

КЛИНИКО–ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, О.О. Кузнецова, Н.В. Аксютин, П.А. Шестерня,
А.А. Чернова, В.Н. Максимов, И.В. Куликов, С.Н. Устинов, Ю.Л. Казаринова,
А.Г. Ромащенко, М.И. Воевода

Красноярская Государственная медицинская академия

Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

Клинико–генетические особенности фибрилляции предсердий

С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, О.О. Кузнецова, Н.В. Аксютин, П.А. Шестерня, А.А. Чернова, В.Н. Максимов, И.В. Куликов, С.Н. Устинов, Ю.Л. Казаринова, А.Г. Ромащенко, М.И. Воевода.

Красноярская Государственная медицинская академия

Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

Цель. Установить вероятность и закономерности наследования фибрилляции предсердий (ФП) в семьях, изучить связь первичной и вторичной ФП с полиморфизмом гена β_1 -адренорецепторов.

Материал и методы. Обследованы 103 пробанда, у которых диагностирована ФП, и их 301 родственник I, II, III степени родства (основная группа) и 82 пробанда, у которых отсутствовали проявления заболеваний сердца, и их 163 родственника I и II степени родства (контрольная группа). Обследование включало определение электрофизиологических показателей функции синусового узла, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрию, эхокардиографию, а также изучение полиморфизма гена β_1 -адренорецепторов.

Результаты. Выявлено накопление ФП в семьях пробандов. Сегрегационный анализ идиопатических форм ФП выявил аутосомно-доминантный тип ее наследования.

Заключение. Гетерозиготный вариант генотипа гена β_1 -адренорецепторов Ser49Gly можно рассматривать как один из генетических предикторов возникновения как первичной, так и вторичной ФП.

Ключевые слова: идиопатическая фибрилляция предсердий, наследование, ген β_1 -адренорецепторов.

РФК 2008;2:13–18

Clinical and genetic peculiarities of atrial fibrillation

S.Y. Nikulina, V.A. Schulman, O.O. Kuznetsova, N.V. Aksjutina, P.A. Shesternja, A.A. Chernova, V.N. Maksimov, I.V. Kulikov, S.N. Ustinov, Y.L. Kazarinova, A.G. Romashchenko, M.I. Voevoda.

Krasnoyarsk State Medical Academy

Research Institute of Therapy, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Aim. To study inheritance patterns of atrial fibrillation (AF) and association of primary and secondary AF with gene polymorphism of β_1 -adrenoreceptors.

Material and methods. 103 probands with AF and their 301 relatives of I, II, III degrees (basic group) and 82 probands without heart diseases and their 163 relatives of I and II degrees (control group) were examined. Examination included evaluation of electrophysiological indicators of sinoatrial node, electrocardiogram monitoring, veloergometry, echocardiography as well as assessment of gene polymorphism of β_1 -adrenoreceptors.

Results. Accumulation of AF in probands families was founded. Segregation analysis of idiopathic AF revealed autosomal-dominant type of its inheritance.

Conclusion. The heterozygote genotype of gene β_1 -adrenoreceptors Ser49Gly is one of genetic predictors of primary and secondary AF.

Key words: idiopathic atrial fibrillation, inheritance, gene of β_1 -adrenoreceptors.

Rational Pharmacother. Card. 2008;2:13–18

Возникновение фибрилляции предсердий (ФП) в большинстве случаев обусловлено каким-либо заболеванием сердечно-сосудистой системы. Однако, по меньшей мере, у 1/3 больных этиологию ФП установить не удастся. В этих случаях говорят об идиопатической или первичной ФП (lone atrial fibrillation). Предполагается наследственная обусловленность значительной части случаев идиопатической ФП.

На 21-й сессии Североамериканского Общества Стимуляции и Электрофизиологии (NASPE, 2000) было приведено сообщение о том, что миокардиальные «манжеты», формирующиеся в эмбриогенезе вокруг

устий легочных вен, являются морфологическим субстратом эктопической активности, способной запускать фибрилляцию и трепетание предсердий. Миоциты в этих манжетах в отличие от кардиомиоцитов левого предсердия обладают спонтанной электрической активностью, причем проксимальные участки легочных вен поддерживают триггерную активность, а дистальные – микро-риентри [1].

