ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОБУСЛОВЛЕННОСТЬ ИДИОПАТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ПРОВОДИМОСТИ

Третьякова С. С.[1], Никулина С. Ю.[1], Шульман В. А.[1], Чернова А. А.[1], Максимов В. Н.[2], Воевода М. И.[2], Чернов В. Н.[1]

Цель. Изучение взаимосвязи развития идиопатических атриовентрикулярных и внутрижелудочковых нарушений сердечной проводимости с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) A/G гена *TBX5*.

Материал и методы. Обследованы 260 человек с первичными нарушениями сердечной проводимости (атриовентрикулярными блокадами 1, 2, 3 степеней, полной блокадой правой ножки пучка Гиса, полной блокадой левой ножки пучка Гиса, блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса) и 257 человек без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты разделены на подгруппы согласно нозологии, возрасту, половой принадлежности. Всем пациентам проведено стандартное кардиологическое обследование и молекулярно-генетическое исследование ДНК.

Результаты. Полученные результаты показали статистически значимое преобладание редкого генотипа GG (ОНП-маркер rs3825214) гена *TBX5* в группе пациентов с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса и в подгруппе женщин с указанной патологией.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что наличие генотипа GG (rs3825214) гена *TBX5* повышает вероятность развития идиопатических нарушений проводимости по левой ножке пучка Гиса, преимущественно у лиц женского пола. Результаты можно использовать при осуществлении первичной профилактики указанной патологии.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 82–86
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-82-86

Ключевые слова: ген *TBX5* (rs3825214), атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса.

[1]ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск; [2]ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Третьякова С. С. — ординатор кафедры внутренних болезней №1, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1, Шульман В. А. — д.м.н., профессор, кафедры внутренних болезней №1, Чернова А. А.* — д.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1, Максимов В. Н. — д.м.н., зав. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, директор, Чернов В. Н. — к.м.н., ассистент кафедры ортопедической стоматологии.

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

HOS — (Holt-Oram syndrome) Холт-Орам синдром, TBX5 — (T-box5) транскрипционный фактор, БПВЛНПГ — блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЖТ — желудочковая тахикардия, КрасГМУ — Красноярский государственный медицинский университет, НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, НСП — нарушения сердечной проводимости, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОХС — общий холестерин, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, СССУ — синдром слабости синусового узла, ТГ — триглицериды, ФП — фибрилляция предсердий, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 22.09.2014
Рецензия получена 24.09.2014
Принята к публикации 01.10.2014

AN INHERITANCE OF IDIOPATHIC CARDIAC CONDUCTION DISORDERS

Tretyakova S. S.[1], Nikulina S. Yu.[1], Shulman V. A.[1], Chernova A. A.[1], Maksimov V. N.[2], Voevoda M. I.[2], Chernov V. N.[1]

Aim. To study relationship of idiopathic atrioventricular and intravenricular disorders of cardiac conductivity with mononucleotide polymorhism (MNP) A/G gene *TBX5*.

Material and methods. Totally 260 persons with primary cardiac conductivity disorders included (with AV-blocks of 1, 2, 3 grades, complete His right bundle branch block, complete His left bundle branch block, His rleft anterior bundle branch block) and 257 persons without any cardiovscular diseases. Patients were grouped according to their nosological type, age, gender. All patients underwent standard cardiological examination and molecular-genetic sampling of DNA.

Results. The obtained results showed statistically significant predominance of the rare genotype GG (MNP marker rs3825214) gene *TBX5* in the group of patients with conduction disorder at left His bundle branch and in subgroup of women with the pathology mentioned.

Conclusion. The data obtained makes clear that the presence of GG genotype (rs3825214) gene *TBX5* increases chances for idiopathic rhythm disorders development mostly in women. These results can be used during the primary prevention of the pathology mentioned.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 82–86
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-82-86

Key words: gene *TBX5* (rs3825214), atrioventricular block, His bundle branch.

