

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С.Ю.Никулина, В.А.Шульман, А.А.Чернова,  
М.И.Воевода, В.Н.Максимов, Ю.Л.Казаринова

### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА *Государственная медицинская академия, Красноярск, ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск, Россия*

*С целью выявления частот генотипов и аллелей по полиморфизму генов  $\beta_1$ -адренорецепторов и транскрипционного фактора SP4 проведено общеклиническое обследование и выполнен генетический анализ у больных CCCУ, их родственников I, II, III степени родства и лиц контрольной группы.*

**Ключевые слова:** синдром слабости синусового узла, холтеровское мониторирование, электрофизиологическое исследование, генетический анализ.

*To reveal incidence of genotypes and alleles with regard to polymorphism of  $\beta_1$  adrenoreceptor gene and the transcription factor SP4, the medical exam and genetic tests were performed in the sick sinus syndrome patients, their relatives of relation degrees I, II, and III, and in the control group subjects.*

**Key words:** sick sinus syndrome, Holter monitoring, electrophysiological study, genetic analysis.

Прошло более 40 лет со времени выделения синдрома слабости синусового узла (СССУ) [7]. За прошедший период достаточно много внимания уделялось этиологии СССУ. Показано, что в основе этого синдрома может лежать практически любое сердечно-сосудистое заболевание. В то же время во многих случаях этиологию СССУ установить не удается. Исследование С. They et al. показало, что в большинстве случаев морфологическим субстратом СССУ является идиопатическое склеро-дегенеративное поражение проводящей системы сердца [12]. Эти данные, а также описания многочисленных семей, члены которых имели различные проявления СССУ, послужили основой для предположения о генетической природе этого заболевания.

В нашей клинике на протяжении последних двух десятилетий изучалась генеалогия СССУ, были выявлены закономерности наследования этого синдрома [2, 4]. В то же время молекулярно-генетическая основа СССУ стала изучаться сравнительно недавно. Молекулярно-генетические исследования аритмий сосредоточены в основном в 2 направлениях: 1) выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмий, наследование этих аритмий осуществляется по классическому менделевскому типу; 2) изучение полиморфизмов различных генов, так называемых генов подверженности, скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизмов важнейшее направление современной генетики.

К настоящему времени выявлены единичные гены, мутации в которых приводили к возникновению СССУ. В 2003 году D.W. Venson et al. [5] представили данные о 5 детях из 3 семей, у которых диагноз СССУ был поставлен в первые 10 лет жизни. Все они оказались гетерозиготными носителями мутаций в гене потенциал-зависимых натриевых каналов SCN5A. Мутации были обнаружены в 5 различных аллелях этого гена. Установлен аутосомно-рецессивный тип наследования у этих больных. Поскольку в клетках синусового узла отсутствуют потенциал-зависимые натриевые

каналы, кодируемые геном SCN5A, возникновение СССУ у больных с мутациями в этом гене, по-видимому, обусловлено понижением функции потенциал-зависимых натриевых каналов в клетках синоатриального проведения.

Как показали исследования E. Schulz-Bahr et al. [10] в 2003 г., СССУ может возникать также при мутациях в гене HCN4. Гены HCN2 и HCN4 кодируют натриевые каналы пейсмеккерных клеток синусового узла. Нарушение работы этих каналов приводит к замедлению скорости спонтанной деполяризации и соответственно к уменьшению частоты синусового ритма. R. Milanezi et al. [8] описали итальянскую семью, члены которой в 3-х поколениях имели асимптоматическую брадикардию. Пораженные члены семьи являлись носителями мутации Ser672Arg.

Представленные данные показывают, что СССУ, обусловленный мутациями в генах, регулирующих функционирование клеток синусового узла и синоатриального проведения, встречается, по-видимому, исключительно редко. Заболевание СССУ у лиц с описанными мутациями возникает в основном в молодом и детском возрасте. В то же время, как показали исследования многих авторов, СССУ, в том числе и первичный (идиопатический), встречается в основном у лиц старше 50 лет [2, 10].

Надо полагать, что в возникновении идиопатического СССУ в сравнительно позднем возрасте существенную роль играет полиморфизм различных генов, определенное сочетание этих полиморфизмов. Однако скрининг генов подверженности, определение их полиморфизмов у больных СССУ до настоящего времени никем не проводился.

