https://doi.org/10.17116/terarkh201789948-52

© Коллектив авторов, 2017

Роль полиморфизма A/C гена *AGTR1* в развитии фибрилляции предсердий

А.В. КУСКАЕВА[1], С.Ю. НИКУЛИНА[1], А.А. ЧЕРНОВА[1], Н.В. АКСЮТИНА[1], А.П. КУСКАЕВ[2], И.И. ЧЕРКАШИНА[1]

[1]ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; [2]КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить полиморфизм A/C гена *AGTR1*, ассоциированный с фибрилляцией предсердий (ФП), для определения групп риска пациентов, подверженных развитию данного заболевания.

Материалы и методы. Обследовали 90 пробандов с подтвержденным диагнозом ФП и 144 их родственников I, II, III степени родства. Данные семьи составили основную группу исследования. Группа контроля сформирована из 100 относительно здоровых лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Всем проведены сбор анамнеза и жалоб, электрокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы и др., а также молекулярно-генетический анализ, исследование гормонов щитовидной железы.

Результаты. Не выявлено статистически значимых данных о взаимосвязи полиморфизма A/C гена *AGTR1* и развития ФП ни в одной группе больных. Полученные результаты могут быть обусловлены генетическими особенностями сибирской популяции, зависящими от климатических условий, географии проживания, и подтверждают, что ФП является гетерогенным заболеванием.

Заключение. Не установлено статистически значимых различий между больными основной группы и лицами группы контроля. Полученные нами данные свидетельствуют о гетерогенности ФП и подтверждают мультифакторный характер заболевания.

Ключевые слова: нарушение ритма сердца, фибрилляция предсердий, полиморфизм A/C гена AGTR1.

Role of *AGTR1* A/C polymorphism in the development of atrial fibrillation

A.V. KUSKAEVA[1], S.Yu. NIKULINA[1], A.A. CHERNOVA[1], N.V. AKSYUTINA[1], A.P. KUSKAEV[2], I.I. CHERKASHINA[1]

[1]Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; [2]I.S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital Twenty, Krasnoyarsk, Russia

Aim. To investigate the *AGTR1* A/C polymorphism associated with atrial fibrillation (AF) to form risk groups among patients who are prone to this disease.

Subjects and methods. 90 probands with a confirmed diagnosis of AF and their 144 first-, second-, and third-degree relatives were examined. These families made up a study group. A control group was formed of 100 apparently healthy individuals without a history of cardiovascular diseases. Collection of medical history data and complaints, electrocardiography, electrocardiogram monitoring, as well as molecular genetic analysis, thyroid hormone tests were done in all the patients.

Results. No statistically significant data on the correlation between the *AGTR1* A/C polymorphism and the development of AF were obtained in any patient subgroup. The obtained results can be due to the genetic features of a Siberian population, which are dependent on climatic conditions and geographical location, and confirm that AF is a heterogeneous disease.

Conclusion. There were no statistically significant differences between the patients in the study group and those in the control group. Our findings suggest the heterogeneity of AF and confirm its multifactorial nature.

Keywords: cardiac arrhythmia, atrial fibrillation, AGTR1 A/C polymorphism.

ВФП — вторичная фибрилляция предсердий
ПФП — первичная фибрилляция предсердий
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ФП — фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из самых распространенный аритмий. Распространенность данной патологии составляет 1—1,5% в общей популяции и увеличивается с возрастом, а в группе лиц старше 65 лет достигает 6% [1]. ФП служит причиной тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности. ФП увеличивает риск развития инсульта в 5 раз и в 2 раза смертность у больных инсультом, связанным с ФП [2]. ФП является гетерогенным заболеванием и многими авторами доказана ее связь с другими генетическими заболеваниями сердца. В большинстве случаев возникновению ФП способствуют определенные сочетания полиморфизмов различных генов. Поэтому скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма становится в настоящее время важным направлением в исследовании ФП. Лучшее понимание молекулярных и электрофизиологических механизмов, которые лежат в основе развития ФП в семьях и среди населения в целом, будет способствовать появлению новых подходов в диагностике, лечении и профилактике заболевания.

