

УДК 616.12-008.313.2:575.174.015.3(575.51-25)

РОЛЬ T174M И M235T ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *AGT* В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ТЕРРИТОРИИ Г. КРАСНОЯРСКА

Никулина С.Ю., Чернова А.А., Кускаева А.В., Аксютин Н.В.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: alina_krsk@mail.ru

По результатам работы было обследовано 90 пробандов с подтвержденным диагнозом фибрилляция предсердий, а также 144 их родственников I, II, III степени родства. Данные семьи составили основную группу нашего исследования. Группа контроля была сформирована из относительно здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. Данную группу составили 100 человек. Всем пациентам были проведены следующие методы обследования: сбор анамнеза и жалоб, электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиоскопия (ЭХО-КС), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), чреспищеводная стимуляция левого предсердия (ЧПСЛП), молекулярно-генетический анализ, всем пациентам имеющим ФП было проведено исследование гормонов щитовидной железы. По результатам исследования не было выявлено статистически значимых результатов взаимосвязи T174M и M235T полиморфизма гена *AGT* с развитием ФП ни в одной подгруппе больных. Полученные результаты могут быть определены в первую очередь генетическими особенностями населения сибирского региона, которые зависят от климатических и географических условий, и в конечном итоге подтверждает, что ФП является гетерогенным заболеванием.

Ключевые слова: нарушение ритма сердца, фибрилляция предсердий, M235T полиморфизм гена *AGT*, T174M полиморфизм гена *AGT*.

ROLE OF GENE POLYMORPHISM *AGT*T174M AND M235T IN ATRIAL FIBRILLATION IN THE KRASNOYARSK

Niculina S.U., Chernova A.A., Kuskaeva A.V., Aksutina N.V.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenecky, Krasnoyarsk, e-mail: alina_krsk@mail.ru

By results of work there was an inspection of 90 probands with the confirmed diagnosis atrial fibrillation, and also 144 of their relatives of I, II, III degrees of relationship. These families have made the main group of our research. The group of control has been created from rather healthy people without cardiovascular pathology in the anamnesis. This group was made by 100 peoples. To all patients the following methods examinations have been conducted: collecting anamnesis and complaints, electrocardiogram (ECG), echokardioskopiya (EHO-KS), Holter monitoring of the ECG, transesophageal stimulation of the left atrium, molecular and genetic analysis, to all patients the having AF has conducted a research of hormones of a thyroid gland. By results of a research statistically significant results haven't been revealed interrelations of T174M and M235T of polymorphism of a gene of *AGT* with development of AF in one subgroup of patients. The received results can be defined first of all by genetic features of the population of the Siberian region, which depend on climatic and geographical conditions, and finally confirms that AF is a heterogeneous disease.

Keywords: cardiac arrhythmias, atrial fibrillation, M235T polymorphism of *AGT* gene, T174M polymorphism of *AGT* gene.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных аритмий в клинической практике. Такие пациенты требуют активного наблюдения за нарушением ритма сердца и лечения. Но в некоторых случаях выявить причину возникновения мерцательной аритмии не удастся, и тогда говорят о генетическом компоненте в развитии ФП. В то же время ученые полагают, что идиопатическая форма ФП в большинстве случаев имеет связь с генетическим фактором [5,6].

Частота встречаемости мерцательной аритмии имеет тенденцию к увеличению с возрастом, так в возрастной группе старше 65 лет она достигает уровня 6 % [7].

В большинстве случаев на развитие ФП влияют различные сочетания полиморфизмов генов. Также генетический полиморфизм лежит в основе патофизиологии заболевания. Наличие одного или другого полиморфного аллельного варианта определенного гена или их комбинаций влияет как на возможность возникновения ФП, так и на эффект от терапии лекарственными препаратами. Известно, что ангиотензин II оказывает аритмогенное действие за счет стимуляции развития фиброза и гипертрофии предсердий, что в свою очередь является субстратом для развития ФП. Аритмогенное действие ангиотензина II обусловлено нарушением утилизации кальция, нарушением функции ионных каналов, активацией медиаторов окислительного стресса и усилением воспаления. Кроме того, в экспериментальных исследованиях были доказаны антиаритмические и противофиброзные свойства блокаторов РААС [11].

