

Аллельный полиморфизм гена коннексина-40 (rs10465885) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза

О.С. Сычѳв¹, Т.В. Михалева¹, Т.В. Талаева¹, И.М. Горбась¹, К.А. Михалев²,
А.С. Жуковская³

¹ ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

² ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного
управления делами, Киев

³ Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коннексин-40, rs10465885, фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) – частая наджелудочковая аритмия, встречающаяся у 1–2 % популяции. Во всем мире наблюдают рост распространенности ФП, удвоение которой прогнозируют к 2040 г. [6, 10].

Клинические «паттерны» ФП достаточно гетерогенны, что обусловлено множеством патофизиологических механизмов, лежащих в основе аритмии, в том числе взаимодействием генетических и эпигенетических факторов [2, 4]. Клиническое значение изучения относительно более новых механизмов возникновения и прогрессирования ФП обусловлено тем, что частота этой аритмии возрастает, несмотря на возможность контроля традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Наряду с традиционными факторами риска (возраст, мужской пол, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), поражение клапанов сердца, гипертиреоз и т. д.) существует группа менее изученных механизмов, с которыми ассоциируется ФП, в частности гипертрофия и фиброз миокарда, инфильтративные кардиомиопатии, каналопатии, субклинический атеросклероз, нарушение функционального состояния почек, высокий рост, синдром ночного апноэ и т. д. Среди них свою «нишу» также заняли генетические факторы [6, 12, 14, 18, 28, 26].

Предполагают, что значение генетических факторов особенно возрастает у пациентов с

так называемой изолированной, идиопатической ФП. Однако исходя из открытия более новых механизмов ФП, частота истинной «изолированной/идиопатической» ее формы существенно ниже, чем считалось. В ряде случаев выделение этой формы является механистическим в связи с невозможностью в силу разных причин установить ведущий механизм ФП у конкретного больного, что нередко наблюдают в условиях реальной клинической практики [22, 28]. В связи с этим научный и практический интерес представляет изучение ассоциации с генетическими факторами у лиц с ФП, клинически приближенных к фенотипам ФП, которые традиционно характеризуют ее как «изолированную». «Портрет» такого пациента может быть следующим: относительно более молодой возраст (например, младше 65 лет), эутиреоидный статус, отсутствие клинически значимой ишемии миокарда (в том числе перенесенного инфаркта миокарда – ИМ), тяжелой сопутствующей патологии; отсутствие выраженных изменений структурно-функционального состояния миокарда (сохраненная систолическая и диастолическая функция) и т. д. У этой категории больных нельзя исключить влияние факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, а также вегетативного статуса, однако генетическая предрасположенность может играть не последнюю роль в развитии ФП [4, 6, 12, 26]. Выявление генетических «марке-

Михалева Тетяна Вікторівна, аспірант
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: babiy_tatyana@mail.ru

ров», которые ассоциированы с развитием субклинического заболевания, может открыть новые пути для стратификации риска и профилактики ФП [17].

Согласно базе данных GeneCards, с ФП ассоциирован более чем 301 ген. Среди них на первом месте – ген GJA5, кодирующий белок щелевых соединений коннексин-40 (gap-junction protein) [5].

Известно, что быстрое и координированное распространение потенциала действия по миокарду опосредуется каналами щелевых соединений – коннексами, которые состоят из шести мембранных белковых субъединиц – коннексинов (Cx). Коннексоны принимают участие в переносе ионов или молекул массой < 1 кДа, осуществляя электрическое сопряжение кардиомиоцитов. Ткани сердца экспрессируют множество коннексинов, в том числе Cx40, Cx43, Cx45, Cx30.2/31.9 и Cx37. При этом показано, что Cx40, главным образом, экспрессируется в предсердиях и проводящей системе. Исходя из полученных на сегодняшний день данных, предполагают, что изменение уровня экспрессии и распределения Cx40 нарушает электрическое сопряжение кардиомиоцитов и может формировать клеточный субстрат для возникновения и поддержания ФП, в частности за счет нарушения проводимости и влияния на гетерогенность рефрактерности [9, 13].

На данный момент описаны мутации генов коннексинов, ассоциированные с ФП [11, 19, 29]. Однако ряд исследований показали, что не только мутации, но и однонуклеотидные замены (single nucleotide polymorphisms, SNP) могут играть роль в развитии ФП [20, 25]. Как известно, варьирование по числу и распределению в хромосомах повторяющихся последовательностей ДНК и, главное, SNP составляют основу индивидуальной изменчивости (вариабельности). Однако в отличие от мутаций генетический полиморфизм, как правило, встречается чаще и может присутствовать у значительной части популяции – более 1 % [1].

Ген GJA5 содержит два альтернативных транскрипта – А или В. Они оба кодируют одну и ту же изоформу коннексина, однако отличаются содержанием двух альтернативных первых экзонов (экзоны 1А и 1В) с разными промоторами (промоторы А и В) [7]. R. Wirka и соавторы [27] относительно недавно идентифицировали SNP, расположенный в регуляторном ТАТА-боксе про-

мотора В (rs10465885), который ассоциировался с ранним дебютом ФП (< 60 лет) и уровнями матричной РНК Cx40.

В базах данных Ensemble (совместного научного проекта European Bioinformatics Institute и Wellcome Trust Sanger Institute, запущенного в 1999 г. перед завершением проекта «Геном человека») нет информации о частоте полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5 в украинской популяции, равно как и в доступной литературе – у пациентов с ФП той же географической и этнической принадлежности.

Исходя из этого, перспективным представляется изучение указанного аллельного полиморфизма в украинской популяции как среди больных с ФП, так и у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также сопоставление полученных данных с результатами других исследований, проведенных в популяциях европеоидов.

Цель – изучить частоту полиморфных вариантов rs10465885 гена, кодирующего коннексин-40, у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза в украинской популяции.

Материал и методы

В поперечном одноцентровом исследовании ретроспективно проанализировали данные, полученные в результате комплексного обследования 112 пациентов с ФП неклапанного генеза, развившейся на фоне гипертонической болезни (ГБ), ИБС, их сочетания, миокардиофиброза, а также метаболической кардиомиопатии. Больных обследовали на базе отдела аритмий сердца ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско».

Среди обследованных было 86 (76,8 %) мужчин и 26 (23,2 %) женщин, в возрасте в среднем (среднее арифметическое (M) ± стандартное отклонение (CO)) (50±10) лет (минимальный возраст – 25 лет, максимальный – 65 лет). Индекс массы тела (ИМТ) составлял (медиана, нижний – верхний квартили; Me (Q1–Q4)) 28,0 (25,4–31,1) кг/м², ожирение регистрировали у 36 (26,8 %) лиц. Дислипидемия обнаружена у 86 (76,8 %) больных. На момент включения в исследование курили 13 (11,6 %) лиц.

ГБ была у 76 (67,9 %) пациентов. Клинические формы ИБС диагностировали согласно действующим рекомендациям [3]: диффузный кар-

диосклероз – у 67 (59,8 %) больных, среди них стабильная стенокардия напряжения верифицирована у 11 (16 %). Сочетание ГБ с ИБС регистрировали у 56 (50,0 %) пациентов. Миокардиофиброз диагностировали у 40 (35,7 %) больных, метаболическую кардиомиопатию – у 5 (4,5 %). СД 2-го типа был у 5 (4,5 %) пациентов.

