

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6, ИНТЕРЛЕЙКИНА-10, СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ И АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Рубаненко О. А.<sup>1,2</sup>, Фатенков О. В.<sup>1</sup>, Хохлунов С. М.<sup>1,2</sup>, Шавкунов С. А.<sup>3</sup>

**Цель.** Выявить взаимосвязь полиморфизмов генов интерлейкина-6 (*IL6*, *C174G*), интерлейкина-10 (*IL10*, *C592A*), супероксиддисмутазы (*SOD1*, *G8958A*) и ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*, *Alu Ins/Del*) с послеоперационной фибрилляцией предсердий (ПОФП) при коронарном шунтировании (КШ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** Обследовано 80 пациентов с ИБС, поступивших для проведения операции КШ. Проводилось генотипирование *IL6 C174G*, *IL10 C592A*, *SOD1 G8958A* и *ACE Alu Ins/Del*. В зависимости от возникновения ПОФП больные были распределены на 2 группы: 1 группа — без ПОФП (56 пациентов, 78,6% мужчин, средний возраст 61,0±7,5 лет), 2 группа — с ПОФП (24 пациента, 83,3% мужчин, средний возраст 64,7±7,9 лет).

**Результаты.** Анализ генетических полиморфизмов показал преобладание генотипа CG *IL6 C174G* (57,2%), генотипа CC *IL10 C592A* (62,5%), генотипа GG *SOD1 G8958A* (87,5%), генотипа I/D *ACE Alu Ins/Del* (60,8%) среди больных без аритмии. У пациентов с ПОФП наибольшая распространенность выявлена для генотипа CG *IL6 C174G* (54,2%), генотипа CA *IL10 C592A* (54,2%), генотипа GG *SOD1 G8958A* (79,2%), генотипа I/D *ACE Alu* (58,4%). При проведении многофакторного регрессионного анализа отношение шансов развития ПОФП для аллеля G *IL6 C174G* составило 1,5 (95% ДИ, 0,69-3,44, p=0,29), для аллеля A *IL10 C592A* — 2,7 (95% ДИ, 1,2-6,9, p=0,04), для аллеля A *SOD1 G8958A* — 2,1 (95% ДИ, 0,7-6,2, p=0,19), для аллеля D гена *ACE Alu Ins/Del* — 0,9 (95% ДИ, 0,27-3,1, p=0,89).

**Заключение.** Таким образом, наличие аллеля A гена-кандидата *IL10 C592A* может способствовать возникновению фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 37–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-37-42>

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, полиморфизм, гены, интерлейкины, супероксиддисмутазы, ангиотензинпревращающий фермент.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; <sup>2</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; <sup>3</sup>Муниципальное медицинское учреждение Самарской области Медико-санитарная часть №2, Самара, Россия.

Рубаненко О. А.\* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Фатенков О. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, Хохлунов С. М. — д.м.н., главный врач ГБУЗ СОККД, зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии, Шавкунов С. А. — зав. отделом лаборатории генной диагностики инфекционных заболеваний.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olesya.rubanenko@gmail.com

КШ — коронарное шунтирование, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ЛП — левое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИМТ — индекс массы тела, ф.кл. — функциональный класс, иАПФ/АРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЛКА — левая коронарная артерия, ИК — искусственное кровообращение, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, SOD — супероксиддисмутазы, ACE — ангиотензинпревращающий фермент, IL — интерлейкин.

Рукопись получена 12.01.2016

Рецензия получена 05.02.2016

Принята к публикации 12.02.2016

## POLYMORPHISM OF THE INTERLEUKIN-6, INTERLEUKIN-10, SUPEROXIDE DISMUTASE AND ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME GENES, AND THE RISK OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER CARDIOSURGERY

Rubanenko O. A.<sup>1,2</sup>, Fatenkov O. V.<sup>1</sup>, Khokhlunov S. M.<sup>1,2</sup>, Shavkunov S. A.<sup>3</sup>

**Aim.** To reveal the relation of gene polymorphisms of interleukin-6 (*IL6*, *C174G*), interleukin-10 (*IL10*, *C592A*), superoxide dismutase (*SOD1*, *G8958A*) and angiotensin converting enzyme (*ACE*, *Alu Ins/Del*) with postsurgery atrial fibrillation (PSAF) after coronary bypass grafting (CBG) in coronary heart disease patients (CHD).

