

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.04.54-62>

## **Изучение полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза с наличием или отсутствием артериальной гипертензии (пилотное исследование)**

**Огуркова О.Н., Лугачёва Ю.Г., Суслова Т.Е., Кулагина И.В., Драгунова М.А., Ситкова Е.С., Мусатова О.В., Баталов Р.Е.**

Научно-исследовательский институт кардиологии,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111-А

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое нарушение ритма сердца. ФП может встречаться как изолированно, так и при целом ряде заболеваний. Зачастую ФП и артериальная гипертензия (АГ) встречаются совместно, так как данные нозологии имеют общие факторы риска и условия, которые увеличивают заболеваемость обеих. По данным крупных клинических исследований установлена ведущая роль АГ в развитии ФП. Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк и включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы, нарушения которых вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, это гены ренин-ангиотензиновой системы. Актуальным является изучение генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и при ФП, поскольку доказан ассоциативный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) в профилактике ФП. Блокаторы РААС способны не только снизить риск развития впервые выявленной ФП у пациентов, как с артериальной гипертензией, так и без нее, но также и предотвратить рецидив ФП. В проведенной работе были обследованы 68 пациентов с ФП неклапанного генеза. Все пациенты были разделены на две группы: пациенты с ФП с АГ и пациенты с ФП без АГ. Генетические методы исследования включали выделение ДНК и определение полиморфизмов генов РААС методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием амплификатора и реагентов компании «ДНК-Технология» (Россия). Сравнительный анализ полиморфных вариантов генов РААС rs4961 *ADD1*, rs699 *AGT*, rs4762 *AGT*, rs5186 *AGTR1*, rs1403543 *AGTR2*, rs1799998 *CYP11B2*, rs5443 *GNB3* у пациентов с ФП в исследуемых группах статистически значимых различий не выявил.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий.

**Для цитирования:** Огуркова О.Н., Лугачёва Ю.Г., Суслова Т.Е., Кулагина И.В., Драгунова М.А., Ситкова Е.С., Мусатова О.В., Баталов Р.Е. Изучение полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза с наличием или отсутствием артериальной гипертензии (пилотное исследование). *Медицинская генетика* 2024; 23(4): 54-62.

**Автор для корреспонденции:** Лугачёва Юлия Геннадьевна; **e-mail:** julialugacheva@mail.ru

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках темы ФНИ № 122020300043-1.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 27.03.2024

## **Study of polymorphism of genes of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with non-valvular atrial fibrillation with or without arterial hypertension (pilot study)**

**Ogurkova O.N., Lugacheva Yu.G., Suslova T.E., Kulagina I.V., Dragunova M.A., Sitkova E. S., Musatova O.V., Batalov R.E.**

Cardiology Research Institute,  
Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences  
111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia. AF can occur both in isolation and in a number of diseases. Often, AF and arterial hypertension (AH) coexist, since these nosologies have common risk factors and conditions that increase the incidence of both. According to large clinical studies, the leading role of hypertension in the development of AF has been established. The range of candidate genes involved in the implementation of hypertension is quite wide and includes groups of genes that control various metabolic and homeostatic systems, the disturbances of which are involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases. In particular, these are the genes of the renin-angiotensin system. It is relevant to study the genes of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in AF, since the associative effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor antagonists (ARA II) in the prevention of AF has been proven. RAAS blockers can not only reduce the risk of developing new-onset AF in patients, both with and without arterial hypertension, but also prevent relapse of AF. In this study, 68 patients with non-valvular AF were examined. All patients were divided into two groups: patients with atrial fibrillation with hypertension and patients with atrial fibrillation without hypertension. Genetic research methods included DNA isolation and determination of genetic polymorphisms of the RAAS using the polymerase

chain reaction method in real time using a thermal cycler and reagents from the DNA-Technology company (Russia). A comparative analysis of polymorphic variants of the RAAS genes: rs4961 *ADD1*, rs699 *AGT*, rs4762 *AGT*, rs5186 *AGTR1*, rs1403543 *AGTR2*, rs1799998 *CYP11B2*, rs5443 *GNB3* in patients with AF in the study groups did not reveal statistically significant differences.

**Keywords:** gene polymorphism, arterial hypertension, atrial fibrillation.

**For citation:** Ogurkova O.N., Lugacheva Yu.G., Suslova T.E., Kulagina I.V., Dragunova M.A., Sitkova E. S., Musatova O.V., Batalov R.E. Study of polymorphism of genes of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with non-valvular atrial fibrillation with or without arterial hypertension (pilot study). *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(4): 54-62. (In Russ.)