Пароксизмальную форму ФП имели 47 (42,0 %) обследованных, персистирующую – 45 (40,2 %), постоянную – 20 (17,8 %). Отягощенный по ФП семейный анамнез был у 32 (33 %) больных (данные доступны у 97 лиц).

Пациенты получали протокольную фармако-терапию, в том числе антигипертензивные и антиаритмические препараты, антиагреганты и непрямые антикоагулянты, статины.

Критерии исключения из исследования были следующими: возраст старше 65 лет; врожденные либо приобретенные пороки сердца; значимое поражение клапанов сердца по данным эхокардиографии; систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса < 45 %); сердечная недостаточность (СН) IIБ–III стадии; кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная); нестабильная стенокардия в течение последнего месяца; документированный ИМ в анамнезе; острый миокардит; трепетание предсердий 1-го типа; наличие дополнительных проводящих путей; СД 1-го типа; тяжелый, а также декомпенсированный СД 2-го типа; декомпенсированные заболевания внутренних органов; тиреотоксикоз, декомпенсированный гипотиреоз; злокачественные новообразования; беременность.

В контрольную группу вошли 78 клинически практически здоровых лиц (60 (77 %) мужчин, 18 (23 %) женщин; средний возраст (51±11) лет, минимальный – 23 года, максимальный – 73 года) с факторами риска ИБС, что подтверждалось данными анамнеза, результатами параклинических лабораторных тестов и электрокардиографии, а также без ФП на момент осмотра и в анамнезе, которые обследовались на базе отдела популяционных исследований ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско».

ИМТ обследованных лиц составлял 26,4 (23,3–28,7) кг/м², ожирение регистрировали у 13 (16,7 %) лиц. На момент включения в исследование курили 24 (30,8 %) обследованных. Средний уровень общего холестерина (ОХС) сыворотки крови составлял 5,9 (5,0–6,9) ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 1,2 (0,9–1,5)

ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – 1,1 (1,0–1,2) ммоль/л, гликемии натощак – 4,8 (3,9–5,6) ммоль/л. Нарушение уровня гликемии натощак (>6,1 ммоль/л) регистрировали у 4 (5,1 %) лиц, АГ – у 20 (26 %).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и гендерной структуре.

Для генотипирования венозную кровь забирали в стерильных условиях в системы S-Monovette объемом 2,7 мл с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты в качестве антикоагулянта (Sarstedt, Германия), замораживали и сохраняли при температуре –20 °С. ДНК выделяли из цельной крови с использованием набора NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel, Германия). Аллельную дискриминацию T⁻²⁶→C полиморфизма rs10465885, расположенного в регуляторном TATA-боксе (TATA box или Hogness box) промотора В гена, кодирующего коннексин-40 (GJA5), изучали с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени и соответствующего программного обеспечения (7500 Real-Time PCR System, Applied Biosystems Inc., США) с применением набора TaqMan SNP Genotyping Assay C_2694726_10 на базе лаборатории генетических исследований ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско». Референтный (дикий, мажорный) аллель был представлен тимидином (Т), минорный – цитидином (С).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программных пакетов Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США), SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США) и MedCalc v. 12.0 (MedCalc Software, Бельгия), а также онлайн-калькуляторов. Анализ соответствия вида распределения количественного признака закону нормального распределения осуществляли с помощью W-теста Шапиро – Уилка. Центральную тенденцию и вариацию показателей обозначали как M±CO (в случае соответствия распределения изучаемого признака закону нормального распределения, а также при сравнении со средним, указанным в других исследованиях), Me (Q₁–Q₄) (в случае несоответствия закону нормального распределения), а также M (нижняя граница 95 % доверительного интервала (ДИ) – верхняя граница 95 % ДИ). Поскольку распределение большинства признаков в основной и контрольной группах не соответствовало закону нормального распределения, их

сравнивали с помощью U-теста Манна – Уитни. Сравнение дисперсий двух средних величин проводили с помощью F-теста. Сравнение выборочного среднего со средним, указанным в других исследованиях, выполняли с помощью непарного t-теста (в случае неравенства дисперсий, оцениваемого – непарного t-теста Welch). Сравнение частот номинальных и порядковых признаков проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Относительную частоту в столбцах сравнивали с использованием z-теста по методу Бонферрони. В таблицах формата «2×2» оценивали статистическую значимость точного критерия Фишера. Соответствие распределения генотипов закону Харди – Вайнберга изучали с помощью теста χ^2 Пирсона. Модели наследования анализировали по информационному критерию Акайке; для них рассчитывали отношение шансов (ОШ). Границы 95 % ДИ для выборочных среднего арифметического и относительной частоты рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора и учитывали при их сравнении с соответствующими популяционными величинами. Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического коэффициента корреляции Spearman (r). Для всех тестов уровень статистической значимости был $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Группа пациентов с ФП по сравнению с группой контроля характеризовалась статистически значимо большей частотой выявления АГ, а также более высокими значениями ИМТ, ТГ, ХС ЛПВП и глюкозы натощак (табл. 1). Кроме того, в контрольной группе были большая доля курильщиков и выше уровень ОХС. С одной стороны, указанные отличия могли быть связаны с различным следованием рекомендациям по модификации образа жизни представителями обеих групп. Кроме того, сопоставимый уровень артериального давления при большей частоте ГБ, а также более низкий уровень ОХС и высокий – ХС ЛПВП в группе лиц с ФП по сравнению с группой контроля, вероятно, был обусловлен применяемой фармакотерапией (антигипертензивные препараты и статины). Более высокий уровень ТГ положительно коррелировал с ИМТ как во всем массиве участников исследования ($r=0,35$, $P < 0,001$), так и в каждой группе отдельно

Таблица 1
Клинические характеристики исследуемой популяции

Показатель	Пациенты с ФП (n=112)	Контрольная группа (n=78)	P
Возраст, годы, Me (Q ₁ –Q ₄)	52 (43–58)	53 (45–58)	0,764
Мужчины, n (%)	86 (76,8)	60 (77)	1,000
Женщины, n (%)	26 (23,2)	18 (23)	
ИМТ, кг/м ² , Me (Q ₁ –Q ₄)	28,0 (25,4–31,1)	26,4 (23,3–28,7)	<0,001
Курение на момент исследования, n (%)	13 (11,6)	24 (30,8)	0,001
АГ, n (%)	76 (67,9)	20 (25,6)	<0,001
САД, мм рт. ст., Me (Q ₁ –Q ₄)	130 (120–140)	126 (113–137)	0,384
ДАД, мм рт. ст., Me (Q ₁ –Q ₄)	80 (70–90)	80 (70–86)	0,396
ОХС, ммоль/л, Me (Q ₁ –Q ₄)	5,6 (4,6–6,1)	5,9 (5,0–6,9)	0,016
ТГ, ммоль/л, Me (Q ₁ –Q ₄)	1,4 (1,0–1,84) n=91	1,2 (0,9–1,5)	0,002
ХС ЛПВП, ммоль/л, Me (Q ₁ –Q ₄)	1,4 (1,3–1,5) n=75	1,1 (1,0–1,2) n=77	<0,001
Глюкоза, ммоль/л, Me (Q ₁ –Q ₄)	5,3 (4,9–5,7)	4,8 (3,9–5,6)	<0,001