В настоящее время молекулярные исследования ФП сосредоточены в основном в 2 направлениях: 1) выявле-

Таблица 1. **Половозрастная характеристика пробандов с ПФП и их родственников**

Пол	Число больных	%	$M \pm \varsigma$	Min	Max	Me (25-й процентиль; 75-й процентиль)
Мужчины	26	65,0	34,42±13,12	18	58	31,50 (23,75; 44,25)
Женщины	14	35,0	45,00±10,12	31	65	45,00 (38,00; 49,25)
Суммарно	40	100	38,13±13,06	18	65	39,00 (26,00; 49,00)

Таблица 2. **Половозрастная характеристика родственников пробандов с ПФП**

Пол	Число больных	%	$M \pm \varsigma$	Min	Max	Me (25-й процентиль; 75-й процентиль)
Здоровые родственники (n=56)						
Мужчины	15	26,8	28,07±15,88	9	60	22,00 (16,00; 45,00)
Женщины	41	73,2	44,54±17,63	20	79	42,00 (27,00; 59,50)
Суммарно	56	100	40,13±18,56	9	79	37,00 (24,00; 57,00)
Родственники с ФП (n=11)						
Мужчины	2	18,2	24,00±8,49	18	30	24,00 (18,00; 27,00)
Женщины	9	81,8	55,22±17,03	28	76	64,00 (36,50; 67,00)
Суммарно	11	100	49,55±19,97	18	76	58,00 (30,00; 66,00)

ние генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии (наследование таких аритмий осуществляется по классическому менделевскому типу); 2) изучение полиморфизма различных генов, так называемых генов-кандидатов. Скрининг таких генов, изучение их полиморфизма — важнейшее направление современной генетики. Цель этих исследований идентифицировать не только триггерные факторы, ответственные за возникновение острых форм ФП, но и факторы, ответственные за ее хронизацию [3].

Целью исследования является изучение полиморфизма A/C гена *AGTR1*, ассоциированного с ФП, для создания групп риска пациентов, подверженных развитию данного заболевания.

Материалы и методы

Обследовали 90 пробандов с подтвержденным диагнозом ФП и 144 их родственников I, II, III степени родства. Данные семьи составили основную группу исследования. Набор пациентов осуществляли за период их амбулаторного или стационарного лечения в кардиологическом отделении КГБУЗ КМКБ №20 им. И.С. Берзона. Родственников выявляли путем их активного посещения на дому с последующим вызовом в амбулаторно-консультативное отделение и отделение ультразвуковой и функциональной диагностики КГБУЗ КМКБ №20 им. И.С. Берзона.

Критерием включения в основную группу исследования являлся подтвержденный диагноз ФП и I—III степень родства по отношению к пробанду.

Критерии включения в основную группу: любой возраст; проживание в Красноярске; подтвержденный диагноз ФП для пробандов; подтвержденный диагноз ФП для родственников пробанда; отсутствие ФП в анамнезе для родственников пробанда; способность больного выполнять необходимые процедуры; согласие пациента на исследование.

Критерии отказа от включения в исследование: наличие у пациента родственных связей с исследователем.

Критерии исключения: проживание в других регионах РФ; нежелание выполнять процедуры; отказ от включения в исследование.

Структура исследования сформирована согласно Национальному стандарту РФ «Надлежащая клиническая практика», ГОСТ Р 52379—2005 (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии №232-ст от 27.09.2005).

Всех пробандов разделили на 2 группы: 1-я — семьи пробандов с первичной ФП (ПФП). Возникновение ФП у пробанда не имело связи с каким-либо сердечно-сосудистым заболеванием или другими заболеваниями, осложнением которых может стать ФП; 2-я — семьи пробандов с вторичной ФП (ВФП). Случаи возникновение ФП у пробандов в этих семьях имели четкую связь с каким-либо сердечно-сосудистым заболеванием или заболеванием, имеющим отношение к возникновению нарушения ритма сердца.

В **табл. 1** представлены половозрастная характеристика 40 пробандов с первичной ФП, а также их деление на мужчин (n=26) и женщин (n=14), их средний возраст, стандартное отклонение, минимальный и максимальный возраст в данной группе. Половозрастная характеристика родственников I—III степени родства пробандов с первичной ФП, а также их разделение на группы больных родственников (имеющие ФП) и здоровых родственников отражены **в табл. 2**. В **табл. 3** содержатся половозрастная характеристика 50 пробандов с ВФП, а в **табл. 4** — данные о возрасте родственников I—III степени родства пробандов с ВФП и их разделении на группы больных родственников (имеющие ФП) и здоровых родственников.