Известно, что уровень активности РААС контролируется на генном уровне, наибольшее значение имеют полиморфизмы генов *ACE*, *AGT* и *AGTR1*. Нами же был выбран ген *AGT*, поскольку ему отводится начальная роль в патогенезе ангиотензина II. Ген *AGT* был определен на длинном плече 1-й хромосомы в 42 локусе (1q42). Ген *AGT* кодирует белок про-ангиотензиноген (предшественник ангиотензина, который является мощным вазоконстриктором). И далее в результате биохимических процессов происходит его расщепление до ангиотензина II путем отщепления определенного количества аминокислот [1].

Наличие мутации в генах РААС приводит к нарушению данного каскада биохимических процессов, которые ведут к изменению уровня содержания ангиотензина в плазме крови, что в свою очередь может приводить не только к развитию сердечно-сосудистой патологии, но и к нарушению проведения импульса по проводящей системе сердца, и как следствие – развитие нарушения ритма сердца.

Исследование полиморфизма генов РААС позволит заблаговременно обнаруживать группы лиц повышенного риска возникновения ФП для осуществления первичной и вторичной профилактики. Последние данные показывают, что активация РААС играет важную роль в развитии и сохранении ФП [6,8,9].

Цель исследования: определить полиморфные аллельные варианты T174M и M235T гена *AGT*. А также изучить их взаимосвязь с развитием фибрилляции предсердий.

Материалы и методы исследования. В ходе работы было обследовано 40 пробандов с первичной ФП и 50 пробандов с вторичной ФП, а также их родственники I – III степени родства. Данные семьи были включены в основную группу исследования. Набор пациентов

проводился в период их лечения в кардиологическом отделении КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона». Выявленные родственники проходили обследование в отделение функциональной диагностики и амбулаторно-консультативном отделении и КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона».

Дизайн исследования сформирован согласно Национальному стандарту РФ Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice), ГОСТ Р 52379-2005 (Утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 №232-ст).

В таблице 1 представлена половозрастная характеристика пробандов как с первичной ФП (n=40 человек), так и с вторичной ФП (n=50 человек), а также лиц группы контроля (n=100 человек). Их средний возраст, стандартное отклонение, минимальный и максимальный возраст в данной подгруппе (таблица 1).

Таблица 1

Половозрастная характеристика пробандов с ФП и группы контроля

Подгруппа	n	Средний возраст	Min	Max	Me; [Q ₂₅ - Q ₇₅]
Пробанды с ПФП	40	38,13 ± 13,06	18	65	39,00 [26,00; 49,00]
Пробанды с ВФП	50	67,16 ± 8,38	52	79	68,00 [62,00; 75,00]
Группа контроля	100	46,89 ± 10,99	18	65	49,50 [45,00; 55,00]

В таблице 2 представлена половозрастная характеристика больных родственников пробандов с первичной и вторичной ФП. (таблица 2).

Таблица 2

Половозрастная характеристика больных родственников пробандов с первичной и вторичной ФП

Подгруппа	n	Средний возраст	Min	Max	Me; [Q ₂₅ - Q ₇₅]
Больные родственники пробандов с ПФП (n=11)					
ПФП	11	49,55 ± 19,97	18	76	58,00 [30,00; 66,00]
Больные родственники пробандов с ВФП (n=7)					
ВФП	7	36,71 ± 17,79	13	67	38,00 [19,00; 46,00]

Методы статистической обработки применялись в зависимости от характера учетных признаков и числа групп сравнения. Для определения характера распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро – Уилкса. При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. При отсутствии нормального

