсона, при непараметрическом распределении — при помощи критерия Спирмена. Различия в распределении частот аллелей и генотипов изучаемых генов между группами оценивали посредством критерия χ^2 . Если объем выборки не превышал 5 случаев, использовали критерий Фишера. Относительный риск (*OR*) развития заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (*ОШ*). *ОШ* рассчитывали по формуле:

$$\text{ОШ} = (a \times d) / (b \times c),$$

где *a* — частота аллеля (генотипа) в выборке больных, *b* — частота аллеля (генотипа) в контрольной группе, *c* — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, *d* — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. *ОШ* указано с 95% доверительным интервалом (*ДИ*). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты анализа I/D-полиморфизма гена *ADRA2B* среди больных ПБПНПГ и в контрольной группе представлены в табл. 1.

По результатам исследования установлено, что частота встречаемости носителей гомозиготного генотипа DD по редкому аллелю D среди больных ПБПНПГ (36±5,2%) была выше по сравнению с контрольной выборкой (16±1,4%; $p < 0,001$). Также отмечена явная тенденция к уменьшению числа носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю среди больных ПБПНПГ (20,9±4,4%) по сравнению с группой контроля (32,9±1,8%; $p < 0,001$). Частоты генотипов ID статистически значимо не различались у больных ПБПНПГ (43±5,3%) и в группе контроля (51,1±2,0%; *ОШ* = 1,908; 95% *ДИ* 1,383–2,6312) (см. табл. 1).

Таблица 1. Распределение частоты генотипов и аллелей I/D-полиморфизма гена *ADRA2B* среди больных с полной блокадой правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ) и лиц контрольной группы

Генотипы	ПБПНПГ (n =86)		Контроль (n =657)		p
	Генотипы и аллели	% ± m	Генотипы и аллели	% ± m	
II	18	20,9±4,4	216	32,9±1,8	<0,001
ID	37	43,0±5,3	336	51,1±2,0	>0,05
DD	31	36,0±5,2	105	16,0±1,4	<0,001
Аллели: I	73	42,4±3,8	768	58,4±1,4	<0,001
D	99	57,6±3,8	546	41,6±1,4	<0,001
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,908; 1,383–2,631				

Примечание. p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Частота распространения аллеля D гена *ADRA2B* оказалась более высокой у больных ПБПНПГ (57,6±3,8%), чем у лиц контрольной группы (41,6±1,4%; ОШ =1,908; 95% ДИ 1,383–2,631; p <0,001) (см. табл. 1).

Пациенты с ПБПНПГ были разделены на 2 подгруппы в зависимости от пола.

Распределение генотипов I/D-полиморфизма гена *ADRA2B* среди женщин с ПБПНПГ по сравнению с контрольной группой было статистически незначимым. Так, генотип II имели 24,4±6,7% (n =10), гетерозиготный генотип ID — в 2 раза больше больных женщин с ПБПНПГ (48,8±7,8%; n=20), гомозиготный генотип по редкому аллелю DD — примерно такое же число, что и распространенный (26,8±6,9%; n =11).

Выделение больных мужчин с ПБПНПГ в отдельную подгруппу позволило определить статистически значимые различия в генотипах (рис. 1).

Гомозиготный генотип DD по более редкому аллелю в группе мужчин с ПБПНПГ встречался в 2,5 раза чаще (44,4±7,4%; n =20), чем в контрольной группе (17,6±3,3%; n=24) (ОШ=2,430; 95% ДИ 1,561–3,782; p<0,001). В то же время распределение генотипов по гомозиготному распространенному аллелю II у больных мужчин с ПБПНПГ (17,8±5,7%) по сравнению с контрольной группой (29,4±3,9%) и гетерозиготного генотипа в основной группе (37,8±7,2%) и контроле (52,9±4,3%) не продемонстрировало статистически значимых различий (см. рис. 1).

Анализ распределения аллелей I/D-полиморфизма гена *ADRA2B* среди мужчин с ПБПНПГ показал статистически значимое преобладание аллеля D по сравнению с группой контроля (рис. 2).

При выделении в отдельную группу пробандов с ПБПНПГ генотипы распределились аналогично основной группе (табл. 2).

В группе пробандов с ПБПНПГ наблюдали статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю по сравнению с данными группы контроля, и тенденцию к снижению числа носителей распространенного генотипа в группе пробандов по сравнению с контрольной группой. Группа гетерозиготных носителей среди пробандов с ПБПНПГ не отличалась от группы контроля. Частота аллеля D в группе пробандов была также статистически значимо выше, чем в контрольной группе (ОШ=4,093; 95% ДИ 1,375–4,342; p<0,05) (см. табл. 2).

При изучении распределения частоты генотипов и аллелей I/D-полиморфизма гена *ADRA2B* среди больных с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса были получены следующие результаты.