Всем обследованным проведен молекулярно-генетический анализ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у

Сведения об авторах:

Никулина Светлана Юрьевна — д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней №1, проректор по учебной работе

Чернова Анна Александровна — д.м.н., доц. каф. внутренних болезней №1, рук. Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики

Аксютина Наталья Валерьевна — д.м.н., доц. каф. внутренних болезней №1

Кускаев Александр Павлович — врач отд-ния ультразвуковой и функциональной диагностики

Черкашина Ирина Ивановна — д.м.н., проф. каф. внутренних болезней №1

Контактная информация:

Кускаева Алина Владимировна — заоч. асп. каф. внутренних болезней №1; e-mail: alina_krsk@mail.ru

Таблица 3. **Половозрастная характеристика пробандов с ВФП**

Пол	Число больных	%	$M \pm \varsigma$	Min	Max	Me (25-й процентиль; 75-й процентиль)
Мужчины	18	36,0	64,11±7,99	52	79	63,00 (57,25; 70,50)
Женщины	32	64,0	68,88±8,21	52	79	69,00 (65,25; 76,75)
Суммарно	50	100	67,16±8,38	52	79	68,00 (62,00; 75,00)

Таблица 4. **Половозрастная характеристика родственников пробандов с ВФП**

Пол	Число больных	%	$M \pm \varsigma$	Min	Max	Me (25-й процентиль; 75-й процентиль)
			Здоровые родственники (n=70)			
Мужчины	21	30,0	35,76±14,80	12	64	34,00 (24,00; 49,50)
Женщины	49	70,0	46,12±13,69	20	78	45,00 (36,50; 57,00)
Суммарно	70	100	43,01±14,73	12	78	44,00 (31,75; 56,00)
			Родственники с ФП (n=7)			
Мужчины	4	57,1	34,25±24,30	13	67	28,50 (14,50; 59,75)
Женщины	3	42,9	40,00±6,00	34	46	40,00 (35,50; 44,50)
Суммарно	7	100	36,71±17,79	13	67	38,00 (19,00; 46,00)

больных с ФП и их родственников для сравнения использовали контрольную группу, сформированную из относительно здоровых людей без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Данную группу составили 100 человек, у которых также проведено молекулярно-генетическое тестирование. Медиана возраста лиц контрольной группы составила 49,5 (45; 55) года. Изучение полиморфных аллельных вариантов исследуемых генов проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом ПЦР, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе [4].

При статистической обработке материала использовали стандартный алгоритм статистических процедур [5], при этом методы статистической обработки применяли в зависимости от характера учетных признаков и числа групп сравнения. Для определения характера распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро—Уилкса. В отсутствие нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы и перцентилей. При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определяли с использованием критерия t Стьюдента [6].

Качественные критерии представлены в виде процентных долей с указанием стандартной ошибки доли [7]. Для определения статистической значимости различий между качественными признаками применяли критерий χ^2. Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовали точный критерий Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Excel и SPSS 22.

Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов в группе контроля, теоретически ожидаемого по равновесию Харди—Вайнберга, оценивали по критерию χ^2. Вычисление проводили с помощью онлайн-калькулятора: http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml [8].

В соответствии с Хельсинкской декларацией для проведения исследования получено разрешение локального этического комитета при КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, а также информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования (протокол №54 от 10.02.2014).