распределения описательная статистика представлена в виде медианы и перцентилей. Для определения значимости различий использовался критерий Манна – Уитни [2]. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовался точный критерий Фишера. Сила связи между изученными признаками определялась при помощи критерия корреляции Пирсона и при непараметрическом распределении – Спирмена. Относительный риск (OR – oddsratio) развития заболевания по определенному аллелю или наличию конкретного генотипа вычислялся как отношение шансов [3]. ОШ определяли с 95 % доверительным интервалом. Уровень значимости (p) определялся равным 0,05. Статистическая обработка материала была произведена с использованием программ «SPSS 22» и «Excel».

Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов в группе контроля, теоретически ожидаемого по равновесию Харди – Вайнберга, оценивали с помощью критерия χ^2 . Вычисление проводили при помощи онлайн калькулятора [10].

Для проведения исследования в соответствии с Хельсинской декларацией, было получено разрешение Локального Этического комитета при КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, а также для проведения молекулярно-генетического исследования информированное согласие пациента (Протокол № 54 от 10.02.2014 г.).

Результаты исследования и их обсуждения

В ходе изучения распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма M235T гена *AGT* среди пробандов с первичной и вторичной ФП, а также их больных родственников были получены следующие результаты.

На рисунке 1 представлено распределение частот генотипов и аллелей T174M полиморфизма гена *AGT* среди пробандов с первичной ФП и лиц контрольной группы. Преобладала частота встречаемости носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю среди пробандов с первичной ФП – 72,5 % \pm 7,1, так и среди лиц контрольной группы – 70,0 % \pm 4,6 (рис. 1).

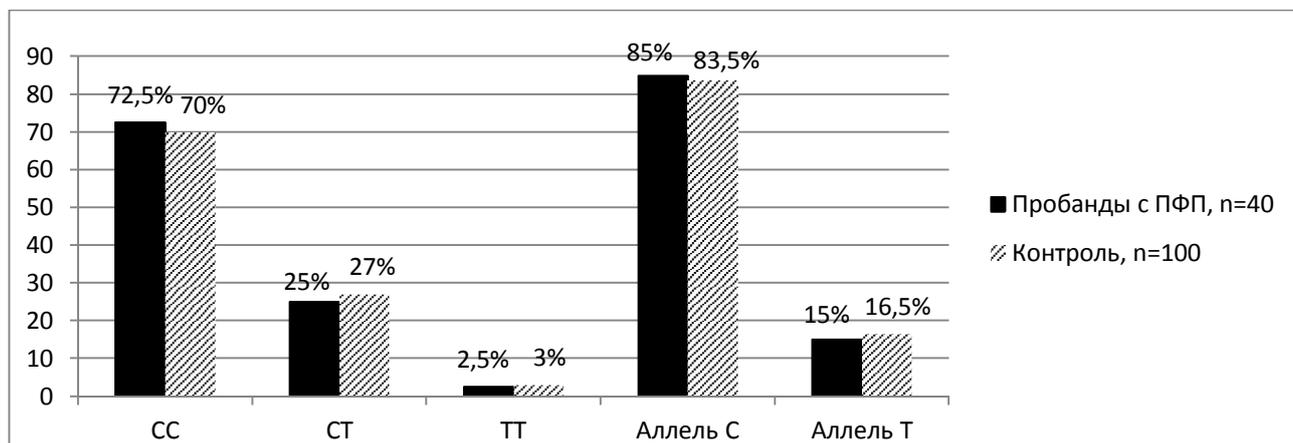


Рис.1. Распределение частот генотипов и аллелей T174M полиморфизма гена AGT среди пробандов с первичной ФП и лиц контрольной группы

На рисунке 2 представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма M235T гена *AGT* среди пробандов с первичной ФП и лиц контрольной группы. Было выявлено преобладание носителей гетерозиготного генотипа TC как среди пробандов с первичной ФП, так и среди лиц контрольной группы, что составило $40,0\% \pm 7,7$ и $53,0\% \pm 5,0$ соответственно (рис. 2).