[1]SBEI HPE Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk; [2]FSBI SRI for Therapy of the SD RAMS, Novosibirsk; Russia.

Транскрипционный фактор TBX5 (T-box5) является одним из транскрипционных факторов, основополагающих развитие сердца у позвоночных в период эмбрионального развития, в том числе образование синоатриальных и атриовентрикулярных путей. T-box5 активирует гены, отвечающие за процесс нормального развития верхних конечностей и сердца. T-box5 кодируется геном *TBX5,* локализованным на 12 хромосоме (12q24.1) [1, 2]. Наиболее часто мутации гена *TBX5* ассоциируются с так называемым Холт-Орам синдромом (Holt-Oram syndrome, HOS). Данный синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется структурным поражением сердца, в т.ч. нарушениями сердечного ритма и проводимости, и дефектами развития верхних конечностей [3-6]. В литературе также описаны случаи сочетания синдрома HOS с врожденным дефектом атриовентрикулярного соединения [7]. Еще одна

важная роль транскрипционного фактора T-box5 и кодирующего его гена связана со свойством T-box5 в комбинации с факторами транскрипции Gata4, Mef2c индуцировать трансформацию фибробластов в функционирующие кардиомиоциты. Данное свойство открывает перспективы восстановления сердечной ткани в постинфарктном периоде [8-11].

В ряде исследований, проведенных в последнее десятилетие, показаны ассоциации структурных изменений гена *TBX5* с развитием изолированных поражений сердечно-сосудистой системы, не имеющих менделевского типа наследования или имеющих мультифакторный характер возникновения. Так, например, были обнаружены ряд мутаций в гене *TBX5* при исследовании сердечной ткани пациентов с различными изолированными пороками сердца, что предполагает возможную роль соматических мутаций гена *TBX5* в возникновении врожденных пороков сердца при отсутствии патологии других систем [12, 13]. Группой китайских ученых была доказана роль ОНП-маркера rs11067075 гена *TBX5* в развитии врожденного дефекта межжелудочковой перегородки у детей без поражения верхних конечностей и каких-либо сопутствующих патологий [14]. Кроме того, доказано, что сочетание патологии генов Gata4 и Tbx5 препятствует нормальной дифференцировке кардиомиоцитов и вызывает нарушение образования межпредсердной перегородки [15].

Предикторная роль ОНП гена *TBX5* была доказана и в отношении развития идиопатических нарушений сердечного ритма и проводимости [16,17]. Исследование взаимосвязи однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) гена *TBX5* с параметрами ЭКГ, развитием фибрилляции предсердий (ФП) и желудочковой тахикардии (ЖТ) в китайской популяции показало статистически значимые ассоциации ОНП-маркера rs3825214 гена *TBX5* с возникновением ФП и атриовентрикулярной блокады [18]. Крупнейшее геном-ассоциированное исследование, проведенное среди лиц европейского происхождения, показало взаимосвязь гена *TBX5* с продолжительностью интервала PR и комплекса QRS на ЭКГ. Были установлены статистически значимые корреляции между *TBX5* и развитием фибрилляции предсердий и нарушений атриовентрикулярной проводимости [19]. Кроме того, аналогичное геном-ассоциированное исследование, проведенное среди лиц афро-американской популяции, выявило 90 ОНП в шести локусах, ответственных за увеличение интервала PR на ЭКГ. Среди них ОНП-маркеры rs1895585 и rs1895582 гена *TBX5* [20]. В отношении сибирской популяции исследований взаимосвязи ОНП гена *TBX5* с развитием нарушений сердечной проводимости (НСП) ранее не проводилось, однако, учитывая литературные данные, указанный ген может представлять интерес в качестве потенциального предиктора идиопатических НСП.

Цель работы – изучить взаимосвязь развития идиопатических атриовентрикулярных и внутрижелудочковых нарушений сердечной проводимости с однонуклеотидным полиморфизмом A/G гена *TBX5*.