**Material and methods.** Totally, 80 CHD patients studied, had been admitted for CBG. Genotype assessed for *IL6 C174G*, *IL10 C592A*, *SOD1 G8958A* and *ACE Alu Ins/Del*. According to PSAF, patients were selected to 2 groups: 1 group — non-PSAF (56 patients, 78,6% males, mean age 61,0±7,5 years), 2 group — with PSAF (24 patients, 83,3% males, mean age 64,7±7,9 years).

**Results.** Analysis of genetic polymorphisms showed the prevalence of CG *IL6 C174G* (57,2%) genotype, CC *IL10 C592A* (62,5%), GG *SOD1 G8958A* (87,5%), I/D *ACE Alu Ins/Del* (60,8%) among non-arrhythmic patients. In PSAF most prevalent were genotypes CG *IL6 C174G* (54,2%), CA *IL10 C592A* (54,2%), GG *SOD1 G8958A* (79,2%), I/D *ACE Alu* (58,4%). In multifactor regression analysis, odds ratio for PSAF in allele G *IL6 C174G* was 1,5 (95% CI, 0,69-3,44, p=0,29), for

allele A *IL10 C592A* — 2,7 (95% CI, 1,2-6,9, p=0,04), for allele A *SOD1 G8958A* — 2,1 (95% CI, 0,7-6,2, p=0,19), for allele D gene *ACE Alu Ins/Del* — 0,9 (95% CI, 0,27-3,1, p=0,89).

**Conclusion.** Therefore, presence of allele A of candidate gene *IL10 C592A* might force the onset of atrial fibrillation during early postsurgery period in coronary bypass.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 37–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-37-42>

**Key words:** atrial fibrillation, coronary bypass, polymorphism, genes, interleukins, superoxide dismutase, angiotensin converting enzyme.

<sup>1</sup>Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara, Russia; <sup>2</sup>Samara Region Clinical Dispensary of Cardiology, Samara; <sup>3</sup>Municipal Medical Institution of Samara Region Medical-Sanitary Dept. №2, Samara, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) при операциях коронарного шунтирования (КШ) бывает, как правило, кратковременной, но при этом значительно повышает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения, прогрессирования сердечной недостаточности [1, 2]. Причиной возникновения аритмии может быть воспаление, ишемия и ремоделирование предсердий [3]. Кроме того, некоторые генетические полиморфизмы и внешние факторы могут играть роль в увеличении восприимчивости организма к развитию ФП [4]. Данные литературы свидетельствуют о значимости клинических и генетических параметров в иницировании послеоперационной ФП (ПОФП) [3, 5].

На сегодняшний день рассматривается значимость в возникновении аритмии полиморфизмов генов интерлейкина-6 (IL-6) *C174G*, *IL10 C592A*, *IL-1β C511T*, генов, кодирующих ионные каналы (*KCNQ1*, *KCNE2*, *KCNJ2* и *KCNH2*), ангиотензинпревращающего фермента (ACE) *Alu Ins/Del* [6].

Функциональный полиморфизм в промоторной области *IL-6 C174G* связан с повышением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. IL-6, синтезированный в ответ на различные триггеры, способствует воспалительному процессу. IL-10 представляет собой противовоспалительный цитокин, который регулирует клеточно-опосредованные иммунные ответы и цитотоксические воспалительные реакции. IL-10 участвует в прогрессировании различных заболеваний, в частности, сердечно-сосудистой патологии. Данные литературы свидетельствуют о взаимосвязи между полиморфизмами *IL10 C592A* и риском возникновения ФП [4].

