

ПЕРВОЕ РОССИЙСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА *rs2200733* ХРОМОСОМЫ *4q25* С РАЗВИТИЕМ ИЗОЛИРОВАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Шульман В. А.¹, Никулина С. Ю.¹, Аксютин Н. В.¹, Поплавская Е. Е.¹, Назаров Б. В.¹, Максимов В. Н.²

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной тахикардией, этиология которой полностью не ясна до настоящего времени. В последнее время более пристальное внимание уделяется генетической детерминированности ФП.

Цель. Определить роль полиморфизма *rs2200733* на хромосоме *4q25* в развитии ФП в Российской популяции.

Материал и методы. Обследовано 76 пациентов с ФП и группа контроля в количестве 73 человека без сердечно-сосудистой патологии. Всем обследуемым проводились клинико-инструментальные и лабораторные исследования, а также молекулярно-генетическое исследование.

Результаты. Выявлено статистически значимое преобладание генотипа ТТ (21,21% относительно 4,11%, $p=0,015$) и аллеля Т (34,85% относительно 19,86%, $p=0,03$) в группе больных с изолированной ФП при сравнении с группой контроля. Таким образом, генотип ТТ и аллель Т полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25* могут служить предикторами возникновения изолированной ФП.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 28–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-28-31>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хромосома *4q25*, *rs2200733*.

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия.

Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедры внутренних болезней №1, Аксютин Н. В.* — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Поплавская Е. Е. — аспирант кафедры внутренних болезней №1, Назаров Б. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Максимов В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

aks-n-v@yandex.ru

ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, С — цитозин, Т — тимин.

Рукопись получена 28.06.2016

Рецензия получена 31.08.2016

Принята к публикации 07.09.2016

FIRST RUSSIA-BASED STUDY OF POLYMORPHISM *rs2200733* CHROMOSOME *4q25* ASSOCIATION WITH DEVELOPMENT OF THE LONE ATRIAL FIBRILLATION

Shulman V. A.¹, Nikulina S. Yu.¹, Aksyutina N. V.¹, Poplavskaya E. E.¹, Nazarov B. V.¹, Maksimov V. N.²

Atrial fibrillation (AF) is one of the most prevalent tachyarrhythmias, with at date not fully understood etiology. Recently, the attention is paid to genetic determinants of AF.

Aim. To assess the role of *rs2200733* polymorphism on the chromosome *4q25* in development of AF in Russian population.

Material and methods. Totally, 76 patients studied with AF, and control group, number 73 persons without cardiovascular pathology. All participants underwent laboratory and genetic investigations.

Results. A statistically significant prevalence of genotype TT is found (21,21% vs 4,11%, $p=0,015$) and allele T (34,85% vs 19,86%, $p=0,03$) in the group of patients with the lone AF comparing to the controls. Therefore, TT genotype and T allele of

rs2200733 chromosome *4q25* could be predictors of unknown origin AF development.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 28–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-28-31>

Ключевые слова: atrial fibrillation, chromosome *4q25*, *rs2200733*.

¹V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;

²Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention, Novosibirsk, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из наиболее распространенных аритмий, ее частота в общей популяции составляет 1–2% [1], кроме того у части пациентов аритмия имеет скрытое течение. Согласно результатам Фремингемского исследования, ФП увеличивает смертность у кардиологических больных вдвое, а риск инсульта увеличивает в 5 раз [1, 2].

В большинстве случаев ФП возникает на фоне различных сердечно-сосудистых заболеваний и синдромов. Однако в 1/3 случаев ФП развивается у практически здоровых лиц, это так называемая изолированная ФП (lone atrial fibrillation).

В настоящее время имеется много работ, подтверждающих гипотезу генетической детерминированности ФП [1, 3–7]. В последние годы особое внимание исследователей обращено на ассоциацию ФП с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) *rs2200733* в хромосоме *4q25*. Исследование полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25* проведено на больших группах пациентов Европейской [8–17] и Азиатской [18, 19] популяций. Однако данные о российских исследованиях выше описанного ОНП у больных с ФП в настоящее время отсутствуют. В связи с этим нами проведено молекулярно-генетическое исследование с целью определить роль полиморфизма

rs2200733 на хромосоме *4q25* в развитии ФП в Российской популяции.

