Моссэ И.Б.¹, Гончар А.Л.¹, Кундас Л.А.¹, Седляр Н.Г.¹, Булгак А.Г.², Зотова О.В.², Королева Т.С.²

¹ Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Mosse I.¹, Gonchar A.¹, Kundas L.¹, Sedlyar N.¹, Bulgak A.², Zotova O.², Koroleva T.²

¹ Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Молекулярно-генетические факторы предрасположенности к развитию фибрилляции предсердий у представителей белорусской популяции

Molecular Genetic Factors of Predisposition to the Development
of Atrial Fibrillation in Representatives of the Belarusian Population

Резюме

Цель. Изучить молекулярно-генетические факторы предрасположенности к развитию фибрилляции предсердий у представителей белорусской популяции.

Материалы и методы. Популяционная группа – 685 человек без выявленной сердечно-сосудистой патологии. Группа пациентов с фибрилляцией предсердий – 162 человека. Проведено сравнение молекулярно-генетических профилей пациентов с диагнозом «фибрилляция предсердий» и случайной выборки из белорусской популяции в качестве контрольной группы по 19 полиморфным вариантам генов, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистой патологии.

Результаты. Выявлены наиболее информативные факторы риска развития фибрилляции предсердий – минорные гомозиготы генов FXIII и Grb, гетерозиготы гена APOE и полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR, а также минорные аллели Leu гена FXIII и C гена MTHFR A1298C. Выявлены также протекторные варианты, снижающие риск возникновения заболевания – гомозиготы D/D гена BDKRB2 и A/A гена MTHFR A1298C.

Выводы. Данные могут быть использованы как для формирования групп риска с целью профилактики фибрилляции предсердий, а также для разработки корректных способов лечения пациентов в зависимости от их генотипов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, молекулярно-генетические маркеры, коагуляция, тонус сосудов, липидный обмен.

Abstract

Purpose. To study the molecular genetic factors of predisposition to the development of atrial fibrillation in representatives of the Belarusian population.

Materials and methods. The population group is 685 people without identified cardiovascular pathology. The group of patients with atrial fibrillation – 162 people. Comparison of molecular genetic profiles of patients diagnosed with atrial fibrillation and a random sample from the

Belarusian population as a control group on 19 polymorphic variants of genes associated with the development of cardiovascular pathology was carried out.

Results. The most informative risk factors of the development of atrial fibrillation were identified: minor homozygotes of the FXIII and Gp6 genes, heterozygotes of the APOE gene and C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene, as well as minor Leu alleles of the FXIII and C gene of the MTHFR A1298C gene. There were also revealed the protective variants that reduce the risk of disease – homozygotes D / D of the BDKRB2 gene and A / A of the MTHFR A1298C gene.

Conclusions. The data can be used both for the formation of risk groups in order to prevent atrial fibrillation and for development of the correct methods of treating patients, depending on their genotypes.

Keywords: atrial fibrillation, molecular genetic markers, coagulation, vascular tone, lipid metabolism.

■ ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Согласно данным ВОЗ, в 2015 году от ССЗ умерло 17,7 млн человек, что составило 31% от всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 млн человек умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 млн человек в результате инсульта. Более 75% случаев смерти от ССЗ происходят в странах с низким и средним уровнем дохода [1].

В странах Европы в 2015 году было зарегистрировано более 11,3 млн новых случаев ССЗ. Данная группа заболеваний стала причиной 45% всех случаев смерти в Европе. Число новых случаев ССЗ увеличивается ежегодно [2]. Частота заболеваемости ССЗ в Республике Беларусь остается более высокой, чем в среднем по Европе. В 2015 году смертность от ССЗ составила 505,1 на 100 000 человек [3].

В норме вероятность события, приводящего к развитию тромбогенных заболеваний, определяется смещением систем гемостаза и антигемостаза от равновесия в сторону преобладания одной из этих систем над другой. При воздействии же неблагоприятных факторов внешней среды нарушение равновесия между системами может проявиться в виде тромбоза.

