

Влияние генетических маркеров на прогрессирование фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением

Л.Д. Хидирова¹, Д.А. Яхонтов¹, В.Н. Максимов²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Институт цитологии и генетики"» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Резюме

Цель. Изучить значение полиморфизмов rs1378942 гена *CSK* и rs2200733 (хромосома 4q25) в прогрессировании фибрилляции предсердий (ФП) у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и абдоминальным ожирением (АО).

Материалы и методы. В наблюдательном когортном исследовании наблюдались 116 мужчин в возрасте 45–65 лет. Из них 57 пациентов с ФП, АГ и АО и группа контроля в числе 59 пациентов с ФП, АГ и без АО. Тестирование полиморфизма rs1378942 гена *CSK* и rs2200733 хромосомы 4q25 с помощью полимеразной цепной реакции с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов. Все статистические расчеты проводили в программе Rstudio (version 0.99.879 – ©2009–2016 RStudio, Inc., USA).

Результаты. Средний возраст всех исследуемых пациентов составил 53,3±7,1 года. При разделении пациентов с ФП и АГ на группы по признаку наличия/отсутствия АО оказалось, что в подгруппах носителей разных генотипов полиморфизма rs1378942 гена *CSK* имеются достоверные различия по индексу массы тела (ИМТ): в группе с нормальным ИМТ наблюдается повышение показателя в ряду генотипов *CC*, *AC*, *AA*. Самое высокое значение ИМТ у носителей генотипа *CC* ($p < 0,03$) в группе с АО. В подгруппах носителей разных генотипов rs2200733 хромосомы 4q25 – у *CC* наибольший ИМТ ($p < 0,05$). Доказали, что в группе с АО прогрессирование ФП происходило в 2,57 раза чаще, чем в группе без АО ($p < 0,003$).

Заключение. У мужчин с ФП и АГ однонуклеотидные полиморфизмы rs1378942 гена *CSK* и rs2200733 хромосомы 4q25 ассоциированы с ИМТ. Гетерозиготный генотип *AC* rs1378942 в гене *CSK* достоверно чаще встречается у больных, независимо от наличия АО. В группе с АО прогрессирование ФП происходило в 2,57 раза чаще, чем в группе без АО.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь, абдоминальное ожирение, полиморфизм, rs1378942, ген, *CSK*, rs2200733

Для цитирования: Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Максимов В.Н. Влияние генетических маркеров на прогрессирование фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (1): 41–43. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200591

Features of genetic manifestations in patients with abdominal obesity during atrial fibrillation in combination with arterial hypertension

L.D. Hidirova¹, D.A. Yakhontov¹, V.N. Maksimov²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Aim. To study the significance of the rs1378942 polymorphisms of the *CSK* gene and rs2200733 (chromosome 4q25) in the progression of AF in men with AH and AO.

Materials and methods. In an observational cohort study, 116 men aged 45–65 years were followed. Of these, 57 patients with AF, AH and AO and a control group including 59 patients with AF, AH and without AO. Testing of polymorphism rs1378942 of the *CSK* gene and rs2200733 of chromosome 4q25 using polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism. All statistical calculations were performed using the Rstudio program (version 0.99.879 – ©2009–2016 RStudio, Inc., USA).

Results. The average age of all studied patients was 53.3±7.1 years. When dividing patients with AF and AH into groups based on the presence/absence of AO, it turned out that in the subgroups of carriers of different genotypes of the rs1378942 polymorphism of the *CSK* gene there are significant differences in BMI: in the group with BMI, there is an increase in the indicator in the series of *CC*, *AC*, *AA* genotypes. The highest BMI value in carriers of the *CC* genotype ($p < 0.03$) was in the group with AO. In the subgroups of carriers of different rs2200733 genotypes of chromosome 4q25, *CC* has the highest BMI ($p < 0.05$). It was proved that in the group with AO, the progression of AF occurred 2.57 times more often than in the group without AO ($p < 0.003$).