В настоящее время уделяется внимание роли оксидативного стресса в развитии ФП. Ишемия и реперфузия во время пережатия аорты при кардиохирургических вмешательствах способствуют активации окислительного стресса. Белок, кодируемый геном супероксиддисмутазы (SOD1) *G8958A*, связывает ионы меди и цинка и является одним из двух изоферментов, ответственных за ингибирование супероксидных радикалов в организме [7]. Вклад гена *ACE Alu Ins/Del* основан на недавних исследованиях, где ФП ассоциировалась с активацией ренин-ангиотензиновой системы в предсердиях человека [6].

КШ сопровождается воспалением, перекисным окислением липидов, нарастанием антиоксидантной активности, что является фактором риска возникновения ПОФП. Наличие генетических полиморфизмов обуславливает предрасположенность к развитию аритмии после прямой реваскуляризации миокарда.

Цель исследования — выявить взаимосвязь полиморфизмов генов интерлейкина-6, интерлейкина-10, супероксиддисмутазы и ангиотензинпревращающего фермента с послеоперационной фибрилляцией предсердий при КШ у пациентов с кардиоваскулярной патологией.

## Материал и методы

В период с января по июнь 2015г проспективно обследовано 80 пациентов с ИБС, последовательно поступивших в ГБУЗ СОККД для проведения операции КШ.

Критерии включения: пациенты со стабильной формой ИБС, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пороки сердца, выраженные нарушения функции печени и почек, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, коагулопатии, наличие ФП в анамнезе, заболевания щитовидной железы, возраст старше 80 лет. Исследование утверждено на заседании Локального Этического Комитета при ГБУЗ СОККД.

Всем больным выполнялись стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Эхокардиография осуществлялась на аппаратах Logiq — 5 и 7 (США) в М-, В-, D-режимах. Оперативное вмешательство выполнялось стандартным доступом срединной стернотомии на работающем сердце или с использованием экстракорпорального кровообращения.

Выделение ДНК больных проводилось из венозной крови с помощью наборов “ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ” производства НПФ “ЛИТЕХ” (Россия). Генотипирование *IL6 C174G*, *IL10 C592A*, *SOD1 G8958A* и *ACE Alu Ins/Del* осуществляли с помощью аллель-специфической амплификации с применением диагностических наборов, разработанных НПФ “ЛИТЕХ”. Полимеразная цепная реакция проводилась на термоциклере С-1000 (BIORAD) с последующим электрофорезом в 2%-м агарозном геле. Результаты электрофореза оценивались на трансиллюминаторе “GelDoc” (BIORAD).

В зависимости от возникновения аритмии больные были распределены на 2 группы: 1 группа — без ПОФП (56 пациентов, 78,6% мужчин, средний возраст  $61,0 \pm 7,5$  лет), 2 группа — с впервые возникшей ФП в раннем послеоперационном периоде КШ (24 пациента, 83,3% мужчин, средний возраст  $64,7 \pm 7,9$  лет). Регистрация эпизодов ПОФП проводилась в ходе мониторингового наблюдения в палатах отделения реанимации и с помощью регистрации ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Оценка полученных данных произведена методами параметрической статистики при подчинении данных закону нормального распределения. Среди методов непараметрической статистики использовался критерий Майна-Уитни. Для расчета отношения шансов использовался метод бинарной логистической регрессии. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