Материал и методы

Нами было исследовано 76 пациентов с ФП (41 мужчина и 35 женщин) и контрольная группа без сердечно-сосудистой патологии в количестве 73 человека (38 мужчин и 35 женщин). У 82,9% пациентов диагностирована пароксизмальная форма ФП, у 17,1% пациентов — постоянная форма ФП. В основной группе у 33 (43,4%) пациентов была диагностирована изолированная ФП, у 43 (56,6%) пациентов основным заболеванием явилась гипертоническая болезнь (37,2%), ИБС: стенокардия II-III ф. кл. (44,2%) или оба заболевания (18,6%). Медиана возраста пациентов составила 52,0 года, [44,0; 63,0], и статистически значимо не отличалась от медианы возраста контрольной группы (52,0 года, [45,5; 63,5]).

Были проведены следующие клинично-инструментальные и лабораторные исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское ЭКГ-мониторирование, тест с физической нагрузкой, чреспищеводная стимуляция левого предсердия при пароксизмальной форме ФП, анализ крови на гормоны щитовидной железы. Всем обследованным проведено молекулярно-генетическое исследование.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программ “Excel”, и “IBM SPSS 20”. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями $Me (Q_{25}-Q_{75})$. Соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе оценивали по критерию хи-квадрат с помощью онлайн калькулятора. Для определения характера распределения количественных переменных, использовали критерий Шапиро-Уилкса. Для определения значимости различий, в зависимости от характера распределения и количества сравниваемых групп применяли критерий Крускала-Уоллиса и критерий Манна-Уитни или дисперсионный анализ и критерий Стьюдента. Относительный риск (OR — odds ratio) заболевания по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов.

Результаты

Гомозиготный генотип по редкому аллелю Т ОНП *rs2200733* хромосомы *4q25* статистически значимо преобладал в общей группе больных ФП при сравнении с контрольной группой (15,79% относительно 4,11%, $p=0,036$), (рис. 1).

Согласно отношению шансов, наличие генотипа ТТ увеличивает риск развития ФП (независимо от этиологии ее возникновения) в 1,4 раз (ОШ 1,4, ДИ 95% 1,1-12,4), (рис. 2).

Редкий аллель Т полиморфизма *rs2200733* статистически значимо преобладал в общей группе боль-

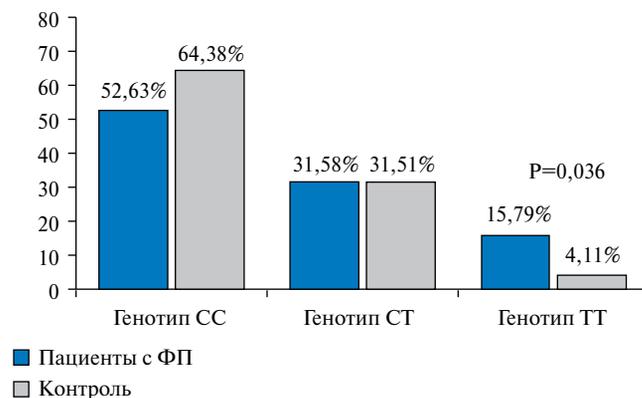


Рис. 1. Распространенность генотипов полиморфизма локуса *rs2200733* хромосомы *4q25* в общей группе больных ФП и лиц контрольной группы.



Рис. 2. Отношение шансов частоты генотипов полиморфизма *rs2200733* (СС+СТ относительно ТТ) в общей группе больных ФП.

