



УДК 616.12-008.313.2/.3:575.1

20 лет в поисках «гена фибрилляции предсердий»

В.Н. ОСЛОПОВ, Ю.В. ОСЛОПОВА

Казанский государственный медицинский университет

Ослопов Владимир Николаевичдоктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
пропедевтики внутренних болезней

420065, г. Казань, ул. Космонавтов, д. 5, кв. 47

тел. (843) 279-64-27, e-mail: kpvbol@yandex.ru

Статья посвящена изучению молекулярно-генетических механизмов развития фибрилляции предсердий, которое проводится в нескольких направлениях: выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии, изучение полиморфизма генов подверженности или генов-кандидатов, изучение феногенотипических маркеров, причастных к контролю предрасположенности к фибрилляции предсердий. Одним из таких маркеров может быть генетически детерминированный промежуточный фенотип — скорость Na^+ - Li^+ -противотранспорта в мембране эритроцита.

Ключевые слова: гены, фибрилляция предсердий.

Twenty year's search of the «gene of atrium fibrillation»

V.N. OSLOPOV, YU.V. OSLOPOVA

Kazan State Medical University

This article covers studies of molecular genetic ways of atrium fibrillation development, which are conducted in several ways: searching for genes, where the mutation is the main cause of arrhythmia, studying of these genes' polymorphism and candidate genes, study of phenogen markers connected with monitoring susceptibility to atrial fibrillation. One of such markers can be allelically determined transitional phenotype — speed Na^+ - Li^+ -exchange transport in erythrocyte membrane.

Key words: genes, atrial fibrillation.

Фибрилляция предсердий является наджелудочковой формой тахикардии, которая характеризуется наличием некоординированности возбуждения предсердий, что вызывает нарушение их механической функции [1]. Впервые феномен фибрилляции предсердий (ФП) описал R. Adams в 1827 г. как проявление митрального порока сердца при ревматизме. Первое наиболее полное описание этого нарушения ритма сердца сделал W. Osler (1912), который, еще употребляя термин «delirium cordis» (бред сердца), ввел в своей монографии раздел, озаглавленный «фибрилляция сердца» [2]. ФП по частоте возникновения уступает только экстрасистолии. В последние годы ФП выявляется примерно у 0,4% популяции [3]. Согласно результатам Фремингемского исследования, ФП встречается у 0,5% населения в возрасте 50-59 лет и у 8,8% — в возрасте 80-89 лет [4].

В литературе имеются данные о том, что в последние годы распространенность ФП увеличивается [5]. При этом настоящее статистически значимое возрастание не могло быть объяснено увеличением продолжительности жизни людей, более частым поражением клапанов сердца или ростом числа инфаркта миокарда. Возникновение ФП в трудоспособном возрасте вызывает инвалидизацию у 88% больных [2]. Показатель смертности у больных с ФП возрастает примерно в два

раза, что в основном обусловлено тем, что число ишемических инсультов у них в пять раз выше в сравнении с сопоставимыми по полу и возрасту группами контроля [2].

В основе возникновения ФП лежат различные патологические процессы в миокарде или нейрогуморальном аппарате, регулирующем деятельность сердца. ФП в большинстве случаев (примерно в 70%) связана с органическим поражением сердца, включая ИБС, артериальную гипертензию, гипертрофическую и дилатационную кардиомиопатию, врожденные (дефект межпредсердной перегородки) и приобретенные пороки сердца. Однако у трети больных этиологию ФП установить не удается. В этих случаях говорят об идиопатической, или первичной ФП (lone atrial fibrillation). Предполагается наследственная обусловленность значительной части случаев идиопатической ФП [6]. О значимой роли наследственности в развитии ФП первым высказался H. Gould в 1950 году. Он предположил наследственную природу ФП в нескольких поколениях одной семьи, наблюдение за которой продолжалось на протяжении 36 лет [7].