## Характеристика пациентов

|  | 1 группа (n=56) | 2 группа (n=24) | p          |
|--|-----------------|-----------------|------------|
| Мужчины, n (%)                                       | 44 (78,6%)      | 20 (83,3%)      | 0,4        |
| Возраст, лет   | 61,0±7,5        | 64,7±7,9        | 0,05       |
| ИМТ  | 29,4±4,4        | 29,9±4,4        | 0,7        |
| Курение, n (%)                                       | 21 (37,5%)      | 7 (29,2%)       | 0,2        |
| Функциональный класс стенокардии                     | I ф.кл.         | 0 (0%)          | 1,0        |
|  | II ф.кл.        | 19 (33,9%)      | 2 (8,3%)   |
|  | III ф.кл.       | 31 (66,1%)      | 18 (91,7%) |
|  | IV ф.кл.        | 0 (0%)          | 0 (0%)     |
| Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)                 | 36 (64,3%)      | 16 (66,7%)      | 0,4        |
| Давность ИБС   | 47,7±32,5       | 86,8±71,6       | 0,02       |
| Артериальная гипертензия, n (%)                      | 54 (96,4%)      | 24 (100,0%)     | 0,45       |
| Сахарный диабет, n (%)                               | 9 (16,1%)       | 6 (25,0%)       | 0,34       |
| Функциональный класс ХСН                             | I ф.кл.         | 0 (0%)          | 1,0        |
|  | II ф.кл.        | 51 (91,0%)      | 16 (67,7%) |
|  | III ф.кл.       | 5 (9,0%)        | 8 (33,3%)  |
|  | IV ф.кл.        | 0 (0%)          | 0 (0%)     |
| Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%) | 6 (10,7%)       | 5 (20,8%)       | 0,06       |
| Атеросклероз артерий н/к, n (%)                      | 41 (73,2%)      | 17 (70,8%)      | 0,23       |
| Патология дыхательной системы*, n (%)                | 7 (12,5%)       | 2 (8,3%)        | 0,39       |
| Заболевания почек, n (%)                             | 16 (28,6%)      | 8 (33,3%)       | 0,18       |
| Медикаментозная терапия до операции                  |                 |                 |            |
| бета-адреноблокаторы, n (%)                          | 42 (75,0%)      | 22 (91,7%)      | 0,35       |
| иАПФ/АРА, n (%)                                      | 40 (71,4%)      | 20 (83,3%)      | 0,5        |
| антагонисты кальция, n (%)                           | 13 (23,2%)      | 7 (29,2%)       | 0,49       |
| нитраты, n (%)                                       | 34 (60,7%)      | 15 (62,5%)      | 0,59       |
| диуретики, n (%)                                     | 3 (5,4%)        | 3 (12,5%)       | 0,05       |
| статины, n (%)                                       | 30 (53,6%)      | 11 (45,8%)      | 0,06       |
| ацетилсалициловая кислота, n (%)                     | 46 (82,2%)      | 20 (83,3%)      | 0,27       |
| клопидогрел, n (%)                                   | 28 (46,4%)      | 7 (29,2%)       | 0,03       |
| Передне-задний размер ЛП, (мм)                       | 37,7±3,6        | 43,9±3,8        | <0,001     |
| КСР ЛЖ, (мм)   | 35,2±7,3        | 37,8±8,1        | 0,16       |
| КДР ЛЖ, (мм)   | 52,3±6,6        | 55,4±7,9        | 0,075      |
| КСО ЛЖ, (мл)   | 59,9±28,2       | 53,3±8,3        | 0,43       |
| КДО ЛЖ, (мл)   | 129,2±34,9      | 129,6±19,3      | 0,97       |
| ФВ ЛЖ, %   | 58,7±9,9        | 56,3±10,7       | 0,33       |
| ЗС ЛЖ, (мм)  | 10,9±1,6        | 10,5±2,3        | 0,41       |
| МЖП, (мм)  | 10,9±1,9        | 12,1±2,4        | 0,05       |
| Ствол ЛКА ≥50%, n (%)                                | 4 (7,1%)        | 4 (16,7%)       | 0,03       |
| Работающее сердце, n (%)                             | 8 (14,3%)       | 1 (4,2%)        | 0,04       |
| Время пережатия аорты, мин                           | 35,0±10,5       | 35,9±16,2       | 0,78       |
| Время ИК, мин  | 58,7±15,7       | 60,7±17,0       | 0,62       |
| Время ишемии, мин                                    | 14,5±8,4        | 14,3±7,9        | 0,92       |
| Количество шунтов                                    | 2,5±0,9         | 2,7±0,7         | 0,39       |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (СКД-EPI)            | 72,2±16,7       | 76,3±18,7       | 0,73       |
| Средний койко-день                                   | 17,4±4,3        | 17,0±3,9        | 0,73       |

Примечание: \* — хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит; M±σ.