**Corresponding author:** Yuliya.G. Lugacheva; **e-mail:** julialugacheva@mail.ru

**Funding.** The study was carried out according to state assignment No. 122020300043-1.

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

**Accepted:** 27.03.2024

## Введение

В основе возникновения фибрилляции предсердий (ФП) лежат различные патологические процессы в миокарде или нейрогуморальном аппарате, регулирующем деятельность сердца. ФП может встречаться как изолированно, так и при целом ряде заболеваний: пороках сердца, ишемической болезни сердца (ИБС), тромбоэмболии легочной артерии, пролапсе митрального клапана, заболеваниях эндокринной системы, амилоидозе, хроническом легочном сердце, хроническом алкоголизме, опухолях сердца, артериальной гипертензии (АГ) [1]. АГ на сегодняшний день остается самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы. Зачастую ФП и АГ встречаются совместно, так как данные нозологии имеют общие факторы риска и условия, которые увеличивают заболеваемость обеих. По данным крупных клинических исследований (STOP-2, CAPP, LIFE), установлена ведущая роль АГ в развитии ФП, при этом АГ рассматривается как определяющий, независимый, потенциально обратимый фактор риска развития ФП и ее осложнений, таких как инсульт и системные тромбоэмболии [2]. В повседневной клинической практике врачи-кардиологи, терапевты часто имеют дело с данной сочетанной патологией, в связи с этим актуальными остаются вопросы о ранней диагностике АГ и ФП, определении оптимальной тактики лечения данной когорты пациентов. Относительный риск развития ФП при АГ составляет 1,4–2,1 и не столь высок, как при хронической сердечной недостаточности или пороках сердца — 6,1–17,5 и 2,2–8,3 соответственно [3]. Вместе с тем большая распространенность АГ в сравнении с приобретенными пороками сердца и с синдромом хронической сердечной недостаточности делают АГ важнейшей причиной ФП. АГ вызывает гемодинамические изменения, структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда, которое является причиной развития ФП.

Структурное ремоделирование предсердий приводит к формированию электрического ремоделирования вследствие того, что участки гипертрофии, апоптоза, некроза и фиброза в миокарде левого предсердия являются причиной замедления проведения электрического импульса по предсердиям. При АГ структурные изменения левого желудочка сопровождаются функциональными изменениями в левом предсердии, развивается его перегрузка и дилатация, как следствие происходят снижение сократительной функции левого предсердия и нарушение его опорожнения при гипертрофии левого желудочка. Данный каскад патофизиологических изменений, в свою очередь, является фактором, предрасполагающим к развитию ФП. Таким образом, АГ у ряда пациентов выступает в качестве клинического триггера, запускающего предсердное структурное ремоделирование, которое лежит в основе электрофизиологических механизмов формирования ФП [3]. Многочисленными исследованиями доказано, что уровень артериального давления (АД) зависит как от факторов внешней среды, которые именно на фоне предрасположенности оказывают наиболее значимое влияние на развитие заболевания, так и от генетической предрасположенности.

Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк и включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы, нарушения которых вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гены метаболизма липидов, гены, определяющие состояние эндотелия сосудов, гены, участвующие в тромбообразовании и формировании реологических свойств крови [4].

Среди множества патогенетических механизмов, которые могут привести к АГ, ведущими являются те,

которые опосредуют свое влияние через РААС. Работа РААС тесно связана с электролитами, они поддерживают гомеостаз, что необходимо для регуляции сердечной функции, баланса жидкости и многих других процессов. Активность РААС играет важнейшую роль, наряду с гиперактивацией симпатической нервной системы, в развитии ремоделирования сердца при АГ [2]. Развитие ФП на фоне гиперактивности РААС может быть обусловлено также тем, что плотность рецепторов ангиотензина II в предсердиях больше, чем в желудочках. Установлено, что РААС влияет и на электрофизиологические свойства миокарда предсердий. Это объясняется тем, что рецепторы к ангиотензину II 1-го типа в мембране клеток располагаются рядом с калиевыми каналами, и ангиотензин II блокирует выходящий калиевый ток [5]. Одним из косвенных доказательств того факта, что РААС принимает участие в ремоделировании предсердий и развитии ФП, служит тот факт, что у больных с постоянной формой ФП существует выраженная экспрессия ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и рецепторов к ангиотензину II 1-го типа [6].