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2
Частота выявления полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5 у пациентов с ФП неклапанного генеза и лиц контрольной группы

Показатель	Пациенты с ФП (n=112)	Контрольная группа (n=78)	P
Гомозиготы по референтному аллелю (Т/Т), n (%)	29 (25,9)	22 (28,2)	0,520
Гетерозиготы (С/Т), n (%)	55 (49,1)	32 (41,0)	
Гомозиготы по минорному аллелю (С/С), n (%)	28 (25,0)	24 (30,8)	
Референтный аллель (Т), n/N (%)	113/224 (50,5)	76/156 (48,7)	0,755
Минорный аллель (С), n/N (%)	111/224 (49,5)	80/156 (51,3)	

Примечание. N – общее количество аллелей.

(группа ФП: $r=0,30$, $P=0,004$; контрольная группа: $r=0,27$, $P=0,017$).

Частота аллельных вариантов rs10465885 гена GJA5 в группе контроля соответствовала закону Харди – Вайнберга ($\chi^2=2,50$; $P=0,11$). Среди пациентов с ФП, как и среди лиц контрольной

Таблиця 3

Частота выявления полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5 в зависимости от формы ФП

Показатель	Пароксизмальная ФП (n=47)	Персистирующая ФП (n=45)	Постоянная ФП (n=20)	P
Гомозиготы по референтному аллелю (Т/Т), n (%)	14 (30)	8 (17)	7 (35)	0,219
Гетерозиготы (С/Т), n (%)	25 (53)	21 (47)	9 (45)	
Гомозиготы по минорному аллелю (С/С), n (%)	8 (17)	16 (36)	4 (20)	
Референтный аллель (Т), n/N (%)	53/94 (56)	37/90 (41)	23/40 (57,5)	0,072
Минорный аллель (С), n/N (%)	41/94 (44)	53/90 (49)	23/40 (42,5)	

Таблиця 4

Частота выявления полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5 у пациентов с ФП неклапанного генеза и лиц группы контроля в зависимости от пола

Показатель	Пациенты с ФП (n=112)		Контрольная группа (n=78)	
	Мужчины (n=86)	Женщины (n=26)	Мужчины (n=60)	Женщины (n=18)
Гомозиготы по референтному аллелю (Т/Т), n (%)	24 (28)	5 (19)	15 (25)	7 (39)
Гетерозиготы (С/Т), n (%)	37 (43)	18 (69)	27 (45)	5 (28)*
Гомозиготы по минорному аллелю (С/С), n (%)	25 (29)	3 (12)	18 (30)	6 (33)
P	0,054**		0,368	
Референтный аллель (Т), n/N (%)	85/192 (44,3)	28/52 (54)	57/120 (47,5)	19/36 (53)
Минорный аллель (С), n/N (%)	107/192 (55,7)	24/52 (46)	63/120 (52,5)	17/36 (47)
P	0,273		0,704	

Примечание. * – различия показателей статистически значимы по сравнению с группой женщин с ФП (z-тест); $\chi^2=7,474$, $P=0,024$ (33,3 % ячеек с ожидаемой абсолютной частотой < 5 – результат неустойчивый); наименьшее значение информационного критерия Акаике для сверхдоминантной модели наследования (частота (Т/Т+С/С) среди женщин группы контроля и ФП: 72 по сравнению с 31 %; частота С/Т среди женщин группы контроля и ФП: 28 по сравнению с 69 %; ОШ 5,85 (1,64–23,90), $P=0,02$). ** – наименьшее значение информационного критерия Акаике для сверхдоминантной модели наследования (частота (Т/Т+С/С) среди мужчин и женщин группы ФП: 57 по сравнению с 31 %; частота С/Т среди мужчин и женщин группы ФП: 43 по сравнению с 69 %; ОШ 2,98 (1,20–7,96), $P=0,02$).

ной группы, доминировали гетерозиготы (соответственно 49,1 и 41 %; табл. 2). Частота аллельных вариантов rs10465885 гена GJA5 в группе лиц с ФП статистически значимо не отличалась от таковой в группе контроля. Кроме того, частота аллелей Т и С в группе ФП (соответственно 50,5 и 49,5 %) и контрольной (соответственно 48,7 и 51,3 %) также была сопоставимой.

Частота аллельных вариантов rs10465885 гена GJA5 в зависимости от клинической формы ФП представлена в табл. 3. У пациентов персистирующей ФП отмечена более высокая частота минорного аллеля по сравнению с другими формами ФП ($\chi^2=5,259$; $P=0,072$).

Согласно анализу частоты аллельных вариантов среди мужчин и женщин (табл. 4) в группе пациентов с ФП наблюдали более высокую частоту гетерозигот среди женщин по сравнению с мужчинами (соответственно 69 и 43 %; $\chi^2=5,827$; $P=0,054$). Кроме того, также регистрировали более высокую частоту гетерозигот среди женщин с ФП по сравнению с женщинами группы контроля (соответственно

69 и 28 %; $\chi^2=7,474$; $P=0,024$). Гендерных различий в группах сравнения по частоте аллелей не отмечено.

На сегодня в мире проведен ряд исследований полиморфизма rs10465885 гена GJA5 у больных с ФП [6, 27]. В исследование I. Christophersen и соавторов [6] включено 342 пациента Скандинавского региона (Копенгаген, Дания; Осло и Vestre Viken, Норвегия) с дебютом изолированной ФП до 50 лет. Одна из контрольных групп состояла из 534 лиц среднего возраста, соответствующей этнической принадлежности, без данных о ФП и других сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе инсульте, в анамнезе, однако с высокой распространенностью факторов риска ФП.

Кроме того, база данных Ensemble содержит информацию о распределении частоты различных аллельных вариантов rs10465885 гена GJA5 в популяции и субпопуляциях европеоидов (1000 Genome Project).