О значимой роли наследственности в развитии ФП первым высказался Н. Gould в 1950 г. [2]. Он предположил наследственную природу ФП в нескольких поколениях одной семьи, наблюдение за которой про-

должалось на протяжении 36 лет.

Основное количество публикаций о генеалогии мерцательной аритмии приходится на 90-е годы 20 века. В этих работах описываются отдельные семьи, среди членов которых имели место ФП и/или трепетание предсердий (ТП) [3 – 5]. T. Tikanoja и др. [6] в 1998 г. опубликовали данные наблюдения за развитием семейной ФП у 2-х эмбрионов на 23-й и 25-й неделях внутриутробного развития. Оба ребенка родились с продолжающейся ФП.

Особый интерес исследователи проявили к семьям, в которых происходило накопление нарушений внутрижелудочковой проводимости, сочетающихся с различными тахикардиями. Описаны семьи, у членов которых в нескольких поколениях наблюдались ФП и/или трепетание предсердий в сочетании с блокадой различных ветвей пучка Гиса или атриовентрикулярной блокадой [7 – 9].

C.S. Fox и др. (1997) указывали, что ФП у родителей увеличивает риск развития этой патологии для потомства. Среди обследованных 2 243 родственников 681 (30%) имели хотя бы 1-го родителя с зарегистрированной ФП [10].

Приоритет постулирования аутосомно-доминантной модели ФП принадлежит J. Girona и др. [11]. Они представили 2 семьи, в которых 20 из 70 обследованных имели пароксизмальную или постоянную форму ФП.

Изучение молекулярно-генетических механизмов ФП проводится в нескольких направлениях. Поиск генов, ответственных за развитие ФП как моногенного заболевания, осуществляется после картирования потенциальных локусов хромосом. Так R. Brugada и др. [12], применяя методику пулирования ДНК, обнаружили локус в коротком плече хромосомы 10q22-24 в 3-х испанских семьях с ФП. Среди генов-кандидатов, локализованных в этом участке, авторами были предложены гены симпатoadреналовой системы (β_1 -адренорецепторы, α_2 -адренорецепторы) и ген GPRK5 (киназа G-протеинсвязывающего рецептора), влияющие на функцию проводимости и автоматизма сердца. D.M. Roden определил наследственную ФП как моногенную аритмию, что предполагает возможность ранней коррекции этого состояния [13]. Наряду с этим, P.T. Ellinor и др. [14] картировали локус хромосомы 6q14-16 и предложили еще ряд генов-кандидатов изолированной ФП – гены коннексина 62, тиреоидного рецептора TRIP7, белка из серии алкиринов. Изучаемый регион хромосомы 6q частично перекрывается локусом, ответственным за развитие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Поэтому изолированная ФП, по мнению авторов, может рассматриваться как аллельная форма ДКМП.

В 2004 г. китайскими учеными идентифицирован ген ФП. Анализ ДНК с сегрегацией ФП в 4-х поколениях позволил определить положение причинного локуса в 11-

й хромосоме. Так, Y.H. Chen и др. [15] обнаружили мутацию Ser140Gly гена KCNQ1, локализованного в хромосоме 11p15.5, который кодирует α -субъединицу калиевого канала. В подтверждение существенной роли калиевых каналов в генезе ФП свидетельствует обнаружение еще одного полиморфного маркера в двух семьях с ФП. I. Yang и др. [16] сообщили о полиморфизме Arg27Cys гена KCNE2, локализованного в хромосоме 21q22.1-22 и кодирующего β -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 (варианты LQT1 и LQT6). Таким образом, некоторые варианты семейной ФП можно отнести к каналопатиям.