РААС — гормональная система, регулирующая кровяное давление за счет воздействия на тонус сосудов. Ключевую роль в данном процессе играет гормон ангиотензин II, предшественником которого является ангиотензиноген. Ангиотензиноген расщепляется с образованием неактивного пептида ангиотензина I, который под воздействием АПФ превращается в активный ангиотензин II. Ангиотензин II взаимодействует с двумя различными субтипами клеточных рецепторов. Рецептор первого типа — ATGR1, обуславливает основные негативные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II — вазоконстрикцию, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секрецию альдостерона, вазопрессина, эндотелина-1, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Описан полиморфный локус rs5186 A>C в некодирующей области гена *ATGR1*. Носительство аллеля C — фактор риска АГ и другой сердечно-сосудистой патологии за счет усиления активности рецептора. Воздействие ангиотензина II на рецептор второго типа — ATGR2, приводит к расширению коронарных микрососудов, а значит к улучшению кровоснабжения миокарда, ингибированию пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, торможению гипертрофии кардиомиоцитов и вазодилатации. Безусловно, для предупреждения развития ФП имеет значение снижение АД, наблюдающееся при применении препаратов, блокирующих РААС, что устраняет

избыточную нагрузку на миокард левого желудочка. Таким образом, ФП является гетерогенным заболеванием и многими авторами была доказана ее связь с другими генетическими заболеваниями сердца. Наследственные факторы являются одними из важнейших, оказывающих влияние, в том числе, и на эффективность медикаментозной терапии данной патологии, и активно изучаются в настоящее время. Блокаторы РААС способны не только снизить риск развития впервые выявленной ФП у пациентов как с АГ, так и без нее, но также и предотвратить рецидив ФП. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что блокаторы РААС предотвращают ремоделирование не только левого желудочка, но и левого предсердия, что указывает, в том числе, и на патогенез ФП. Изучение полиморфизма генов РААС позволит не только заблаговременно обнаруживать группы лиц повышенного риска возникновения ФП для осуществления индивидуальной профилактики, но и идентифицировать триггерные факторы, ответственные за возникновение острых форм ФП, и факторы, ответственные за ее хронизацию [6]. Понимание вклада полиморфизма генов в формирование механизмов развития и поддержания ФП при АГ является актуальной задачей, решение которой может предложить для клинической практики особые алгоритмы профилактики и терапии. Тактика ведения больных АГ, включающая активное выявление пациентов с высоким риском развития ФП, планирование профилактических мероприятий и мотивирование пациентов на их выполнение, положительно влияет на прогноз этих больных и является экономически эффективной [5, 6].

**Цель исследования:** провести анализ полиморфных вариантов генов РААС у пациентов с ФП неклапанного генеза с наличием или отсутствием АГ.

## Методы

Проводимое клиническое исследование является одноцентровым проспективным нерандомизированным наблюдательным и реализовано на базе Научно-исследовательского института кардиологии г. Томска. В исследование были включены 68 пациентов старше 18 лет с диагнозом *фибрилляция предсердий неклапанного генеза*, верифицированным на основании клинических рекомендаций (рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению ФП), подтвержденным по ЭКГ, суточному мониторингированию ЭКГ, получающих антикоагулянтную терапию. Диагноз гипертонической болезни был верифицирован

в соответствии с Российскими (2010) и Европейскими (2013) рекомендациями. Из всей обследованной группы у 25 пациентов (37%) произошло развитие тромботических осложнений на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. При наличии показаний и при отсутствии противопоказаний проводилось эндокардиальное ЭФИ и РЧА с использованием нефлюороскопической навигационной системы CARTO 3 EP (BiosenseWebster, США). Критерии не включения субъектов: противопоказания к приему антикоагулянтов, хроническая сердечная недостаточность с выраженным снижением фракции выброса левого желудочка менее 40% и значительной дилатацией полостей сердца, клапанная патология сердца, беременные или женщины детородного возраста, планирующие беременность во время проведения исследования, недееспособные пациенты по психо-неврологическим состояниям. Все пациенты дали письменное информированное согласие на включение в исследование. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, а также истории болезни пациентов с ФП. В отделении клинической лабораторной диагностики был проведен анализ полиморфных вариантов генов: *ADD1* 1378 G>T (Gly460Trp) (rs4961), *AGT* 704 T>C (Met235Thr) (rs699), *AGT* 521 C>T (Thr174Met) (rs4762), *AGTR1* 1166 A>C (rs5186), *AGTR2* 1675 G>A (rs1403543), *CYP11B2* -344 C>T (rs1799998), *GNB3* 825 C>T (rs5443). Молекулярно-генетические исследования проводили с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе DT-96 (ООО «ДНК-Технология», Россия). Генотипирование осуществляли с использованием готовых наборов реагентов этой же фирмы.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ SPSS v.20.0. Значимость различий качественных данных оценивали с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера. Определены показатели отношения шансов (OR) и их 95% доверительного интервала (95% CI). При  $p < 0,05$  различия считали статистически значимыми.