Частота различных аллельных вариантов rs10465885 гена GJA5 и самих аллелей в ориги-

Таблиця 5

Частота выявления полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5 в популяции оригинального исследования, исследовании [6] и контрольных группах европеоидов

Показатель		Оригинальное исследование		1000 Genome Project *						I. Christophersen и соавт.** [6]	
		Пациенты с ФП (n=112)	Группа контроля (n=78)	Популяция европеоидов (n=379)	CEU (n=85)	TSI (n=98)	FIN (n=93)	GBR (n=89)	IBS (n=14)	Пациенты с ФП (n=332)	Группа контроля (n=502)
Гомозиготы по референтному аллелю (T/T)	n (%)	29 (25,9)	22 (28,2)	89 (23,5)	20 (23,5)	17 (17,3)	29 (31,2)	18 (20,2)	5 (35,7)	104 (31,3)	126 (25,1)
	% (95 % ДИ)	29 (17,8–34,0)	28,2 (18,2–38,2)	23,5 (19,2–27,8)	23,5 (14,5–32,6)	17,3 (9,9–24,8)	31,2 (21,8–40,6)	20,2 (11,9–28,6)	35,7 (10,6–60,8)	31,3 (26,3–36,3)	25,1 (21,3–28,9)
Гетерозиготы (С/Т), n (%)	n (%)	55 (49,1)	32 (41,0)	185 (48,8)	38 (44,7)	52 (53,1)	42 (45,2)	49 (55,1)	4 (28,6)	165 (49,7)	247 (49,2)
	% (95 % ДИ)	49,1 (40,0–58,4)	41,0 (30,1–51,9)	48,8 (43,8–53,9)	44,7 (34,1–55,3)	53,1 (43,2–62,9)	45,2 (35,1–55,3)	55,1 (44,7–65,4)	28,6 (4,9–52,2)	49,7 (44,3–55,1)	49,2 (44,8–53,6)
Гомозиготы по минорному аллелю (С/С), n (%)	n (%)	28 (25,0)	24 (30,8)	105 (27,7)	27 (31,8)	29 (29,6)	22 (23,7)	22 (24,7)	5 (35,7)	63 (19,0)	129 (25,7)
	% (95 % ДИ)	25,0 (17,0–33,0)	30,8 (20,6–41,1)	27,7 (23,2–32,2)	31,8 (21,9–41,7)	29,6 (20,6–38,6)	23,7 (15,0–32,3)	24,7 (15,8–33,7)	35,7 (10,6–60,8)	19,0 (14,8–23,2)	25,7 (21,9–29,5)
Референтный аллель (Т), n (%)	n/N (%)	113/224 (50,5)	76/156 (48,7)	363/758 (47,9)	92/170 (54,1)	86/196 (43,9)	100/186 (53,8)	85/178 (47,8)	14/28 (50,0)	373/664 (56,2)	499/1004 (49,7)
	% (95 % ДИ)	50,5 (43,9–57,0)	48,7 (40,9–56,5)	47,9 (44,3–51,5)	54,1 (46,6–61,6)	43,9 (36,9–50,8)	53,8 (46,6–60,9)	47,8 (40,4–55,1)	50,0 (31,5–68,5)	56,2 (52,4–60,0)	49,7 (46,6–52,8)
Минорный аллель (С), n (%)	n/N (%)	111/224 (49,5)	80/156 (51,3)	395/758 (52,1)	78/170 (45,9)	110/196 (56,1)	86/186 (46,2)	93/178 (52,2)	14/28 (50,0)	291/664 (43,8)	505/1004 (50,3)
	% (95 % ДИ)	49,5 (43,0–56,1)	51,3 (43,5–59,1)	52,1 (48,6–55,7)	45,9 (38,4–53,4)	56,1 (49,2–63,1)	46,2 (39,1–53,4)	52,2 (44,9–59,6)	50,0 (31,5–68,5)	43,8 (40,0–47,6)	50,3 (47,2–53,4)

Примечание. * – доступно по ссылке: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:147760132-147761132;v=rs10465885;vdb=variation;vf=6887932; ** – референтный аллель – А, минорный – G; N – общее количество аллелей; CEU – резиденты штата Юта (США), имеющие северно- или восточноевропейское происхождение; TSI – тосканцы (Италия); FIN – финны (Финляндия); GBR – британцы (Англия и Шотландия); IBS – иберийцы (Испания).

нальном исследовании, исследовании [6], а также в популяциях 1000 Genome Project представлена в табл. 5.

Частота полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5, а также референтного и минорного аллелей в оригинальном исследовании (группы ФП и контроля) была сопоставима с данными I. Christophersen и соавторов [6] (груп-

пы ФП и контроля) и в контрольных группах европеоидов. В то же время, I. Christophersen и соавторы [6] показали, что пациенты с «изолированной» ФП чаще являлись носителями аллеля А по сравнению с контрольными лицами (ОШ 1,30 (95 % ДИ 1,07–1,58; P=0,011). При сопоставлении с популяцией европеоидов 1000 Genome Project (n=379) авторы получили те же

Таблица 6

Клинические характеристики групп ФП в оригинальном исследовании и исследовании [6]

Показатель		Оригинальное исследование (n=112)	I. Christophersen и соавт. [6] (n=342)	P
Мужчины, n (%)		86 (76,8)	280 (81,9)	0,270
Женщины, n (%)		26 (23,2)	62 (18,1)	
Возраст дебюта ФП, лет	M±CO	46±10	34±9	< 0,001
	M (95 % ДИ)	46 (44–48)	34 (33–35)	–
Рост, см	M±CO	177,0±8,3	183±9	< 0,001
	M (95 % ДИ)	177 (176–179)	183 (182–184)	–
Масса тела, кг	M±CO	90,0±17,5	89±17	0,591
	M (95 % ДИ)	90 (87–93)	89 (87–91)	–
ИМТ, кг/м ²	M±CO	28,70±5,04	26,5±4,4	< 0,001
	M (95 % ДИ)	28,7 (27,8–29,6)	26,5 (26,0–27,0)	–
САД, мм рт. ст.	M±CO	116,0±8,9 (n=36) *	128±15	< 0,001
	M (95 % ДИ)	116 (113–119)	128 (126–130)	–
ДАД, мм рт. ст.	M±CO	74,0±6,0 (n=36) *	78±10	< 0,001
	M (95 % ДИ)	74 (72–76)	78 (77–79)	–
Пароксизмальная ФП	n (%)	47 (42,0)	203 (59,4)	< 0,001
Персистирующая ФП	n (%)	45 (40,2)	116 (33,8)	
Постоянная ФП	n (%)	20 (18,0)	23 (6,8)	
Отягощенный по ФП семейный анамнез, n (%)		32/97 ** (33)	123 (36)	0,631

Примечание. * – пациенты без АГ (ГБ). ** – пациенты с доступными данными о семейном анамнезе.

результаты (ОШ 1,39 (95 % ДИ 1,13–1,72; P=0,002).

Поскольку частота полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5, а также референтного и минорного аллелей в оригинальной группе лиц с ФП, в отличие от пациентов в исследовании [6], была сопоставима как с оригинальной группой контроля, так и со всеми сравниваемыми контрольными группами, был проведен сравнительный анализ двух указанных групп ФП по доступным данным (табл. 6).

Сравнительный анализ двух групп ФП показал, что в исследовании [6] выборка больных характеризовалась более ранним дебютом аритмии, более высоким средним ростом пациентов и, при сопоставимой массе тела, меньшей величиной ИМТ, более высокими уровнями САД и ДАД (по сравнению с пациентами оригинальной выборки без АГ), а также преобладанием пароксизмальной ФП (и меньшей частотой персистирующей и постоянной форм).