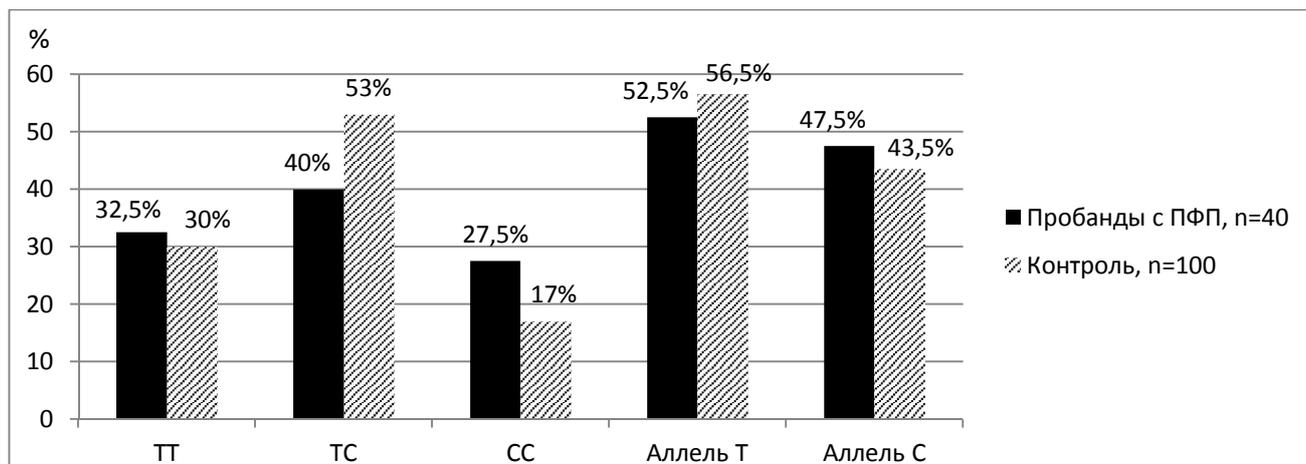


Рис.2. Распределение частот генотипов и аллелей M235T полиморфизма гена AGT среди пробандов с первичной ФП и лиц контрольной группы

На рисунке 3 представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма T174M гена *AGT* среди пробандов с вторичной ФП и лиц контрольной группы. Среди пробандов с вторичной ФП преобладали носители гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю – $64,0\% \pm 6,8$. В контрольной группе также преобладал гомозиготный генотип CC по распространенному аллелю – $70,0\% \pm 4,6$ (рис. 3).