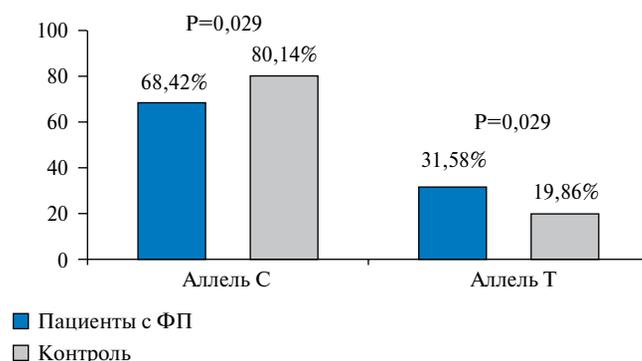


Рис. 3. Частота встречаемости аллелей полиморфизма *rs2200733* в общей группе больных с ФП и у лиц контрольной группы.

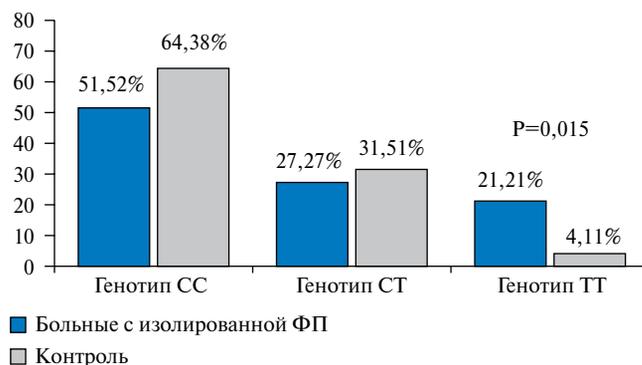


Рис. 4. Распространенность генотипов полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25* в подгруппе больных с изолированной ФП и у лиц контрольной группы.



Рис. 5. Отношение шансов частоты генотипов полиморфизма *rs2200733* у пациентов с изолированной ФП (СС+СТ относительно ТТ).

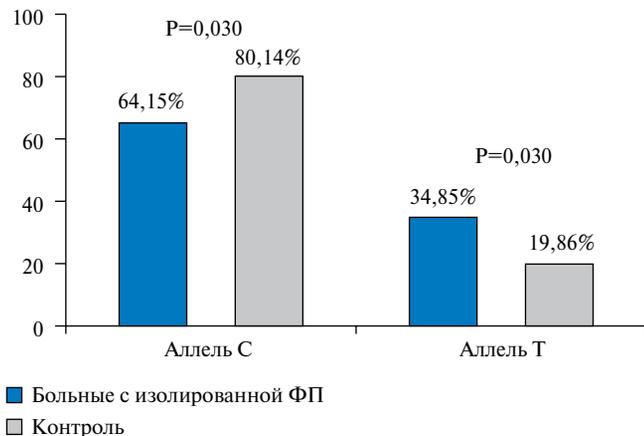


Рис. 6. Частота встречаемости аллелей полиморфизма *rs2200733* у пациентов с изолированной ФП и лиц контрольной группы.

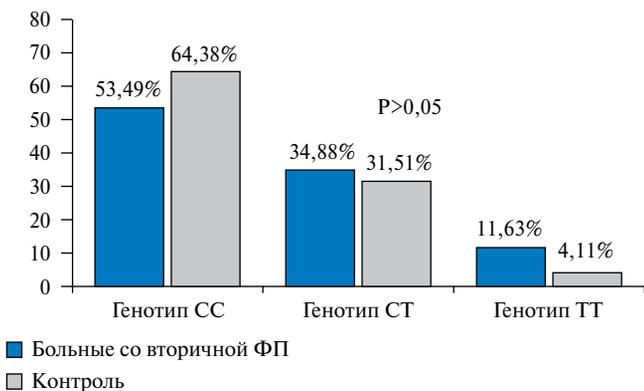


Рис. 7. Распространенность генотипов полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25* в подгруппе пациентов со вторичной формой ФП и у лиц контрольной группы.