## Результаты

Все пациенты были разделены на группы: группа 1 – пациенты с ФП с АГ (75%), группа 2 – пациенты с ФП без АГ (25%). Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, функциональному классу ХСН, наличию ИБС). Основные клиничко-анам-

нестические параметры пациентов исследуемых групп представлены в **табл. 1**.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по частоте применения основных групп лекарственных препаратов. Принимаемая на момент включения в исследование терапия соответствовала современным рекомендациям и включала в себя стандартную общепринятую антиаритмическую и антикоагулянтную терапию, а также терапию основного сердечно-сосудистого заболевания (бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ, диуретики).

Нами был проведен анализ распределения вариантов генов РААС у пациентов с ФП с эссенциальной АГ и без АГ. Результаты молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов генов РААС представлены в **табл. 2**.

При оценке генотипов были выявлены следующие данные. Носительство генотипа GT rs4961 гена *ADD1* у пациентов с ФП с наличием АГ и без АГ значительно различалось (17,6% и 47,1% соответственно,  $p = 0,024$ , OR = 0,375; 95% CI: 0,172-0,817). Полиморфный вариант локуса rs4961 гена *ADD1* связан с увеличенной активностью Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы в эпителии почечных канальцев, что сопровождается повышенной реабсорбцией Na и является важным фактором повышения АД и проявлений солечувствительности. В связи с этим носительство аллеля Т гена *ADD1* связано с риском АГ и различной чувствительностью к антигипертензивным препаратам [7]. Носительство генотипа ТТ rs4961 гена *ADD1* отмечено только в группе пациентов с ФП с АГ.

Частота встречаемости изученных полиморфных вариантов гена *AGT* была сопоставима в обеих группах пациентов с ФП. Частота носительства генотипа СС rs699 гена *AGT* в 1 и 2 группах у пациентов с ФП не различалась статистически значимо (29,4% и 11,8% соответственно,  $p = 0,203$ , OR = 3,125; 95% CI: 0,635-15,380). Носительство генотипа ТТ rs4762 гена *AGT* отмечено только в группе пациентов с ФП с АГ. Наше исследование показало, что частота встречаемости генотипов гена *AGT* одинакова у пациентов с ФП вне зависимости от наличия АГ.

Частота встречаемости вариантов локуса rs5186 гена *ATGR1* сопоставима в исследуемых группах: частота гомозигот СС rs5186 гена *ATGR1* в 1 и 2 группах пациентов с ФП не различалась (7,8% и 5,9% соответственно,  $p = 0,789$ , OR = 1,362; 95% CI: 0,142-13,096). Различия в частоте генотипа АА rs1403543 гена *AGTR2* в 1 и 2 группах пациентов с ФП не было статистически значимо (29,4% и 52,9% соответственно,  $p = 0,141$ , OR = 0,370; 95% CI: 0,120-1,143).

У людей с генотипом -344ТТ гена *CYP11B2* может иметь место высокий уровень альдостерона и более высокое АД при повышенном уровне потребления поваренной соли [8]. В нашем исследовании различие ча-

стот генотипа ТТ rs1799998 гена *CYP11B2* в 1 и 2 группах пациентов с ФП не было статистически значимо (21,6% и 17,6% соответственно,  $p=0,492$ , OR = 2,063; 95% CI: 0,408-10,415). Частота генотипа ТТ rs5443 ге-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с ФП неклапанного генеза