Другое направление поиска генетических основ ФП – анализ ФП как одного из проявлений других наследственных заболеваний. В 2000 г. E.A. Sparks и др. доложили о сорокалетнем наблюдении за девятью поколениями одной семьи с наследственной кардиомиопатией. У 106 человек из 325 обследованных была выявлена ФП [17]. T.M. Olson и др. установили миссенс-мутацию (D1275N) гена натриевых каналов SCN5A у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и ФП [18]. E.J. Gruver с сотр. [19] выявили миссенс-мутацию Arg663His в тяжелой цепи сердечного β -миозина, которая приводила к сцепленному наследованию гипертрофической кардиомиопатии и ФП. В 2001 г. M.H. Gollob и R. Roberts [20] представили сочетание синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта и гипертрофической кардиомиопатии в связи с патологией гена PRKAG, который кодирует γ 2 - субъединицу АМФ-активированной протеинкиназы. У пациентов с семейной формой этого синдрома ФП наблюдалась в 38-44% случаев в отличие от 15-20% при спорадических формах заболевания. Ген данной патологии картирован на хромосоме 7q34-36. При секвенировании ДНК у этих пациентов выявлена мутация Arg302Glu.

F. Kyndt [21], L.P. Lay и др. [22, 23] указали на связь полиморфизма (делеции) митохондриальной ДНК с развитием первичной ФП. Изучение генетических составляющих спорадических форм ФП позволяет определить риск возникновения ФП в популяции. В настоящее время проводится поиск генов, причастных к контролю предрасположенности к мерцательной аритмии. В качестве одного из кандидатов рассматривается ген β_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 и др. [24] изучали ассоциацию

полиморфного маркера Cys825Thr гена GNB3 с ФП. Выявлено, что у гомозигот по редкому аллелю по сравнению с другими генотипами риск развития ФП уменьшался.

Н. Уап с сотр. показали увеличение количества белка коннексина 43 при ФП, наибольшее в левом предсердии [25]. J. Christiansen и др. [26] установили, что мутация в гене 1q21.1, приводящая к снижению коннексина 40, способствует развитию аномалий дуги аорты с ФП.

Голландские ученые выявили 2 мутации в промоторной области гена Sx40 в семьях у пациентов изолированной ФП. Высказано предположение о сцепленном характере полиморфизмов за счет небольшого расстояния между ними. У носителей редкого гомозиготного гаплотипа -44AA/171GG отмечалось снижение активности промотора вдвое по сравнению с распространенным гомозиготным гаплотипом -44GG/171AA. Активность промотора у гетерозигот носила усредненный характер. Предполагается, что аномальное распределение гар-каналов за счет электрофизиологической гетерогенности приводит к увеличению анизотропии. Миокард предсердий становится уязвимым, и создаются благоприятные условия для возникновения микро-риентри [27].

Продемонстрирована также роль воспалительного процесса в развитии послеоперационной ФП и выявлена ассоциация 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 [28].

Однако клинические особенности первичной ФП, ее клинико-патогенетические формы, анатомические и электрофизиологические факторы риска данной патологии изучены недостаточно. До сих пор не выяснены закономерности наследования данной патологии.

Цель нашего исследования – установить вероятность и закономерности наследования ФП в семьях, изучить связь первичной и вторичной ФП с полиморфизмом гена β_1 -адренорецепторов.

Материал и методы

Проведено обследование 103 пробандов, у которых диагностирована ФП, и 301 их родственник I, II, III степени родства. Эти семьи составили основную группу.

Набор пробандов производился за период их амбулаторного или стационарного лечения в кардиологическом центре ГКБ № 20 г.Красноярска. Родственники этих больных выявлялись путем активного посещения на дому с последующим комплексным обследованием в кардиологическом центре.

Всем пациентам и их родственникам, помимо клинического осмотра и электрокардиографии, проводился ряд исследований для выяснения этиологии ФП.