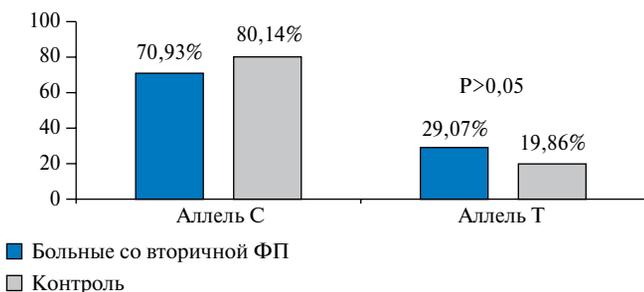


Рис. 8. Частота встречаемости аллелей полиморфизма *rs2200733* в подгруппе пациентов со вторичной ФП и у лиц контрольной группы.

ных ФП при сравнении с лицами контрольной группы (31,58% относительно 19,86%, $p=0,029$), (рис. 3).

Проведен отдельный статистический анализ результатов, полученных при сравнении подгруппы пациентов с изолированной ФП (их 33 человека (43,4%)) с лицами контрольной группы, и подгруппы пациентов с вторичной ФП (43 пациента (56,6%)) с лицами контрольной группы.

Как видно на рисунке 4, гомозиготный генотип по редкому аллелю Т статистически значимо преобладал в подгруппе больных с изолированной ФП при сравнении с контрольной группой (21,21% относительно 4,11%, $p=0,015$), (рис. 4).

Согласно отношению шансов, наличие генотипа ТТ увеличивает риск развития изолированной ФП в 2,5 раза (ОШ 2,5, ДИ 95% 1,1-19,5), (рис. 5).

Редкий аллель Т статистически значимо преобладал в подгруппе больных с изолированной ФП при сравнении с лицами контрольной группы (34,85% относительно 19,86%, $p=0,030$), (рис. 6).

Статистически значимых различий частоты встречаемости гомо — и гетерозиготных генотипов с редким аллелем Т при сравнении подгруппы пациентов со вторичной ФП с лицами контрольной группы не было выявлено, (рис. 7 и 8).

Таким образом, наши данные, полученные впервые на Российской популяции, подтверждают полученные ранее результаты целого ряда авторов [2, 8-19], указывающих на то, что генотип ТТ и аллель Т полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25* могут служить предиктором возникновения ФП.

До настоящего времени остается неясным вопрос о функциональном значении рассматриваемого генетического полиморфизма в развитии электрической нестабильности предсердий, поскольку связь между ОНП *rs2200733* и какими-либо структурными изменениями в сердце отсутствует [9]. Наиболее поддерживаемая гипотеза, объясняющая связь локуса *4q25* с электрической нестабильностью в предсердиях, заключается в следующем. Локус *4q25* расположен на расстоянии 7000 пар оснований от гена *PITX2*. Ген *PITX2* кодирует фактор транскрипции и участвует в эмбриональном развитии лево-правой асимметрии сердца. Делеция *PITX2* приводит к нарушению формирования так называемых “миокардиальных манжет” вокруг устьев легочных вен. Миоциты этих манжет обладают спонтанной электрической активностью, в отличие от миоцитов левого предсердия. Мыши с делецией аллеля *PITX2* показали повышенную восприимчивость к ФП [10]. Таким образом, есть основания предполагать, что полиморфизм *rs2200733* локуса *4q25* влияет на электрическую активность “миокардиальных манжет” вокруг устьев легочных вен. Роль этого субстрата в развитии ФП в последнее время не вызы-

вает сомнения [13, 15, 16]. В соответствии с обширными литературными, а также полученными нами данными, гомозиготный генотип по редкому аллелю ТТ ОНП *rs2200733* хромосомы *4q25* в настоящее время становится важнейшим генетическим предиктором возникновения ФП. Определение этого генетического полиморфизма в клинике, по-види-

мому, позволит значительно более точно оценить риск возникновения ФП у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у здоровых лиц. Следующим этапом нашей работы будет оценка эффективности аблации устьев легочных вен в зависимости от полиморфизма локуса *rs2200733* хромосомы *4q25* у больных с ФП.