Установлен целый ряд факторов риска. К ним относят артериальную гипертензию, гиперлипидемию, ожирение, курение, сахарный диабет, возраст, малоподвижный образ жизни, рак, беременность, гормональную терапию, хирургическое вмешательство и др. [4, 5].

Изучение молекулярных механизмов тромбообразования и фибринолиза позволяет с уверенностью говорить о том, что существуют наследуемые, а иногда и приобретенные в процессе жизни дефекты белков, которые и обуславливают предрасположенность того или иного человека к внутрисосудистому тромбообразованию, т. е. определяют наличие у него истинной тромбофилии. Эти дефекты наследуются и, значит, являются генетически детерминированными. Наследственные тромбофилии изучаются достаточно интенсивно во многих клиниках мира. Полученные результаты позволяют предполагать наличие наследственной тромбофилии у любого пациента в том случае, если у него или у его кровного родственника имелись тромботические проявления в молодом возрасте.

Нарушения в фибринолитической системе также являются возможным механизмом возникновения гиперкоагуляции по отношению к венозным и артериальным тромбозам. Замедленный фибринолиз может возникнуть по следующим причинам: 1) дефект синтеза или высвобождения (или и то и другое) тканевого активатора плазминогена из стенки сосуда; 2) недостаточность или функциональный дефект молекулы плазминогена; 3) повышенные уровни ингибитора тканевого активатора плазминогена или плазмина [6, 7].

Многочисленные исследования показали, что сердечно-сосудистые заболевания являются мультифакторными и мультигенетическими. Результаты ранних исследований показали, что генетические детерминанты этих заболеваний являются сложными, вовлекающими в себя большое количество генов и могут зависеть от взаимодействия между этими генами.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающейся в клинической практике аритмией и обуславливает 1/3 госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма. Распространенность ее в общей популяции составляет 0,4% и увеличивается с возрастом [8, 9].

Опасными осложнениями фибрилляции предсердий являются тромбоэмболии, в частности тромбоэмболический инсульт. Причиной тромбоэмболических осложнений (ТЭО) является формирование и последующая фрагментация или отрыв тромбов в левом предсердии, как правило, при патологии митрального клапана или в ушке левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. Известно, что содержание факторов свертывания в крови и генетическая предрасположенность к тромбозам, будучи немодифицируемым фактором, в значительной мере оказывают влияние на процесс тромбообразования и, соответственно, клинические исходы у пациентов с ФП. В частности, выявлена ассоциация полиморфизма G гена фибриногена B с тромбозом ушка левого предсердия и выраженным спонтанным контрастированием.

При изучении факторов свертывания крови было показано, что уровень фибриногена ассоциирован со спонтанным контрастированием левого предсердия или его ушка, поэтому изучение факторов свертывания крови, а также генов, кодирующих факторы свертывающей системы и рецепторы тромбоцитов, представляется перспективным для индивидуализации подхода к прогнозированию ТЭО и выбору профилактической стратегии у пациентов с неклапанной ФП.

В настоящее время существует ряд работ, как в отечественной, так и в зарубежной литературе, посвященных роли различных полиморфизмов в патогенезе тромбоэмболических осложнений при ФП. Выявлено несколько десятков генетических вариантов, носительство которых ассоциировано с развитием протромботических сдвигов в системе гемостаза и/или риском атеротромбоза. Большинство из них кодирует компоненты плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Это мутация Лейдена и мутация гена протромбина [10], полиморфные варианты генов MTHFR C677T [11], PAI-1 4G/5G [9], FVII [12], FXI [13], FXIII [14], VEGF [15] и др. [16–18].

Однако работы такого рода немногочисленны. К тому же полученные в них данные носят достаточно противоречивый характер.