Целью нашего исследования было выявление частот генотипов и аллелей по полиморфизму генов  $\beta_1$ -адренорецепторов и транскрипционного фактора SP4 у больных СССУ, их родственников I, II, III степени родства и лиц контрольной группы.

Ген  $\beta_1$ -адренорецепторов расположен на длинном плече 10 хромосомы (10q23-q25) [9]. Он кодирует

белок, состоящий из 477 аминокислотных остатков и содержит только информативные участки-экзоны. Наибольшее количество исследований на мировом уровне идет по 2 полиморфизмам - Arg389Gly и Ser49Gly.

Электрофизиологические свойства проводящей системы сердца определяются работой ионных каналов кардиомиоцитов и их гар-соединений. Патогенетическим звеном нарушения внутрисердечной проводимости является изменение структуры или снижение количества белков-коннексинов. Человеческим гомологом гена транскрипционного фактора HF-1b мышей является транскрипционный фактор SP4.

Транскрипционный фактор SP4 картирован M.Kalff-Suske в 1993 году на 7 хромосоме [6]. Белок SP4 состоит из 784 аминокислотных остатков, имеет вес 82025 Дальтон и экспрессируется в миокарде предсердий, нервной системе и скелетных мышцах. В целом, результаты проведенных наблюдений по исследованию полиморфизмов гена  $\beta_1$ -адренорецепторов и гена транскрипционного фактора SP4 выявляют определенные ассоциации с рядом заболеваний различных органов и систем, но работы по ассоциации данного гена с СССУ не проводились.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было проспективным. Из базы данных кафедры терапии №1 были отобраны 29 семей, имеющих первичный, наследственный СССУ. Среди пробандов было 20 женщин и 9 мужчин, средний возраст которых 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-инструментальное исследование: клинический осмотр, электрокардиография, велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, атропиновая проба, электрофизиологическое исследование (чреспищеводная стимуляция левого предсердия до и после медикаментозной вегетативной блокады), эхокардиоскопия, кардиоритмография.

Молекулярно-генетическое исследование больных СССУ и их родственников I, II и III степени родства проводилось в лаборатории медицинской генетики ГУ НИИ терапии СО РАМН города Новосибирска. Были взяты образцы крови 109 человек, из них 16 пробандов и 34 их родственника I, II и III степени родства с наследственным СССУ, подтвержденным с помощью чреспищеводной стимуляции левого предсердия, и 59 их здоровых родственников I, II, III степени родства. Группа контроля представлена популяционной выборкой из 198 человек в возрасте 25-64 года - жителей Октябрьского района Новосибирска, обследованных в рамках программы ВОЗ «МОНИКА» (1994 г).

Для поиска информативных полиморфных маркеров гена  $\beta_1$ -адренорецептора мы провели анализ мировых баз данных по однонуклеотидным полиморфным маркерам (ОПМ) генома человека. В результате для дальнейших исследований был выбран ОПМ маркер гена  $\beta_1$ -адренорецепторов - NCBI SNP Ser49Gly с заменой аденина (A) на гуанин (G) в позиции 145. На мо-

мент исследования было известно 10 ОПМ маркеров в гене транскрипционного фактора SP4, локализованных в интронах (некодируемых областях). В результате для дальнейших исследований был выбран ОПМ гена SP4 - NCBI SNP rs 1011168, расположенный в пятом интрон - замена A на T в позиции 80807.

Экстракция ДНК из крови осуществлялась методом фенол-хлороформной экстракции [1]. Выявление полиморфного сайта гена  $\beta_1$ -адренорецепторов A145=>G (Ser49Gly) выполнялось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции [3].

Структура праймеров:

общий 5'-TTGCT-GCCTC-CCGCC-AGCGA-TG-3',  
дикий 5'-TTGCT-GCCTC-CCGCC-AGCGA-CA-3',  
мутантный 5'-TCACG-CACAG-CACGT-CCACT-GA-3'.

