

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

А.В. Кускаева*, С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, Н.В. Аксютин

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое нарушение ритма сердца. Считается, что именно первичная форма ФП в большинстве случаев является генетически детерминированной, но и при вторичной форме ФП нельзя исключить генетический компонент. ФП является гетерогенным заболеванием и многими авторами была доказана ее связь с другими генетическими заболеваниями сердца. В большинстве случаев возникновению ФП способствуют определенные сочетания полиморфизмов различных генов. Особенно актуально изучение генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), так как роль этой системы в патогенезе ФП изучается в настоящее время особенно интенсивно. Эти исследования имеют большой практический интерес, поскольку выявлен ассоциативный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II в профилактике ФП. Блокаторы РААС способны не только снизить риск развития впервые выявленной ФП у пациентов, как с гипертонической болезнью, 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. Поэтому скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма становится в настоящее время важным направлением в исследовании ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, гены-кандидаты, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, I/D полиморфизм гена ACE, A1166C полиморфизм гена AGTR1, T174M и M235T полиморфизмы гена AGT.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):331-336

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-331-336>

Genetic predictors of atrial fibrillation

A.V. Kuskaeva*, S.Yu. Nikulina, A.A. Chernova, N.V. Aksyutina

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disturbance. It is believed that the primary form of AF is genetically determined in most cases, but the genetic component cannot be excluded in the secondary form of AF. AF is a heterogeneous disease and many authors proved its relationship with other genetic heart disease. In most cases, certain combinations of polymorphisms of different genes promote the development of AF. The study of genes of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is especially important, because the role of this system in AF pathogenesis is currently studied most intensively. These studies are of great practical interest, as associative effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in the prevention of AF is revealed. RAAS blockers are able not only to reduce the risk of new-onset AF in hypertensive and normotensive patients but also prevent recurrence of AF. Furthermore, experimental studies showed that RAAS blockers prevent not only the remodeling of the left ventricle, and also the left atrium, pointing to the pathogenesis of AF. So, screening for susceptibility genes and the study of their polymorphism is currently an important focus in the study of AF.

Ключевые слова: atrial fibrillation, candidate gene, renin-angiotensin-aldosterone system, ACE gene I/D polymorphisms, AGTR1 gene A1166C polymorphism, AGT gene T174M and M235T polymorphisms.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):331-336

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-331-336>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alina_krsk@mail.ru

Введение

Нарушение ритма сердца является одной из распространенных проблем в кардиологии. ФП – наиболее часто встречаемая из них. Считается, что именно первичная форма ФП в большинстве случаев является генетически детерминированной, но и при вторичной форме ФП нельзя исключить генетический компонент. Частота встречаемости данной патологии составляет 1-1,5% в общей популяции и увеличивается с возрастом, а в группе лиц старше 65 лет она достигает 6% [1].

ФП является гетерогенным заболеванием, и многими авторами была доказана ее связь с другими генетическими заболеваниями сердца, такими как синдром удли-

ненного/укороченного интервала QT (LQT/SQT), синдром Бругада, кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть (ВСС), синдром слабости синусового узла (СССУ), синдром синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) [2].

ФП может встречаться как изолированно, так и при целом ряде заболеваний: пороках сердца, ишемической болезни сердца (ИБС), тромбозах легочной артерии (ТЭЛА), пролапсе митрального клапана (ПМК), артериальной гипертензии (АГ), заболеваниях эндокринной системы, амилоидозе, хроническом легочном сердце, хроническом алкоголизме, опухолях сердца. В ряде случаев она является осложнением кардиохирургического или торакального вмешательства. Ее возникновению могут способствовать анемия и нарушение электролитного состава крови, в частности, гипокалиемия [2].

В 30% случаев причину возникновения ФП выявить не удается, и такую форму называют идиопатической [3].