Таким образом, на сегодняшний день ФП являются важной клинической и медико-социальной проблемой, которая пока далека от разрешения, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить молекулярно-генетические факторы предрасположенности к развитию фибрилляции предсердий у представителей белорусской популяции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования были сформированы следующие группы:

1. Популяционная группа – 685 человек. В рамках задания группа набрана из представителей разных областей Беларуси в возрасте от 20 до 60 лет без выявленной сердечно-сосудистой патологии согласно критериям включения и исключения из исследования. Все испытуемые проходили процедуру информированного согласия.
2. Группа пациентов РНПЦ «Кардиология» с диагнозом «фибрилляция предсердий» – 162 человека. Критерием включения была неклапанная фибрилляция предсердий. Критериями исключения являлись: митральный стеноз средней/тяжелой степени, механические протезы клапанов, заболевания щитовидной железы с нарушением функции, оперативные вмешательства менее чем за месяц до включения в исследование, воспалительные заболевания в стадии обострения, злокачественные новообразования, заболевания крови и отсутствие добровольного согласия на участие в исследовании.

В исследование включались пациенты с пароксизмальной формой (55%), персистирующей формой (20%) и постоянной формой фибрилляции предсердий (25%). По возрасту и полу пациенты не имели различий ($p > 0,05$). У пациентов с постоянной формой ФП чаще выявляли СД 2-го типа в анамнезе ФП (40% по сравнению с 24% в подгруппе с пароксизмальной ФП ($p = 0,004$) и 23% в подгруппе с персистирующей ФП ($p = 0,023$)). Во всех подгруппах с ФП с одинаковой частотой преобладала ХСН ФК II (NYHA), но ХСН начальной стадии (ФК I) чаще выявляли среди пациентов с пароксизмальной ФП ($p = 0,004$). У 10 пациентов с фибрилляцией предсердий в анамнезе отмечено острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (ТИА). У 8 пациентов во время обследования выявлены тромбы в ушке левого предсердия.

Формы ФП были ассоциированы с CHA₂DS₂-VASc ($p = 0,018$). Наибольшие значения данного показателя выявлены у лиц с постоянной формой ФП.

Всем пациентам выполнялся полный перечень необходимых клинико-инструментальных и лабораторных методов обследования согласно протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь (2014 г.). Забор крови проводился из кубитальной вены в вакуумные пробирки системы «вакутайнер», содержащие ЭДТА.

ДНК из образцов крови выделялась при помощи наборов «Арт ДНК MiniSpin Гем» (ООО «АртБиоТех») согласно инструкции производителя, после чего количество выделенной ДНК определялось флуориметром

Таблица 1
Список исследованных полиморфных вариантов генов

№ п/п	Полиморфные варианты генов	Полиморфизм	Предполагаемые факторы риска развития ССЗ
Полиморфные варианты генов, ответственные за коагуляцию			
1	F1 (ген I фактора свертывания крови)	Thr312Ala (rs6050)	Ala/Ala
2	F2 (ген II фактора свертывания крови – протромбина)	G20210A (rs1799963)	G/A, A/A
3	F5 (ген V фактора свертывания крови – мутация Лейдена)	Arg506Gln (rs6025)	G/A, A/A
4	F11 (ген XI фактора свертывания крови)	C/T (rs2289252)	C/T, T/T
5	F11 (ген XI фактора свертывания крови)	T/C (rs2036914)	C/T, C/C
6	F13 (ген XIII фактора свертывания крови)	Val34Leu (rs5985)	Val/Leu, Leu/Leu
7	FGG (ген гамма цепи фибриногена)	C/T (rs2066865)	C/T, T/T
8	PAI (ген ингибитора активатора плазминогена)	4G/5G	4G/4G
9	Gp6 (ген гликопротеина VI)	A/G (rs1613662)	A/G, A/A
Полиморфные варианты генов, ответственные за регуляцию тонуса сосудов			
10	eNOS (ген эндотелиальной синтазы окиси азота)	G894T (rs1799983)	G/T, T/T
11	HIF (ген фактора, индуцируемого гипоксией)	C1772T (rs1799963)	C/T, T/T
12	BDKRB2 (ген рецептора брадикинина β 2)	I/D (rs5810761)	I/I
13	MTHFR (ген метилентетра-гидрофолатредуктазы)	C677T (rs1801131)	C677T 'T/T' C677T 'C/T' + A1298C 'A/C'
14	MTHFR (ген метилентетра-гидрофолатредуктазы)	A1298C (rs1801133)	A1298C 'C/C' A1298C 'A/C' + C677T 'C/T'
15	VEGF (ген сосудистого эндотелиального фактора роста)	G-634C (rs2010963)	G/C, C/C
16	ACE (ген ангиотензин-превращающего фермента)	Alu Ins/Del (rs4646994)	D/D, I/D
Полиморфные варианты генов, ответственные за липидный обмен			
17	LDLR (ген рецептора липопротеина низкой плотности)	(TA)n	7TA/8TA, 8TA/8TA, 8TA/10TA
18–19	APOE (ген аполипопротеина E)	Cys112Arg и Arg158Cys (rs7412 и rs429358)	E2/E2, E2/E4, E3/E2, E3/E4, E4/E4

