

© ИСАЧЕНКО О.О., НИКУЛИНА С. Ю., ШУЛЬМАН В.А., АКСЮТИНА Н.В., ВОЕВОДА М.И., КАЗАРИНОВА Ю.Л.

НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

О.О. Исаченко, С. Ю. Никулина, В.А. Шульман, Н.В. Аксютинина,
М.И. Воевода, Ю.Л. Казаринова

Красноярская государственная медицинская академия; ректор –
д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра внутренних болезней №1, зав. –
д.м.н., проф. В.А. Шульман;

ГУ НИИ терапии СО РАМН г. Новосибирск, директор – д.м.н., проф.
М.И. Воевода.

***Резюме.** Проведено семейное обследование 103 пробандов, у которых диагностирована фибрилляция предсердий и 301 их родственника I, II, III степени родства. Эти семьи составили основную группу нашего исследования. Нами было обследовано также 82 пробанда, у которых отсутствовали клинико-электрокардиографические проявления заболеваний сердца и 163 их родственника I и II степени родства – (контрольная) группа.*

В данном исследовании нами был установлен факт семейной агрегации заболевания в семьях пробандов с ФП. При проведении молекулярно – генетического исследования было выявлено, что гетерозиготный генотип $\beta 1$ -адренорецепторов Ser49Gly можно рассматривать как один из генетических предикторов возникновения как первичной, так и вторичной ФП.

***Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ген $\beta 1$ – адренорецепторов, наследственность.*

Фибрилляция предсердий (ФП) одна из наиболее распространенных и опасных аритмий. В значительной части случаев этиологию ФП установить не удается. В этих случаях говорят об идиопатической или первичной ФП (lone atrial fibrillation). Предполагается, что в значительной части слу-

чаев идиопатическая (первичная) ФП наследственно обусловлена.

В отдельных случаях возникновение ФП обусловлено определенными мутациями в генах ионных каналов миоцитов [1, 2, 3]. Но в большинстве случаев наследование ФП обусловлено определенным сочетанием полиморфизма различных генов. Изучению этого вопроса в настоящее время в литературе уделяется большое внимание [4, 5]. В то же время в доступной литературе нам не удалось найти данных о полиморфизме гена $\beta 1$ адренорецепторов у больных с первичной и вторичной ФП. Недостаточно изучены клинические особенности первичной ФП, ее клинико-патогенетические формы, анатомические и электрофизиологические факторы риска данной патологии. До сих пор не выяснены закономерности наследования данной патологии.

Цель нашего исследования: установить вероятность и закономерности наследования ФП в семьях, изучить связь первичной и вторичной ФП с полиморфизмом гена $\beta 1$ адренорецепторов.

Материалы и методы

Проведено семейное обследование 103 пробандов, у которых диагностирована фибрилляция предсердий и 301 их родственника I, II, III степени родства. Эти семьи составили первую группу нашего исследования.

У пробандов с вторичной ФП она была обусловлена следующими заболеваниями: артериальная гипертония 2-3 стадии – у 28 (38 %) больных, различные варианты ИБС - у 31 (62 %) человек, дилатационная кардиомиопатия – у 2 (2 %), абстинентным синдромом – у 2 (4 %), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы – у 1 (2 %), узловой зоб 2 стадии с явлениями эутиреоза – у 1 (2 %).

Гипертоническая болезнь 1-2 стадии и ИБС, стенокардия II ф. кл. в небольшом проценте случаев были отмечены и в группе пробандов с первичной формой ФП (гипертоническая болезнь I-II стадий была отмечена у 5 (9,44%), ИБС, стенокардия II ф.кл. у 3 (5,67 %). У всех больных с пер-

вичной ФП она была документирована до возникновения проявлений ИБС или гипертонической болезни.

Разделив семьи пробандов с ФП на подгруппы согласно этиологии ФП, мы получили 1 подгруппу (первичную ФП), состоящую из 53 пробандов (28 – мужчин и 25 – женщин) и 154 их родственников (53 – мужчины и 101 – женщины). Во 2 подгруппу (вторичная ФП) вошли 50 пробандов (22 – мужчин и 28 – женщин) и 147 их родственников (72 – мужчин и 75 – женщин).

Нами было обследовано также 82 пробанда, у которых отсутствовали клиничко-электрокардиографические проявления заболеваний сердца и 163 их родственника I и II степени родства – вторая (контрольная) группа.