ПЦР-продукты идентифицировали методом гель-электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием. Определение аллелей гена BADR проводили по наличию или отсутствию в геле фрагмента размером 184 пары нуклеотидов. Для анализа полиморфизма гена транскрипционного фактора SP4 в реакции использовались следующие олигонуклеотидные праймеры:

- 1) 5'-aatgaggacaatgaaaagcaca-3'-прямой (A)
- 2) 5'-gcctaagctgctactatttcagt3'- обратный (A - com)
- 3) 5'-catttctcaattgcctgctataga-3'-обратный (T)
- 4) 5'-actgtgccctttgttgcca-3'-прямой (T-com).

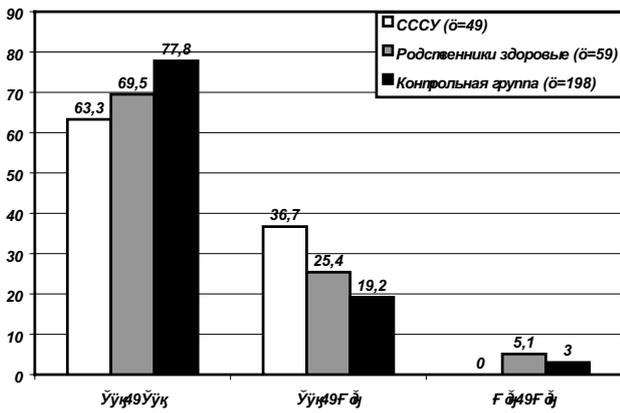
Праймеры 1 и 2 используются для амплификации аллеля A80807 и праймеры 3 и 4 - аллеля T80807. Оба аллеля амплифицируются одновременно в одной реакционной смеси. В случае гомозигот детектируется продукт размером 275 н.п. для аллельного варианта A и 171 н.п. - для T. Гетерозиготный генотип идентифицируется по одновременному наличию продуктов обоих размеров. ПЦР-продукт, получаемый с пары праймеров 2 и 4, имеет размер 400 п.н. и детектируется при всех аллельных вариантах.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере типа IBM PC с использованием пакета программ SPSS-11.5. 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 выполнялось с использованием критерия  $\chi^2$ , двустороннего критерия Фишера.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

По полиморфизму Ser49Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторов нами прогенотипировано 49 больных с СССУ, 59 их здоровых родственников I, II и III степени родства и 198 лиц контрольной группы. По результатам аллель-специфической полимеразной цепной реакции выявлены 3 вида генотипов  $\beta_1$ -адренорецепторов у больных СССУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы: Ser49Ser - гомозиготный дикий, Ser49Gly - гетерозиготный, Gly49Gly - гомозиготный мутантный.

Установлено (рис. 1) достоверное преобладание гетерозиготного генотипа Ser49Gly у больных СССУ (36,7%) по сравнению с их здоровыми родственниками (25,4%) и лицами контрольной группы (19,2%).



**Рис. 1. Частота встречаемости генотипов гена  $\beta_1$ -адренорецепторов у больных СССУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы**

В группе больных с СССУ отмечено статистически значимое преобладание носителей мутантного аллеля Gly49 (36,7%) в отличие от их здоровых родственников (30,5%) и лиц контрольной (22,2%) группы (табл. 1). У носителей мутантного аллеля Gly49 риск развития СССУ в 2 раза выше, чем в популяции.

При изучении данных по Ser49Ser достоверных различий между больными с СССУ, их здоровыми родственниками и лицами контрольной группы зарегистрировано не было. По полиморфизму A44G гена ТФ SP4 нами прогенотипировано 50 больных с СССУ, 59 их здоровых родственников I, II и III степени родства и 196 лиц контрольной группы. По результатам аллель-специфической полимеразной цепной реакции выявлены 3 вида генотипов ТФ SP4 у больных СССУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы: А 80807 А-гомозиготный дикий, А 80807 Т-гетерозиготный, Т 80807 Т-гомозиготный мутантный.