### Результаты

Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

ФП возникла в 30% случаев, в среднем на 4,7±3,5 сутки после кардиохирургического вмешательства. В 1 группе пациентов стенокардия II ФК наблюда-

лась достоверно чаще по сравнению со 2 группой (33,9% против 8,3%, p=0,007). Анамнез сердечно-сосудистой патологии оказался более продолжительным во 2 группе (86,8±71,6 мес. против 47,7±32,5 мес., p=0,02). У больных с ПОФП чаще встречался III ФК хронической СН (ХСН) (33,3% против 9,0%, p=0,02)

Таблица 2

Генетические полиморфизмы

|                                  | 1 группа (n=56) | 2 группа (n=24) | p    |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|------|
| <i>IL6 C174G</i>                 |                 |                 |      |
| дикий тип (генотип CC), n (%)    | 11 (19,6%)      | 6 (25,0%)       | 0,59 |
| гетерозигота (генотип CG), n (%) | 32 (57,2%)      | 13 (54,2%)      | 0,8  |
| гомозигота (генотип GG), n (%)   | 13 (23,2%)      | 5 (20,8%)       | 0,82 |
| <i>IL10 C592A</i>                |                 |                 |      |
| дикий тип (генотип CC), n (%)    | 35 (62,5%)      | 11 (45,8%)      | 0,17 |
| гетерозигота (генотип CA), n (%) | 21 (37,5%)      | 13 (54,2%)      | 0,17 |
| гомозигота (генотип AA), n (%)   | -               | -               |      |
| <i>SOD1 G8958A</i>               |                 |                 |      |
| дикий тип (генотип GG), n (%)    | 49 (87,5%)      | 19 (79,2%)      | 0,34 |
| гетерозигота (генотип GA), n (%) | 6 (10,7%)       | 4 (16,6%)       | 0,46 |
| гомозигота (генотип AA), n (%)   | 1 (1,8%)        | 1 (4,2%)        | 0,53 |
| <i>ACE Alu Ins/Del</i>           |                 |                 |      |
| I                                | 11 (19,6%)      | 5 (20,8%)       | 0,9  |
| I/D                              | 34 (60,8%)      | 14 (58,4%)      | 0,84 |
| D                                | 11 (19,6%)      | 5 (20,8%)       | 0,9  |

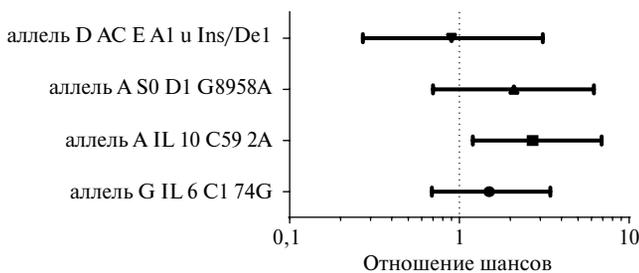


Рис. 1. Параметры, влияющие на развитие ПОФП (многофакторный анализ).

и больший передне-задний размер левого предсердия (ЛП) ( $43,9 \pm 3,8$  мм против  $37,7 \pm 3,6$  мм,  $p < 0,001$ ); ИФК ХСН наблюдался преимущественно в 1 группе при сравнении со 2 группой (67,7% против 91,0%,  $p = 0,02$ ).

Поражение ствола левой коронарной артерии  $\geq 50\%$  значительно чаще было в группе с ПОФП (16,7% против 7,1%,  $p = 0,03$ ). Кардиохирургическое вмешательство на работающем сердце проводилось чаще в 1 группе по сравнению со 2 группой (14,3% против 4,2%,  $p = 0,04$ ).

Анализ генетических полиморфизмов показал преобладание генотипа CG *IL6 C174G*, генотипа CC *IL10 C592A*, генотипа GG *SOD1 G8958A*, генотипа I/D *ACE Alu Ins/Del* среди больных без аритмии. У пациентов с ПОФП наибольшая распространенность выявлена для генотипа CG *IL6 C174G*, генотипа CA *IL10 C592A*, генотипа GG *SOD1 G8958A*, генотипа I/D *ACE Alu*. Данные представлены в таблице 2.