Conclusion. In men with AF and AH, single nucleotide polymorphisms rs1378942 of the *CSK* gene and rs2200733 of chromosome 4q25 are associated with BMI. The heterozygous genotype *AC* rs1378942 in the *CSK* gene is significantly more common in patients, regardless of the presence of AO. In the group with AO, the progression of AF occurred 2.57 times more often than in the group without AO.

Keywords: atrial fibrillation, hypertension, obesity, rs1378942 polymorphism of the *CSK* gene, rs2200733 chromosome 4q25

For citation: Hidirova L.D., Yakhontov D.A., Maksimov V.N. Features of genetic manifestations in patients with abdominal obesity during atrial fibrillation in combination with arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (1): 41–43. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200591

АГ – артериальная гипертензия
АО – абдоминальное ожирение

ИМТ – индекс массы тела
ФП – фибрилляция предсердий

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) увеличилась за последние 20 лет более чем в 2 раза, а госпитализация по поводу ФП выросла на 66% [1]. В настоящее время существует много клинических исследований, посвя-

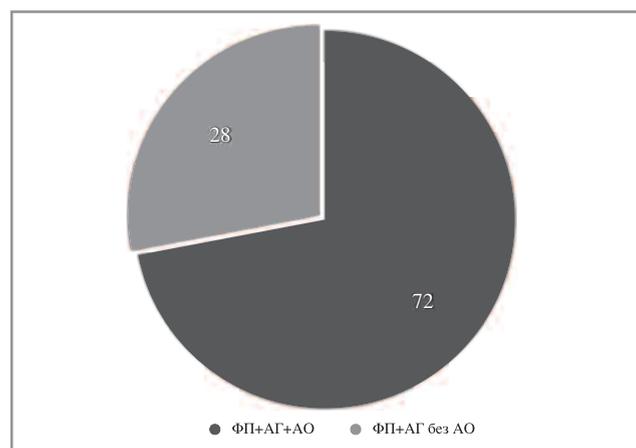
щенных изучению факторов риска возникновения ФП, в том числе и основного фактора артериальной гипертензии (АГ), который способствует гипертрофии желудочков и дистрофии предсердий [2]. Важно то, что тенденция к увеличению

частоты аритмии не исчезает, и, более того, склонность к прогрессированию увеличивается. Подсчитали, что 2,2 млн жителей США имели пароксизмальную или персистентную форму ФП, которая в течение 5 лет перешла в хроническую у 67% больных. В Европе, население которой составляет около 513 млн человек, регистрируется 8,2 млн больных, страдающих ФП, риск прогрессирования ФП составляет 1:4 для мужчин и женщин в возрасте 40 лет и старше [3, 4]. Однако прогрессированию этой формы аритмии не уделяется достаточного внимания [5]. Прогнозируют, что число лиц с этой аритмией в США увеличится с 2,5 млн в начале 2000-х годов до 15 млн в 2050 г. Ожирение является одним из важных факторов риска АГ и способствует ремоделированию и развитию фиброза миокарда [6–9]. При абдоминальном ожирении (АО) формируется дилатация полостей сердца [10, 11]. Следовательно, и АГ, и АО способствуют дисфункции миокарда [12, 13], развитию электрической нестабильности и появлению ФП, а при нерациональном ведении – и прогрессированию в хроническую форму [14]. Пропорционально росту массы тела увеличивается сердечный выброс. При таких изменениях гемодинамики можно ожидать роста массы миокарда. Вероятность развития гипертрофии левого желудочка возрастает с 5,5% у лиц с нормальной массой тела до 29,9% – у лиц с ожирением [15]. Присоединение к ожирению АГ повышает риск возникновения гипертрофии левого желудочка более чем в 4 раза. По мере новых открытий в области генетики группа идиопатической ФП становится каждый раз все меньше. В нескольких крупных исследованиях изучали влияние полиморфизма rs1378942 гена *CSK* на развитие различных патологических процессов [16, 17]. В Российской Федерации также подтверждена роль данного полиморфизма гена *CSK* в формировании гипертонической болезни [18]. Выявлена важная роль полиморфизмов rs1378942 гена *CSK* и rs2200733 хромосомы 4q25 в возникновении сосудистой дисфункции у больных с АО [19].