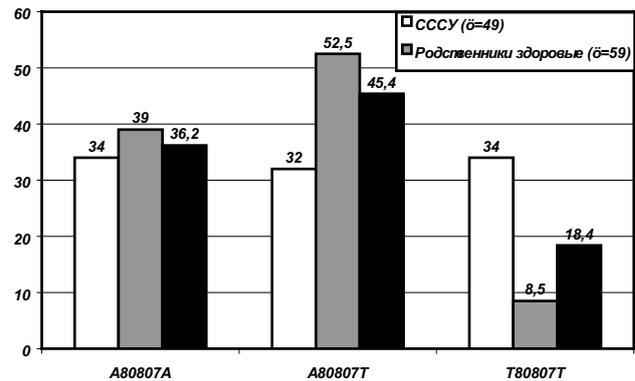
Обнаружено (рис. 2) достоверное преобладание гомозиготного мутантного генотипа Т80807Т у больных СССУ (34%) по сравнению с их здоровыми родственниками (8,5%) и лицами контрольной группы (18,4%). При изучении данных по аллелям гена ТФ SP4 достоверных различий между больными с СССУ, их здоровыми родственниками и лицами контрольной группы зарегистрировано не было.

#### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Наблюдается достоверное преобладание гетерозиготного генотипа Ser49Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторов у больных СССУ в сравнении с их здоровыми родственниками и популяцией, удельный вес и риск развития данного синдрома у носителей мутантного аллеля Gly49 в 2 раза выше, чем в популяции. Гетеро-

зиготный вариант генотипа гена  $\beta_1$ -адренорецепторов Ser49Gly, а так же носительство мутантного аллеля Gly49 могут использоваться как генетические предикторы возникновения наследственного синдрома слабости синусового узла.

Также, носители гомозиготного мутантного генотипа Т80807Т гена транскрипционного фактора SP4 имеют более высокий риск развития наследственного синдрома слабости синусового узла по сравнению с их здоровыми родственниками. Так как анализируемый олигонуклеотидный маркер расположен в интроне - некодируемой части гена, наблюдаемая ассоциация является, вероятнее всего, результатом собственного воздействия данного полиморфизма на экспрессию гена, или/и его сцеплением с влияющими на этот процесс аллелями других вариабельных участков гена.



**Рис. 2. Частота встречаемости генотипов гена транскрипционного фактора SP4 у больных СССУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы.**

Таким образом, изученные генетические маркеры могут быть использованы для выявления предрасположенности к наследственному синдрому слабости синусового узла.

#### ВЫВОДЫ

1. У больных СССУ и их здоровых родственников достоверно чаще отмечается гетерозиготный вариант генотипа гена  $\beta_1$ -адренорецепторов Ser49Gly (36,7% и 25,4% соответственно) по сравнению с лицами контрольной группы (19,2%) -  $p_{1-2} < 0,01$ ,  $p_{1-3} < 0,01$ ). В группе больных с СССУ отмечено статистически значимое преобладание носителей мутантного аллеля Gly49 (36,7%) по сравнению с их здоровыми родственниками (30,5%) и лицами контрольной (22,2%) группы ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ).
2. Обнаружено достоверное преобладание гомозигот-

Таблица 1.

**Частота встречаемости носителей аллеля Gly49  $\beta_1$ -адренорецептора у больных СССУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы (рандомизация по принципу: носители аллеля Gly49 против всех остальных)**

| Структура в исследуемых группах | Больные СССУ n= 49 (1) |      | Здоровые родственники n=59 (2) |      | Контрольная группа n=198 (3) |      | $P_{1-2}$ | $P_{1-3}$ | $P_{2-3}$ |
|---------------------------------|------------------------|------|--------------------------------|------|------------------------------|------|-----------|-----------|-----------|
|                                 | Абс.                   | %    | Абс.                           | %    | Абс.                         | %    |           |           |           |
| Генотип Ser49Ser                | 31                     | 63,3 | 41                             | 69,5 | 154                          | 77,8 | >0,05     | >0,05     | >0,05     |
| Носители аллеля Gly49           | 18                     | 36,7 | 18                             | 30,5 | 44                           | 22,2 | <0,05     | <0,05     | >0,05     |

ного мутантного генотипа T80807T у больных СССУ (34%) по сравнению с их здоровыми родственниками

(8,5%) и лицами контрольной группы (18,4%) -  $p_{1-2} < 0,01$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ .

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Маниатис, Т., Фрич, Э., Сэмбрук, Дж. /Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. - М. Мир. - 1984. - С. 357.
2. Никулина, С.Ю. Клинико-генеалогический анализ синдрома слабости синусового узла: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Ю. Никулина. - Томск, 1993. - 23 с.
3. Смит, К., Калко, С., Кантор, Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК /Анализ генома/. Под ред. К. Дейвиса, пер. с англ. - М: Мир, - 1990. - С. 58-94.
4. Шульман, В.А. Синдром слабости синусового узла: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Шульман. - Красноярск. - 1988. - 28 с.
5. Benson, D.W. Genetics of atrioventricular conduction disease in humans / D.W. Benson // Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol. - 2004. - V.280, №2. - P.934-939.
6. Kalf-Suske, M., Kunz, J., Grzeschik, K. H. et al. /Human Sp4 transcription factor gene (SP4) maps to chromosome 7p15 // Genomics. - 1995. - V. 26. - P. 631-633.
7. Lown, B. Electrical conversion of cardiac arrhythmias/ B. Lown // J. Chron. Dis. - 1965. - V. 18, P. 899 - 904.
8. Milanese, R., Baruscotti, M., Gneschi-Ruscione, T. et al. /Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel // J. Med. - 2006. -V. 354. - P. 151-157.
9. Nguyen-Tran, V.T.D., Kubalak, S.W., Minamisawa, S. et al. A novel genetic pathway for sudden cardiac death nia defects in the transition between ventricular and conduction system cell lineages // Cell. - 2000. - Vol. 102. - P. 671-682.
10. Rubinstein, J., Shulman, C., Desantis, R. et al. / Clinical spectrum of the sick sinus syndrome // Circulation. - 1972. - V. 46, P. 139-146.
11. Schulze-Bahr, E., Neu, A., Friederich, P. et al. /Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease // J. Clin. Invest. - 2003. - V.111. - P.1537-1545.
12. Thery, C., Cosselin, B., Lekieffre, J. /Pathology of sinoatrial node. Correlation with electrocardiographic findings in 11 patients // Amer. Heart J. - 1977. - V. 93, N 6, P. - 735 - 740.

#### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

*С.Ю.Никулина, В.А.Шульман, А.А.Чернова, М.И.Воевода, В.Н.Максимов, Ю.Л.Казаринова*

С целью выявления частот генотипов и аллелей по полиморфизму генов  $\beta_1$ -адренорецепторов и транскрипционного фактора SP4 у больных синдромом слабости синусового узла (СССУ), их родственников I, II, III степени родства и лиц контрольной группы из базы данных кафедры терапии №1 были отобраны 29 семей, имеющих первичный, наследственный СССУ. Среди пробандов было 20 женщин и 9 мужчин, средний возраст которых 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-инструментальное исследование: клинический осмотр, электрокардиография, велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, атропиновая проба, электрофизиологическое исследование (чреспищеводная стимуляция левого предсердия до и после медикаментозной вегетативной блокады), эхокардиоскопия, кардиоритмография. Молекулярно-генетическое исследование больных СССУ и их родственников I, II и III степени родства проводилось в лаборатории медицинской генетики ГУ НИИ терапии СО РАМН города Новосибирска. Были взяты образцы крови 109 человек, из них 16 пробандов и 34 их родственника I, II и III степени родства с наследственным СССУ, подтвержденным с помощью чреспищеводной стимуляции левого предсердия, и 59 их здоровых родственников I, II, III степени родства. Группа контроля представлена популяционной выборкой из 198 человек в возрасте 25-64 года - жителей Октябрьского района Новосибирска, обследованных в рамках программы ВОЗ «МОНИКА» (1994 г). Экстракция ДНК из крови осуществлялась методом фенол-хлороформной экстракции. Выявление полиморфного сайта гена  $\beta_1$ -адренорецепторов выполнялось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР-продукты идентифицировали методом гель-электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием.