При проведении многофакторного регрессионного анализа (рис. 1) отношение шансов развития ФП в послеоперационном периоде КШ для аллеля G

*IL6 C174G* составило 1,5 (95% ДИ, 0,69-3,44,  $p = 0,29$ ), для аллеля A *IL10 C592A* — 2,7 (95% ДИ, 1,2-6,9,  $p = 0,04$ ), для аллеля A *SOD1 G8958A* — 2,1 (95% ДИ, 0,7-6,2,  $p = 0,19$ ), для аллеля D гена *ACE Alu Ins/Del* — 0,9 (95% ДИ, 0,27-3,1,  $p = 0,89$ ) (рис. 1).

Обсуждение

ПОФП при кардиохирургическом вмешательстве в нашей работе встречалась в 30,0% случаев, что согласуется с данными Shen J, et al. (2011) [8]. При этом наши сведения разнятся с результатами Parsaee M, et al. (2014) и El-Chami MF, et al. (2010), где частота возникновения аритмии составила до 19,0% [1, 2].

В нашем исследовании у пациентов с ПОФП при сравнении с группой без аритмии чаще отмечался ИФК ХСН, что сопоставимо с результатами Shen J, et al. (2011) [8]. Также в нашей работе у больных с ПОФП наблюдалась большая длительность ИБС, что отражено Wasmer K, et al. (2014) [9]. Нами показано, что по другим клиническим параметрам достоверные различия не выявлены, что отличается от данных Wasmer K, et al. (2014) [9]. Автор отметил высокую распространенность среди больных с ФП сахарного диабета, хронической болезни почек, поражения периферических артерий.

Нами продемонстрировано, что из гемодинамических показателей достоверно различался размер ЛП, который оказался больше у пациентов с ПОФП. Наши результаты соответствуют сведениям Parsaee M, et al. (2014) [2], но отличаются от данных Jakubova M, et al. (2012), который не выявил различий по изучаемому параметру между пациентами обеих групп [10].

Проведение операции КШ в условиях экстракорпорального кровообращения является параметром,

увеличивающим риск развития ФП. Нами показано, что среди больных с послеоперационной аритмией прямая реваскуляризация миокарда осуществлялась на работающем сердце реже. Преимущественным подходом явилось вмешательство с использованием искусственного кровообращения (ИК). Наши данные согласуются с результатами Davoodi S, et al. (2014), где ПОФП чаще встречалась среди пациентов, оперированных с использованием ИК, при сравнении с вмешательством на работающем сердце ( $p=0,028$ ) [11]. При этом наши результаты отличаются от таковых Wittwer T, et al. (2013), где частота возникновения аритмии была сопоставима между группами при разных методах реваскуляризации миокарда [12].

Поражение ствола левой коронарной артерии более 50% встречалось в нашей работе у больных с ПОФП достоверно чаще, что совпадает со сведениями El-Chami MF, et al. (2010) [1].

Механизмы возникновения ФП после КШ продолжают активно изучаться [2, 3]. Учитывая данные эпидемиологических исследований о влиянии разных генетических полиморфизмов на развитие ФП, генетические варианты аритмии остаются неизвестными.

Концентрации цитокинов, в частности интерлейкинов, факторов окислительного стресса и антиоксидантной защиты увеличиваются в ходе кардиохирургических вмешательств.

Гены, регулирующие синтез интерлейкинов (IL-6, IL-10), определяют развитие ФП в ответ на воспаление. Аллель С (цитозин) заменен на аллель G (гуанин) в промоторной зоне *IL6 C174G*. Наличие аллеля G обуславливает высокий уровень циркулирующего IL-6 в крови пациентов. IL-6 стимулирует активацию эндотелия сосудов, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры, вызывает лейкоцитоз. Ответ острой фазы при проведении КШ способствует индукции и высвобождению цитокинов.