Материал и методы

Обследовано 260 пациентов с идиопатическими нарушениями атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости (основная группа) и 257 человек без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний (группа контроля). Пациенты основной группы были отобраны из базы данных кафедры внутренних болезней № 1 Красноярского государственного медицинского университета и вызваны в КМКБ № 20 им. И.С. Берзона. Средний возраст лиц основной группы (124 женщины и 136 мужчин) 40,7±18,3 лет [41,0; 25,2-55,0]. Из 260 пациентов 71 имели нарушение атриовентрикулярной проводимости (АВБ 1, 2, 3 степени), 84 пациента – нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса (ПБПНПГ (НБПНПГ)), 105 пациентов – нарушение проводимости по левой ножке пучка Гиса (ПБЛНПГ (БПВЛНПГ)). Всем пациентам основной группы, после подписания информированного согласия, утвержденного локальным этическим комитетом КрасГМУ, было проведено стандартное кардиологическое обследование и забор крови для молекулярно-генетического исследования. Кардиологическое обследование включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, электрокардиографию, эхокардиоскопию, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрию (по показаниям). Молекулярно-генетическое исследование ОНП гена *TBX5* проводилось в ФГБУ “НИИ терапии и профилактической медицины” СО РАМН г. Новосибирска.

Группа контроля представлена популяционной выборкой из 257 человек (123 женщины и 134 мужчины), жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках программы ВОЗ “MONICA”. Средний возраст лиц группы контроля 41,8±18,1 лет [42,0; 27,0-55,0]. Обследование контрольной группы включало: измерение артериального давления, антропометрию (рост, вес), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценку липидного профиля (общий холестерин, ОХС; триглицериды, ТГ; и холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛВП), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12-ти отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения СССУ, а также молекулярно-генетическое исследование ОНП гена *TBX5*.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ “Statistica 7.0”. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался менее 0,05.

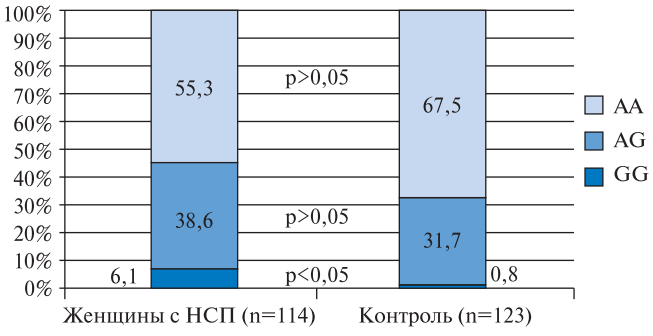

Рис. 1. Распределение частот генотипов по ОНП гена *TBX5* среди женщин с НСП по сравнению с контрольной группой.

Результаты и обсуждение

Анализ частот встречаемости генотипов по ОНП гена *TBX5* в общей группе больных с нарушениями сердечной проводимости (НСП) по сравнению с контрольной группой не выявил статистически значимых различий. Однако, в группе женщин с нарушениями сердечной проводимости (включая АВБ, ПБПНПНГ (НБПНПГ), ПБЛНПГ (БПВЛНПГ)) наблюдалось статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю GG гена *TBX5* (6,1±2,2%) по сравнению с группой контроля (0,8±0,8; p<0,05) (рис. 1).

Все пациенты с нарушениями сердечной проводимости были разделены на подгруппы в зависимости от нозологии и половой принадлежности.

При оценке частот встречаемости генотипов по ОНП гена *TBX5* в группе больных с атриовентрикулярными блокадами (АВБ) были получены следующие результаты. Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с АВБ составила 53,0±6,1% (35 человек), гетерозиготного генотипа AG – 43,9±6,1% (29 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 3,0±2,1% (2 человека). В контрольной группе 60,7±3,0% (156 человек) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 36,6%±3,0 (94 человек) – гетерозиготными носителями AG и 2,7±1,0% (7 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди больных с АВБ (3,0±2,1%) статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе (2,7±1,0%, p>0,05).