Идиопатическая ФП диагностируется у пациентов моложе 60 лет при отсутствии у них клинических или эхокардиографических признаков сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, а также таких состояний, как ги-

Сведения об авторах:

Кускаева Алина Владимировна – заочный аспирант, кафедра внутренних болезней № 1 КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Никулина Светлана Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая той же кафедрой, проректор по учебной работе КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Чернова Анна Александровна – д.м.н., доцент той же кафедры, руководитель Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Аксютин Наталья Валерьевна – д.м.н., доцент той же кафедры

пертиреоидизм или сердечные аномалии (например, увеличение размеров левого предсердия) [3]. Идиопатическая ФП составляет приблизительно 2,7% от всех случаев ФП [4]. У пациентов с первичной ФП имеет место патологический предсердный субстрат. Нарушения проводимости, зависящие от направления, могут объяснять повышенную аритмогенность эктопических триггеров из левого предсердия [5]. В недавних исследованиях была показана роль новых факторов риска для первичной ФП, таких как воспаление, фиброз, оксидативный стресс, усиленное занятие спортом [6].

В соответствии с недавно опубликованными исследованиями нельзя исключить, что идиопатическая ФП может являться моногенным синдромом с низкой пенетрантностью и менделевским типом наследования [7].

Часто такие больные имеют семейный анамнез, что позволяет предположить генетическую предрасположенность к развитию ФП [8]. Однако доподлинная частота встречаемости семейной формы ФП неизвестна, т.к. распространенность ФП среди молодых людей (моложе 50 лет) составляет 0,1%, а ее клинические проявления ничем не отличаются от ФП, обусловленной различной кардиальной патологией [9,10]. Риск наследования ФП увеличивается у лиц, имеющих хотя бы одного родителя с ФП в анамнезе [11,12].

В настоящее время молекулярные исследования ФП сосредоточены в основном в 2 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-кандидатов. Скрининг таких генов, 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 [13].

Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий

Первое описание семейной ФП было сделано L. Wolff в 1943 г. [14]. Им впервые был задокументирован ауто-сомно-доминантный тип наследования в семьях с первичной ФП. В 1963 г. W. Gould опубликовал данные с 1920 по 1956 г. с наследуемой ФП в семьях [15]. В этом же году W. Phair описал семью, в которой 3 ее члена имели доброкачественные формы ФП [16]. Наибольшее количество сообщений о наследственном генезе ФП приходится на конец XX века. Так, рядом ученых описывались семейные случаи возникновения данного заболевания [17,18].

Семейная форма ФП в большинстве случаев наследуется ауто-сомно-доминантным путем. Это означает, что дефектный ген расположен в аутосоме, при этом на-

Table 1. Loci responsible for the development of AF
Таблица 1. Локусы, ответственные за развитие ФП

Хромосома, локус	Гены-кандидаты	Однонуклеотидный полиморфизм
Семейная ФП		
6q14-16	ATFB2	-
4q25	ATFB5	rs2200733
16q22	ZFNХ3	rs2106261
12p12	SOX5	rs11047543
5p15	-	-
11p15	KCNQ1	R14C, S140G
3p21	SCN5A	-
12p13	KCNA5	E375X
11q13-14	KCNE3	R53H
21q22	KCNE2	R27C
17q23-24	KCNJ2	V93I
1p35-36	NPPA	-
5p13	NUP155	R391H
7q35-36	KCNH2	N588K, K897T
Несемейная ФП		
21q22	KCNE1	A112G
12p13	GNB3	C825T
3p21	SCN5A	A1867G, H558R
11q22	Sarcophilin	G-65A
17q23	ACE	I/D
1q42	AGT	G-6A, A-20C, G-152A, G-217A, T174M, M235T
3q24	AGTR1	A1166C
1q21	Cx40	P88S, M163V, G38D, A96S
7q36	eNOS	G864T, E298D
16q12	MMP-2	C-1306T
1q31-32	IL-10	A-592C

личие дефектного гена лишь у одного из родителей приводит к наследованию аритмии [2].

В 1997 г. R. Brugada с соавт. обследовали 3 испанские семьи и выявили участок хромосомы, расположенный на коротком плече хромосомы 10p22-24, который был ответственен за развитие ФП. Локус находился между D10S1694 и D10S1786. Среди генов-кандидатов ФП были предложены следующие гены: β_1 -адренорецепторы (ADRB1) и α_2 -адренорецепторы (ADRA2), влияющие на функцию проводимости и автоматизма сердца [19].

В 2003 г. P. Ellinor с соавт. обследовали 34 члена одной семьи, доказали в ней менделевский тип наследования ФП и идентифицировали локус хромосомы 6q14-16 [20]. С тех пор уже выявлены многие другие локусы, ответственные за развитие ФП [20,21,23-31] (табл. 1).

Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

В большинстве случаев возникновению ФП способствуют определенные сочетания полиморфизмов

различных генов (генов-кандидатов). Особенно актуально изучение генов РААС, так как роль этой системы в патогенезе ФП изучается в настоящее время особенно интенсивно. Эти исследования имеют большой практический интерес, поскольку выявлен ассоциативный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) в профилактике ФП. Исследование полиморфизма генов РААС позволит заблаговременно обнаруживать группы лиц повышенного риска возникновения ФП для осуществления первичной и вторичной профилактики. Последние данные показывают, что активация РААС играет важную роль в развитии и сохранении ФП [32-35].

Ген ACE локализован на 17q23.3. Наиболее изученным является его I/D полиморфизм: наличие или отсутствие в 16 интроне последовательности из 287 пар нуклеотидов. Лица с гомозиготным вариантом генотипа по D или I аллелю имеют повышенный или пониженный уровень АПФ в крови, соответственно, а гетерозиготы имеют средний уровень фермента [36]. Больные с ФП, которые имеют гетерозиготный вариант генотипа, чаще подвержены развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как АГ, инфаркт миокарда (ИМ), гипертрофическая кардиомиопатия [37-39].

Ген AGT кодирует белок ангиотензиноген (предшественник ангиотензина). Данный белок экспрессируется в печени и расщепляется под действием фермента ренина в ответ на снижение артериального давления. Полученный продукт, ангиотензин I, затем расщепляется АПФ до физиологически активного фермента ангиотензина II. Дальнейшая деградация ангиотензина II может приводить к образованию еще меньших пептидов: ангиотензина III (7 аминокислот) и ангиотензина IV (6 аминокислот), которые обладают сниженными по сравнению с ангиотензином II активностями. Этот белок участвует в поддержании артериального давления, в патогенезе АГ и преэклампсии. Мутации в данном гене связаны с предрасположенностью к АГ, к дискенизии почечных канальцев и могут вызывать тяжелые нарушения в их развитии. Дефекты в этом гене могут быть также связаны с ненаследственной фибрилляцией предсердий. Выявлена важная роль генов AGT и AGTR1 в возникновении возрастной сосудистой дисфункции; AGT играет важную роль при поражении почек, вызывая системную или клубочковую гипертензию [40]. Ген AGT был картирован на длинном плече 1-й хромосомы в 42-43 локусах (1q42-43). Обнаружено более 16 точечных мутаций гена AGT, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам. Наиболее исследованы аллельные варианты мутаций, 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 (за-

мена метеонина на треонин в 235 позиции) определяется повышенный уровень ангиотензиногена в плазме крови, что вызывает гиперактивность РААС, и увеличивает риск ССЗ. При исследовании M235T полиморфизма было обнаружено, что наличие одного или двух T аллелей приводит к существенному повышению содержания ангиотензина II в плазме крови, в отношении же полиморфизма Thr174Met наоборот, наличие C аллеля ведет к повышенному уровню ангиотензина II [41].

Ген AGTR1 картирован на длинном плече 3 хромосомы в 24 локусе (3q24). Наиболее изученным является его A/C полиморфизм в 3' – нетранскрибируемой области, представляющий собой замену аденина на цитозин в 1166 позиции (A1166C) [42].

Ravn L.S. с соавт. в своей работе предположили, что полиморфизм генов ACE и AGT может приводить к развитию ФП. Ими было обследовано 9235 пациентов из общей популяции Дании и генотипирован ряд полиморфизмов: A-20C, G-6A, T174M и M235T гена AGT, I/D полиморфизм гена ACE, и было выявлено, что полиморфизм A-20C отдельно и в сочетании с I/D полиморфизмом гена ACE повышает риск развития ФП [43].

Toral N.P. с соавт. изучали взаимосвязь между полиморфизмом генов РААС и развитием ФП. Были генотипированы следующие полиморфизмы: I/D полиморфизм 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 мутации в генах РААС могут быть склонны к развитию ФП. По их мнению, именно генетическая предрасположенность может лежать в основе приобретенной формы ФП [44].

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 мультифакторных заболеваний, как ФП [45].

Liu T. с соавт. в 2009 г. изучали I/D полиморфизм гена ACE в китайской популяции и пришли к выводу, что имеется значительная связь между данным полиморфизмом и развитием ФП у лиц с артериальной гипертензией [36].