Литература

- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendation of RCS, ASSC and ACS. *Rus J Cardiol* 2013; 4(3) p. 100. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал 2013, 4(3) с. 100).
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110(9): 1042-6.
- Niculina SYu, Sulman VA, Kuznesova OO, et al. Clinical and genetic features of atrial fibrillation. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* 2008; 4(2): 13-8. Russian (Никулина С.Ю., Шульман В.А., Кузнецова О.О. и др. Клинико-генетические особенности фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008, 4(2): 13-8).
- Sulman VA, Niculina SYu, Dudkina KV, et al. The role of the alpha-2-beta-adrenergic receptors gene in the genesis of atrial fibrillation. *Sib. med. obozrenie* 2010; 62(2): 25-9. Russian (Шульман В.А., Никулина С.Ю., Дудкина К.В. и др. Роль гена альфа-2-бета-адренорецепторов в генезе фибрилляции предсердий. Сибирское медицинское обозрение 2010; 62(2): 25-9).
- Osloпов VN, Oslopova YuV. 20 years in search of "the gene for atrial fibrillation". *Prakticheskaja medicina* 2013; 3: 12-14. Russian (Ослопов В.Н., Ослопова Ю.В. 20 лет в поисках "гена фибрилляции предсердий". Практическая медицина 2013; 3: 12-14).
- Erastova EK, Dikevich EP, Shkol'nikova MA. The mechanisms of development and maintenance of atrial flutter and atrial fibrillation in children. *Lechashchij vrach* 2011; 7. Russian (Ерастова Е.К., Дикевич Е.П., Школьников М.А. Механизмы развития и поддержания трепетания и фибрилляции предсердий в детском возрасте. Лечащий врач 2011; 7). <http://www.lvrach.ru/2011/07/15435239/> (2 September 2011).
- Tatarskij BA, Batalov RE, Popov SV. Atrial fibrillation: pathophysiological approach to the choice of antiarrhythmic therapy. *Tomsk: STT*, 2013: 46. Russian (Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. Томск: STT, 2013: 46).
- Olesen MS, Holst AG, Jabbari J, et al. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years. *Can J Cardiol* 2012; 28(2): 191-5.
- Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007; 448(7151): 353-7.
- Ferrán A, Alegret JM, Subirana I, et al. Association between *rs2200733* and *rs7193343* genetic variants and atrial fibrillation in a Spanish population, and meta-analysis of previous studies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67(10): 822-9.
- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF. *Eur Heart J* 2009; 30(24): 2969-77.
- Page SP, Siddiqui MS. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22(3): 265-70.
- Mohanty S, Santangeli P, Bai R, et al. Variant *rs2200733* on chromosome 4q25 confers increased risk of atrial fibrillation: evidence from a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24(2): 155-61.
- Kiliszek M, Franaszczyk M, Kozluk E, et al. Association between variants on chromosome 4q25, 16q22 and 1q21 and atrial fibrillation in the Polish population. *PLoS One* 2011; 6(7): e21790.
- Goodloe AH, Herron KJ, Olson TM. Uncovering an intermediate phenotype associated with *rs2200733* at 4q25 in lone atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107(12): 1802-5.
- Lubitz SA, Sinner MF, Lunetta KL, et al. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Circulation* 2010; 122(10): 976-84.
- Viviani Anselmi C, Novelli V, Roncarati R, et al. Association of *rs2200733* at 4q25 with atrial flutter/fibrillation diseases in an Italian population. *Heart* 2008; 94(11): 1394-6.
- Lee KT, Yeh HY, Tung CP, et al. Association of *RS2200733* but not *RS10033464* on 4q25 with atrial fibrillation based on the recessive model in a Taiwanese population. *Cardiology* 2010; 116(3): 151-6.
- Shi L, Li C, Wang C, et al. Assessment of association of *rs2200733* on chromosome 4q25 with atrial fibrillation and ischemic stroke in a Chinese Han population. *Hum Genet* 2009; 126(6): 843-9.

ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.
Подписка на 2017г через сайт издательства*

Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.roscardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.