Цель исследования – изучить значение полиморфизмов rs1378942 гена *CSK* и rs2200733 (хромосома 4q25) в прогрессировании ФП у мужчин с АГ и АО.

Материалы и методы

В обсервационном когортном исследовании наблюдались 116 мужчин, средний возраст которых составил $53,3 \pm 7,1$ года. Из них – 57 пациентов с ФП (пароксизмальная и персистирующая форма), АГ (II стадия) и АО, а также группа контроля в числе 59 пациентов с ФП, АГ и без АО. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (протокол №109 от 20.09.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения (Женева, 1993). Пациентов распределили на 2 группы: 1-я – с нормальным индексом массы тела (ИМТ) и 2-я – с АО, а в дальнейшем отслеживали прогрессирование ФП (переход пароксизмальной ФП в хроническую форму ФП) на протяжении 1 года. В работе оценивались клинические, антро-



Частота прогрессирования ФП в группах с АО и без него.

метрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография. Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизмы rs1378942 в гене *CSK* и rs2200733 тестировали с помощью полимеразной цепной реакции.

Статистический анализ проводили с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, проверку числовых данных на нормальность распределения – с помощью тестов Шапиро–Уилка, Андерсона–Дарлингга, Лиллиефорса, Шапиро–Франсиа. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p=0,05$ (version 0.99.879 – ©2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com). Статистические данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Результаты

Установили, что в группе с ФП+АГ+АО прогрессирование ФП происходило в 2,57 раза чаще, чем в группе без АО ($p<0,003$); см. рисунок.

Доказали, что при разделении пациентов с ФП и АГ на группы по признаку наличия/отсутствия АО оказалось, что в подгруппах носителей разных генотипов полиморфизма rs1378942 гена *CSK* (табл. 1), имеются достоверные различия по среднему уровню ИМТ, а в группе с нормальным ИМТ наблюдается повышение показателя в ряду генотипов *CC*, *AC*, *AA*. Самое высокое значение ИМТ – у носителей генотипа *CC* ($p<0,03$) в группе ФП+АГ+АО.

При сравнении среднего уровня ИМТ в подгруппах носителей разных генотипов rs2200733 показано, что у носителей генотипа *CC* самый большой ИМТ в группе пациентов с АО, пограничный уровень значимости ($p>0,053$); табл. 2.

Таким образом, в ходе исследования доказали, что в группе больных с ФП, АГ и АО при сравнении с группой контроля отмечается повышение частоты генотипа *AA* (24,17% относительно 6,23%, $p=0,035$).

Сведения об авторах:

Яхонтов Давид Александрович – д.м.н., проф. каф. фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0003-4735-5178

Максимов Владимир Николаевич – д.м.н., проф., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0002-7165-4496

Контактная информация:

Хидирова Людмила Даудовна – к.м.н., доц. каф. фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ. Тел.: +7(923)112-92-18; e-mail: h_ludmila73@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1250-8798

Таблица 1. Средние уровни ИМТ у носителей разных генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK при нормальном ИМТ и АО

Фенотип	AA	AC	CC	p
Нормальный ИМТ	27,43±0,35	26,38±0,22	26,01±0,21	<0,015
АО	30,48±2,80	28,89±0,70	36,82±0,53	<0,03

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: различия достоверны (при $p < 0,05$) по U-критерию Манна–Уитни.

Таблица 2. Средние уровни ИМТ у носителей разных генотипов полиморфизма rs2200733 при нормальном ИМТ и АО

Фенотип	CC	CT	TT	p
Нормальный ИМТ	22,41±0,33	19,38±0,18	24,3±0,21	<0,05
АО	33,16±1,8	31,89±0,69	0	>0,053

Заключение

Генетические исследования у пациентов с ФП только начались, но уже сейчас ясно, что заболевание имеет выраженный патогенетический полиморфизм, и большинство людей с данной патологией не имеют каких-либо специфических мутаций. В исследовании впервые выявили, что у мужчин с ФП и АГ однонуклеотидного поли-