**Table 1.** Clinical characteristics of patients with non-valvular atrial fibrillation

| Параметры                                                                 | Пациенты с наличием АГ<br>Группа 1 (n=51) | Пациенты без АГ<br>Группа 2 (n=17) |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|
| Возраст, лет                                                              | 66,5±1,73                                 | 68,0±3,14                          |
| Половое соотношение, м/ж                                                  | 27/24                                     | 10/7                               |
| Функциональный класс СН (NYHA), n (%)                                     |                                           |                                    |
| I                                                                         | 6 (11,7)                                  | 3 (17,64)                          |
| II                                                                        | 30 (58,8)                                 | 6 (35,28)                          |
| III                                                                       | 4 (7,84)                                  | 3 (17,64)                          |
| Давность аритмии, г                                                       | 9,23±1,12                                 | 10,73±2,12                         |
| Давность АГ, г                                                            | 10,4±1,43                                 | -                                  |
| ИБС, n (%)                                                                | 36 (70,56)                                | 10 (58,8)                          |
| Форма ФП, n(%):<br>впервые возникшая<br>пароксизмальная<br>персистирующая | 6 (11,76)<br>20 (39,2)<br>25 (49)         | 1 (5,88)<br>4 (7,84)<br>12 (70,56) |
| Медикаментозная терапия на момент исследования:                           |                                           |                                    |
| Антикоагулянтная терапия:                                                 |                                           |                                    |
| Варфарин, n (%)                                                           | 15 (29,4)                                 | 3 (17,64)                          |
| Ксарелто, n (%)                                                           | 16 (31,36)                                | 10 (58,8)                          |
| Прадакса, n (%)                                                           | 6 (11,76)                                 | 1 (5,88)                           |
| Эликвис, n (%)                                                            | 14 (27,44)                                | 3 (17,64)                          |
| Антиагрегантная терапия:                                                  |                                           |                                    |
| Аспирин, n (%)                                                            | 2 (3,92)                                  | 1 (5,88)                           |
| Клопидогрель, n (%)                                                       | 2 (3,92)                                  | -                                  |
| Нет, n (%)                                                                | 47 (92,12)                                | 16 (94,08)                         |
| Статины n(%)                                                              | 50 (98)                                   | 16 (94,12)                         |
| Бета-блокаторы, n (%)                                                     | 16 (8,16)                                 | 4 (23,52)                          |
| Ингибиторы АПФ                                                            | 12 (23,52)                                | 1 (5,88)                           |
| Диуретики                                                                 | 11 (21,56)                                | 2 (11,76)                          |
| Антиаритмическая терапия:                                                 |                                           |                                    |
| Пропанорм, n (%)                                                          | 2 (3,92)                                  | 1 (5,88)                           |
| Кордарон, n (%)                                                           | 7 (13,72)                                 | 5 (29,4)                           |
| Соталекс, n (%)                                                           | 10 (19,6)                                 | -                                  |
| Тромботические осложнения                                                 |                                           |                                    |
| Тромбоз ушка ЛП, n (%)                                                    | 8 (15,68)                                 | 5 (29,4)                           |
| Спонтанное эхоконтрастирование, n (%)                                     | 4 (7,84)                                  | -                                  |
| Тромбоз правого предсердия, n (%)                                         | 2 (3,92)                                  | -                                  |
| Инсульт кардиоэмболический n(%)                                           | 2 (3,92)                                  | -                                  |
| Тромб на электроде ЭКС, n (%)                                             | 1 (1,96)                                  | -                                  |
| Тромбоз периферических артерий, n (%)                                     | 3 (5,88)                                  | -                                  |

на *GNB3* сопоставима в исследуемых группах (19,6% и 17,6% соответственно, OR = 1,138; 95% CI: 0,274-4,736; p=0,859).

Обсуждение

Генетическая архитектура АД на настоящий момент включает >30 генов, в т. ч. гены с редкими мутациями, приводящими к наследственным формам гипертонии или гипотонии, и 1477 полиморфных вариантов. Это обуславливает фенотипическую неоднородность АД и соответствует мозаичной теории Пейджа, согласно которой развитие эссенциальной АГ связано с целым комплексом взаимосвязанных нарушений в различных системах: гемодинамической, ме-

таболической, нейрогуморальной. Нарушение функционирования РААС играет ведущую роль в патогенезе АГ. Активность данной системы в определенной мере определена генетически и зависит, в том числе, от полиморфизма генов *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2* [9]. Одним из наиболее часто встречающихся и клинически значимых неблагоприятных вариантов гена *AGT* в европеоидных популяциях является полиморфизм Thr174Met (rs4762). Он существенно повышает уровень AGT и расценивается как фактор риска развития АГ [6]. Также известно, что повышенный уровень экспрессии гена *AGT* и связанное с ним увеличение активности РААС приводят к сосудистому ремоделированию и, соответственно, к повышению артериальной жесткости [5]. Ген *AGT* был картирован на длин-

**Таблица 2.** Анализ распределения полиморфных вариантов генов РААС у пациентов с ФП неклапанного генеза с наличием или отсутствием АГ  
**Table 2.** Distribution of polymorphic variants of the RAAS genes in patients with non-valvular atrial fibrillation with or without arterial hypertension

| Ген            | Полиморфизм             | Генотип | Группа 1,%<br>(n=51) | Группа 2,%<br>(n=17) | p       |
|----------------|-------------------------|---------|----------------------|----------------------|---------|
| <i>ADD1</i>    | 1378 G>T<br>(Gly460Trp) | GG      | 76,5                 | 52,9                 | p=0,056 |
|                |                         | GT      | 17,6                 | 47,1                 |         |
|                |                         | TT      | 5,9                  | 0                    |         |
| <i>AGT</i>     | 704 T>C (Met235Thr)     | TT      | 15,7                 | 41,2                 | p=0,079 |
|                |                         | TC      | 54,9                 | 47,1                 |         |
|                |                         | CC      | 29,4                 | 11,8                 |         |
|                | 521 C>T (Thr174Met)     | CC      | 54,9                 | 70,6                 | p=0,576 |
|                |                         | CT      | 41,2                 | 29,4                 |         |
|                |                         | TT      | 3,9                  | 0                    |         |
| <i>AGTR1</i>   | 1166 A>C                | AA      | 54,9                 | 58,8                 | p=1,000 |
|                |                         | AC      | 37,3                 | 35,3                 |         |
|                |                         | CC      | 7,8                  | 5,9                  |         |
| <i>AGTR2</i>   | 1675 G>A                | GG      | 43,1                 | 23,5                 | p=0,199 |
|                |                         | GA      | 27,5                 | 23,5                 |         |
|                |                         | AA      | 29,4                 | 52,9                 |         |
| <i>CYP11B2</i> | -344 C>T                | CC      | 25,5                 | 23,5                 | p=1,000 |
|                |                         | CT      | 52,9                 | 58,8                 |         |
|                |                         | TT      | 21,6                 | 17,6                 |         |
| <i>GNB3</i>    | 825 C>T                 | CC      | 56,9                 | 64,7                 | p=0,926 |
|                |                         | CT      | 23,5                 | 17,6                 |         |
|                |                         | TT      | 19,6                 | 17,6                 |         |