Наибольшее число публикаций о генеалогии фибрилляции предсердий приходится на последнее десятилетие XX века. В этих работах описываются отдель-



ные семьи, среди членов которых имели место ФП и/или трепетание предсердий (ТП) [8-10]. С.С. Фох и др. указывали, что ФП у родителей увеличивает риск развития этой патологии для потомства. Среди обследованных 2243 родственников 681 (30%) имел хотя бы одного родителя с зарегистрированной ФП [11]. Изучение молекулярно-генетических механизмов ФП проводится в основном в двух направлениях: 1) выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии (наследование таких аритмий осуществляется по классическому менделевскому типу); 2) изучение полиморфизма различных генов, так называемых генов подверженности, или генов-кандидатов [6]. Скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма — важнейшее направление современной генетики. Цель этих исследований идентифицировать не только триггерные факторы, ответственные за возникновение острых форм ФП, но и факторы, ответственные за ее хронизацию [10]. Так R. Brugada и др., применяя методику пулирования ДНК, обнаружили локус в коротком плече хромосомы 10q22-24 в 3 испанских семьях с ФП [12]. Среди генов-кандидатов, локализованных в этом участке, авторами были предложены гены симпатoadренальной системы и ген GPRK5, влияющие на функцию проводимости и автоматизма сердца. D.M. Roden определил наследственную ФП как моногенную аритмию, что предполагает возможность ранней коррекции этого состояния [13]. В 2004 г. китайскими учеными идентифицирован ген ФП. Анализ ДНК с сегрегацией ФП в 4 поколениях позволил определить положение причинного локуса в 11-й хромосоме. Так, Y.H. Chen и др. [14] обнаружили мутацию Ser140Gly гена KCNQ, локализованного в хромосоме 11p15.5, который кодирует альфу-субъединицу калиевого канала. I.Yang и др. [15] сообщили о полиморфизме Arg27Cys гена KCNE2, локализованного в хромосоме 21q22.1-22 и кодирующего бета-субъединицу калиевого канала. При описанных мутациях функция калиевых каналов повышается, что приводит к укорочению потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий. При снижении функции этих каналов возникает синдром удлиненного интервала QT. Таким образом, в определенных случаях наследственная ФП может быть следствием мутаций в соответствующих генах ионных каналов с последующим нарушением продолжительности и конфигурации потенциала действия миоцитов. Такие заболевания относятся в настоящее время к каналопатиям или электрическим болезням миокарда. Основным проявлением этих заболеваний являются аритмии при отсутствии структурных изменений в миокарде [16].

Другое направление поиска генетических основ ФП — анализ ФП как одного из проявлений других наследственных заболеваний. В работах ряда авторов выявлено, что имеется миссенс-мутация (D1275N) гена натриевых каналов SCN5A у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ФП [17], миссенс-мутация Arg66His в тяжелой цепи сердечного бета-миозина, которая приводила к сцепленному наследованию гипертрофической кардиомиопатии и ФП [18], патология гена PRKAG, который кодирует гамма 2 субъединицу АМФ-активированной протеинкиназы приводит к сочетанию синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта и гипертрофической кардиомиопатии [19]. ФП наблюдалась в 38-44% случаев у пациентов с семейной формой этого синдрома в отличие от 15-20% при спорадических случаях заболевания [16]. F. Kyndt [20], L.P. Lai и др. [21] указали на связь полиморфизма митохондриальной ДНК с развитием первичной ФП. Levy S. установил связь между аллелем 38G гена Mink, кодирующего б-субъединицу калиевого канала I(Ks), и возникнове-

ние ФП [22]. Изучение генетических составляющих спорадических форм ФП позволяет определить риск возникновения ФП в популяции. Однако ФП, обусловленная мутациями в тех или иных генах, и наследуемая по классическому менделевскому типу, встречается относительно редко. Гораздо чаще, по-видимому, возникновению ФП способствует определенное сочетание полиморфизмов определенных генов, так называемых генов подверженности или генов-кандидатов [16]. В настоящее время ведется поиск генов, причастных к контролю предрасположенности к ФП. Одним из таких генов-кандидатов является полиморфный маркер гена бета-3 субъединицы G протеина (GNB3). Многофункциональный белок G локализуется в клеточных мембранах кардиомиоцитов, гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах и может быть вовлечен в процессы ремоделирования сердечной мышцы и сосудистой стенки. J. Schreieck et al. [23] выявлена ассоциация между генотипом TT рассматриваемого гена и уменьшением риска ФП.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на развитие ФП. F. Gensini et al. [24] показали преобладание генотипа DD гена АПФ у больных с ФП. С. Tsai et al. [25] изучали полиморфизм гена ангиотензиногена у больных со вторичной ФП и отмечали значительно большую частоту аллелей M235, G-6A и G-217 этого гена у больных с ФП по сравнению с пациентами контрольной группы. В своей работе F. Burzotta et al. продемонстрировали роль воспалительного процесса в послеоперационной ФП и выявили ассоциацию полиморфизма -174G/C гена интерлейкина-6 с риском ФП. У гомозигот по дикому аллелю, преобладающих в группе с ФП, титр интерлейкина и фибриногена в крови был повышен [26].