Следует отметить, что интерпретация выявленных отличий в спектре клинических форм ФП в обеих группах затруднительна, поскольку она может быть обусловлена как особенностями отбора пациентов, так и потенциальной патофизиологической связью пароксизмальной ФП с полиморфизмом гена GJA5. В статье [6] нет дан-

ных о распределении генотипов и аллелей rs10465885 в зависимости от клинической формы ФП. Кроме того, необходимо учитывать также достаточно жесткие критерии отбора больных с ФП в указанное исследование по ряду позиций, в том числе возрасту дебюта до 50 лет, отсутствию АГ и метаболических заболеваний, чего не было в оригинальном исследовании. Таким образом, выборка в исследовании [6] была клинически более однородной.

Также неоднозначной является разница среднего роста в сравниваемых группах. Как известно, более высокий средний рост типичен для лиц скандинавского региона по сравнению с другими европеоидами, но на сегодня, исходя из доступной литературы, невозможно утверждать, имеют ли его представители повышенный риск развития ФП. Такое предположение возможно в силу полученных данных M. Rosenberg и соавторов [23, 24] об ассоциации более высокого роста с ФП, однако это исследование не проводилось в скандинавском регионе, и его авторы не указывают, были ли среди участников его представители.

В исследовании R. Wirka и соавторов [27] для изучения ассоциации SNP в промоторах А (rs12408178) и В (rs10465885) гена GJA5 использованы три когорты пациентов с ФП и соответ-

ствующих контрольных лиц. У всех больных была «изолированная» ФП, которая определялась как ФП при отсутствии структурного заболевания сердца; у них всех было европейское происхождение. Пациентами с ранним дебютом ФП считались такие, у которых аритмия была диагностирована в возрасте ≤ 60 лет. Показано, что в когорте Cleveland Clinic Lone Atrial Fibrillation GeneBank (CCAF) SNP в промоторе В (аллель G) ассоциировался с ФП с ранним дебютом (частота аллеля G в CCAF – 51,8 %, в группе контроля – 46,9 %; ОШ 1,18 (95 % ДИ 1,00–1,39); $P=0,046$), в отличие от SNP в промоторе А (ОШ 1,11 (95 % ДИ 0,93–1,34); $P=0,26$). Метаанализ, включающий все три когорты больных с ФП, подтвердил результаты, полученные в когорте CCAF, по ассоциации аллеля G rs10465885 с ФП с ранним дебютом (частота аллеля у пациентов с ФП – 50,2 %, общей группе контроля – 47,5 %; ОШ 1,16 (95 % ДИ 1,02–1,31); $P=0,022$). Тот же метаанализ не выявил статистически значимой ассоциации SNP в промоторе А с ФП с ранним дебютом (ОШ 1,07 (95 % ДИ 0,92–1,23); $P=0,37$). Однако метаанализ с включением в когорты лиц с ФП всех возрастов не продемонстрировал статистически значимой ассоциации SNP в обоих промоторах А и В с фенотипом «изолированной» ФП, что свидетельствует о потенциально более значимом влиянии генетических факторов у более молодых лиц.

Как известно, распространенность состояний, которые предрасполагают к развитию ФП (АГ, ИБС, клапанные поражения, СН), с возрастом увеличивается. Поэтому, хотя метаанализ и проводился среди пациентов с «изолированной» ФП, включение лиц старшего возраста (с ФП, вызванной другими, «негенетическими» факторами) в исследуемые когорты может нивелировать потенциальное влияние генетических факторов.

Отличительной чертой исследования [27] стал функциональный фрагмент, выполненный в ткани ушка предсердия, взятой у больных, которым проводили хирургические вмешательства (коронарное шунтирование, на клапанах сердца или операция Maze). Показана статистически значимая ассоциация генотипа SNP rs10465885 GG со снижением как уровня экспрессии мРНК Sx40 в целом, так и транскрипта В. Кроме того, наличие аллеля G ассоциировалось со снижением активности промотора В гена GJA5 в культуре мышечных кардиомиоцитов.

В исследовании I. Christophersen и соавторов [6], в отличие от данных R. Wirka и соавторов [27], выявлена ассоциация «изолированной» ФП с аллелем A rs10465885. В комментарии к статье [6] S. Lubitz и соавторы [15] приводят несколько возможных объяснений таких противоречивых результатов. С одной стороны, различия полученных ассоциаций могут быть связаны с ограниченным размером выборок, а также их формированием из разных популяций. С другой стороны, такие разноречивые данные, возможно, связаны с тем, что оба исследования могут отображать одну и ту же истинную ассоциацию в интересующем локусе. К этой мысли может подводить и то, что выявленные генетические относительные риски умеренны, и аллели А и G rs10465885 примерно одинаково распределены. Более часто встречающийся аллель в одном исследовании был менее распространен в другом, что отображает отличия генетической архитектуры изучаемых популяций (частота аллеля G в группе контроля составляла 50,3 % в исследовании [6] и приблизительно 47 % – в [27]).

I. Christophersen и соавторы [6] предполагают, что у носителей аллеля A rs10465885 повышается экспрессия Sx40 и, соответственно, нарушается естественный баланс коннексинов. Кроме нарушения экспрессии, к ФП могут предрасполагать и изменения распределения коннексинов (латерализация) в кардиомиоцитах предсердий [13]. Это потенциально может влиять на общее функциональное состояние щелевых контактов и кинетики сопряжения, что приводит к снижению скорости проведения, уязвимости предсердий и повышению риска ФП.

В этом контексте, вероятно, могут иметь значение и гендерные особенности распределения полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5, однако на сегодняшний день проведены лишь единичные исследования по этому вопросу. Так, В. Pfanmüller и соавторы [21] показали повышение экспрессии Sx40 в крови у женщин с ФП по сравнению с мужчинами, чего не наблюдалось для Sx43. Анализируя выявленные гендерные особенности изменения экспрессии Sx40 при ФП, авторы предполагают, что они носят вторичный характер, поскольку пока практически ничего не известно о гормональной чувствительности промотора Sx40. Кроме того, необходимо учитывать, что эти результаты получены у пациентов с клапанной ФП. Клиническая интерпретация полученных нами тенденций в

различиях частоты гетерозигот у женщин и мужчин с ФП, а также по сравнению с женщинами контрольной группы требует подтверждения в исследованиях с большей статистической мощностью.

В целом, исследование [27] благодаря функциональному фрагменту стало важным шагом к пониманию генетических детерминант экспрессии Sx40, равно как и потенциальной роли ее вариации как фактора риска развития ФП.