Примечание: p – уровень статистической значимости

ном плече 1-й хромосомы (1q42-43). Обнаружено более 16 точковых мутаций гена *AGT*, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам. Наиболее исследованы аллельные варианты, связанные с заменами метионина на треонин в 235 кодоне (Met235RThr, T>C) и треонина на метионин в 174 кодоне (Thr174Met, C>T). При варианте Met235Thr определяется повышенный уровень ангиотензиногена в плазме крови, что вызывает гиперактивность РААС и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. При исследовании полиморфизма Met235Thr было обнаружено, что наличие одного или двух аллелей Т приводит к существенному повышению содержания ангиотензина II в плазме крови. Полиморфизм Thr174Met, а именно, наличие аллеля С ведет к повышенному уровню ангиотензина II. Дефекты в этом гене могут быть также связаны с ненаследственной ФП [4]. Наше исследование показало, что частота встречаемости изученных вариантов гена *AGT* одинакова у пациентов с ФП вне зависимости от наличия АГ.

Ангиотензин II взаимодействует с двумя различными субтипами клеточных рецепторов. Рецептор первого типа ATGR1 обуславливает основные негативные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II: вазоконстрикцию, усиление реабсорбции Na в проксимальных почечных канальцах, секрецию альдостерона, вазопрессина, эндотелина-1, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Полиморфизм rs5186 гена *AGTR1* ассоциирован с риском АГ и другой сердечно-сосудистой патологии за счет усиления активности рецептора [8]. В работе Л. Д. Хидирова с соавт. при оценке ассоциации полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* с риском повторной госпитализации в течение года установлено, что статистически значимо увеличивают риск госпитализации генотип СТ rs5186 гена *AGTR1* (OR = 2,28; p = 0,004) и генотип СС (OR = 0,44; p = 0,005) [10]. Воздействие ангиотензина II на рецептор второго типа ATGR2 приводит к расширению коронарных микрососудов, а значит к улучшению кровоснабжения миокарда, ингибированию пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, торможению гипертрофии кардиомиоцитов и вазодилатации. Выявлено, что аллель А rs1403543 гена *AGTR2* ассоциирован с развитием гипертрофии левого желудочка при АГ у молодых мужчин, а аллель G связан с протективным эффектом в отношении сердечно-сосудистой патологии [4]. Toral N.P. с соавт. изучали взаимосвязь между полиморфизмом генов РААС и развитием ФП. Были генотипированы следующие полиморфизмы: I/D по-

лиморфизм гена *ACE*; M235T, A-20C и G-6A полиморфизмы гена *AGTR*. Ими было обследовано 150 человек с ФП, 100 человек с недокументированными эпизодами ФП и 100 относительно здоровых людей группы контроля. По результатам исследования были сделаны выводы, что пациенты с наличием вариантов в генах РААС могут быть склонны к развитию ФП. По их мнению, именно генетическая предрасположенность может лежать в основе приобретенной формы ФП [11]. Tsai C.T. с соавт. использовали в своей работе регрессионный анализ к изучению генов системы РААС. Ими было обследовано в общей сложности 1236 пациентов (227 лиц с ФП и 1009 пациентов с нормальным синусовым ритмом в качестве группы контроля). Они генотипировали следующие гены: I/D полиморфизм гена *ACE*; T174M, M235T, G-6A, A-20C, G-152A и G-217A полиморфизмы гена *AGT*; A1166C полиморфизм гена *AGTR1*. Результаты данного исследования показывают важность мультилокусного и мультигенного подхода при определении риска развития таких мультифакториальных заболеваний, как ФП [12].