Всем больным 1 группы и их родственникам, наряду с клиническим осмотром, выполнялись электрокардиография, чреспищеводная стимуляция левого предсердия (при наличии информированного согласия), холтеровское мониторирование (ХМ), велоэргометрия (ВЭ), эхокардиография, молекулярно-генетическое исследование.

Обследуемым пробандам 1 группы и выявленным за период исследования больным родственникам исключалось влияние гиперфункции щитовидной железы. Определяли уровень гормонов щитовидной железы.

Генетическое исследование крови включало в себя выделение тотальной ДНК из лейкоцитов периферической крови и генотипирование по изучаемым полиморфным сайтам гена $\beta 1$ - адренорецепторов. Выделение ДНК осуществляли из лейкоцитов периферической крови по модифицированной методике Смита и соавт. Амплификацию интересующих участков ДНК проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Структура праймеров в исследовании была такова:

5' – TTGCTGCCTCCCGCCAGCGATG-3' – прямой,

5' – TCACGCAGCACGNCCACNGA-3' – обратный,

5' – GCCTCCGAGCCCGGTACCTGT-3' – прямой,

5' – GCTGAGACAGCGGCTCGGGGCT-3' – обратный.

Полиморфизм гена $\beta 1$ адренорецепторов типировали по фрагментам длиной 138 н.п.(А 145 - аллель) и 303 н.п. (G 145 - аллель). Соблюдение соотношения Харди – Вайнберга было оценено методом χ^2 из статическая программа BIOSTAT.

Результаты и обсуждение

В данном исследовании нами был установлен факт семейной агрегации заболевания в семьях пробандов с ФП. Вторичное накопление ФП в семьях достигло 7,31% (22 больных родственника из 301), что значительно превышало популяционную частоту заболевания (равна 0,4%, цит. М. С. Кушаковский) (по данным Н. Kulbertus et al. (1982).

В семьях пробандов с ФП наибольший процент пораженных приходится на родственников I степени родства, в частности одноименная патология установлена в 9,86% случаев обследуемых I степени родства, и только в 1,16% у родственников II степени родства.

По нашим данным (рис.1), среди родственников I степени родства наиболее подвержены ФП матери (36,36%), сестры (19,44%), отцы (16,67%).

Наследуемость подверженности (H^2) определялась в рамках модели «Falconer», которая постулирует нормальное распределение подверженности в популяции и среди родственников 1 степени родства. Согласно данной модели, коэффициент регрессии подверженности ФП рассчитывался по формуле:

$$b = \frac{Xq - Xr}{a} = \frac{2,65 - 1,287}{2,962} = 0,460$$

где Xq - пороговая точка распределения подверженности в популяции; Xr - пороговая точка распределения подверженности среди родственников; a - средняя величина подверженности больных в популяционной выборке. Данные величины были взяты из таблиц - приложения к формуле для расчета коэффициента регрессии. Коэффициент наследуемости равен:

$$H^2 = \frac{b}{r} = \frac{0,460}{2} = 0,230$$

где r - коэффициент родства, равный 2 для родственников I степени родства. Итак, наследуе-

мость подверженности ФП по модели «Falconer» составила 23%, остальное (77%) приходится на средовые факторы в развитии этого нарушения ритма.

Значение генетических факторов становится более очевидным при проверке соответствия заболевания законам наследования. При наличии значимого генетического компонента в детерминации заболевания вариабельность распределения отличающихся друг от друга фенотипов в семьях обусловлена различными механизмами наследования. Поэтому следующим этапом исследования после доказательства неслучайности семейной агрегации заболевания и установления значимой роли наследственности в формировании этого нарушения ритма является сегрегационный анализ, заключающийся в оценке соответствия ожидаемых при определенном типе наследования и наблюдаемых сегрегационных частот. В собственных исследованиях для сбора семейного материала мы использовали единичную регистрацию. В выборке представлены семьи брака «больной-здоровый». Для формального генетического анализа типа наследования использован метод Вайнберга для единичной регистрации.

Для проведения сегрегационного анализа использовалась группа больных с идиопатической или первичной ФП. В таблице 1 представлены sibства для анализа сегрегационной частоты идиопатической фибрилляции предсердий.

Все числовые данные в формулу Вайнберга для единичной регистрации взяты из таблицы 1.