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди женщин с АВБ составила 51,5±8,7% (17 человек), гетерозиготного генотипа AG – 45,5±8,7% (15 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 3,0±3,0% (1 человек). В контрольной группе 67,5±4,2% (83 человека) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 31,7±4,2% (39 человек) – гетерозиготными носителями AG и 0,8±0,8% (1 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди женщин с АВБ (3,0±3,0%) статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе (0,8±0,8%, p>0,05).

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у мужчин с АВБ составила 54,5±8,7% (18 человек), гетерозиготного генотипа AG – 42,4±8,6% (14 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 3,0%±3,0 (1 человек). В контрольной группе 54,5±4,3% (73 человека) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 41,0±4,2% (55 человек) – гетерозиготными носителями AG и 4,5±1,8% (6 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди мужчин с АВБ (3,0±3,0%) также статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе (4,5±1,8%, p>0,05).

Аналогичным образом была проанализирована распространённость генотипов гена *TBX5* в группе пациентов с нарушением проводимости по правой ножке пучка Гиса (ПБПНПГ (НБПНПГ)).

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) составила 70,9±5,1% (56 человек), гетерозиготного генотипа AG – 26,6±5,0% (21 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 2,5±1,8% (2 человека). В контрольной группе 60,7±3,0% (156 человек) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 36,6±3,0% (94 человека) – гетерозиготными носителями AG и 2,7±1,0% (7 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) (2,5±1,8%) статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе (2,7±1,0%, p>0,05).

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у женщин с ПБПНПГ (НБПНПГ) составила 69,4±7,7% (25 человек), гетерозиготного генотипа AG – 30,6±7,7% (11 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 0,0±0,0% (0 человек). В контрольной группе 67,5±4,2% (83 человека) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 31,7±4,2% (39 человек) – гетерозиготными носителями AG и 0,8±0,8% (1 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно

Таблица 1

Распределение частот генотипов полиморфизма A/G гена *TBX5* среди больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и лиц контрольной группы

Генотипы:	ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) (n=106)		Контроль (n=257)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	50	51,5±5,1	156	60,7±3,0	p>0,05
AG	38	39,2±5,0	94	36,6±3,0	p>0,05
GG	9	9,3±2,9	7	2,7±1,0	p<0,05
Генотип AA	50	51,5±5,1	156	60,7±3,0	p>0,05
Генотипы AG+GG	47	48,5±5,1	101	39,3±3,0	p>0,05
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,689;0,430-1,102				

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

результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди женщин с ПБПНПГ (НБПНПГ) (0,0±0,0%) статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе (67,5±4,2%, p>0,05).

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у мужчин с ПБПНПГ (НБПНПГ) составила 72,1±6,8% (31 человек), гетерозиготного генотипа AG – 23,3±6,4% (10 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 4,7±3,2% (2 человека). В контрольной группе 54,5±4,3% (73 человека) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 41,0±4,2% (55 человек) – гетерозиготными носителями AG и 4,5±1,8% (6 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди мужчин с ПБПНПГ (НБПНПГ) (4,7±3,2%) статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе (4,5±1,8%, p>0,05). Однако, полученные данные показали достоверное снижение числа носителей гетерозиготного генотипа AG в подгруппе мужчин с ПБПНПГ (НБПНПГ) по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Результаты анализа частот встречаемости генотипов по ОНП гена *TBX5* в группе пациентов с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и группе контроля представлены в таблице 1.

Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) (9,3±2,9) значимо выше по сравнению с контрольной группой (2,7±1,0, p<0,05). Частоты генотипов AA и AG были примерно одинаковы у больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и в группе контроля (табл. 1).

При оценке распределения генотипов в подгруппе женщин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) по сравнению с контрольной группой также были получены достоверные различия (табл. 2).