По полиморфизму Ser49Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторов прогенотипировано 49 больных с СССУ, 59 их здоровых родственников I, II и III степени родства и 198 лиц контрольной группы. По результатам аллель-специфической полимеразной цепной реакции выявлены 3 вида генотипов  $\beta_1$ -адренорецепторов у больных СССУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы: Ser49Ser - гомозиготный дикий, Ser49Gly - гетерозиготный, Gly49Gly - гомозиготный мутантный. Установлено достоверное преобладание гетерозиготного генотипа Ser49Gly у больных СССУ (36,7%) по сравнению с их здоровыми родственниками (25,4%) и лицами контрольной группы (19,2%). В группе больных с СССУ отмечено статистически значимое преобладание носителей мутантного аллеля Gly49 (36,7%) в отличие от их здоровых родственников (30,5%) и лиц контрольной (22,2%) группы. У носителей мутантного аллеля Gly49 риск развития СССУ в 2 раза выше, чем в популяции. Выявлены 3 вида генотипов ТФ SP4 у больных СССУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы: А 80807 А-гомозиготный дикий, А 80807 Т-гетерозиготный, Т 80807 Т-гомозиготный мутантный. Обнаружено достоверное преобладание гомозиготного мутантного генотипа T80807T у больных СССУ (34%) по сравнению с их здоровыми родственниками (8,5%) и лицами контрольной группы (18,4%).

## CLINICAL AND GENETIC ASPECTS OF THE SICK SINUS SYNDROME

*S.Yu. Nikulina, V.A. Shulman, A.A. Chernova, M.I. Voevoda, V.N. Maksimov, Yu.L. Kazarinova*

To reveal incidence of genotypes and alleles with regard to polymorphism of  $\beta 1$  adrenoreceptor gene and the transcription factor SP4 in patients with the sick sinus syndrome, their relatives of relation degrees I, II, and III, and the control group subjects from the Hospital Therapy Department #1 database, 29 families with the primary (idiopathic) hereditary sick sinus syndrome were selected. The probands aged  $58 \pm 0.15$  years included 20 females and 9 males. The relatives consisted of 65 males and 68 females aged  $39 \pm 0.13$  years. In all probands and their relatives, the following assessment was carried out: physical examination, electrocardiography, bicycle stress test, ECG Holter monitoring, Atropine test, electrophysiological study (transesophageal atrial pacing prior and after medical autonomic block), echocardiography, and cardiorhythmography. Molecular genetic assessment of the patients with the sick sinus syndrome and their relatives was performed at the Medical Genetics Department of Research Institute of Therapy under Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. Blood samples were collected in 109 subjects including 16 probands, their 34 relatives of relation degrees I, II, and III with the hereditary sick sinus syndrome confirmed during the transesophageal pacing of the left atrium, and 59 healthy relatives. The control group consisted of a population sample of 198 subjects aged 25-64 years who inhabited Oktyabrsky District of Novosibirsk who were examined in the course of MONICA survey by WHO in 1994. The DNA extraction from blood was performed using the phenol-chloroform extraction method. The polymorphous site of  $\beta 1$  adrenoreceptor gene was revealed by the method of allele specific polymerase chain reaction (PCR). The products of PCR were identified by gel electrophoresis in 4% polyacrylamide gel, with subsequent coloring by Ethidium bromide.

The Ser49Gly polymorphism of the  $\beta 1$  adrenoreceptor gene was assessed in 49 patients with the sick sinus syndrome, 59 healthy relatives of I, II, and III relation degrees I, II, and III, and 198 subjects of control group. According to the data of allele specific polymerase chain reaction, three following genotypes of the  $\beta 1$  adrenoreceptor gene were identified in the patients with the sick sinus syndrome, their healthy relatives, and control group subjects: Ser49Ser, homozygous wild-type; Ser49Gly, heterozygous; and Gly49Gly, homozygous mutant ones. The statistically significant prevalence of heterozygous genotype Ser49Gly was observed in patients with the sick sinus syndrome (36.7%), as compared with their healthy relatives (30.5%) and control group subjects (22.2%). The carriers of the mutant allele Gly49 had a double risk of the sick sinus syndrome than in general population. Three following genotypes of the transcription factors SP4 were found in the patients with the sick sinus syndrome, their healthy relatives, and control group subjects: A 80807 A, homozygous wild-type; A 80807 T, heterozygous; and T 80807 T, homozygous mutant ones. The statistically significant prevalence of homozygous mutant genotype T 80807 T was found in patients with the sick sinus syndrome (34%), as opposed to their healthy relatives (8.5%) and control group subjects (18.4%).