Table 1
List of the studied polymorphic variants of genes

No	Polymorphic variants of genes	Polymorphism	Presumptive risk factors for CVD
Polymorphic variants of genes responsible for coagulation			
1	F1 (coagulation factor I gene)	Thr312Ala (rs6050)	Ala/Ala
2	F2 (gene II coagulation factor – prothrombin)	G20210A (rs1799963)	G/A, A/A
3	F5 (coagulation factor V gene – Leiden mutation)	Arg506Gln (rs6025)	G/A, A/A
4	F11 (gene XI of clotting factor)	C/T (rs2289252)	C/T, T/T
5	F11 (gene XI of clotting factor)	T/C (rs2036914)	C/T, C/C
6	F13 (gene XIII of clotting factor)	Val34Leu (rs5985)	Val/Leu, Leu/Leu
7	FGG (fibrinogen gamma chain gene)	C/T (rs2066865)	C/T, T/T
8	PAI (plasminogen activator inhibitor gene)	4G/5G	4G/4G
9	Gp6 (glycoprotein VI gene)	A/G (rs1613662)	A/G, A/A
Polymorphic variants of genes responsible for the regulation of vascular tone			
10	eNOS (endothelial nitric oxide synthase gene)	G894T (rs1799983)	G/T, T/T
11	HIF (hypoxia-inducible factor gene)	C1772T (rs1799963)	C/T, T/T
12	BDKRB2 (gene for the bradykinin receptor β 2)	I/D (rs5810761)	I/I
13	MTHFR (methylene-tetra-hydrofolate reductase gene)	C677T (rs1801131)	C677T 'T/T' C677T 'C/T' + A1298C 'A/C'
14	MTHFR (methylene-tetra-hydrofolate reductase gene)	A1298C (rs1801133)	A1298C 'C/C' A1298C 'A/C' + C677T 'C/T'
15	VEGF (vascular endothelial growth factor gene)	G-634C (rs2010963)	G/C, C/C
16	ACE (angiotensin converting enzyme gene)	Alu Ins/Del (rs4646994)	D/D, I/D
Polymorphic variants of genes responsible for lipid metabolism			
17	LDLR (low density lipoprotein receptor gene)	(TA) _n	7TA/8TA, 8TA/8TA, 8TA/10TA
18–19	APOE (apolipo-protein E gene)	Cys112Arg и Arg158Cys (rs7412 и rs429358)	E2/E2, E2/E4, E3/E2, E3/E4, E4/E4

Qubit (Invitrogen, США) при помощи набора для определения концентрации двухцепочечной ДНК «dsDNA BR Assay kit». Для проведения генотипирования были разработаны и апробированы методики определения 19 полиморфных вариантов генов (табл. 1).

Для идентификации полиморфных вариантов использовалась амплификация специфических последовательностей ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени или с разделением продуктов в полиакриламидном геле.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью F-критерия Фишера в среде R. Оценку влияния полиморфных вариантов на риск развития заболевания проводили с помощью отношения шансов (OR). Результаты анализа считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Характер распределения наблюдаемых частот генотипов в популяции оценивали на соответствие уравнению Харди – Вайнберга.