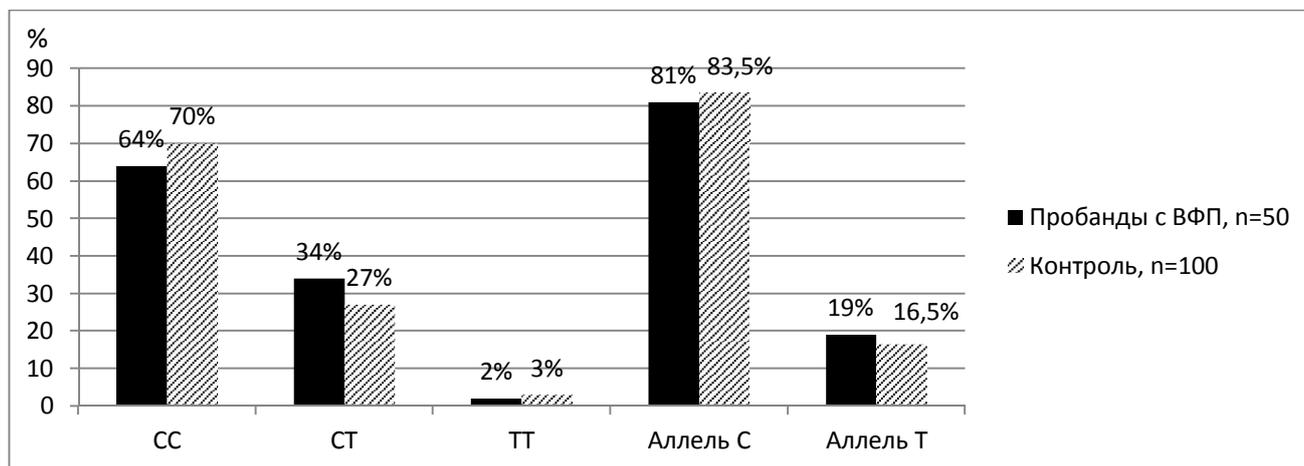


Рис. 3. Распределение частот генотипов и аллелей T174M полиморфизма гена AGT среди пробандов с вторичной ФП и лиц контрольной группы

На рисунке 4 представлено распределение частот генотипов и аллелей M235T полиморфизма гена AGT среди пробандов с вторичной ФП и лиц контрольной группы. Среди пробандов с вторичной ФП преобладали носители гетерозиготного генотипа ТС 42,0 %±7,0. Среди лиц контрольной группы также преобладали носители гетерозиготного генотипа ТС 53,0 %±5,0 (рис. 4).

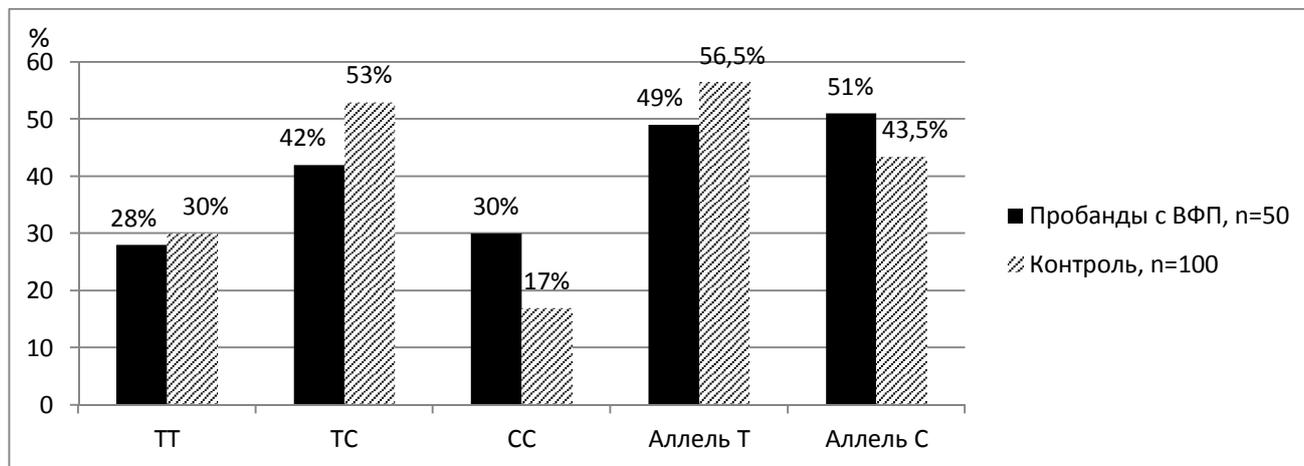


Рис. 4. Распределение частот генотипов и аллелей M235T полиморфизма гена AGT среди пробандов с вторичной ФП и лиц контрольной группы

При анализе распределения частот генотипов и аллелей T174M и M235T полиморфизмов гена AGT среди родственников пробандов с первичной и вторичной ФП не было получено статистически значимых результатов в сравнении с группой контроля.