У всех больных с пароксизмальной ФП определялись электрофизиологические показатели функции синусового узла [время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ)], проводимость по А-В узлу (точка Венкебаха), эффективный рефрактерный период (ЭРП) предсердий, ЭРП А-В узла с помощью метода чреспищеводной стимуляции левого предсердия (ЧПСЛП). ЧПСЛП применяли после информированного согласия больных через 2 суток (в случае применения амиодарона - через 30 суток) после отмены антиаритмических средств. ЧПСЛП проводили утром натощак или через 3-4 ч после завтрака.

Холтеровское мониторирование (ХМ) в течение 24 ч осуществлялось всем больным с помощью аппаратурных комплексов «Лента-МТ», «Медиком» (Россия) и «Medexcel» (США).

Велоэргометрия (ВЭ) осуществлялась на велоэргометрах «Тунтури» (Финляндия) и «Валента» (Россия). Нагрузка проводилась при положении пациента сидя при частоте оборотов 60/мин. Начальная мощность физической нагрузки (ФН) составляла 300 кгм/мин, мощность каждого последующего этапа нагрузки увеличивалась на 150 кгм/мин. Кроме того, всем больным и их родственникам во время первого осмотра и при необходимости в динамике проводилась эхокардиография на аппаратах «ACUSON-4» и «ALOCA-725».

У пробандов и выявленных за период исследования больных родственников определяли уровни гормонов щитовидной железы для исключения ее дисфункции.

Изучение полиморфизма гена β_1 -адренорецепторов проводилось совместно с сотрудниками Института Терапии СО РАМН. Генетическое исследование включало выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови (модифицированная методика Смита и соавт.) и генотипирование по изучаемым полиморфным сайтам гена β_1 -адренорецепторов. Амплификацию интересующих участков ДНК проводили методом ПЦР с использованием праймеров следующей структуры: 5'-TTGCTGCCTCCCGCCAGCGATG-3' - прямой, 5'-TCACGCAGCACGNCCACNGA-3' - обратный, 5'-GCCTCCGAGCCCGGTACCTGT-3' - прямой, 5'-GCTGAGACAGCGGCTCGGGGCT-3' - обратный.

Полиморфизм гена β_1 -адренорецепторов типировали по фрагментам длиной 138 н.п. (A145 - аллель) и 303 н.п. (G145 - аллель).

Разделив семьи пробандов с ФП согласно этиологии ФП, мы получили 2 группы. 1 группа состояла из 53 пробандов (28 мужчин и 25 женщин) и 154 их родственников (53 мужчины и 101 женщина), 2 группа – из 50 пробандов (22 мужчин и 28 женщин) и 147 их родственников (72 мужчин и 75 женщин).

Молекулярно-генетическое исследование было проведено у 30 больных 1-й группы (первичная ФП)

и 25 их здоровых родственников, а также у 30 больных 2-й группы (вторичная ФП) и 44 их здоровых родственников. Кроме того, генотипирование выполнено у 198 пациентов, не имевших признаков сердечно-сосудистых заболеваний (контрольная группа).

Среди генотипированных больных первичной ФП пароксизмы ФП выявлены у 27 человек (90%), хроническая форма ФП наблюдалась у 3-х больных (10%). Сопутствующие нарушения ритма и проводимости обнаружены у 8-ми человек (26,7%). Родственники этих больных (25 человек) были здоровы.

У больных вторичной ФП у 8-ми (26,7%) пациентов имелось сочетание ИБС (стенокардия II-III ФК) и артериальной гипертензии (АГ) III ст.; у 2-х (6,6%) – ИБС (постинфарктный кардиосклероз); у 8-ми (26,7%) – АГ II ст.; у 12-ти (40%) – АГ III ст. Пароксизмы ФП выявлены у 12-ти человек (60%), хроническая форма ФП наблюдалась у 18-ти больных (40%). Сопутствующие нарушения ритма и проводимости выявлены у 4-х человек (13,3%). Родственники этих больных (44 человека) были здоровы.

У пациентов второй группы ФП развивалась на фоне АГ II-III стадии у 28 (38%), на фоне ИБС – у 31 (62%), на фоне дилатационной кардиомиопатии – у 2-х (2%), на фоне абстинентного синдрома – у 2-х (4%), на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы – у 1-го (2%) и на фоне узлового зоба – у 1-го (2%) больного.