Дизайн исследования одобрен этическим комитетом РНПЦ «Кардиология» и биоэтическим комитетом Института генетики и цитологии НАН Беларуси.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения молекулярно-генетических факторов риска развития ФП проведено генотипирование 847 образцов ДНК представителей белорусской популяции – группы пациентов с диагнозом «фибрилляция предсердий» и случайной популяционной выборки. Исследование проведено по 19 полиморфным вариантам генов, ответственных за коагуляцию (9 SNP), за регуляцию тонуса сосудов (7 SNP) и за липидный обмен (3 SNP). Полученные результаты представлены на рис. 1–3.

Как видно из рисунков, величины частот ряда генных полиморфизмов у пациентов и в контрольной группе значительно различаются как в группах генов, ответственных за коагуляцию и за липидный обмен, так и в группе генов, ответственных за регуляцию тонуса сосудов. Сравнение частот полиморфных вариантов генов, статистически достоверно различающихся между группой пациентов с ФП и популяционной группой (ПГ) представлено в табл. 2.

В результате сравнения результатов генотипирования группы пациентов с фибрилляцией предсердий и популяционной группы выявлены наиболее информативные факторы риска развития фибрилляции предсердий. Достоверные различия выявлены по частотам минорных гомозигот генов FXIII ($p=0,017$) и Gr6 ($p=0,001$), а также по частотам гетерозигот двух полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR ($p=0,042$ и $p=0,028$ соответственно), а также гена APOE ($p=0,034$). Кроме того, существенные различия показаны по частотам минорных аллелей Leu гена FXIII ($p=0,05$) и C гена MTHFR (A1298C) ($p=0,048$).

Рис. 1. Результаты генотипирования группы пациентов с фибрилляцией предсердий и популяционной группы по полиморфным вариантам генов, ответственных за коагуляцию

Fig. 1. Results of genotyping of a group of patients with atrial fibrillation and a population group by polymorphic variants of genes responsible for coagulation

Рис. 2. Результаты генотипирования группы пациентов с фибрилляцией предсердий и популяционной группы по полиморфным вариантам генов, ответственных за регуляцию тонуса сосудов

Fig. 2. Results of genotyping of the group of patients with atrial fibrillation and the population group by polymorphic variants of genes responsible for the regulation of vascular tone

Рис. 3. Результаты генотипирования группы пациентов с фибрилляцией предсердий и популяционной группы по полиморфным вариантам генов, ответственных за липидный обмен

Fig. 3. Results of genotyping of the group of patients with atrial fibrillation and the population group by polymorphic variants of genes responsible for lipid metabolism

Таблица 2
Сравнение частот полиморфных вариантов генов, статистически достоверно различающихся между группой пациентов с ФП и ПГ

Ген полиморфный вариант	Количество исследованных образцов		Вариант	% носителей данного генотипа		p	OR	95CI
	ФП	ПГ		ФП	ПГ			
FXIII Val34Leu (rs5985)	154	660	Val/Val	44,81	50,45	0,212	0,80	0,55–1,15
			Val/Leu	42,86	43,18	1,000	0,99	0,68–1,43
			Leu/Leu	12,34	6,36	0,017	2,07	1,10–3,77
			Val	66,23	72,05	0,051	0,76	0,58–1,00
			Leu	33,77	27,95		1,31	1,00–1,72
Gp6 A/G (rs1613662)	162	254	A/A	82,1	80,71	0,797	1,10	0,64–1,90
			A/G	13,58	19,29	0,143	0,66	0,36–1,17
			G/G	4,32	0,39	0,007	11,41	1,44–517,64
			A	88,89	90,35	0,557	0,85	0,53–1,39
			G	11,11	9,65		1,17	0,72–1,89
BDKRB2 I/D (rs5810761)	162	685	I/I	29,63	27,74	0,628	1,10	0,74–1,62
			D/I	56,79	50,95	0,190	1,26	0,88–1,82
			D/D	13,58	21,31	0,028	0,58	0,34–0,95
			I	58,02	53,21	0,122	1,22	0,95–1,55
			D	41,98	46,79		0,82	0,64–1,05
MTHFR C677T (rs1801131)	162	685	C/C	42,59	50,51	0,080	0,73	0,51–1,04
			C/T	50,00	40,88	0,042	1,45	1,01–2,07
			T/T	7,41	8,61	0,753	0,85	0,40–1,65
			C	67,59	70,95	0,250	0,85	0,65–1,12
			T	32,41	29,05		1,17	0,89–1,53
MTHFR A1298C (rs1801133)	162	685	A/A	36,42	47,15	0,014	0,64	0,44–0,93
			A/C	51,85	42,19	0,028	1,47	1,03–2,11
			C/C	11,73	10,66	0,675	1,11	0,61–1,94
			A	62,35	68,25	0,048	0,77	0,59–1,00
			C	37,65	31,75		1,30	1,00–1,68
APOE Cys112Arg и Arg158Cys (rs7412 и rs429358)	153	660	E3/E3	66,67	68,03	0,774	0,94	0,64–1,40