Yashu W. с соавт. исследовали полиморфизмы rs4340 и rs4343 гена ACE и установили, что полимор-

физм rs4343 только коррелирует с развитием ФП, но GG и AG вариант полиморфизма rs4340 может быть фактором риска развития ФП, а его гомозиготный вариант AA – протективным фактором. Также они установили взаимосвязь между полиморфизмом A9570G гена ACE2 и развитием ФП в группе мужчин, а в группе женщин данной взаимосвязи определено не было. В общей группе больных с ФП, которая составила 305 пациентов, значительной корреляции между ФП и I/D полиморфизмом гена ACE, а также полиморфизмом A9570G гена ACE2 выявлено не было [46].

Huang M. С соавт. исследовали I/D полиморфизм гена ACE в связи с развитием ФП и выявили, что он может выступать независимым предиктором развития ФП у пациентов с гипертонической болезнью. По результатам многомерного статистического анализа, поправок на возраст и размер левого предсердия по данным Эхо-КГ было установлено, что генотип DD гена ACE является независимым фактором риска развития ФП у пациентов с гипертонической болезнью [47].

Gensini F. С соавт. в своей работе показали взаимосвязь генотипа DD гена ACE как предрасполагающего фактора в развитии ФП [48].

Jiang M.H. с соавт. провели исследование полиморфизма rs4343 (2350 G/A) гена ACE у пациентов с АГ в китайской популяции. Было установлено, что 2350 G/A полиморфизм связан с ФП, и что А аллель определяет повышенный риск развития ФП у данной группы больных [49].

Watanabe H. С соавт. исследовали 3 различных когорты пациентов: 69 пациентов с пароксизмальной идиопатической ФП; 151 пациент со структурными сердечными заболеваниями, без ФП в анамнезе; 161 относительно здоровых людей без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Ими был генотипирован I/D полиморфизм гена ACE в когорте пациентов с идиопатической ФП, он был связан с интервалом PR и сердечной блокадой. Согласно модели многофакторной линейной регрессии пациентов с идиопатической ФП и сердечными заболеваниями, аллель D был связан с удлинением интервала PR. Продолжительность зубца P в когортах пациентов с идиопатической ФП и сердечными заболеваниями носила похожие тенденции – удлинение интервала PR при I/D генотипе гена ACE. У пациентов с идиопатической ФП и сердечными заболеваниями аллель D гена ACE ассоциировался с электрическим ремоделированием, в отличие от контрольной группы. Активность АПФ, по-видимому, играет роль в сердечном ремоделировании после развития ФП и сердечного заболевания [50].

Fatini C. С соавт. изучали роль I/D полиморфизма гена ACE в развитии первичной и вторичной неклапанной ФП. Ими было обследовано 510 пациентов с доку-

ментально подтвержденной ФП. Из них 106 пациентов имели первичную ФП, а 404 пациента – вторичную ФП. А также было обследовано 520 пациентов без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе в качестве группы контроля. В ходе исследования было выявлено существенное различие в частоте аллеля между первичной и вторичной ФП. Аллель D гена ACE был связан с предрасположенностью к развитию первичной ФП [51].

Darbar D. с соавт. в своей работе выявили преобладание D аллеля I/D полиморфизма гена ACE у пациентов с первичной ФП, что еще раз доказывает роль РААС в патофизиологии ФП [52].

В последнее время большое внимание уделяется РААС в развитии ФП. Ma R. с соавт. в своем мета-анализе исследовали взаимосвязь I/D полиморфизма гена ACE в ассоциации с ФП. Они проследили связь этнической принадлежности и I/D полиморфизмом гена ACE и пришли к выводу, что лица с DD генотипом гена ACE более подвержены риску развития ФП [53].

Xiao P. с соавт. в 2009 г. с помощью мета-анализа установили связь между I/D полиморфизмом гена ACE и риском развития ФП [54].

Ueberham L. с соавт. выявили связь между DD полиморфизмом гена ACE и рецидивом ФП после катетерной аблации (КА) и прогнозированием ответа на терапию ФП [55].