Сибсовый метод Вайнберга:

$$SF = \frac{\sum ri(Ri - 1)}{\sum ri(Si - 1)} = \frac{18}{30} = 0,6;$$

$$t_{(аутос-домин)} = \frac{|0,5 - 0,6|}{\sqrt{\frac{0,6(1 - 0,6)}{30}}} = 0,089 \quad (t < 2.58);$$

$$t_{(аутоc-рецес)} = \frac{|0,25 - 0,6|}{\sqrt{\frac{0,6(1-0,6)}{30}}} = 3,913 \quad (t > 2,58);$$

Согласно законам экспериментальной генетики, аутосомно - доминантный тип наследования, вычисляемый по методу Вайнберга, определяется, если критерий наследуемости $t < 2,58$. Учитывая результаты sibсового метода сегрегационного анализа в семьях, пробанды которых страдают идиопатической ФП, предполагаем аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии.

Согласно законам экспериментальной генетики, аутосомно- доминантный тип наследования, вычисляемый по методу Вайнберга, определяется, если критерий наследуемости $t < 2,58$. Следовательно, учитывая результаты sibсового метода сегрегационного анализа в семьях, пробанды которых страдают идиопатической ФП, предполагаем аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии.

У рассматриваемых больных с первичной и вторичной ФП нами совместно с сотрудниками Института терапии СО РАМН был изучен полиморфизм гена β_1 -адренорецепторов. Молекулярно-генетическое исследование было проведено у 30 исследуемых 1-й подгруппы (первичная ФП) и 25 их здоровых родственников, а также у 30 больных 2-й подгруппы (вторичная ФП) и 44 – их здоровых родственников. Кроме того, генотипированы 198 здоровых, у которых отсутствовали признаки сердечно-сосудистых заболеваний вторая (контрольная) группа.

По полученным нами данным, у пробандов с первичной ФП и их родственников (1 подгруппы) достоверно преобладал гетерозиготный генотип гена β_1 -адренорецепторов (Ser49Gly), соответственно у 15 (50%) пробандов и у 11 (44%) - родственников, в сравнении с 38 (19,2%) – у контрольной группы ($p < 0,05$). У пробандов 1-й подгруппы наблюдалось также преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю (Gly49Gly), со-

ответственно у 5 (16,7%) в сравнении с 6 (3,2%) – в контрольной группе ($p < 0,05$), хотя у здоровых родственников пробандов 1-й группы этот генотип не был обнаружен ни в одном случае (рис.2).

У 2-й подгруппы больных (вторичная ФП) также наблюдалось достоверное преобладание гетерозиготного генотипа (Ser49Gly), соответственно у 14 (46,7%) в сравнении с 38 (19,2%) – контрольной группе ($p < 0,05$). Но у родственников больных этой подгруппы преобладание рассматриваемого генотипа в сравнении с контрольной группой не было статистически достоверным. Частота встречаемости генотипа Gly49Gly у больных с вторичной ФП и их родственников также достоверно не отличалась от данных контрольной группы (рис.3).

Таким образом, как видно из вышеизложенного, гетерозиготный генотип β_1 -адренорецепторов Ser49Gly можно рассматривать как один из генетических предикторов возникновения как первичной, так и вторичной ФП. Предиктором возникновения первичной ФП может служить также генотип Gly49Gly.

В целом, анализ литературных и приведенных нами собственных данных показывает, что возникновению ФП во многих случаях может способствовать наследственная предрасположенность. С наибольшей очевидностью наследственная предрасположенность проявляется у больных с первичной ФП. В то же время, как показали наши исследования, определенный вариант полиморфизма гена β_1 -адренорецепторов Ser49Gly способствует возникновению ФП и на фоне сердечных заболеваний (вторичная ФП). Несомненно, что дальнейшие поиски генов-кандидатов как первичной, так и вторичной ФП, остаются актуальными. Результаты этих исследований могут внести важный вклад в профилактику возникновения одной из самых распространенных и опасных аритмий.

GENETIC ASPECTS OF AURICLES' FIBRILLATION

O.O. Isachenko, S. YU. Nikulina, V.A. Shulman, N.V. Aksyutina, M.I. Vo-

evoda, YU. L. Kazarinova
Krasnoyarsk state medical academy

The control group consists of 82 probands and 163 their relatives (I, II relation degree) without clinic and electrocardiographic indications of the heart disease. The fact of family aggregation of the disease in probands' families with auricles' fibrillation was revealed in this research. During the molecular-genetic analysis we revealed, that heterozygous variant of $\beta 1$ – adrenoreceptor Ser49Gly can be regards as one of the genetic predictors of both primary and second fibrillation of auricles.