Наши данные показали недостоверные различия между группами по наличию аллеля G гена *IL6 C174G*, что отличается от других работ. Так, Geng H, et al. (2014) продемонстрировал, что при сравнении с диким типом CC, у носителей аллеля G (генотип CG + GG) риск развития ФП оказался в 2,7 раз выше. При этом аллель G определял большую дисперсию зубца P ( $p=0,0032$ ). Этим исследованием автор предположил значимую роль воспаления в возникновении ФП, связанной с электрофизиологическим ремоделированием предсердий [13].

Однако Wyrasek E, et al. (2010) не выявил взаимосвязи между полиморфизмами — 174G/C IL-6 и основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов после КШ [5].

IL-10 является противовоспалительным фактором, который активируется при кардиохирургических вмешательствах. Интерлейкин играет важную роль в регуляции функций лимфоидных и миелоидных клеток.

Благодаря своей способности блокировать синтез цитокинов и некоторые клеточные функции макрофагов, IL-10 является сильным супрессором эффекторных функций макрофагов, Т-клеток и НК-клеток. Ген *IL-10* локализован на 1-ой хромосоме 1q31-1q32 и состоит из пяти экзонов и четырех интронов. Сообщается, что несколько важных полиморфных сайтов в гене IL-10, в том числе три в области промотора (-1082 G/A, -819C/T, -592C/A), могут влиять на экспрессию IL-10 [4].

В нашей работе аллель A *IL10 C592A* достоверно ассоциировалась с увеличением новых случаев ПОФП. Наши данные согласуются с работой Kato K, et al. (2007) [4]. Автор показал, что С-аллель гена *IL10* является протективным фактором против аритмии.

Изофермент супероксиддисмутазы гена *SOD1 G8958A* является растворимым цитоплазматическим белком, способным преобразовать образующиеся при кардиохирургических вмешательствах активные формы суперпероксида в молекулярный кислород и перекись водорода. Этот фермент разрушает свободные радикалы. В нашей работе не выявлено взаимосвязи полиморфизмов гена *SOD1 G8958A* с развитием ФП. В результате проведенного анализа баз данных MedLine и PubMed не было найдено исследований, посвященных изучению влияния гена *SOD1 G8958A* на риск возникновения ПОФП.

Ген *ACE Alu Ins/Del* имеет два варианта, отличающихся наличием (insertion, I) или отсутствием (deletion, D) Alu-последовательности в интроне гена *ACE*. Полиморфизмы обуславливают различную степень экспрессии гена *ACE*. Вариант D сопровождается более активной выработкой АПФ, что является фактором риска артериальной гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Вариант D наследуется по аутосомно-доминантному типу, и с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний связана как гомозиготная (D/D), так и гетерозиготная (I/D) форма варианта D [14]. Считается, что ангиотензин II вызывает фиброз предсердий, который приводит к изменению проведения электрических импульсов, возникновению механизма re-entry.

Нами показано отсутствие достоверных различий между группами по содержанию полиморфизмов гена *ACE Alu Ins/Del*, что совпадает с результатами Tsai ST, et al. (2008) [15]. Этот исследователь также не выявил ассоциации с развитием ФП полиморфизмов T174M, M235T, G-6A, A-20C, G-152A и G-217A гена ангиотензиногена, полиморфизма A1166C рецептора I типа ангиотензиногена II.

### Заключение

Таким образом, полиморфизмы AA и CA гена кандидата *IL10 C592A* могут выступать предикторами возникновения фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