В группе пробандов с первичной формой ФП АГ I-II ст. была выявлена у 5-ти (9,4%) больных, ИБС (стенокардия II ФК) диагностирована у 3-х (5,7%) пациентов. У всех пациентов с первичной ФП нарушения ритма были документированы до возникновения проявлений ИБС или АГ.

Формирование контрольной группы проводилось на основе избирательных списков районного Совета г. Новосибирска. С помощью таблицы случайных чисел были сформированы репрезентативные выборки. Каждая выборка включала около 800 мужчин и 800 женщин в возрасте 25-64 года. Каждая возрастная декада (25-34 г., 35-44 г., 45-54 г., 55-64 г.) включала около 200 человек. Объем выборки из генеральной совокупности определялся протоколом ВОЗ программы "MONICA", исходя из размера генеральной совокупности, демографической структуры центра и ежегодного количества коронарных событий.

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

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

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

Коэффициент наследуемости:

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

где r – коэффициент родства, равный 2 для родственников I степени родства. Таким образом, наследуемость подверженности ФП по модели «Falconer» составила 23%, остальные 77% приходятся на средовые факторы в развитии ФП.

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

Для формального генетического анализа типа наследования использован метод Вайнберга для единичной регистрации. Для проведения сегрегационного анализа использовалась группа больных с идиопатической, или первичной ФП.

Результаты и обсуждение

Нами была установлена семейная агрегация заболевания в семьях пробандов с ФП. Вторичное накопление ФП в семьях достигло 7,31 % (22 больных родственника из 301), что значительно превышало популяционную частоту заболевания, составляющую, по данным Н. Kulbertus и др. (1982), 0,4%.

В семьях пробандов с ФП наибольший процент больных приходится на родственников I-й степени родства. Исследуемые нарушения ритма выявлены у 9,86% обследуемых I степени родства и только у 1,16% родственников II степени родства. Среди родственников I степени родства ФП наиболее часто встречается у матерей (36,36%), сестер (19,44%) и отцов (16,67%) (рис. 1).

В табл. 1 представлены sibства для анализа сегре-

Таблица 1. Сегрегационный анализ в семьях пробандов с идиопатической фибрилляцией предсердий

Размер sibства	Число sibств	S	Число sibсов с пораженными детьми			R
			1 пораженный ребенок	2 пораженных ребенка	3 пораженных ребенка	
2-х sibсовые	9	18	4	5	-	14
3-х sibсовые	3	9	2	-	1	5
4-х sibсовые	1	4	-	1	-	2
Всего	13	31	6	6	1	21

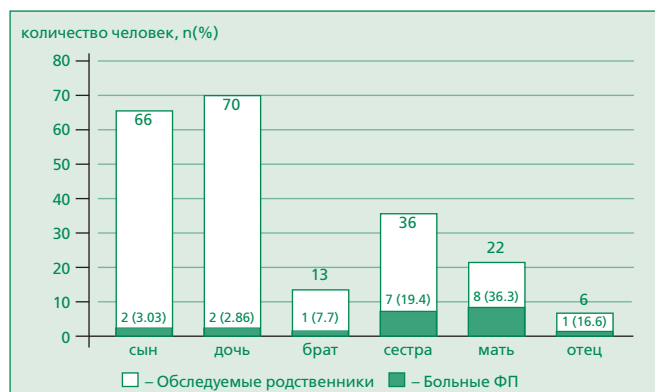
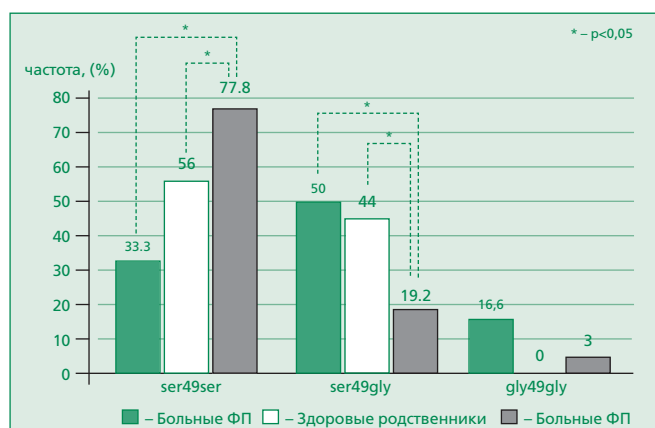