Также установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *TBX5* среди женщин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) (13,3±5,1) была значимо выше по сравнению с контрольной группой (0,8±0,8, p<0,0001), что соответствует распределению генотипов в общей группе больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) (табл. 1). Кроме того, среди женщин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) выявлено статистически значимое снижение числа носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю AA (46,7±7,4) в сравнении с группой контроля (67,5±4,2) (p<0,0001). По генотипу AG статистически значимых различий между группами с БЛНПГ и контролем выявлено не было (табл. 2).

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у мужчин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) составила 55,8±6,9% (29 человек), гетерозиготного генотипа AG – 38,5±6,7% (20 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 5,8±3,2% (3 человека). В контрольной группе 54,5±4,3% (73 человека) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 41,0%±4,2 (55 человек) – гетерозиготными носителями AG и 4,5±1,8% (6 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю.

При оценке частот генотипов гена *TBX5* в подгруппе мужчин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) по сравнению с контрольной группой статистически значимых различий получено не было. Однако, наблюдалась тенденция к преобладанию гомозиготного генотипа по редкому аллелю GG гена *TBX5* в группе мужчин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) (5,8±3,2) по сравнению с контрольной группой (4,5±1,8, p>0,05) и некоторое снижение числа носителей гетерозиготного генотипа AG среди мужчин с БЛНПГ (38,5±6,7) по сравнению с контролем (41,0±4,2, p>0,05).

Полученные в ходе исследования результаты в целом согласуются с данными по европейской, азиатской и афро-американской популяциями и свидетельствуют о предикторной роли гена *TBX5* в развитии нарушений сердечной проводимости.

Таблица 2

Распределение частот генотипов полиморфизма A/G гена *TBX5* среди женщин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и лиц контрольной группы

Генотипы:	Женщины с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) (n=45)		Контроль (n=123)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	21	46,7±7,4	83	67,5±4,2	p<0,0001
AG	18	40,0±7,3	39	31,7±4,2	p>0,05
GG	6	13,3±5,1	1	0,8±0,8	p<0,0001
Генотип AA	21	46,7±7,4	83	67,5±4,2	p<0,0001
Генотипы AG+GG	24	53,3±7,4	40	32,5±4,2	p<0,05
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,422;0,210-0,846				

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

Однако, анализ внутри нозологических групп не показал значимых корреляций между ОНП A/G (rs3825214) гена *TBX5* и идиопатическими нарушениями атриовентрикулярной проводимости. Кроме того, в отношении замедления внутрижелудочковой проводимости значимые корреляционные связи получены только в группе больных с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса. Полученные данные могут быть обусловлены некоторыми генетическими особенностями сибирской популяции, зависящими от климатических условий, характера питания и т.д. и подтверждают мультифакторный характер нарушения сердечной проводимости как самостоятельного заболевания. При оценке частот распространенности генотипов гена *TBX5* в подгруппах женщин и мужчин с различными нозологиями статистически значимые различия были получены только в подгруппе женщин с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса и среди женщин общей группы больных с НСП. Такие результаты могут указывать на то, что половая принадлежность в совокупности с генетическим компонентом является одним из факторов, повышающим риск развития идиопатических НСП.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о преобладании редкого гомозиготного генотипа GG гена TBX5 в группе больных с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса в сравнении с лицами без сердечно-сосудистой патологии, а также в подгруппе женщин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ). В подгруппе мужчин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) наблюдается аналогичная тенденция, однако результаты не являются статистически значимыми. Полученные данные подтверждают мультифакторный характер нарушений сердечной проводимости и свидетельствуют о влиянии ОНП A/G (rs3825214) гена *TBX5* на предрасположенность к развитию нарушений проводимости по левой ножке пучка Гиса, преимущественно у лиц женского пола.