Литература

1. Brugada R., Tapscott T., Czernuszcwicz G.S. et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 905-911.
2. Yan H., Chen J.Z., Zhu J.H. et al. Expression of connexin in atrium of patients with atrial fibrillation and its signal transduction pathway // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2004. – Vol. 84, № 3. – P. 209-221
3. Yang H., Xia M., Jin Q. et al. Identification of a KCNE2 – gain of function mutation in patients with familial atrial fibrillation // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 165, № 3. – P. 1010-1032.
4. Lai L.P., Su M.J., Yeh H.M. et al. Association of the human minK gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation // *Am. Heart J.* – 2002. – Vol. 144, №3. – P. 485-490.
5. Schreieck J., Dostal S., von Beckerath N. et al. C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the TT genotype with a reduced risk for atrial fibrillation // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148, №3. – P. 545-550.

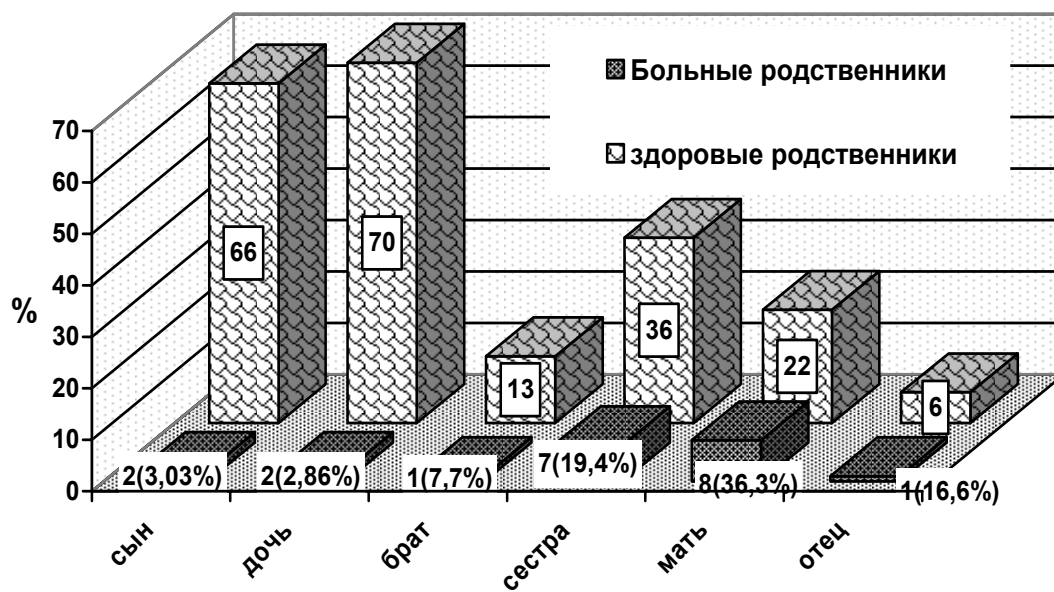


Рис. 1. Семейная агрегация фибрилляции предсердий в семьях пробандов с конкордантным нарушением ритма.