Ген *CYP11B2* кодирует 11/18-β-гидроксилазу — фермент, который участвует в синтезе альдостерона в клетках клубочковой зоны коры надпочечника. Полиморфизм гена *CYP11B2* (-344)T определяет усиление продукции фермента альдостеронсинтазы, и, как следствие, альдостерона, приводящее к повышенной реабсорбции Na в почечных канальцах, что дает гипертензивный эффект. Кроме того, гиперпродукция альдостерона способствует развитию эндотелиальной дисфункции вследствие усиления экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 [8]. При увеличении синтеза альдостерона повышаются объем крови, АД и усиливается эндотелиальная дисфункция, что в дальнейшем может привести к кардиоваскулярным осложнениям. Ранее мы рассматривали молекулярно-генетические маркеры нарушений системы гемостаза, а именно носительство полиморфного варианта rs1799889 гена *PAI-1* (-675 5G>4G) у пациентов с ФП [13]. Различные исследования влияния полиморфизма гена альдостеронсинтазы на сосудистую дисфункцию и воспалительный процесс при АГ противоречивы, одни данные свидетельствуют, что аллель Т полиморфизма — 344C/T гена *CYP11B2* является маркером риска развития АГ, но не связан с сосудистыми изменениями при АГ. J. Chen с соавт. провели метаанализ для оценки корреляции между полиморфизмом -344C/T гена *CYP11B2* и риском развития АГ и не обнаружили связи между ними [14].

Ген *GNB3* кодирует многофункциональный белок G. Этот белок локализуется в клеточных мембранах кардиомиоцитов, гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах и вовлечен в процессы передачи сигнала с поверхности клеток, участвует во многих физиологических процессах восстановления сердечной мышцы и сосудистой стенки. Аллель 825T rs5443 гена *GNB3* является одним из значимых факторов риска развития АГ и поражения органов мишеней [6].

### Заключение

АГ — значимый, независимый и потенциально модифицируемый фактор риска ФП. Предупреждение развития ФП представляется особенно актуальным в настоящее время, так как в условиях увеличения доли населения пожилого и старческого возраста число больных с этой аритмией будет неизменно возрастать. Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения роли полиморфизма генов РААС в формировании таких сердечно-сосудистых патологий, как АГ и ФП и их сочетание. Противоречивость результатов проведенных исследований объясняется сложностью РААС и множественностью физиологических эффектов, которые она оказывает на сердечно-сосудистую и другие системы организма. Сравнительный анализ полиморфных вариантов генов РААС у пациентов с ФП неклапанного генеза с наличием или отсутствием АГ не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах. Ассоциации генетических полиморфизмов РААС в данной нозологической группе требуют дальнейшего изучения и увеличения рассматриваемой выборки. Стратегия предупреждения прогрессирования патологии от АГ до ФП и сердечной недостаточности может иметь решающее значение для пациентов, а также для системы здравоохранения.

### Литература

1. Киргизова М.А., Баталов Р.Е., Татарский Б.А., Попов С.В. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(3):13-20
2. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373-498.

3. Баранова Е.И. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2011;4:5-16.
4. Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В. Молекулярно-генетические маркеры фибрилляции предсердий. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):180-189.
5. Козилова Н.А., Чернявина А.И. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3708.
6. Тлегунова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Кудайбердиева Г.З., Абдрахманов А.С. Факторы риска развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Кардиология*. 2019;59(5S):37-46.
7. Сизова О.В., Парамонова Е.К., Вольф Ю. и др. Генетические аспекты преэклампсии и хронической артериальной гипертензии (Обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал*. 2018;17(3):33-37.
8. Зеленская Е.М., Кох Н.В., Киреева В.В. и др. Ассоциация гена CYP11B2 с риском развития гипертонической болезни и атеротромботических осложнений. *Сердечно-сосудистая терапия и профилактика*. 2016;15(3):63-68.
9. Елькина А.Ю., Акимов Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1S):4143.
10. Хидирова Л.Д., Осмиева З.М. Роль полиморфизма гена AGTR1 в прогрессировании и развитии осложнений фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью. *Медицинский алфавит*. 2022;30(3):12-18.
11. Topal N.P., Ozben B., Hancer V.S. et al. Polymorphisms of the angiotensin converting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2011;12(4):549-556.
12. Tsai C.T., Hwang J.J., Chiang F.T. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation: a regression approach for the detection of gene-gene interactions in a large hospitalized population. *Cardiology*. 2008;111(1):1-7.
13. Огуркова О.Н., Лугачёва Ю.Г., Суслова Т.Е. и др. Полиморфизм генов факторов системы гемостаза FII, FV, FGB, PAI-1 и тромбцитарных рецепторов ITGA2, ITGB3 у пациентов с фибрилляцией предсердий (пилотное исследование). *Медицинская генетика*. 2023;22(1):22-28
14. Chen J., Jing J., Tan H. et al. Lack of association of CYP11B2-344C/T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9162-9167.