Литература

1. Butler AM, Yin X, Evans DS, et al. Novel loci associated with PR interval in a genome-wide association study of 10 African American cohorts. Circ. Cardiovasc. Genet. 2012; 5(6): 639-46.
2. Cerbai E, Sartiani L. Holt-oram syndrome and atrial fibrillation: opening the (T)-box. Circ. Res. 2008; 102 (11): 1304-6.
3. Hiroi Y, Kudoh S, Monzen K, et al. Tbx5 associates with Nkx2-5 and synergistically promotes cardiomyocyte differentiation. Nature Genet. 2001; 28: 276-80.
4. Holm H, Gudbjartsson DF, Arnar DO, et al. Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration. Nat. Genet. 2010; 42 (2): 117-122.
5. Liu C.X., Shen A.D., Li X.F. et al. Association of TBX5 gene polymorphism with ventricular septal defect in the Chinese Han population. Chin. Med. J. (Eng.l) 2009; 122(1): 30-34.
6. Patel C., Silcock L., McMullan D. et al. TBX5 intragenic duplication: a family with an atypical Holt-Oram syndrome phenotype. Eur. J. Hum. Genet. 2012; 20(8): 863-869.
7. Reamon-Buettner SM, Borlak J. *TBX5* mutations in non-Holt-Oram syndrome (HOS) malformed hearts. Hum. Mutat. 2004; 24(1): 104.
8. Zang X, Zhang S, Xia Y, et al. SNP rs3825214 in TBX5 is associated with lone atrial fibrillation in Chinese Han population. PLoS One 2013; 8(5): e 64966.
9. Bogarapu S, Bleyl SB, Calhoun A, et al. Phenotype of a patient with contiguous deletion of TBX5 and TBX3: expanding the disease spectrum. Am. J. Med. Genet. A. 2014; 164A(5):1304-9.
10. Atik T, Dervisoglu H, Onay HJ, et al. A New Mutation in the TBX5 Gene in Holt-Oram Syndrome: Two Cases in the Same Family and Prenatal Diagnosis. Trop. Pediatr. 2014; 60(3):257-9.
11. Inagawa K, Miyamoto K, Yamakawa H. Induction of cardiomyocyte-like cells in infarct hearts by gene transfer of Gata4, Mef2c, and Tbx5. Circ Res. 2012; 111(9):1147-56.
12. Jensen B, Wang T, Christoffels VM, et al. Evolution and development of the building plan of the vertebrate heart. Biochim. Biophys. Acta. 2013; 1833(4):783-94.
13. Zhou L, Liu Y, Lu L, et al. Cardiac gene activation analysis in mammalian non-myoblasic cells by Nkx2-5, Tbx5, Gata4 and Myocd. PLoS One. 2012; 7(10):e48028.
14. Baban A, Pitto L, Pulignani S, et al. Holt-Oram syndrome with intermediate atrioventricular canal defect, and aortic coarctation: functional characterization of a de novo TBX5 mutation. Am. J. Med. Genet. 2014; 164A(6):1419-24.
15. Mathison M, Singh VP, Gersch RP, et al. “Triplet” polycistronic vectors encoding Gata4, Mef2c, and Tbx5 enhances postinfarct ventricular functional improvement compared with singlet vectors. J. Thorac Cardiovasc. Surg. 2014 ; S0022-5223(14): 00386-9.
16. Kobylińska J, Dworzański W, Cendrowska-Pinkosz M, et al. Morphological and molecular bases of cardiac development. Postepy Hig. Med. Dosw. (Online) 2013; 67:950-7.
17. van Duijvenboden K, Ruijter JM, Christoffels VM. Gene regulatory elements of the cardiac conduction system. Brief Funct Genomics. 2014; 13(1):28-38.
18. Ieda M. Heart regeneration using reprogramming technology. Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. 2013; 89(3):118-28.
19. Hashem SI, Lam ML, Mihardja SS, et al. Shox2 regulates the pacemaker gene program in embryoid bodies. Stem. Cells. Dev. 2013; 22(21): 2915-26.
20. Misra C, Chang SW, Basu M, et al. Disruption of myocardial Gata4 and Tbx5 results in defects in cardiomyocyte proliferation and atrioventricular septation. Hum Mol Genet. 2014; ddu215.