Доступные для сопоставления данные оригинального исследования, а также когорт пациентов с ФП в исследованиях [6] и [27] приведены в табл. 7. К анализу привлечены также данные двух других исследований [8, 16]. В исследовании CCAF (Cleveland Clinic Lone Atrial Fibrillation GeneBank) критериями включения в когорту «изолированной» ФП были: возраст > 18 лет; данные о ФП в анамнезе; отсутствие значимой ИБС (стеноз венечных артерий ≤ 50 % на коронароангиограмме, нормальные результаты стресс-теста либо отсутствие предполагаемой ИБС по клиническим критериям; проведение стресс-теста или коронароангиографии было необходимо для включения мужчин в возрасте > 50 лет или женщин > 55 лет); сохраненная ФВ ЛЖ (≥ 50 %); критериями исключения были: значимое поражение клапанов (митральная регургитация > 2+, трикуспидальная регургитация > 2+, аортальная недостаточность > 2+, недостаточность клапана легочной артерии > 2+; или трикуспидальный, аортальный или стеноз устья легочного ствола любой степени); ИБС (стеноз венечных артерий > 50 %; перенесенный ИМ; чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование в анамнезе); указание в анамнезе либо наличие в настоящий момент врожденного порока сердца (за исключением изолированного незаросшего овального отверстия); указание в анамнезе либо наличие в настоящий момент структурного заболевания сердца. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study) случаи раннего дебюта ФП отбирались проспективно; критериями включения были: возраст до 66 лет; наличие ФП, документированной по ЭКГ, либо по выписке со стационарной медицинской карты или на основании свидетельства о смерти; отсутствие клинических данных о структурном заболевании сердца. В исследовании MGH (The Massachusetts General Hospital Atrial Fibrillation Study) проспективно отбирали пациен-

тов с ранним дебютом ФП; критерии включения: дебют ФП в возрасте младше 66 лет; ФП документирована по ЭКГ; критерии исключения: структурное заболевание сердца; гипертиреоз; ИМ; сердечная недостаточность. В исследовании I. Christophersen и соавторов [6] критериями включения были: дебют «изолированной» ФП в возрасте до 50 лет. «Изолированная» ФП определялась как ФП при отсутствии клинических или эхокардиографических признаков сердечно-сосудистого заболевания, АГ, метаболических или легочных заболеваний. Структурное заболевание сердца исключалось с помощью эхокардиографии.

Исследования [6] и [27] отличались от оригинального, в первую очередь, более жесткими критериями включения. В частности, необходимо отметить более высокую частоту АГ в оригинальном исследовании (67,9 %) по сравнению с данными [27]: CCAF – 54,2 %; ARIC – 45,9 % и MGH – 22,6 %. Кроме того, важно учитывать гетерогенность исследуемых когорт по возрасту и частоте больных с ранним дебютом ФП.

У пациентов в исследовании [6] ФП дебютировала в младшем возрасте (34; 95 % ДИ 33–35 года) по сравнению с оригинальным исследованием (46,0; 95 % ДИ 44,1–47,9 года), когортами MGH (46,1; 95 % ДИ 44,9–47,2 года) и ARIC (60,5; 95 % ДИ 59,9–61,1 года). Когорту ARIC отличал также и старший возраст дебюта ФП среди лиц с ее дебютом в возрасте ≤ 60 лет (56,7; 95 % ДИ 55,9–57,5 года).

Выявленная ассоциация полиморфизма rs10465885 с ранним дебютом ФП в когорте CCAF, несмотря на старший средний возраст пациентов и более широкий его размах (по сравнению с другими когортами в исследовании [27]), а также старший возраст дебюта аритмии (по сравнению с когортами MGH и оригинального исследования), могла быть связана с наиболее жесткими критериями включения, в том числе исключением значимого атеросклероза венечных артерий с помощью коронароангиографии.

Важно также указать на возможные ограничения исследования с когортой CCAF и полученных в нем результатов ассоциации полиморфизма rs10465885 с ФП с ранним дебютом ФП: нижняя граница 95 % ДИ для ОШ является единицей; границы 95 % ДИ для частоты минорного аллеля в группе ФП с ранним дебютом и контроля пересекаются (соответственно 51,8 %; 95 % ДИ 48,3–55,3 % и 46,9; 95 % ДИ 45,1–48,7 %);

Таблица 7
Клинические характеристики и частота полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5 у пациентов с ФП в оригинальном исследовании и в исследованиях [27] и [6]

Показатель	Оригинальное исследование		SCAF [16, 27]		ARIC [8, 27]		MGH [27]		I. Christophersen и соавт. [6]
	I (n=112) n (%)	II (n=106) (94,6 %)*	I (n=596) n (%)	II (n=384) (64,4 %)*	I (n=119) n (%)	II (n=45) (37,8 %)*	I (n=375) n (%)	II (n=335) (89,3 %)*	
Мужчины	n (%)	86 (76,8)	80 (75,5)	450 (75,5)	306 (79,7)	64 (53,8)	26 (57,8)	304 (81,1)	280 (81,9)
	% (95 % ДИ)	76,8 (69,0–84,6)	75,5 (73,7–88,6)	75,5 (72,1–79,0)	79,7 (75,7–83,7)	53,8 (44,8–62,7)	57,8 (43,4–72,2)	81,1 (77,1–85,0)	82,3 (69,5–94,3)
Женщины	n (%)	26 (23,2)	26 (24,5)	146 (24,5)	78 (20,3)	55 (46,2)	19 (42,2)	71 (18,9)	62 (18,1)
	% (95 % ДИ)	23,2 (23,5–40,8)	24,5 (16,3–32,7)	24,5 (21,0–28,0)	20,3 (16,3–24,3)	46,2 (37,3–55,2)	42,2 (21,6–49,5)	18,9 (13,0–24,9)	17,7 (3,6–32,6)
Возраст, годы	М±СО	50,2±10,43	49,5±10,24	59,1±10,7	НД	52,9±5,4	НД	53,4±10,6	НД
	М (95 % ДИ)	50,2 (48,3–52,1)	49,5 (47,8–51,5)	59,1 (58,2–60,0)	НД	52,9 (51,9–53,9)	НД	53,4 (52,3–54,5)	НД
Размах	М±СО	25–65	25–65	20–84†	НД	45–64	НД	21–77	НД
	М (95 % ДИ)	25–65	25–65	20–84†	НД	45–64	НД	21–77	НД
Возраст манифестации ФП, годы	М±СО	46,0±10,09	45,0±9,59	НД	47,3±9,9	60,5±3,5	56,7±2,7	46,1±11,7	34±9
	М (95 % ДИ)	46,0 (44,1–47,9)	45,0 (43,2–46,8)	НД	47,3 (46,3–48,3)	60,5 (59,9–61,1)	56,7 (55,9–57,5)	46,1 (44,9–47,2)	44,3 (33–35)
ИМТ, кг/м ²	Размах	23–65	23–59	НД	НД	48–65†	НД	13–65	НД
	М±СО	28,7±5,04	28,6±5,11	НД	НД	28,2±5,7 (n=146††)	НД	27,8±5,0	26,5±4,4
АГ, n (%)	М (95 % ДИ)	28,7 (27,8–29,6)	28,6 (27,6–29,6)	НД	НД	28,2 (27,3–29,1)	НД	27,8 (27,3–28,3)	26,5 (26,0–27,0)
	n (%)	76 (67,9)	70 (66,0)	269 (54,2)†	НД	67 (45,9)††	НД	85 (22,6)	НД
СД, n (%)	% (95 % ДИ)	67,9 (59,3–76,6)	66,0 (57,0–75,0)	54,2 (49,8–58,6)	НД	45,9 (37,8–54,0)	НД	22,6 (18,4–26,9)	НД
	n (%)	5 (4,5)	5 (4,7)	НД	НД	12 (8,2)††	НД	12 (3,2)	НД
Референтный аллель‡	% (95 % ДИ)	4,5 (0,7–8,3)	4,7 (0,7–8,7)	НД	НД	8,2 (6,7–17,3)	НД	3,2 (1,4–5,0)	НД
	n (%)	50,5 (44,0–57,1)	50,9 (44,2–57,6)	49,6 (46,8–52,4)	48,2 (44,7–51,7)	53,5 (47,2–59,8)	47,7 (37,4–58,0)	52,2 (44,2–51,4)	51,8 (48,0–55,6)
Минорный аллель‡	% (95 % ДИ)	49,5 (43,0–56,1)	49,1 (42,4–55,8)	50,4 (47,6–53,2)	51,8 (48,3–55,3)	46,5 (40,2–52,8)	52,3 (42,0–62,6)	47,8 (42,7–52,9)	48,2 (40,1–47,6)
	n (%)	49,5 (43,0–56,1)	49,1 (42,4–55,8)	50,4 (47,6–53,2)	51,8 (48,3–55,3)	46,5 (40,2–52,8)	52,3 (42,0–62,6)	47,8 (42,7–52,9)	48,2 (40,1–47,6)

