

Ассоциация полиморфизмов хромосомы 4q25 у больных с фибрилляцией предсердий

В.А.Шульман^{✉1}, С.Ю.Никулина¹, Е.Е.Поплавская¹, В.Н.Максимов², Н.В.Аксютин¹, Б.В.Назаров¹

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;

²ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины. 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

В статье рассматривается вопрос о генетической детерминированности фибрилляции предсердий. В частности, показано, что редкий аллель Т полиморфизма rs2200733 на хромосоме 4q25 статистически чаще встречается ($p=0,029$) у больных с фибрилляцией предсердий по сравнению с данными контрольной группы. Обсуждается вопрос о функциональном значении данного полиморфизма в развитии электрической нестабильности миокарда предсердий.

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

✉shulman36@mail.ru

Для цитирования: Шульман В.А., Никулина С.Ю., Поплавская Е.Е. и др. Ассоциация полиморфизмов хромосомы 4q25 у больных с фибрилляцией предсердий. Кардиосоматика. 2016; 7 (2): 21–23.

Association of polymorphisms of chromosome 4q25 in patients with atrial fibrillation

V.A.Shulman^{✉1}, S.Yu.Nikulina¹, E.E.Poplavskaya¹, V.N.Maksimov², N.V.Aksyutina¹, B.V.Nazarov¹

¹Prof. V.F.Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1;

²Scientific research institute of therapy and prophylactic medicine. 630089, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Borisa Bogatkova, d. 175/1

The article deals with the issue of genetic determination of atrial fibrillation. In particular, it is shown that a rare polymorphism rs2200733 T allele on chromosome 4q25 statistically more frequently ($p=0,029$) in patients with atrial fibrillation compared with the control group data. The question of the functional significance of this polymorphism in the development of electrical instability of the atrial myocardium is also addressed.

Key words: atrial fibrillation, chromosome 4q25, rs2200733.

✉shulman36@mail.ru

For citation: Shulman V.A., Nikulina S.Yu., Poplavskaya E.E. et al. Association of polymorphisms of chromosome 4q25 in patients with atrial fibrillation. Cardiosomatics. 2016; 7 (2): 21–23.

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Ее частота в общей популяции составляет 1–2% [1]. ФП существенно увеличивает смертность и инвалидизацию населения [1]. Хотя ФП ассоциирована со многими сердечно-сосудистыми заболеваниями, этиология ее остается малоизученной. В 1/3 случаев ФП возникает на фоне полного здоровья, так называемая изолированная ФП (lone atrial fibrillation).

За последние годы появляется все больше работ, подтверждающих гипотезу генетической детерминированности ФП [1]. Количество изученных генетических предикторов ФП постоянно возрастает, что дает право говорить о генетическом полиморфизме ФП. В то же время за последние годы наиболее пристальное внимание исследователей обращено на ассоциацию ФП с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) rs2200733 в хромосоме 4q25. Эта ассоциация воспроизведена на больших группах пациентов как европейской [2–10], так и азиатской [11] популяций. В связи с тем, что данные о российских исследованиях ОНП у больных с ФП в литературе отсутствуют, нами проведено молекулярно-генетическое исследование с целью определить роль полиморфизма rs2200733 на хромосоме 4q25 в развитии ФП в российской популяции, в частности города Красноярск.

Материалы и методы

Нами были обследованы 76 пациентов с ФП и 73 человека без сердечно-сосудистой патологии. В основной группе у 33 (43,4%) пациентов наблюдалась изолированная ФП, у 43 (56,6%) ФП возникла на фоне гипертонической болезни и/или ИБС (стенокардия II–III функционального класса). У 82,9% пациентов диагностирована пароксизмальная форма ФП, у 17,1% – постоянная форма ФП. Медиана возраста пациентов составила 52,0 года [44,0; 63,0] и статистически значимо не отличалась от медианы возраста лиц контрольной группы – 52,0 года [45,5; 63,5].

Всем обследуемым проводились клиническо-инструментальные и лабораторные исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, 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 осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Excel, Statistica for Windows 7,0 и IBM SPSS 20.

При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего значения и стандартной ошибки

Рис. 1. Распространенность генотипов полиморфизма локуса rs2200733 хромосомы 4q25 у больных с ФП и лиц контрольной группы, %.

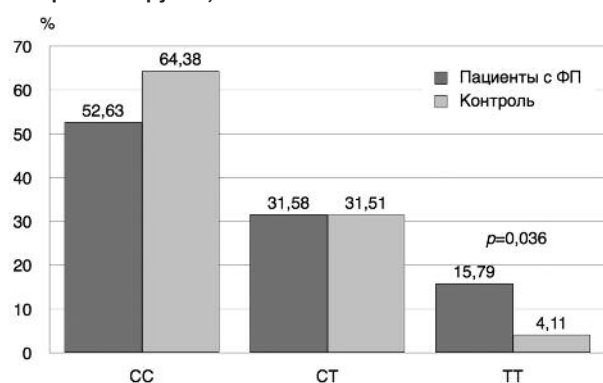


Рис. 2. ОШ частоты генотипов полиморфизма rs2200733 (CC+CT относительно TT).