Рисунок 1. Частота фибрилляции предсердий (ФП) в семьях пробандов

гационной частоты идиопатической ФП. Все числовые данные в формулу Вайнберга для единичной регистрации взяты из табл. 1.

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

По данным генотипирования, у пробандов с первичной ФП и их родственников достоверно преобладал гетерозиготный генотип гена β_1 -адренорецепторов Ser49Gly – 15 (50%) и 11 (44%), соответственно в сравнении с 38 (19,2%) в контрольной группе ($p < 0,05$). У

Рисунок 2. Полиморфизм гена β_1 -адренорецепторов у больных с первичной ФП

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

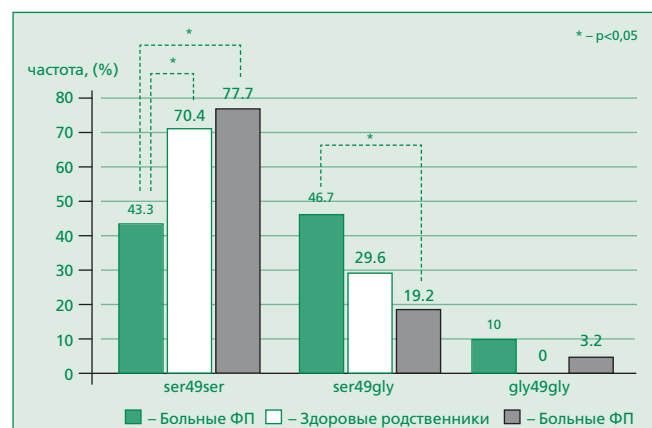
$$t_{(аутос-домин)} = \frac{|0,5 - 0,6|}{\sqrt{\frac{0,6(1 - 0,6)}{30}}} = 0,089 \quad (t < 2,58)$$

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

пробандов 1-й группы наблюдалось также преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю (Gly49Gly) в сравнении с контрольной группой – у 5 (16,7%) и 6 (3,2%), соответственно ($p < 0,05$). Однако у здоровых родственников пробандов 1-й группы этот генотип не был выявлен ни в одном случае (рис. 2.)

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

Таким образом, выявлено семейное накопление ФП в семьях пробандов с данной патологией. Частота ФП в семьях составила 7,6%, что значительно превышает популяционную частоту заболевания (по данным лите-

Рисунок 3. Полиморфизм гена β_1 -адренорецепторов у больных с вторичной ФП

ратуры - 0,4%). В семьях пробандов с ФП наибольший процент больных приходится на родственников 1-й степени родства: наиболее подвержены ФП матери (36,36%), сестры (19,44%), отцы (16,67%). Это подтверждает роль наследственной предрасположенности в этиологии и патогенезе идиопатической ФП.

Вклад генетических факторов в развитие заболевания составляет 23%, а 77% приходится на средовые факторы.

Сегрегационный анализ идиопатических форм ФП выявил аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии.

Генотип, гетерозиготный по гену β_1 -адренорецепторов Ser49Gly, можно рассматривать как один из генетических предикторов возникновения как первичной, так и вторичной ФП. Предиктором возникновения первичной

ФП может служить также генотип Gly49Gly. Родственников пробандов с первичной ФП и генотипом Ser49Gly можно отнести к группе риска данной патологии.

Заключение

Анализ литературных и собственных данных показывает, что возникновению ФП во многих случаях может способствовать наследственная предрасположенность. С наибольшей очевидностью наследственная предрасположенность проявляется у больных с первичной ФП. Несомненно, что дальнейшие поиски генов-кандидатов как первичной, так и вторичной ФП остаются актуальными. Результаты этих исследований могут внести важнейший вклад в профилактику возникновения одной из самых распространенных и опасных аритмий.