Примечание. I – все пациенты с ФП; II – пациенты с дебутом ФП в возрасте ≤ 60 лет; III – все пациенты с ФП (дебют в возрасте до 50 лет). * Частота пациентов с дебутом ФП в возрасте ≤ 60 лет по отношению к общему числу пациентов. † Когорта SCAF из 496 пациентов с ФП [16]. ‡ Когорта ARIC из 146 пациентов с ФП [8]. †† Референтный аллель: T – в оригинальном исследовании; A – в [6, 27]; минорный аллель: C – в оригинальном исследовании; G – в [6, 27]. НД – нет данных.

контрольные группы взяты из четырех исследований в Illumina iControl Database, в двух из которых были только взрослые (средний возраст на момент включения $(50,2 \pm 11,1)$ года, $n=1423$), а в двух других – только дети (средний возраст на момент включения $(9,2 \pm 5,5)$ года, $n=1587$) [27].

Гендерная структура представленных в табл. 7 групп пациентов с ФП была сопоставимой. Исключение составляла когорта ARIC, однако эта особенность не повлияла на потенциальное выявление ассоциации полиморфизма rs10465885 с ФП. Ее отсутствие также опосредованно может быть связано с тенденцией к большей частоте СД (8,2 %) в когорте ARIC по сравнению с CCAF (4,7 %), хотя здесь нужно учитывать различия в объеме этих выборок.

ИМТ в оригинальном исследовании, как было указано ранее, а также в когортах CCAF, ARIC и MGH, был выше по сравнению с таковым в работе [6], что, вероятно, может быть связано с отличиями среднего роста пациентов изучаемых когорт, однако R. Wirka и соавторы [27] такие данные не приводят.

Необходимо также учесть и наименьший объем когорт ARIC и оригинального исследования по сравнению с тремя другими когортами, а также отличия в аллельной «архитектуре» сравниваемых групп больных с ФП.

Таким образом, возможными причинами отсутствия отличий в частоте полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5 в оригинальном и некоторых других исследованиях могут быть следующие: несоответствие жестким критериям включения с формированием однородной выборки, в том числе исключение пациентов с АГ, значимым поражением венечных артерий, СД, структурным поражением миокарда (что зачастую довольно сложно сделать в условиях реальной клинической практики); несопоставимая статистическая мощность исследований; неоднозначность трактовки понятий «изолированная» и «идиопатическая» ФП и отсутствие четких, унифицированных критериев ее верификации; отличия возрастного диапазона исследуемых больных; разный возраст дебюта аритмии и критерия включения по этому показателю; наличие гендерных отличий и различия в гендерной структуре; особенности этнического происхождения и географического региона, в том числе антропологические; примерно равная частота выявления дикого и минорного аллеля среди пациентов с ФП и в популяции. Кроме

того, в интерпретации результатов генетических исследований необходимо учитывать клиническую форму ФП и особенности ее течения, а также структурно-функциональное состояние миокарда.

Безусловно, нельзя утверждать об исключительной роли полиморфизма генов, кодирующих семейство коннексинов, в патогенезе возникновения и прогрессирования ФП. Как известно, это заболевание ассоциируется с полиморфизмов множества генов, однако даже большее значение имеет не просто факт наличия того или иного полиморфизма, а взаимодействие генетических и эпигенетических факторов. Поэтому перспективным направлением в изучении генетических аспектов ФП являются не только проведение исследований по типу «случай – контроль», а также анализ потенциальных взаимосвязей генетических факторов со всеми возможными характеристиками пациентов с ФП, которые определяют ее гетерогенность – клиническую, гемодинамическую, электрофизиологическую, прогностическую и т. д. Только комплексное изучение многообразия генотипических и фенотипических особенностей даст возможность усовершенствовать индивидуализированный подход к ведению таких больных, в частности – тактику лечения и прогнозирование исходов.

Выводы

1. Частота выявления полиморфных вариантов rs10465885 гена, кодирующего коннексин-40, среди пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза в украинской популяции составила: гомозиготы по референтному (дикому) аллелю Т (Т/Т) – 25,9 %, гетерозиготы (С/Т) – 49,1 %, гомозиготы по минорному аллелю С (С/С) – 25,0 %. Аллель Т встречался у 50,5 %, С – 49,5 % пациентов.

2. Частота выявления полиморфных вариантов rs10465885 гена, кодирующего коннексин-40, у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза в украинской популяции сопоставима с таковой у практически здоровых лиц (генотипы Т/Т, С/Т и С/С: соответственно 28,2, 41,0 и 30,8 %; аллели Т и С: соответственно 48,7 и 51,3 %).

3. Частота выявления генотипа С/Т rs10465885 гена коннексина-40 у пациенток с фибрилляцией предсердий неклапанного гене-

за в украинской популяции выше таковой у практически здоровых женщин (соответственно 69 и 28 %).