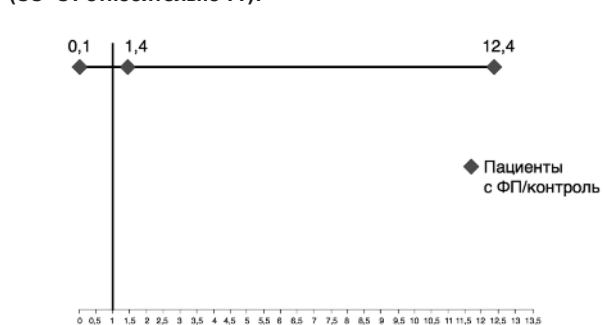


Рис. 3. Частота встречаемости аллелей полиморфизма rs2200733 у больных с ФП и лиц контрольной группы, %.

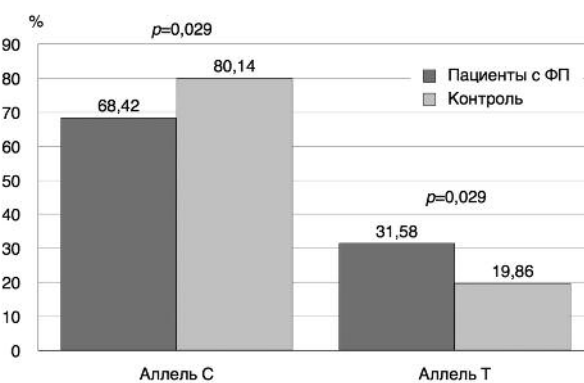
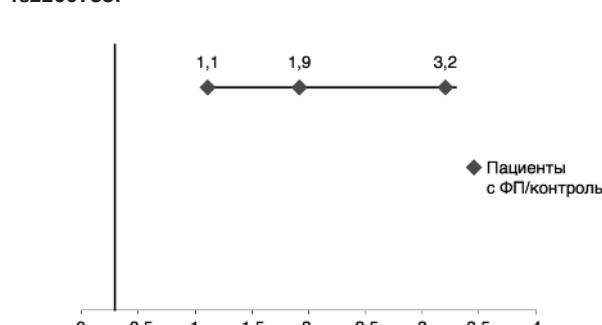


Рис. 4. ОШ частоты встречаемости аллелей С/Т ОНП rs2200733.



среднего. Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерия). Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий χ^2 . Для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания подсчитывали отношение шансов (ОШ). Подсчет проводили по стандартной формуле:

$$\text{ОШ} = (a \times d) / (b \times c),$$

где a – частота аллели (генотипа) в выборке больных, b – частота аллели (генотипа) в контрольной группе, c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке.

ОШ указаны с 95% доверительным интервалом (Д.Поллард, 1982).

Результаты

Как видно из представленных данных (рис. 1), гомозиготный генотип по редкому аллелю Т локуса rs2200733 хромосомы 4q25 статистически значимо преобладал в группе больных с ФП при сравнении с контрольной группой (15,79% относительно 4,11%; $p=0,036$).

Согласно ОШ наличие генотипа ТТ увеличивает риск развития ФП в 1,38 раза (рис. 2).

Редкий аллель Т полиморфизма rs2200733 статистически значимо преобладала в группе больных с ФП при сравнении с лицами контрольной группы (31,58% относительно 19,86%; $p=0,029$); рис. 3.

ОШ показывает, что наличие аллели Т увеличивает риск развития ФП в 1,86 раза (рис. 4).

Из сказанного следует, что наличие аллеля Т и генотипа ТТ по редкому аллелю имеет связь с развитием ФП независимо от этиологии ее возникновения.

Обсуждение

Таким образом, наши данные, полученные впервые с помощью российской популяции, подтверждают полученные ранее результаты целого ряда авторов [2–11], указывающих на то, что генотип ТТ и аллель Т полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 могут служить предикторами возникновения ФП.

До настоящего времени остается неясным вопрос о функциональном значении рассматриваемого генетического полиморфизма в развитии электрической нестабильности миокарда предсердий, поскольку связь между ОНП rs2200733 и какими-либо структурными изменениями в сердце отсутствует [5]. Наиболее консенсусная гипотеза, объясняющая связь локуса 4q25 с электрической нестабильностью в предсердиях, заключается в следующем: локус 4q25 расположен на расстоянии 7000 пар оснований от гена PITX2, который 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 аллели PITX2 показали повышенную восприимчивость к ФП. Таким образом, есть основание предполагать, что полиморфизм rs2200733 локуса 4q25 влияет на электрическую активность «миокардиальных ман-

жет» вокруг устьев легочных вен. Роль этого субстрата в развитии ФП в последнее время не вызывает сомнения [12, 13].

Таким образом, в соответствии с обширными литературными, а также полученными нами данными, ОНП ТТ rs2200733 хромосомы 4q25 в настоящее время становится важнейшим генетическим предиктором возникновения ФП. Определение этого генетического полиморфизма в клинике, по-видимому, позволит значительно более точно определять риск возникновения ФП у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у здоровых лиц.

Литература/References

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Рос. кардиол. журн. 2013; 4 (Прил. 3). / *Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh. Ros. kardiolog. zhurn. 2013; 4 (Pril. 3). [in Russian]*
2. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007; 448 (7151): 353–7.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Lubitz SA, Sinner MF, Lunetta KL et al. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Circulation* 2010; 122 (10): 976–84.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Page SP, Siddiqui MS, Finlay M et al. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22 (3): 265–70.

Сведения об авторах

Шульман Владимир Абрамович – д-р. мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: shulman36@mail.ru

Никулина Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: nicoulina@mail.ru

Поплавская Елена Евгеньевна – ординатор каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ. E-mail: alenka21121@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич – зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИТПМ. E-mail: medik11@mail.ru

Аксютин Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: aks-n-v@yandex.ru

Назаров Борис Васильевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого

— * —