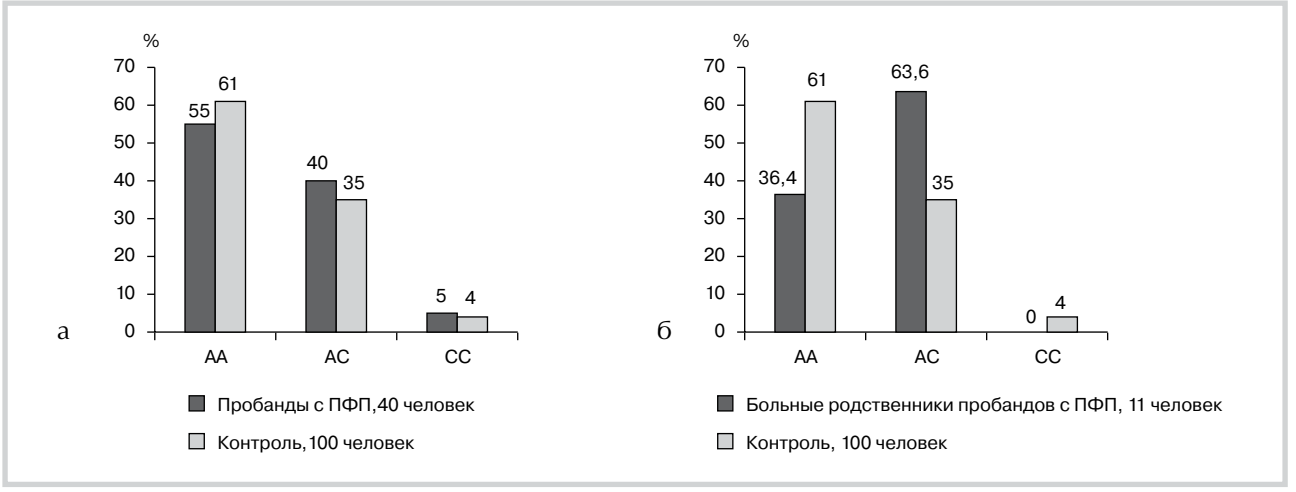

Рис. 1. **Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *AGTR1* среди пробандов с ПФП и лиц контрольной группы (а), а также среди больных родственников пробандов с ПФП и лиц контрольной группы (б).**

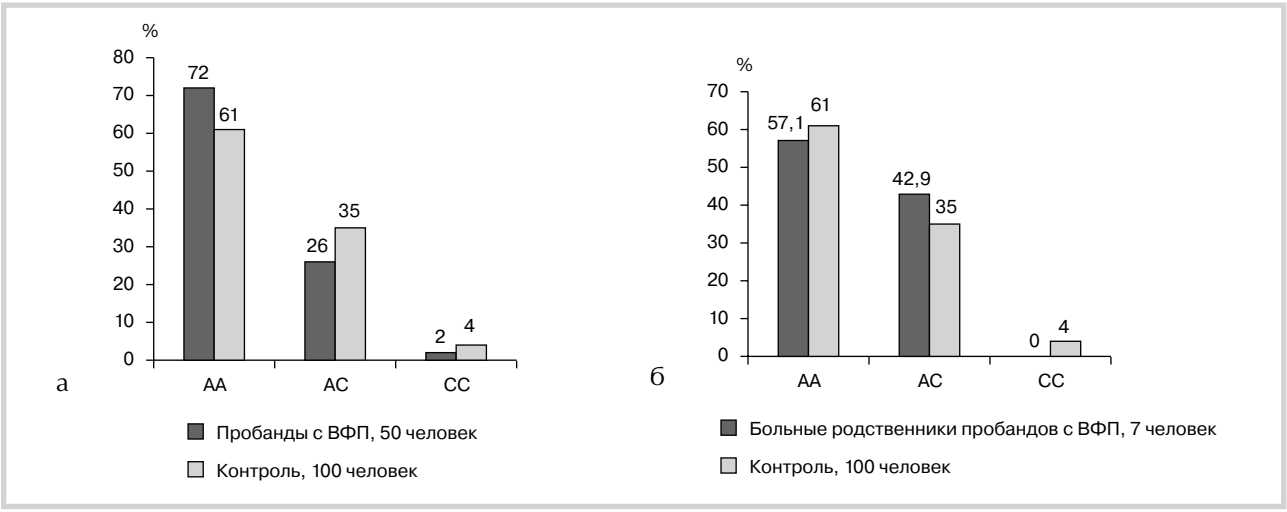

Рис. 2. **Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *AGTR1* среди пробандов с ВФП и лиц контрольной группы (а), а также среди больных родственников пробандов с ВФП и лиц контрольной группы (б).**

Результаты

С целью изучения роли полиморфизма A/C гена *AGTR1* в развитии ФП, нами обследованы 90 пробандов с ФП, 144 их родственника I—III степени родства и 100 человек контрольной группы. Всех пробандов разделили на 2 группы в зависимости от этиологии развития ФП (ПФП и ВФП).

Ни **рис. 1, а** представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *AGTR1* среди пробандов с первичной ФП и лиц контрольной группы. Преобладала частота гомозиготного генотипа по распространенному аллелю А как среди пробандов с первичной ФП — 55±7,9%, так и среди лиц контрольной группы — 61±4,9%.

При изучении распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *AGTR1* среди больных родственников пробандов с ПФП и лиц контрольной группы установлено преобладание носителей гетерозиготного генотипа АС среди больных родственников — 63,6±14,5%. В контрольной группе установлено преобладание носителей гомозиготного генотипа АА по распространенному аллелю — 61±4,9% **(см. рис. 1, б)**.