Литература

1. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В. С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
2. Дзяк Г.В., Жарінов О.Й. Фібриляція передсердь. – К.: Четверта хвиля, 2011. – 192 с.
3. Лутай М.І., Волков В.І., Коваль О.А. та ін. Рекомендації з діагностики та лікування стабільної ІХС. – К., 2014. – 48 с.
4. Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. – Томск: STT, 2013. – 484 с.
5. Chaldoupi S., Loh P., Hauer R. et al. The role of connexin40 in atrial fibrillation // *Cardiovasc Res.* – 2009. – Vol. 84. – P. 15–23.
6. Christophersen I., Holmegard H., Jabbari J. et al. Rare variants in GJA5 are associated with early-onset lone atrial fibrillation // *Canad. J. Cardiology.* – 2013. – Vol. 29. – P. 111–116.
7. Dupays L., Mazurais D., Rucker-Martin C. et al. Genomic organization and alternative transcripts of the human Connexin40 gene // *Gene.* – 2003. – Vol. 305. – P. 79–90.
8. Ellinor P., Lunetta K., Glazer N. et al. Common variants in *kcnn3* are associated with lone atrial fibrillation // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 240–244.
9. Firouzi M., Ramanna H., Kok B. et al. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation // *Circ Res.* – 2004. – Vol. 95. – P. e29–e33.
10. Go A., Mozaffarian D., Roger V. et al. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American heart association // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. 28–292.
11. Gollob M., Jones D., Krahn A. et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2677–2688.
12. Hong K., Xiong Q. Genetic basis of atrial fibrillation // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 220–226.
13. Kato T., Iwasaki Y., Nattel S. Connexins and atrial fibrillation: filling in the gaps // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 203–206.
14. Liew R. Almanac 2013: cardiac arrhythmias and pacing // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 1398–1407.
15. Lubitz S., Ellinor P. A Common Connexion Between Gap Junctions, Single Nucleotide Polymorphisms, And Atrial Fibrillation? // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2013. – Vol. 29. – P. 3–5.
16. Lubitz S., Lunetta K., Lin H. et al. Novel Genetic Markers Associate with Atrial Fibrillation Risk in Europeans and Japanese // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1200–1210.
17. Mahida S. Genetic Discoveries in Atrial Fibrillation and Implications for Clinical Practice // *Arrhythmia and Electrophysiology Review.* – 2014. – Vol. 3. – P. 69–75.
18. Menezes A., Lavie C., DiNicolantonio J. et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – Vol. 88. – P. 394–409.
19. Molica F., Meens M., Morel S., Kwak B. Mutations in cardiovascular connexin genes // *Biol. Cell.* – 2014. – Vol. 106. – P. 1–25.
20. Olesen M.S., Jensen N.F., Holst A.G. et al. A novel nonsense variant in Nav1.5 cofactor MOG1 eliminates its sodium current increasing effect and may increase the risk of arrhythmias [in English, French] // *Can. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 27. – P. 523.e17–523.e23.
21. Pfannmüller B., Boldt A., Reutemann A. et al. Gender-Specific Remodeling in Atrial Fibrillation? // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 61. – P. 66–73.
22. Potpara T., Lip G. Lone atrial fibrillation – an overview // *Int. J. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 68. – P. 418–433.
23. Rosenberg M., Kaplan R., Siscovick D. et al. Genetic variants related to height and risk of atrial fibrillation: the cardiovascular health study // *Am. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 180. – P. 215–222.
24. Rosenberg M., Patton K., Sotoodehnia N. et al. The impact of height on the risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2709–2717.
25. Sinner M., Ellinor P., Meitinger T. et al. Genome-wide association studies of atrial fibrillation: past, present, and future // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 89. – P. 701–709.
26. Tucker N., Ellinor P. Emerging directions in the genetics of atrial fibrillation // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114. – P. 1469–1482.
27. Wirka R., Gore S., Van Wagoner D. et al. A common connexin-40 gene promoter variant affects connexin-40 expression in human atria and is associated with atrial fibrillation // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 4. – P. 87–93.
28. Wyse D., van Gelder I., Ellinor P. et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1715–1723.
29. Yang Y., Zhang X., Wang X. et al. Connexin40 nonsense mutation in familial atrial fibrillation // *Int. J. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 26. – P. 605–610.

Поступила 23.06.2014 р.

Алельний поліморфізм гена конексину-40 (rs10465885) в пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного генезу

О.С. Сичов¹, Т.В. Міхалєва¹, Т.В. Талаєва¹, І.М. Горбась¹, К.О. Міхалєв², А.С. Жуковська³

¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

² ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ

³ Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

Мета роботи – дослідити частоту поліморфних варіантів гена, що кодує конексин-40 (rs10465885), в пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) неклапанного генезу в українській популяції.

Матеріал і методи. Обстежили 112 пацієнтів з неклапанною ФП (середній вік (50±10) років; чоловіки – 86 (76,8 %), жінки – 26 (23,2 %)), яка розвинулася в основному на тлі гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця (ІХС), їх поєднання, а також міокардіофіброзу. Серед обстежених пацієнтів у 47 (42,0 %) була пароксизмальна форма ФП, у 45 (40,2 %) – персистентна, а у 20 (17,8 %) – постійна. До контрольної групи увійшли 78 практично здорових осіб (60 чоловіків (77 %), 18 жінок (23 %); середній вік (51±11) років) з чинниками ризику ІХС. Основна і контрольна групи були зіставні за віком та гендерною структурою. Алельну дискримінацію T⁻²⁶→C поліморфізму rs10465885 промотора В гена, що кодує конексин-40, вивчали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

Результати. Референтний (дикий) алель було представлено тимідином (Т), мінорний – цитидином (С). Частота поліморфних варіантів гена, що кодує конексин-40 (rs10465885), була такою: гомозиготи за референтним (диким) алелем Т (Т/Т) – 25,9 %, гетерозиготи (С/Т) – 49,1 %, гомозиготи за мінорним алелем С (С/С) – 25,0 %; алель Т реєстрували в 50,5 %, С – 49,5 % пацієнтів. Зазначена частота поліморфних варіантів rs10465885 у групі ФП була зіставною з такою в групі контролю: генотипи Т/Т – 28,2 %, С/Т – 41,0 %, С/С – 30,8 %; алелі Т – 48,7 %, С – 51,3 %. Частота генотипу С/Т серед пацієток з ФП була вищою за таку в практично здорових жінок (відповідно 69 і 28 %).

Ключові слова: конексин-40, rs10465885, фібриляція передсердь.

Allelic polymorphism of connexin-40 gene (rs10465885) in patients with non-valvular atrial fibrillation

O.S. Sychov¹, T.V. Mikhaliyeva¹, T.V. Talaieva¹, I.M. Gorbas¹, K.O. Mikhaliyev², A.S. Zhukovska³

¹ National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

² State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Government Affairs, Kyiv, Ukraine

³ O.O. Bogomolets Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to study the allelic polymorphism of connexin-40 gene (rs10465885) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) in the Ukrainian population.

Material and methods. We enrolled 112 patients (mean age (50±10) years; males – 86 (76,8 %), females – 26 (23,2 %)) with non-valvular AF, associated mainly with essential hypertension (EH), coronary heart disease (CAD), EH and CAD constellation, and myocardial fibrosis. Among them 47 (42,0 %) patients had paroxysmal AF, 45 (40,2 %) – persistent AF and 20 (17,8 %) – permanent AF. We also enrolled 78 age- and gender-matched healthy controls (60 males (77 %), 18 females (23 %); mean age (51±11) years) with CAD risk factors. The single nucleotide polymorphism rs10465885 (T⁻²⁶→C) in promoter B connexin-40 gene was genotyped by means of real time polymerase chain reaction (T – reference («wild» type) allele, C – minor allele).

Results. Genotype and allelic distribution of rs10465885 in patients with AF was as follows: T/T – 25,9 %; C/T – 49,1 %; C/C – 25,0 %; allele T – 50,5 %; C – 49,5 %. The distribution in controls was as follows: T/T – 28,2 %; C/T – 41,0 %; C/C – 30,8 %; allele T – 48,7 %, C – 51,3 %. Distribution of rs10465885 was comparable in both AF patients and controls. Genotype C/T frequency in AF females was higher than in control females (69 % and 28 %, respectively).

Key words: connexin-40, rs10465885, atrial fibrillation.