Окончание таблицы 2

			E3/E2	16,34	10,15	0,034	1,73	1,00–2,90
			E3/E4	14,38	17,58	0,403	0,79	0,46–1,31
			E2/E2	0,65	1,52	0,700	0,43	0,01–3,05
			E2/E4	0,65	1,97	0,487	0,33	0,01–2,21
			E4/E4	1,31	0,76	0,622	1,73	0,16–10,71
			E3	82,03	81,89	1,000	1,01	0,72–1,42
			E2	9,15	7,58	0,347	1,23	0,76–1,92
			E4	8,82	10,53	0,404	0,82	0,51–1,28

Table 2

Comparison of the frequencies of polymorphic variants of genes that statistically significantly differ between the group of patients with atrial fibrillation (AF) and the population group (PG)

Gene polymorphic variant	Number of tested samples		Option	% of carriers of this genotype		p	OR	95CI
	AF	PG		AF	PG			
FXIII Val34Leu (rs5985)	154	660	Val/Val	44.81	50.45	0.212	0.80	0.55–1.15
			Val/Leu	42.86	43.18	1.000	0.99	0.68–1.43
			Leu/Leu	12.34	6.36	0.017	2.07	1.10–3.77
			Val	66.23	72.05	0.051	0.76	0.58–1.00
			Leu	33.77	27.95		1.31	1.00–1.72
Gp6 A/G (rs1613662)	162	254	A/A	82.1	80.71	0.797	1.10	0.64–1.90
			A/G	13.58	19.29	0.143	0.66	0.36–1.17
			G/G	4.32	0.39	0.007	11.41	1.44–517.64
			A	88.89	90.35	0.057	0.85	0.53–1.39
			G	11.11	9.65	0.557	1.17	0.72–1.89
BDKRB2 I/D (rs5810761)	162	685	I/I	29.63	27.74	0.628	1.10	0.74–1.62
			D/I	56.79	50.95	0.190	1.26	0.88–1.82
			D/D	13.58	21.31	0.028	0.58	0.34–0.95
			I	58.02	53.21	0.122	1.22	0.95–1.55
			D	41.98	46.79		0.82	0.64–1.05
MTHFR C677T (rs1801131)	162	685	C/C	42.59	50.51	0.080	0.73	0.51–1.04
			C/T	50.00	40.88	0.042	1.45	1.01–2.07
			T/T	7.41	8.61	0.753	0.85	0.40–1.65
			C	67.59	70.95	0.250	0.85	0.65–1.12
			T	32.41	29.05		1.17	0.89–1.53
MTHFR A1298C (rs1801133)	162	685	A/A	36.42	47.15	0.014	0.64	0.44–0.93
			A/C	51.85	42.19	0.028	1.47	1.03–2.11
			C/C	11.73	10.66	0.675	1.11	0.61–1.94
			A	62.35	68.25	0.048	0.77	0.59–1.00
			C	37.65	31.75		1.30	1.00–1.68
APOE Cys112Arg и Arg158Cys (rs7412 и rs429358)	153	660	E3/E3	66.67	68.03	0.774	0.94	0.64–1.40
			E3/E2	16.34	10.15	0.034	1.73	1.00–2.90
			E3/E4	14.38	17.58	0.403	0.79	0.46–1.31
			E2/E2	0.65	1.52	0.700	0.43	0.01–3.05
			E2/E4	0.65	1.97	0.487	0.33	0.01–2.21
			E4/E4	1.31	0.76	0.622	1.73	0.16–10.71
			E3	82.03	81.89	1.000	1.01	0.72–1.42
			E2	9.15	7.58	0.347	1.23	0.76–1.92
			E4	8.82	10.53	0.404	0.82	0.51–1.28