Литература

1. Arora R., Verheule S., Scott L., et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* 2003;107(13):1816-1821.
2. Gould L., Reddy CV., Becher WH. The sick sinus syndrome. A study of 50 cases. *J Electrocardiol* 1978;11(1):11-14.
3. Bharati S., Surawicz B., Vidaillet H.J. Jr., Lev M. Familial congenital sinus rhythm anomalies: clinical and pathological correlations. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15(1 Pt 1):1720-9.
4. Gillor A., Korsch E. Familial manifestation of idiopathic atrial flutter [in German]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1992;140(1):47-50.
5. Pflaumer P., Zrenner B., Eicken A. et al. Brugada syndrome in a preschooler presenting as febrile convulsions. *Europace* 2005;7(suppl 1):81.
6. Tikanoja T., Kirkinen P., Nikolajev K. et al. Familial atrial fibrillation with fetal onset. *Heart* 1998;79(2):195-7.
7. Amat-y-Leon P., Racki A.J., Denes P. et al. Familial atrial dysrhythmia with A-V block. Intracellular microelectrode, clinical electrophysiologic, and morphologic observations. *Circulation* 1974;50(6):1097-104.
8. Bertram H., Paul T., Beyer P., Kallfelz H.C. Familial idiopathic atrial fibrillation with bradyarrhythmia. *Eur J Pediatr* 1996;155(1):7-10.
9. Friedli B. Arrhythmias in the adolescent and adult with a congenital heart defect [in French]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1993;123(43):2065-71.
10. 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;291(23):2851-5.
11. Girona J., Domingo A., Albert D. et al. Familial auricular fibrillation [in Spanish]. *Rev Esp Cardiol* 1997;50(8):548-51.
12. Brugada R., Tapscott T., Czernuszewicz G.S. et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905-11.
13. Roden D.M. Human genomes and its impact on arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med* 2004;14(3):112-6.
14. Ellinor P.T., Shin J.T., Moore R.K. et al. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation* 2003;107(23):2880-3.
15. Lai LP, Su MJ, Yeh HM et al. Association of the human minK gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2002;144(3):485-90.
16. Yang Y, Xia M, Jin Q., et al. Identification of a KCNE2 gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am J Hum Genet* 2004;75(5):899-905.
17. Sparks E.A., Frazier L.Q. Heritable cardiovascular disease in women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2002;31(2):217-28.
18. Olson T.M., Michels Y.Y., Thibodeau S.N. et al. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science* 1998;280:750-2.
19. Gruver E.J., Fatkin D., Dodds G.A. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta-cardiac myosin heavy chain mutation. *Am J Cardiol* 1999;83(12A):13H-18H.
20. Gollob M.H., Seger J.J., Gollob T.N. et al. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation* 2001;104(25):3030-3.
21. 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;102(Suppl. 2):358.
22. Lai L.P., Lin J.L., Lin C.S. et al. Functional genomic study on atrial fibrillation using cDNA microarray and two-dimensional protein electrophoresis techniques and identification of the myosin regulatory light chain isoform reprogramming in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15(2):214-23.
23. Lai L.P., Su M.J., Yeh H.M. et al. Association of the human minK gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2002;144(3):485-90.
24. Schreieck J., Dostal S., von Beckerath N. et al. C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the TT genotype with a reduced risk for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004;148(3):545-50.
25. Yan H, Chen JZ, Zhu JH. 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; 84(3):209-13.
26. Christiansen J., Dyck J.D., Elyas B.G. et al. Chromosome 1q21.1 contiguous gene deletion is associated with congenital heart disease. *Circ Res* 2004;94(11):1429-35.
27. Firouzi M, Ramanna H, Kok B, et al. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation. *Circ Res* 2004;95(4):e29-33.
28. 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 J Cardiol* 2001;88(10):1125-8.