Zhang X.L. с соавт. изучали роль I/D полиморфизма гена ACE и T344C полиморфизма гена альдостеронсинтазы CYP11B2 с риском рецидива ФП после КА. В ходе исследования было обследовано 193 пациента с первичной ФП, перенесших КА, и 297 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. По результатам исследования было установлено, что DD генотип гена ACE связан с увеличением числа рецидивов ФП после КА. В тоже время никакой корреляции между T344C полиморфизма гена CYP11B2 и первичной ФП установлено не было [56].

Hou S. с соавт. исследовали полиморфизмы G-44A гена GJA5 (Cx-40) and A1166C гена AGTR1. В ходе своей работы они выявили, что аллель А полиморфизма G-44A гена GJA5 и аллель С полиморфизма A1166C гена AGTR1 значительно увеличивают риск развития ФП у пациентов в популяции Шанхая [57]. Wang Q.S. с соавт. указали на то, что полиморфизм M235T в гене AGT может предрасполагать к развитию ФП в китайской популяции [58]. Wang Q. с соавт. исследовали полиморфизм M235T гена AGT у пациентов с ФП, перенесших КА, и пришли к выводу, что аллель М может быть связан с повышенным риском рецидива ФП после КА [59]. Wang H. с соавт. с помощью мета-анализа установили, что полиморфизм M235T гена AGT может быть связан с повышенным риском развития ФП в азиатской популяции [60].

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 [61-63]. 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 первичной ФП [64,65].

В некоторых случаях наследственная ФП может являться следствием мутаций в генах, кодирующих ионные каналы кардиомиоцитов, с последующим нарушением продолжительности и конфигурации потенциала действия. Такие заболевания относят в настоящее время к каналопатиям или электрическим болезням миокарда [13].

Заключение

Скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма становится в настоящее время важным направлением в исследовании ФП. Пациенты, имеющие определенный генетический вариант или полиморфизм генов могут быть более склонны к развитию ФП.

Лучшее понимание молекулярных и электрофизиологических механизмов, которые лежат в основе развития ФП в семьях и среди населения в целом, будет способствовать появлению новых подходов в диагностике, лечении и профилактике заболевания.

References / Литература

1. Feinberg W.M., Blakeshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995;155(5):469-73
2. Skuratova MA, Duplyakov DV, Zemlyanova ME. Genetic aspects of the development of atrial fibrillation. Vestnik Aritmologii 2011; 63: 66-70. In Russian (Скуратова М.А., Дупляков Д.В., Землянова М.Е. Генетические аспекты развития фибрилляции предсердий. Вестник Аритмологии 2011;63: 66-70).
3. Kopecky S.L., Gersh B.J., McGoon M.D. et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. N Engl J Med 1987;317(11):669-74
4. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). J Am Coll Cardiol 2006;48:854.
5. Wong C.X., Stiles M.K., John B. et al. Direction-dependent conduction in lone atrial fibrillation. Heart Rhythm 2010;7(9):1192-9
6. Parvez B., Darbar D. Lone AF - etiologic factors and genetic insights into pathophysiology. J Atr Fibrillation 2010;1(12):675-84.
7. Calkins H., Brugada J., Cappato R. et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. Heart Rhythm 2012;4(9):632-17
8. Marcus G.M., Smith L.M., Vittinghoff E. et al. A first-degree family history in lone atrial fibrillation patients. Heart Rhythm 2008;5(6):826-30
9. Johnson J.N., Tester D.J., Perry J. et al. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. Heart Rhythm 2008; 5(5):704-9.
10. Chen L.Y., Herron K.J., Tai B.C., Olson T.M. Lone atrial fibrillation: influence of familial disease on gender predilection. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19(8):802-6.
11. Arnar D.O., Thorvaldsson S., Manolio T.A. et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. Eur Heart J 2006;27(6):708-12.
12. Ellinor P.T., Yoerger D.M., Ruskin J.N., MacRae C.A. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. Hum Genet 2005; 118(2):179-84.
13. Shulman VA, Nikulina SY, Isachenko OO, et al. Genetic aspects of atrial fibrillation. Vestnik Aritmologii 2007; 46: 57-60. In Russian (Шульман В.А., Никулина С.Ю., Исаченко О.О. и др. Генетические аспекты фибрилляции предсердий. Вестник Аритмологии 2007;46:57-60).
14. Wolff L. Familial auricular fibrillation. N Engl J Med 1943;229:396-7.