Частота распространения гомозиготного генотипа по распространенному аллелю у больных с ПБПНПГ + БПВЛНПГ (II) составила 33,3±4,7% (n=34), гетерозиготного генотипа (ID) — 43,1±4,9% (n=44) и гомозиготного генотипа по редкому аллелю (DD) — 23,5±4,2% (n=24). В контрольной группе 32,9±1,8%

62

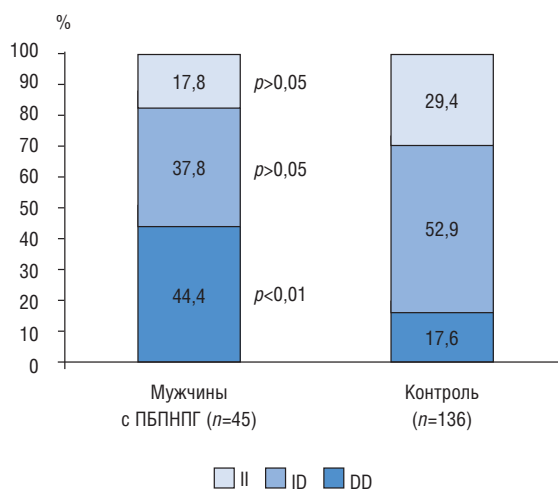


Рис. 1. Распределение частоты генотипов полиморфизма гена *ADRA2B* среди мужчин с полной блокадой правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ) и лиц контрольной группы.

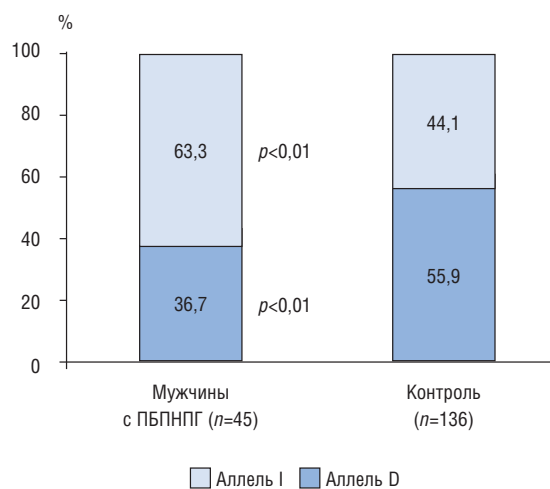


Рис. 2. Распределение аллелей I/D-полиморфизма гена *ADRA2B* среди мужчин с полной блокадой правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ) и лиц контрольной группы.

Таблица 2. Распределение частоты генотипов и аллелей I/D-полиморфизма гена *ADRA2B* среди пробандов с полной блокадой правой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) и лиц контрольной группы

Генотипы	ПБЛНПГ (n =26)		Контроль (n =657)		p
	Генотипы и аллели	%±m	Генотипы и аллели	%±m	
II	3	11,5±6,3	216	32,9±1,8	<0,05*
ID	13	50,0±9,8	336	51,1±2,0	>0,05
DD	10	38,5±9,5	105	16,0±1,4	<0,05
Аллели: I	19	36,5±6,7	768	58,4±1,4	<0,05
D	33	63,5±6,7	546	41,6±1,4	<0,05
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,2443; 1,375–4,342				

Примечание. p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; * — уровень значимости, достигнутый при использовании точного критерия Фишера.

(n =216) человек оказались гомозиготами по распространенному аллелю (II), 51,1±2,0% (n =336) — гетерозиготами (ID) и 16±1,4% (n =105) — гомозиготами по редкому аллелю (DD) (ОШ =1,155; 95% ДИ 0,859–1,555; p >0,05). По результатам исследования установлено, что статистически значимого преобладания ни одного из генотипов в группе с ПБЛНПГ в сочетании с БПВЛНПГ в сравнении с группой контроля не было.

При выделении в отдельную подгруппу женщин, имеющих сочетание ПБЛНПГ и БПВЛНПГ, установили достоверное преобладание гетерозиготных носителей гена *ADRA2B* в группе контроля по сравнению с основной группой. Так, число гетерозиготных носителей ID среди женщин с ПБЛНПГ + БПВЛНПГ составило 34,8±7,0% (n=16), в контрольной группе — 50,7±2,2% (n=264). В то же время распределение аллелей в основной группе и группе контроля было почти одинаковым и статистически не различалось. Так, аллель I в основной группе встречался в 60,9±5,1 против 59,1±1,5% группы контроля, а аллель D — в 39,1±5,1 против 40,9±1,5% в группе контроля (ОШ=0,904; 95% ДИ 0,587–1,394; p >0,05).

При выделении из основной группы мужчин с ПБЛНПГ и БПВЛНПГ статистически значимых различий не выявлено.