Выявлены также протекторные варианты, снижающие риск возникновения заболевания, – гомозигота D/D гена BDKRB2 ($p=0,028$) и гомозигота A/A гена MTHFR A1298C ($p=0,014$).

Выявленные информативные факторы, определяющие предрасположенность к ФП, относятся ко всем исследованным нами системам генов: гены FXIII и Grb – это гены, ответственные за коагуляцию, гены BDKRB2 и MTHFR отвечают за регуляцию тонуса сосудов, а ген APOE – за липидный обмен.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что, хотя ФП редко бывает непосредственной причиной смерти пациента, она может вызывать ряд серьезных осложнений, в том числе тромбоэмболии в сосуды большого круга кровообращения и, в частности, ишемический инсульт.

По данным Американской ассоциации сердца за 2011 г., ФП увеличивает риск развития инсульта в 5 раз среди всех возрастных групп по сравнению с общей популяцией [19]. При этом инсульты кардиоэмболического генеза протекают тяжелее и чаще, чем инсульты, сопряженные с атеротромбозом, приводят к формированию выраженного неврологического дефицита, инвалидизации и смерти пациента. Кроме того, ФП представляет собой значимый фактор риска возникновения повторных инсультов [20, 21].

Определенную роль в патогенезе кардиоэмболического инсульта играют факторы, связанные с внутрисердечной гемодинамикой, состоянием эндотелия и гиперкоагуляцией [13, 14]. Последняя может возникать при наличии определенных полиморфизмов генов, кодирующих белки системы коагуляции или фибринолиза.

Естественно, что чем больше в генотипе пациента неблагоприятных генетических факторов и чем выше их OR, тем выше риск развития патологии. В то же время наличие протекторных вариантов генов может оказывать положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему, частично нейтрализуя эффекты факторов риска и снижая риск развития заболевания.

Таким образом, полученные нами данные могут быть использованы как для профилактики фибрилляции предсердий, так и для разработки корректных способов лечения пациентов в зависимости от их генотипов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате сравнения результатов генотипирования группы пациентов с ФП и популяционной группы выявлены генетические факторы предрасположенности и протекторные генные варианты, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий, оценена степень риска (OR), обусловленного каждым из них. Эти данные могут быть использованы для формирования групп риска с целью профилактики данного заболевания, а также для разработки корректных способов лечения пациентов в зависимости от их генотипов.

Работа выполнена в рамках задания «Определение генетического риска заболеваний тромбогенного характера» Научно-технической программы Союзного государства «Разработка инновационных геногеографических и геномных технологий идентификации личности и индивидуальных особенностей человека на основе изучения генофондов регионов Союзного государства» («ДНК-идентификация») на 2017–2021 годы.

Вклад авторов: Моссе И.Б. – концепция и дизайн исследования, обзор, редактирование; Гончар А.Л. – лабораторные исследования; Кундас Л.А. – статистическая обработка материала, оформление статьи; Седляр Н.Г. – статистическая обработка материала, оформление статьи; Булгак А.Г. – редактирование; Зотова О.В. – набор клинического материала; Королева Т.С. – набор клинического материала.