Высказывается мнение о том, что в развитии нарушений ритма имеет значение изменение функциональных свойств проводящей системы миокарда. В качестве одного из ключевых молекулярных субстратов межклеточного проведения импульсов рассматриваются белки коннексины, участвующие в формировании специализированных мембранных структур, обеспечивающих прямую связь между клетками [16]. В клетках Гиса – Пуркинью наибольшую роль отводят коннексину-40, который обеспечивает высокую скорость проведения импульса к кардиомиоцитам. H.Yan с сотр. [27] показали увеличение количества белка коннексина-43 при ФП, наибольшее в левом предсердии. J. Christiansen и др. установили, что мутация в гене 1q21.1, приводящая к снижению коннексина-40, способствует развитию аномалий дуги аорты с ФП [28]. Однако кликопатогенетические формы, электрофизиологические и анатомические факторы риска, закономерности наследования ФП изучены недостаточно.

В настоящее время продолжается активное изучение генетических и фенотипических маркеров, причастных к контролю предрасположенности к ФП. Одним из таких маркеров может быть генетически детерминированный промежуточный фенотип — скорость Na⁺-Li⁺-противотранспорта в мембране эритроцита. Нами изучены особенности распределения больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от функционального состояния мембраны клетки, определяемого по величине скорости Na⁺-Li⁺-противотранспорта (Na⁺-Li⁺-ПТ) в мембране эритроцита. Были обследованы 29 мужчин в возрасте от 52 до 82 лет с органической патологией сердца (ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ) и их сочетание), из них 15 человек имели ФП, а 14 больных составляли группу сравнения. ИБС диагностирована у 8 больных, ГБ

— у 6 больных, сочетание ИБС и ГБ — у 15 больных. Всем обследованным регистрировали ЭКГ, определяли скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ по М. Canessa (1980) [29]. Изучали средние величины и распределение больных в квартилях (КВ) скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, популяционные границы которых составили: I КВ 38-203, II КВ 204-271, III КВ 272-345, IV КВ 346-730 мкмоль Li^+ /л кл./час (мкМ Li^+) [30]. Результаты работы показали, что средняя скорость