Среди 55 анализируемых пробандов с ПБЛНПГ + БПВЛНПГ статистически значимых отличий при распределении генотипов гена *ADRA2B* также не выявлено.

Помимо прочего, было проанализировано распределение частоты генотипов и аллелей I/D-полиморфизма гена *ADRA2B* среди больных только с ПБЛНПГ или только с БПВЛНПГ.

Результаты распределения частоты генотипов I/D-полиморфизма гена *ADRA2B* у больных с ПБЛНПГ представлены на рис. 3.

По результатам исследования установлено, что частота носительства гомозиготного генотипа по редкому аллелю D среди больных ПБЛНПГ (36,4±10,3%) была выше по сравнению с контрольной выборкой (16±1,4%; p <0,001). Также отмечена явная тенденция к уменьшению числа носителей гетерозиготного генотипа ID среди больных ПБЛНПГ (18,2±8,2%) в сравнении с группой контроля (51,1±2,0%; p <0,05) (см. рис. 3).

Частота встречаемости аллеля I гена *ADRA2B* среди больных ПБЛНПГ составила 54,5±7,5% (n=24), среди лиц контрольной группы — 58,4±1,4% (n=768). Частоты распространения аллеля D гена *ADRA2B* распределялись следующим образом: больные ПБЛНПГ — 45,5±7,5%, контрольная группа — 41,6±1,4% (ОШ =1,428; 95% ДИ 0,724–4,0; p >0,05).

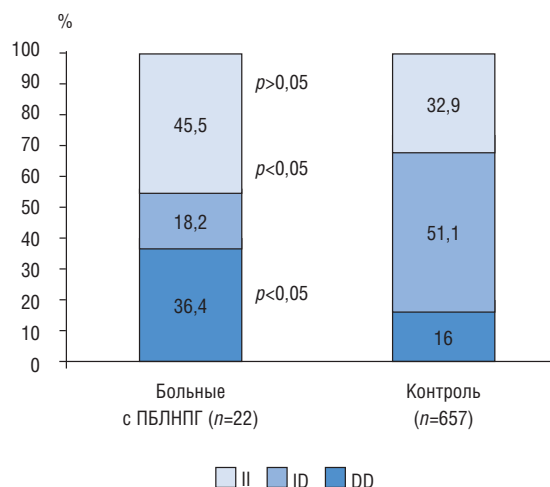


Рис. 3. Распределение частоты генотипов I/D полиморфизма гена *ADRA2B* среди больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) и лиц контрольной группы.

При анализе распределения генотипов гена *ADRA2B* у больных БПВЛНПГ и в контрольной группе статистически значимых различий зарегистрировано не было.

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования, установлены определенные закономерности в носительстве ID-полиморфизма гена *ADRA2B* у больных с внутрижелудочковыми блокадами. Так, среди больных с ПБЛНПГ и ПБЛНПГ достоверно преобладает гомозиготный генотип гена *ADRA2B* по более редкому аллелю D. Имеется тенденция к снижению гетерозиготных носителей этого полиморфизма среди больных с ПБЛНПГ и снижению числа гомозиготных носителей редкого аллеля D этого полиморфизма среди больных с ПБЛНПГ. При этом в группе с ПБЛНПГ этот генотип чаще встречается у мужчин. Генотип II является протективным в отношении развития ПБЛНПГ. Другие исследователи проанализировали данный полиморфный вариант в отношении других сердечно-сосудистых патологий. Так, Muszkat и соавт. установили, что делеционный аллель гена *ADRA2B* снижает чувствительность сосудов к агонистам *ADRA2B* [9]. Снижение экспрессии *ADRA2B* усиливает зависимость артериального давления и тонуса сосудов от

продукции NO [10]. Kintsurashvili и соавт. доказали на мышах, что гиперэкспрессия данного гена приводит к развитию устойчивой артериальной гипертензии [11]. Установлена ассоциация гомозиготного носительства аллеля D I/D-полиморфизма гена *ADRA2B* с бессимптомной ишемией миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ишемической болезнью сердца [12]. Делеционный вариант аллеля часто встречается у славян (31%) и *in vivo* связан со снижением почечно-опосредованной дилатации брахиальной артерии и снижением кровотока по коронарным сосудам [13]. DD-гомозиготы имеют по-

вышенный риск нарушения функции эндотелия, объясняющий повышение риска развития инфаркта миокарда.