морфизма rs1378942 гена CSK и rs2200733 хромосомы 4q25 ассоциированы с ИМТ. Гетерозиготный генотип AC rs1378942 в гене CSK достоверно чаще встречается у больных, независимо от наличия АО, а в группе с АО прогрессирование ФП происходило в 2,57 раза чаще, чем в группе без АО.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Narkiewicz K. Obesity and hypertension – the issue is more complex than we thought. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):264-7. doi: 10.1093/ndt/gfi290
- Клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий». М., 2017 [Clinical recommendations “Diagnosis and treatment of atrial fibrillation”. Moscow, 2017 (In Russ.)].
- Thomas F, Bean K, Pannier B, et al. Cardiovascular mortality in overweight subjects. The key role of associated risk factors. *Hypertension*. 2005;46:654-63. doi: 10.1161/01.HYP.0000184282.51550.00
- Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Куропий Т.С., Зенин С.А. Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертензией и парадокс ожирения. *Евразийский кардиологический журн.* 2019;25(1):121-39 [Khidirova LD, Yakhontov DA, Kurape TS, Zenin SA. Atrial fibrillation in combination with arterial hypertension and obesity paradox. *Eurasian Heart Journal*. 2018;25(1):121-39 (In Russ.)].
- Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. Томск: СТТ, 2013 [Tatarsky BA, Batalov RE, Popov SV. Atrial fibrillation: pathophysiological approaches to the choice of antiarrhythmic therapy. Tomsk: STT, 2013 (In Russ.)].
- Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*. 2002;53:319-36. doi: 10.1146/annurev.med.53.082901.104057
- Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Endocrinol Metab*. 2010;21(6):345-52. doi: 10.1016/j.tem.2010.01.009
- Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*. 2014;109:30-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668392
- Шульман В.А., Никулина С.Ю., Аксютин Н.В. и др. Первое российское исследование ассоциации полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 с развитием изолированной фибрилляции предсердий. *Рос. кардиол. журн.* 2016;10:28-31 [Shulman VA, Nikulina SY, Aksyutina NV, et al. First Russia-based study of polymorphism rs2200733 chromosome 4q25 association with development of the lone atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;10:28-31 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-10-28-31
- Jennsen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *JACC*. 2014;63(25):2985-3023. Available at: <https://www.acc.org/guidelines>. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
- Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Combining Body Mass Index With Measures of Central Obesity in the Assessment of Mortality in Subjects With Coronary Disease: Role of “Normal Weight Central Obesity”. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(5):553-60. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.035
- Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The “obesity paradox” in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J*. 2016;37:2869-78. doi: 10.1093/eurheartj/ehw124
- Littleton SW, Mokhlesi B. The pickwickian syndrome-obesity hypoventilation syndrome. *Clin Chest Med*. 2009; 30(3):467-78. doi: 10.1093/eurheartj/ehw124
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;21:1011-53. doi: 10.1097/HJH.0000000000000466
- The Expert Panel. Third Report of the National cholesterol in Educational Program [NCEP] Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults [Adult Treatment Panel III] Final Report. *Circ*. 2012;106:3143-421. doi: 10.1016/j.cccn.2004.08.012
- Zafir B, Adir Y, Shehadeh W, et al. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the «obesity paradox». *Respir Med*. 2013;107(1):139-46. doi: 10.1016/j.rmed.2012.10.019
- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNet-EHRA consensus conference ‘research perspectives in AF’. *Eur Heart J*. 2009;30(24):2969-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehp235
- Rai R, Sharma KL, Misra S. CYP17 polymorphism [rs743572] is associated with increased risk of gallbladder cancer in tobacco users. *Tumour Biol*. 2014;35(7):6531-7. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13277-014-1876-2>. doi: 10.1007/s13277-014-1876-2
- Goodloe AH, Herron KJ, Olson TM. Uncovering an intermediate phenotype associated with rs2200733 at 4q25 in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;107(12):1802-5. doi: 10.1016%2Fj.amjcard.2013.08.045

Поступила 28.02.2019