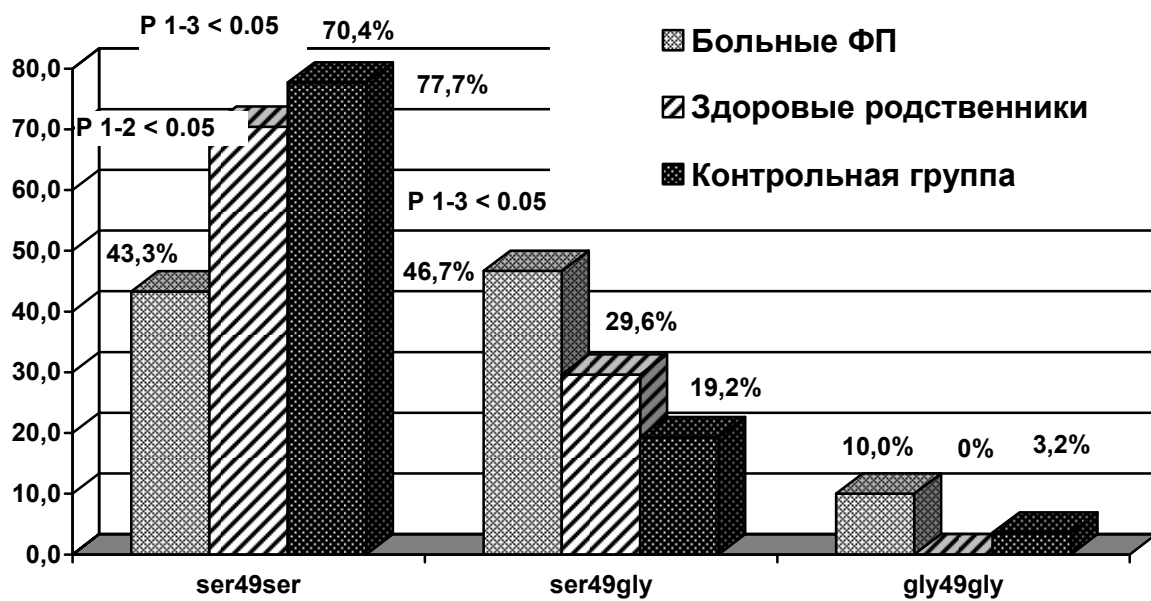


Рис.2. Полиморфизм гена β -1 адреноренорецепторов у больных с первичной фибрилляцией предсердий.

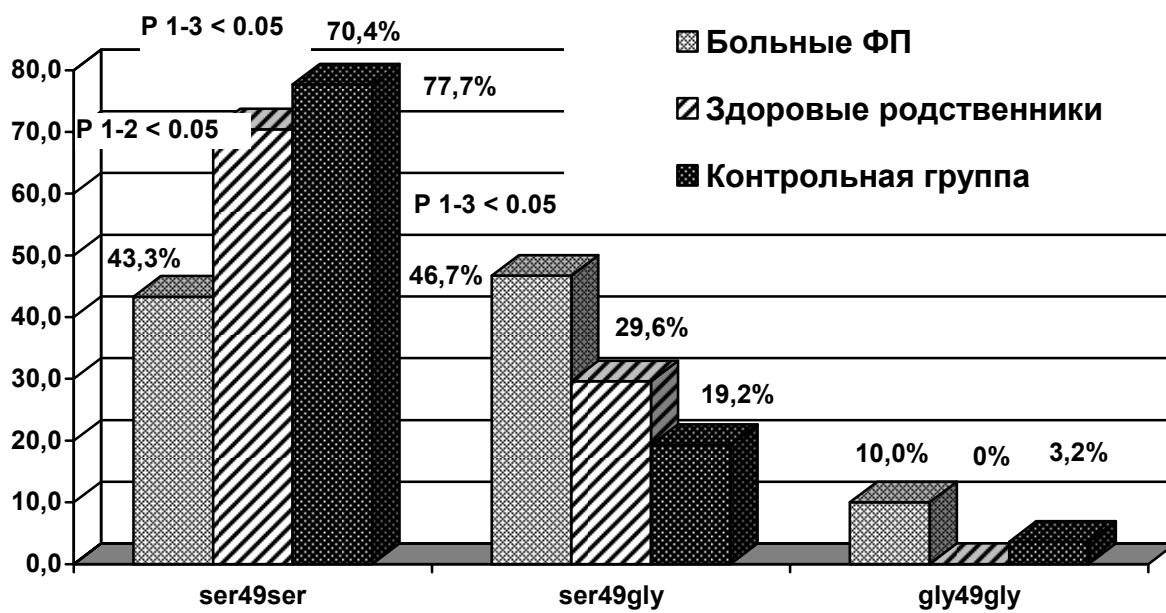


Рис. 3. Полиморфизм гена β_1 -адренорецепторов у больных с вторичной фибрилляцией предсердий.

Таблица 1

**Сегрегационный анализ в семьях пробандов с идиопатической
фибрилляцией предсердий**

Размер сибства	Число сибств	S	Число сибсов с пораженными детьми			R
			один ребенок	два	три	
2 ^x сибсовы	9	18	4	5	-	14
3 ^x сибсовы	3	9	2	-	1	5
4 ^x сибсовы	1	4	-	1	-	2
Всего	13	31	6	6	1	21