Молекулярная диагностика позволит выявить:

1. Группы лиц на доклиническом уровне, имеющие генетический субстрат для развития семейных форм ФП
2. Функциональные полиморфизмы генов кандидатов в развитии ФП
3. Осуществлять индивидуальную профилактику на основе полученных мутаций

Актуальность исследования в значительной степени обусловлена необходимостью раннего выявления подверженности развитию ФП в семьях с наследственной отягощенностью по данной патологии и подсчетом генетического риска заболевания, разработки принципов диспансеризации и своевременного лечения. Выявление мутаций в генах сердечных ионных каналов может рассматриваться как независимый генетический фактор риска развития нарушений сердечного ритма. Результаты ранней диагностики в семьях с ФП позволяют спланировать методы профилактики и определить как можно более раннюю тактику лечения таких больных.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

15. Gould W.L. Auricular fibrillation; report on a study of a familial tendency, 1920-1956. AMA Arch Intern Med 1957;100(6): 916-26.
16. Phair W.B. Familial atrial fibrillation. Can Med Assoc J 1963; 89:1274-6.
17. Gyllor A., Korsch E. Familial manifestation of idiopathic atrial flutter. Monatsschr Kinderheilkd 1992;140(1):47-50.
18. Tikanoja T., Kirkinen P., Nikolaev K. et al. Familial atrial fibrillation with fetal onset. Jpn Heart J 1998;79(2):195-7.
19. Brugada R., Tapscott T., Czernuszewicz G.Z. et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. N Engl J Med 1997;336(13):905-11.
20. 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.
21. Hodgson-Zingman D.M., Karst M.L., Zingman L.V. et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. N Engl J Med 2008;359(2):58-165.
22. Käab S., Darbar D., Van Noord C. et al. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. Eur Heart J 2009;30(7):813-19.
23. Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadóttir A. et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. Nature 2007;448(7151):353-7.
24. Oberti C., Wang L., Li L. et al. Genome-wide linkage scan identifies a novel genetic locus on chromosome 5p13 for neonatal atrial fibrillation associated with sudden death and variable cardiomyopathy. Circulation 2004;110(25):3753-9.
25. Darbar D., Hardy A., Haines J.L., Roden D.M. Prolonged signal-averaged P-wave duration as an intermediate phenotype for familial atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008;51(11):1083-9.
26. Tsai C.T., Lai L.P., Hwang J.J. et al. Molecular genetics of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008;52(4):241-50.
27. Volders P.G., Zhu Q., Timmermans C. et al. Mapping a novel locus for familial atrial fibrillation on chromosome 10p11-q21. Heart Rhythm 2007;4(4):469-75.
28. Chen Y.H., Xu S.J., Bendahhou S. et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial. Science 2003;299(5604):251-4.
29. Benjamin E.J., Rice K.M., Arking D.E. et al. Variants in ZFXH3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. Nat Genet 2009;41(8):879-81.
30. Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdóttir S. et al. A sequence variant in ZFXH3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. Nat Genet 2009;41(8):876-8.
31. Plaster N.M., Tawil R., Tristani-Firouzi M. et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. Cell 2001;105:511-9.
32. Ehrlich J.R., Hohnloser S.H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. Eur Heart J 2006;27(5):512-8.