По результатам проведенного исследования не было выявлено статистически значимых результатов взаимосвязи T174M и M235T полиморфизмов гена AGT с развитием

ФП ни в одной подгруппе больных. В то же время Q.S. Wangetal. указали на то, что полиморфизм M235T в гене *AGT* может предрасполагать к развитию ФП в китайской популяции [14]. Н. Wangetal. с помощью и мета-анализа установили, что полиморфизм M235T гена *AGT* может быть связан с повышенным риском развития ФП в азиатской популяции [13]. Так Tsai C.T. et al. в своей работе также не получили статистически достоверных различий взаимодействия T174M полиморфизма гена *AGT* с фибрилляцией предсердий [12]. Zhao L.Q. et al. в своей работе также не получили достоверных данных о взаимосвязи данного полиморфизма с развитием ФП [15].

Полученные нами результаты могут быть обусловлены в первую очередь генетическими особенностями населения сибирского региона, которые зависят от климатических и географических условий, и в конечном итоге подтверждает, что ФП является гетерогенным заболеванием. Это доказывает важность мультилокусного и мультигенного подхода при определении риска развития таких мультифакторных заболеваний как ФП.

Заключение. Полученные результаты не показали взаимосвязи T174M и M235T полиморфизмов гена *AGT* в развитии ФП среди пациентов сибирского региона. Но в то же время не стоит забывать о роли и других генов-кандидатов в развитии мерцательной аритмии. Где может играть важную роль не только отдельно взятый ген, но и их взаимодействие друг с другом. Полученные нами данные доказывают гетерогенную природу развития ФП и подтверждают мультифакторный характер заболевания.

Список литературы

1. Генетические предикторы фибрилляции предсердий / А.В. Кускаева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 331-336.
2. Поллард Д. Справочник по вычислительным методам статистики: пер. с англ. [Текст] / Д. Поллард; под ред. Е.М. Четыркин. – Москва: Финансы и статистика, 1982. – 343 с.
3. Шабалин В.Н. Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний / под ред. В.Н. Шабалина / В.Н. Шабалин. – Москва, 1994. – 69 с.
4. Arnar D.O., Thorvaldsson S., Manolio T.A. [et al.] Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 6, № 27. – P. 708-712.
5. Ehrlich J.R., Hohnloser S.H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, № 5. – P. 512-518.

6. Ellinor P.T., Yoerger D.M., Ruskin J.N. [et al.] Familial aggregation in lone atrial fibrillation // *Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 2, № 118. – P. 179-184.
7. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. [et al.] Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 5, № 155. – P. 469-473.
8. Iravanian S., Dudley S.C. The renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias // *Heart Rhythm.* – 2008. – Vol. 5, № 6. – P. 12-17.
9. Novo G., Guttilla D., Fazio G. [et al.] The role of the renin–angiotensin system in atrial fibrillation and the therapeutic effects of ACE-Is and ARBS // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 66, № 3. – P. 345-351.
10. Online calculator frequency distribution of genotypes for the Hardy-Weinberg <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml> (дата обращения: 18.03.2016).
11. Schneider M.P., Hua T.A., Bohm M. [et al.] Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis // *JACC.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2299-2307.
12. Tsai C.T., Hwang J.J., Chiang F.T. [et al.] Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation: a regression approach for the detection of gene-gene interactions in a large hospitalized population // *Cardiology.* – 2008. – Vol. 1, № 111. – P. 1-7.
13. Wang H., Teng Y., Wang K. [et al.] The M235 T polymorphism in the angiotensinogen gene and atrial fibrillation: A meta-analysis // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2015. – Vol. 3, № 16. – P. 647-652.
14. Wang Q.S., Li Y.G., Chen X.D. [et al.] Angiotensinogen polymorphisms and acquired atrial fibrillation in Chinese // *J. Electrocardiol.* – 2010. – Vol. 4, № 43. – P. 373-377.
15. Zhao L.Q., Wen Z.J., Wei Y [et al.] Polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system gene in Chinesehan patients with non familial atrial fibrillation // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 2, № 10. – P. 1-15.