Заключение

Полученные на сибирской популяции данные могут быть использованы при скрининговом исследовании и применяться в практическом здравоохранении для прогнозирования и проведения донозологической профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

REFERENCES

1. Heinonen P., Koulu M., Pesonen U., Karvonen M., Rissanen A., Laakso M., Valve R., Uusitupa M., Scheinin M. 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 (7): 2429–2433.
2. Suzuki N., Matsunaga T., Nagasumi K., Yamamura T., Shihara N., Moritani T., Ue H., Fukushima M., Tamon A., Seino Y., Tsuda K., Yasuda K. Alpha(2B)-adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young healthy Japanese. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003; 88 (3): 1184–1187.
3. Chen Q.J., Lu L., Jin C., Wang L.J., Zhang R.Y., Zhang Q., Hu J., Yang Z.K., Shen W.F. 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; 43 (15): 1201–1204.
4. Fava C., Montagnana M., Guerriero M., Almgren P., von Wöern F., Minuz P., Melander O. Chromosome 2q12, the ADRA2B I/D polymorphism and metabolic syndrome. *J. Hypertens.* 2009; 27 (9): 1794–1803.
5. 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; 26 (11): 2161–2167.
6. Laaksonen D.E., Siitonen N., Lindström J., Eriksson J.G., Reunanen P., Tuomilehto J., Uusitupa M. Physical activity, diet, and incident diabetes in relation to an ADRA2B polymorphism. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007; 39 (2): 227–232.
7. Nikulina S.Yu., Shul'man V.A., Chernova A.A., Dudkina K.V., Nikulin D.A., Voevoda M.I., Maksimov V.N. *Sib. med. obozrenie – Siberian medical review.* 2009; 59(5): 23–25.
8. Shul'man V.A., Nikulina S.Yu., Dudkina K.V., Voevoda M.I., Maksimov V.N., Aksyutina N.V., Chernova A.A., Zlodееv K.V., Allakhverdyan A.A. *Sib. med. obozrenie – Siberian medical review.* 2010; 62(2): 25–28.
9. Muszkat M., Kurnik D., Sofowora G.G., Solus J., Xie H.G., Harris P.A., Williams S.M., Wood A.J., Stein C.M. Desensitization of vascular response in vivo: contribution of genetic variation in the [alpha] 2B-adrenergic receptor subtype. *Hypertens.* 2010; 2 (28): 278–284.
10. Duling L.C., Cherng T.W., Griego J.R., Perrine M.F., Kanagy N.L. Loss of alpha2B-adrenoceptors increases magnitude of hypertension following nitric oxide synthase inhibition. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006; 291 (5): 2403–2408.
11. Kintsurashvili E., Shenouda S., Ona D., Ona L., Ahmad S., Ravid K., Gavras I., Gavras H. Hypertension in transgenic mice with brain-selective overexpression of the alpha(2B)-adrenoceptor. *Am. J. Hypertens.* 2009; 22 (11): 41–45.
12. Ham J., Rees D.A. The adenosine a2b receptor: its role in inflammation. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2008; 8 (4): 244–254.
13. Zhang H.F., Li X.L., Xie S.F., Zhu J., Wang Z.Z., Liang L.R., Cao K.J., De W., Yuan L., Huang J. ADRA2B gene insertion/deletion polymorphism and artery compliance. *Chin. Med. J. (Engl).* 2005; 118 (21): 1797–1802.

FOR CORRESPONDENCE

Chernova Anna Aleksandrovna, MD, assistant professor of the Department of Intestinal Diseases № 1 of V.F.Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University.

Address: 3G, Partizana Zheleznaya Street, Krasnoyarsk, RF, 660022; **tel.:** +7 (391) 241-56-96,

e-mail: anechkachernova@yandex.ru

Nikulina Svetlana Yur'evna, PhD, professor, Head of the Department of Intestinal Diseases № 1 of V.F.Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University.

Address: 3G, Partizana Zheleznaya Street, Krasnoyarsk, RF, 660022; **tel.:** +7 (391) 292-53-79, **e-mail:** nicoulina@mail.ru

Tret'yakova Svetlana Sergeevna, resident physician of the Department of Intestinal Diseases № 1 of V.F.Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University.

Address: 3G, Partizana Zheleznaya Street, Krasnoyarsk, RF, 660022; **tel.:** +7 (983) 151-97-89,

e-mail: tret'yakova-svet@mail.ru

Maksimov Vladimir Nikolaevich, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Study of Therapeutic diseases of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine.

Address: 175/1, Borisa Bogatkova Street, Novosibirsk, RF, 630089; **tel.:** +7 (383) 373-09-81, **e-mail:** rootnii@iimed.ru

Voevoda Mikhail Ivanovich, PhD, professor, correspondent member of RAMS, Director of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine.

Address: 175/1, Borisa Bogatkova Street, Novosibirsk, RF, 630089; **tel.:** +7 (383) 373-09-81, **e-mail:** voevodami@mail.ru

Chernov Vladimir Nikolaevich, MD, assistant of the Department of Dental orthopedics of V.F.Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University.

Address: 3G, Partizana Zheleznaya Street, Krasnoyarsk, RF, 660022; **tel.:** +7 (391) 293-27-57,

e-mail: chernovortstom@mail.ru