Ни **рис. 2, а** представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *AGTR1* среди пробандов с ВФП и лиц контрольной группы. Среди пробандов с ВФП 72±6,3% являлись носителями гомозиготного генотипа АА по распространенному аллелю. Среди лиц контрольной группы также преобладал гомозиготный генотип АА по распространенному аллелю — 61±4,9%.

При анализе распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма A/C гена *AGTR1* среди больных родственников пробандов с ВФП и лиц контрольной группы установлено преобладание частоты гомозиготного генотипа АА по распространенному аллелю — 57,1±18,7 и 61±4,9% соответственно **(см. рис. 2, б)**.

Обсуждение

По результатам исследования не выявлено статистически значимых данных о взаимосвязи полиморфизма A/C гена *AGTR1* и развитием ФП ни в одной группе больных. Результаты нашего исследования противоречат данным зарубежных исследований. Так, китайскими учеными получены данные, что аллель С гена *AGTR1* значительно увеличивает риск развития ФП [9]. Полученные результаты могут быть обусловлены генетическими особенностями сибирской популяции, зависящими от климатических условий, географии проживания и подтверждают, что ФП является гетерогенным заболеванием. Кроме того, имеет большое значение важность мультилокусного и мультигенного подхода при определении риска развития таких мультифакторных заболеваний, как ФП.

Заключение

По результатам проведенного исследования не установлено статистически значимых различий между больными основной группы и лицами группы контроля. Полученные нами данные свидетельствуют о гетерогенности ФП и подтверждают мультифакторный характер заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Archives of internal medicine*. 1995;155(5):469-473. https://doi.org/10.1001/archinte.1995.00430050045005

2. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Матюшин Г.В., Никулина С.Ю. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал. Рекомендации РКО, ВНОА И АССХ*. 2013;4:1-100. [Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP, Matyushin GV, Nikuli-

na CYu et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. Rekomendatsii RKO, VNOA, ASSKh*. 2013;4:1-100. (In Russ.)].

3. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Исаченко О.О., Аксютина Н.В., Романенко С.Н., Максимов В.Н., Куликов И.В., Устинов С.Н., Казаринова Ю.Л., Ромащенко А.Г., Воевода М.И. Генетические аспекты фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2007;46:57-60. [Shul'man VA, Nikulina SYu, Isachenko OO, Aksyutina NV, Romanenko SN, Maksimov VN, Kulikov IV, Ustinov SN, Kazarinova YuL, Romashchenko AG, Voevoda MI. Genetic aspects of atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii*. 2007;46:57-60. (In Russ.)].
4. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. *Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование: пер. с англ*. М.: Мир; 1984. [Maniatis T, Frich E, Sembruk Dzh. *Metody geneticheskoi inzhenerii. Molekulyarnoe klonirovanie: per. s angl*. M.: Mir; 1984. (In Russ.)].
5. Афифи А., Эйзен С. *Статистический анализ: пер. с нем*. М.: Мир; 1982. [Afifi A, Eizen S. *Statisticheskii analiz: per. s nem*. M.: Mir; 1982. (In Russ.)].
6. *Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний*. Под ред. Шабалина В.Н. Учебное пособие. М., 1994. [*Matematicheskie metody v izuchenii genetiki mul'tifaktorial'nykh zabolevanii*. Pod red. Shabalina VN. Uchebnoe posobie. M., 1994. (In Russ.)].
7. Флейс Дж. *Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций: пер. с англ.* М.: Финансы и статистика; 1989. [Fleis Dzh. *Statisticheskie metody dlya izucheniya tablits dolei i proportsii: per. s angl.* M.: Finansy i statistika; 1989. (In Russ.)].
8. Поллард Д. *Справочник по вычислительным методам статистики: пер. с англ*. М.: Финансы и статистика; 1982. [Pollard D. *Spravochnik po vychislitel'nym metodam statistiki: per. s angl*. M.: Finansy i statistika; 1982. (In Russ.)].
9. Онлайн калькулятор для расчета распределения частот генотипов по закону Харди-Вайенберга. [Onlain kal'kulyator dlya rascheta raspredeleniya chastot genotipov po zakonu Khardi-Vaienberga. (In Russ.)].
http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml
10. Hou S, Lu Y, Huang D, Luo X, Yue D, Zhang J. Association of atrial fibrillation with gene polymorphisms of connexin 40 and angiotensin II receptor type 1 in Chongming adults of Shanghai. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(7):11803-11810.

Поступила 14.06.16