### References

1. Kirgizova M.A., Batalov R.E., Tatarsky B.A., Popov S.V. Fibrillatsiya predserdij i arterial'naya gipertenziya: sovremennoe predstavlenie o patogeneze, diagnostike i lechenii [Atrial fibrillation and arterial hypertension: modern understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Sibirskij zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noj mediciny [Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine]*. 2019;34(3):13-20. (In Russ.)
2. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery

- (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373-498.
3. Baranova E.I. Fibrillyaciya predserdij u bol'nyh arterial'noj gipertenzij [Atrial fibrillation in patients with arterial hypertension]. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]*. 2011; 4: 5-16. (In Russ.)
  4. Ponasenko A.V., Sinitsky M.U., Khutornaya M.V. Molekulyarno-geneticheskie markery fibrillyacii predserdij [Molecular genetic markers of atrial fibrillation]. *Byulleten' sibirskoj mediciny [Bulletin of Siberian Medicine]*. 2020;19(1):180-189. (In Russ.)
  5. Koziolova N.A., Chernyavina A.I. Vzaimosvyaz' polimorfizma genov s riskom razvitiya hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u bol'nyh gipertonicheskoy bolezniyu pri vysokoy priverzhennosti k lecheniyu [The relationship of gene polymorphism with the heart failure risk in patients with hypertension and high adherence to treatment]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2020;25(3):3708. (In Russ.)
  6. Tlegenova Zh.Sh., Zholdin B.K., Kudaiberdieva G.Z., Abdrakhmanov A.S. Faktory riska razvitiya fibrillyacii predserdij u bol'nyh arterial'noj gipertenzij s sohranennoy sistolicheskoy funkciej levogo zheludochka [Factors associated with atrial fibrillation in patients with hypertension and preserved left ventricle systolic function]. *Kardiologiya [Kardiologiia]*. 2019;59(5S):37-46. (In Russ.)
  7. Sizova O.V., Paramonova E.K., Wolf Y. et al. Geneticheskiye aspekty preeklampsii i khronicheskoy arterial'noj gipertenzii (Obzor literatury) [Genetic aspects of preeclampsia and chronic arterial hypertension (Literature review)]. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal [Verkhnevolzhsky medical journal]*. 2018;17(3):33-37. (In Russ.)
  8. Zelenskaya E.M., Kokh N.V., Kireeva V.V. et al. Assotsiatsiya gena CYP11B2 s riskom razvitiya gipertonicheskoy bolezni i aterotromboticheskikh oslozhneniy [Association of the CYP11B2 gene with the risk of developing hypertension and atherothrombotic complications]. *Serdechno-sosudistaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]*. 2016;15(3):63-68. (In Russ.)
  9. Elkina A.Y., Akimova N.S., Schwartz Y.G. Polimorfnye varianty genov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta, angiotenzinogena, gena receptora 1 tipa k angiotenzinu-II kak geneticheskie prediktory razvitiya arterial'noj gipertonii [Polymorphic variants of the angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, and angiotensin-II receptor type 1 genes as genetic predictors of the development of arterial hypertension]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2021;26(1S):4143. (In Russ.)
  10. Khidirova L.D., Osmieva Z.M. Rol' polimorfizma gena AGTR1 v progressirovaniy i razvitiy oslozhneniy fibrillyatsii predserdiy v sochetanii s gipertonicheskoy bolezniyu [The role of AGTR1 gene polymorphism in the progression and development of complications of atrial fibrillation in combination with hypertension]. *Meditsinskiy alfavit [Medical alphabet]*. 2022;(30):12-18. (In Russ.)
  11. Topal N.P., Ozben B., Hancer V.S. et al. Polymorphisms of the angiotensinconverting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2011;12(4):549-556.
  12. Tsai C.T., Hwang J.J., Chiang F.T. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation: a regression approach for the detection of gene-gene interactions in a large hospitalized population. *Cardiology*. 2008;111(1):1-7.
  13. Ogurkova O.N., Lugacheva Y.G., Suslova T.E., et al. Polimorfizm genov faktorov sistemy gemostaza FII, FV, FGB, PAI-1 i trombocitarnykh receptorov ITGA2, ITGB3 u pacientov s fibrillyaciej predserdij (pilotnoe issledovanie) [Polymorphism of the genes of hemostatic system factors FII, FV, FGB, PAI-1 and platelet receptors ITGA2, ITGB3 in patients with atrial fibrillation (pilot study)]. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]*. 2023;22(1):22-28. (In Russ.)
  14. Chen J., Jing J., Tan H. et al. Lack of association of CYP11B2-344C/T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9162-9167.