### Литература

1. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am CollCardiol* 2010; 55(13): 1370-6.
2. Parsaee M, Moradi B, Esmailzadeh M, et al. New onset atrial fibrillation after coronary artery bypasses grafting; an evaluation of mechanical left atrial function. *Arch Iran Med* 2014; 17(7): 501-6.
3. Molsinger AA, Donahue BS, Brown NJ, et al. Risk factor interactions and genetic effects associated with post-operative atrial fibrillation. *Pac Symp Biocomput* 2006: 584-95.
4. Kato K, Oguri M, Hibino T, et al. Genetic factors for lone atrial fibrillation. *Int J Mol Med* 2007; 19(6): 933-9.
5. Wypasek E, Undas A, Sniezek-Maciejewska M, et al. The increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery are associated with the interleukin-6-174G>C gene polymorphism. *Ann Clin Biochem* 2010; 47(Pt 4): 343-9.
6. Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, et al. Molecular genetics of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 22; 52(4): 241-50.
7. Montaigne D, Marechal X, Lefebvre P, et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16): 1466-73.
8. Shen J, Lall S, Zheng V, et al. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: A single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 559-570.
9. Wasmer K, Unrath M, Köbe J, et al. Atrial fibrillation is a risk marker for worse in-hospital and long-term outcome in patients with peripheral artery disease. *Int J Cardiol* 2015; 199: 223-8.
10. Jakubova M, Mitro P, Stancak B, et al. The occurrence of postoperative atrial fibrillation according to different surgical settings in cardiac surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 1007-12.
11. Davoodi S, Karimi A, Ahmadi SH, et al. Early outcome of off-pump versus on-pump coronary revascularization. *Pan Afr Med J* 2014; 17: 309.
12. Wittwer T, Sabashnikov A, Rahmanian PB, et al. Less invasive coronary artery revascularization with a minimized extracorporeal circulation system: preliminary results of a comparative study with off-pump-procedures. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 75.
13. Geng HH, Li R, Su YM, et al. A functional single-nucleotide polymorphism in interleukin-6 promoter is associated with p wave dispersion in hypertensive subjects with atrial fibrillation. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(11): 4434-40.
14. Melnikova MA, Olezov NV, Melnikov AA. The gender — genetic evaluation of the incidence of diastolic dysfunction and remodeling types of hypertensive patients with controlled and uncontrolled hypertension. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya* 2012; 1-2: 39-42. Russian (Мельникова М.А., Олезов Н.В., Мельников А.А. Гендерно — генетическая оценка частоты встречаемости диастолической дисфункции и типов гипертонического ремоделирования у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Аспирантский вестник Поволжья* 2012; 1-2: 39-42).
15. Tsai CT, Hwang JJ, Chiang FT, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation: a regression approach for detection of gene-gene interactions in a large hospitalized population. *Cardiology* 2008; 111: 1-7.

### Номера российского кардиологического журнала по темам в 2017 году

| Номер журнала | Тема   | Ответственный редактор             | Дополнительные материалы   |
|---------------|--|------------------------------------|--|
| 1             | Острая и хроническая сердечная недостаточность               | Лопатин Ю. М.<br>Фомин И. В.       | 2016 Acute and Chronic Heart Failure                                   |
| 2             | Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания         | Дземешкевич С. Л.<br>Благова О. В. | 2016 Cancer treatments & cardiovascular toxicity 2016 (Position Paper) |
| 3             | Ишемическая болезнь сердца                                   | Карпов Ю. А.<br>Марцевич С. Ю.     |  |
| 4             | Артериальная гипертензия, сахарный диабет                    | Чумакова Г. А.<br>Недогода С. В.   |  |
| 5             | Дислипидемии   | Ежов М. В.                         | 2016 Dyslipidaemias 2016 (Management of)                               |
| 6             | Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний | Бойцов С. А.<br>Шальнова С. А.     | 2016 CVD Prevention in Clinical Practice (European Guidelines on)      |
| 7             | Аритмии  | Лебедев Д. С.<br>Попов С. В.       | 2016 Atrial Fibrillation 2016 (Management of)                          |
| 8             | Интервенционная кардиология и кардиохирургия                 | Палеев Ф. Н.<br>Осиев А. Г.        |  |
| 9             | Конгресс   | Таратухин Е. О.                    | Избранные статьи   |
| 10            | Кардиогенетика   | Пузырев В. П.<br>Мешков А. Н.      |  |
| 11            | Инфаркт миокарда   | Барбараш О. Л.<br>Эрлих А. Д.      |  |
| 12            | Методы исследования в кардиологии                            | Васюк Ю. А.                        |  |