33. Irvanian S., Dudley S.C. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2008; 5(6):12-7.
34. Novo G., Guttilla D., Fazio G. et al. The role of the renin-angiotensin system in atrial fibrillation and the therapeutic effects of ACE-Is and ARBS. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66(3):345-51.
35. Ehrlich J.R., Hohnloser S.H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006;27(5):512-8.
36. Liu T., Korantzopoulos P., Xu G. et al. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2011. 13(3):346-54.
37. Sayed-Tabatabaei F.A., Oostra B.A., Isaacs A. et al. ACE polymorphisms. *Circulation Res* 2006;98(9): 1123-33.
38. Zintzaras E., Raman G., Kitsios G., Lau J. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphic variant as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008;168(10):1077-89.
39. Rudnicki M., Mayer G. Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease. *Pharmacogenomics* 2009;10(3):463-76.
40. Danser A.H., Derck F.H., Hense H.W. et al. Angiotensinogen (M235T) and angiotensin-converting enzyme (I/D) polymorphisms in association with plasma renin and prorenin levels. *J Hypertens* 1998;16(12 Pt2):1879-83.
41. Jones A., Dhamrait S.S., Payne J.R. et al. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 2003;42(4):500-6.
42. Silvestrova GA, Golubeva AA, Pogoda TV, et al. Polymorphic gene markers of the renin-angiotensin-aldosterone system and gene NO-synthase in the diagnosis of hypertension in men of the Central region of Russia. *Arterial'naya Gipertenziya* 2008; 5: 40-5. In Russian (Сильвестрова Г.А., Голубева А.А., Погода Т.В. и др. Полиморфные маркеры генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы в диагностике артериальной гипертензии у мужчин Центрального региона России. *Артериальная Гипертензия* 2008;5:40-5).
43. Ravn L.S., Benn M., Nordestgaard B.G. et al. Angiotensinogen and ACE gene polymorphisms and risk of atrial fibrillation in the general population. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(6):525-33.
44. 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):549-56.
45. 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.
46. Yashu W., Ying L., Jinqi F. et al. Association study of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene rs4340 and rs4343 polymorphism with atrial fibrillation. *Heart* 2011;97(21):56-7.
47. Huang M., Gai X., Yang X. et al. Functional polymorphisms in ACE and CYP11B2 genes and atrial fibrillation in patients with hypertensive heart disease. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(1):32-7.
48. Gensini F., Padeletti L., Fatini C. et al. Angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt2):295-8.
49. Jiang M.H., Su Y.M., Tang J.Z. et al. OneClickSearch.do Angiotensin-converting enzyme gene 2350 G/A polymorphism and susceptibility to atrial fibrillation in Han Chinese patients with essential hypertension. *Clinics* 2013;68(11):1428-32.
50. Watanabe H., Kaiser D.W., Makino S. et al. ACE I/D polymorphism associated with abnormal atrial and atrioventricular conduction in lone atrial fibrillation and structural heart disease: Implications for electrical remodeling. *Heart Rhythm* 2009;6(9):1327-32.
51. Fatini C., Sticchi E., Gensini F. et al. Lone and secondary nonvalvular atrial fibrillation: role of a genetic susceptibility. *Int J Cardiol* 2007;120(1):59-65.
52. Darbar D., Motsinger A.A., Ritchie M.D. et al. Polymorphism modulates symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy in patients with lone atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4(6):743-9.
53. Ma R., Li X., Su G. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms associated with risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 23 case-control studies. *Journal Of The Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2015;16(4):793-800.
54. Xiao P., Ling Z., Woo K. et al. Renin-angiotensin system - related gene polymorphisms are associated with risk of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2010;160(3):496-505.
55. Ueberham L., Bollmann A., Shoemaker M.B. et al. ACE I/D polymorphism and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* 2013;6(4): 732-7.
56. Zhang X.L., Wu L.Q., Liu X. et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D and CYP11B2 gene 344T/C polymorphisms with lone atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation. *Exp Ther Med* 2012;4(4):741-7.
57. Hou S., Lu Y., Huang D. et al. Association of atrial fibrillation with gene polymorphisms of connexin 40 and angiotensin II receptor type 1 in Chongming adults of Shanghai. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(7):11803-10.
58. Wang Q.S., Li Y.G., Chen X.D. et al. Angiotensinogen polymorphisms and acquired atrial fibrillation in Chinese. *J Electrocardiol* 2010;43(4):373-7.
59. Wang Q., Hu X., Li S. et al. Association of the angiotensinogen M235T polymorphism with recurrence after catheter ablation of acquired atrial fibrillation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16(4):888-97.
60. Wang H., Teng Y., Wang K. et al. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and atrial fibrillation: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16(3):647-52.
61. Belluzzi F., Sernesi L., Preti P. et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(1):24-9.
62. Tayebjee M.H., Creta A., Moder S. et al. Impact of angiotensin-converting enzyme-inhibitors and angiotensin receptor blockers on long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2010;12(11):1537-42.
63. Klemm H.U., Heitzer T., Ruprecht U. et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the long-term outcome after pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiology* 2010;117(1):14-20.
64. Kumagai K., Nakashima H., Urata H. et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2197-204.
65. Nakashima H., Kumagai K., Urata H. et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101(22):2612-7.

Поступила: 04.05.2016
Принята в печать: 02.06.2016