$\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ у мужчин с ФП составляет 450 ± 38 мкМ Li^+ , у мужчин без ФП — 323 ± 24 мкМ Li^+ ($p < 0,05$). Распределение больных с ФП следующее: I КВ-1, II КВ-0, III КВ-2, IV КВ-12, а больных без ФП: I КВ-0, II КВ-1, III КВ-8, IV КВ-5. Общее количество больных мужчин, страдающих ФП, увеличивается по мере возрастания скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита и достигает максимума в IV КВ скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$. Таким образом, установлена связь между скоростью $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ и частотой ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазур Н.А. Фибрилляция и трепетание предсердий // М.: Медпрактика-М. — 2003. — 20 с.
2. Подлесов А.М., Бойцов С.А., Егоров Д.Ф. с соавт. Мерцательная аритмия // СПб: ЭЛБИ-СПб, 2001. — 335 с.
3. Turazza F.M., Franzosi M.G. Is anticoagulation therapy underused in elderly patients with atrial fibrillation? // *Drugs Aging*. — 1997. — Vol. 10. — P. 174-184.
4. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke*. — 1991. — Vol. 22. — P. 983-988.
5. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82, № 8A. — P. 2-9.
6. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Кузнецова О.О. с соавт. Клинико-генетические особенности фибрилляции предсердий // Рациональная фармакотерапия в Кардиологии. — 2008. — № 2. — С. 16-18.
7. Gould L., Reddy C.V., Becher W.H. The sick sinus syndrome. A study of 50 cases // *J Electrocardiol.* — 1978. — Vol. 11, № 1. — P. 11-14.
8. Bharati S., Surawicz B., Vidaillet H.J., Lev M. Familial congenital sinus rhythm anomalies: clinical and pathological correlations // *Pacing Clin Electrophysiol.* — 1992. — Vol. 15 (11Pt1). 1720-9.
9. Gyllor A., Korsch E. Familial manifestation of idiopathic atrial flutter [in German] // *Monatsschr Kinderheilkd.* — 1992. — Vol. 140, № 1. — P. 47-50.
10. Pflaumer P., Zrenner B., Eicken A. et al. Brugada syndrome in a preschooler presenting as febrile convulsions // *Europace*. — 2005. — Vol. 7 (suppl 1). — P. 81.
11. Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B. et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring // *JAMA*. — 2004. — Vol. 291, № 23. — P. 2851-5.
12. Brugada R., Tapscott T., Czerskiewicz G.S. et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 905-911.
13. Roden D.M. Human genomics and its impact on arrhythmias // *Trans Cardiovasc Med.* — 2004. — Vol. 14, № 3. — P. 112-6.
14. Chen Y-H., Xu S-J., Bendahhou S. et al. KCNQ1 Gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation // *Science*. — 2003. — Vol. 299. — P. 251-254.
15. 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. — P. 1010-1032.
16. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Исаченко О.О. с соавт. Генетические аспекты фибрилляции предсердий // *Вестник аритмологии*. — 2006. — № 46. — С. 57-60.
17. Olson T.M., Michels V.V., Ballew J.D. et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation // *JAMA*. — 2005. — Vol. 293. — P. 491-493.
18. Gruver E., Fatkin D., Dodds G. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg66His beta-cardiac myosin heavy chain mutation // *J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 83. — P. 13-18.
19. Golob M.H., Roberts R. AMP — activated protein kinase and familial Wolff-Parkinson-White syndrome: new perspectives on heart development and arrhythmogenesis // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23. — P. 679-681.
20. Kyndt F., Schott J.J., Probst Y., Le Marec H. A new locus for isolated cardiac conduction defect maps to 16q23-24 [abstract] // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102 (suppl. 2). — P. 358.
21. Lai L.P., Tsai C.C., Su M.J. et al. Atrial fibrillation is associated with accumulation of aging-related common type mitochondrial DNA deletion mutation in human atrial tissue // *Chest*. — 2003. — Vol. 123. — P. 539-544.
22. Levy S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 1998. — Vol. 9. — P. 78-82.
23. Schreieck J., Dostal S., von Bekerath N. et al. C825T polymorphism of the protein beta-3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the genotype with a reduced risk for atrial fibrillation // *Heart*. — 2004. — Vol. 90. — P. 1310-1314.
24. Gensini F., Padeletti L., Fatini C. et al. Angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in patients with atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 678-683.
25. Tsai C., Lai L., Chang F. et al. Renin-angiotensin gene polymorphism and atrial fibrillation // *Clin. Sci.* — 2004. — Vol. 106. — P. 653-659.
26. Burzotta F., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. et al. Relation of the — 174 G/C polymorphism of interleukin-6 to interleukin-6 plasma levels and to length of hospitalization after surgical coronary revascularization // *Am O Cardiol.* — 2001. — Vol. 88, № 10. — P. 1125-8.
27. 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 [in Chinese] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. — 2004. — Vol. 84, № 3. — P. 209-13.
28. Christiansen J., Dyck J.D., Elyas B.G. et al. Chromosome 1q21.1 contiguous gene deletion is associated with congenital deafness // *Circ Res*. — 2004. — Vol. 94, № 11. — P. 1429-35.
29. Canessa M.L., Adragna N.C., Solomon H.S. et al. Increased sodium-lithium transport in red cells of patients with essential hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1980. — Vol. 302. — P. 772-776.
30. Ослопов В.Н., Колясова И.Р., Сатарова Л.И., Абдулхаев Ф.А. Взаимосвязь скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта и инсулинорезистентности у здоровых молодых людей // Тез. Докл. III всероссийской научно-практ. конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома». — М., 2006. — С. 87.

УДК 616.12-005.4:616.132.2-002

О некоторых фактических и методологических противоречиях в представлениях о коронарной (коронарной) патологии

Н.И. МАКСИМОВ, А.С. ДИМОВ, Б.Л. МУЛЬТАНОВСКИЙ, Р.М. ВАЛЕЕВА

Ижевская государственная медицинская академия

Максимов Николай Иванович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии
426075, г. Ижевск, ул. Союзная, д. 3, кв. 28
тел. (3412) 68-53-65, e-mail: taxni@list.ru

В обзоре на основании последних достижений медицины приводится критический анализ и фактическое обоснование существующих нарушений методологического характера, а именно отождествление двух различных явлений в коронарной патологии — коронарной и ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: логика, причина, следствие, коронарная болезнь сердца, ишемическая болезнь сердца, абсолютная коронарная недостаточность, относительная коронарная недостаточность, прекодиционирование.