Authors' contribution: Mosse I. – research concept and design, review, editing; Gonchar A. – laboratory research; Kundas L. – statistical processing of the material, the design of the article; Sedlyar N. – statistical processing of the material, the design of the article; Bulgak A. – editing; Zotova O. – collection of clinical material; Koroleva T. – collection of clinical material.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cardiovascular diseases (CVDs) World Health Organization [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Date of access: 05.2017.
- European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network (EHN) [Elektronnyj resurs]. Mode of access: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html>. Date of access: 02.2017
- Pavlova O., Patseyev A., Stelmashok V. Country report Belarus. The European Association of Preventive Cardiology (EAPC) Mode of access: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EAPC/Country%20of%20the%20month/Documents/belarus-country-of-the-month-full-report.pdf. Date of access: 02.2017.
- Heit J.A. (2008) The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28, pp. 370–2.
- Previtali E., Bucciarelli P., Passamonti S.M., Martinelli I. (2011) Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*, 9, pp. 120–138.
- Zotova I.V., Zatejshchikov D.A., Sidorenko B.A. (2007) Prediktory vnutriserdechnogo tromboza u bol'nyh s mercatel'noj aritmiej: faktory gemostaza, markery vospaleniya i geneticheskie faktory [Predictors of intracardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation: hemostasis factors, markers of inflammation, and genetic factors]. *Kardiologiya*, vol. 47, pp. 46–54.
- Serdechnaya E.V. (2006) Dopolnitel'nye markery riska tromboembolicheskogo insulta u bol'nyh s fibrillatsiej predserdij [Additional markers of the risk of thromboembolic stroke in patients with atrial fibrillation]. *Ekologiya cheloveka*, vol. 19, pp. 37–42.
- Zotova I.V. (2008) *Prediktory obrazovaniya tromba v levom predserdii u bol'nyh s persistiruyushchej formoj mercatel'noj aritmii: avtoref. diss. kand. med. nauk: 14.00.06: kardiologiya* [Predictors of clot formation in the left atrium in patients with persistent form of atrial fibrillation: author's abstract of the PhD thesis: 14.00.06: cardiology]. M., 25 p. (in Russian)
- Attia J. (2007) The PAI-1 4G/5G Gene Polymorphism and Ischemic Stroke: An Association Study and Meta-Analysis. *J. of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, vol. 16, pp. 173–179.
- Fang M.C. (2008) Comparison of Risk Stratification Schemes to Predict Thromboembolism in People with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 51, pp. 810–815.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.J. (2007) Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.*, vol. 146, pp. 857–867.
- Hughes M., Lip G.Y. (2008) Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness. *Thromb. Haemost.*, vol. 99, pp. 295–304.
- Gilyarov M.Yu. (2011) *Tromboembolicheskie oslozhneniya u bol'nyh fibrillatsiej predserdij: faktory, vliyayushchie na risk razvitiya i effektivnost' antitromboticheskoy terapii: avtoref. diss. d-ra med. nauk: 14.01.05* [Thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation: factors that influence the risk of development and effectiveness of antithrombotic therapy: author's abstract of the thesis of Doctor of medical sciences: 14.01.05]. Moskva, 45 p.
- Panchenko E.P., Kropacheva E.S. (2007) *Profilaktika tromboembolij u bol'nyh mercatel'noj aritmiej* [Prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation]. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 144 p. (in Russian)
- Yin-Shan Ng. (2006) VEGF function in vascular pathogenesis. *Experimental Cell Research*, pp. 527–537.
- Glen C. Jickling (2020) Thromboembolism in Atrial Fibrillation: Relationship to Leukocyte Gene Expression. *Stroke*. doi: 51:AWMP116
- Biqi Wang (2019) Integrative Omics Approach to Identifying Genes Associated With Atrial Fibrillation. *Circulation Research*, vol. 126, I. 3, pp. 350–360. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315179
- Lubitz S.A., Parsons O.E. (2017) Atrial Fibrillation Genetic Risk and Ischemic Stroke Mechanisms. *Stroke*, vol. 48(6), pp. 1451–1456. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016198.
- Fang M.C. (2008) Comparison of Risk Stratification Schemes to Predict Thromboembolism in People with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 51, pp. 810–815.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.J. (2007) Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.*, vol. 146, pp. 857–867.
- Hughes M., Lip G.Y. (2008) Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb. Haemost.*, vol. 99, pp. 295–304.

Подана/Submitted: 01.06.2021

Принята/Accepted: 16.08.2021

Контакты/Contacts: bulag@mail.ru