

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 575.174.015.3:616.12-008.313.2:616-008.9

Полиморфные варианты G/C+915 трансформирующего фактора роста бета 1 и фибрилляция предсердий у пациентов с метаболическим синдромом

И Ма¹, В. А. Ионин^{1,2}, Е. Л. Заславская¹,
А. С. Улитина^{1,3}, А. А. Пантелеева^{1,3}, О. Д. Беязева^{1,2},
С. Н. Пчелина^{1,3}, Е. И. Баранова^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

Контактная информация:

Ионин Валерий Александрович,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6–8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
Тел.: +7(812)338–66–46.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Статья поступила в редакцию
02.02.18 и принята к печати 16.02.18.

Резюме

Актуальность. Метаболический синдром (МС) увеличивает риск развития фибрилляции предсердий (ФП). Вероятность возникновения данного нарушения ритма увеличивается при наличии фиброза и ремоделирования предсердий. Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1) — индуктор фиброза миокарда, повышение экспрессии которого приводит к развитию фиброза преимущественно в предсердиях. **Цель исследования** — изучить распределение CC, CG и GG генотипов G/C+915 полиморфизма гена *TGFBI* у пациентов с МС в сочетании с ФП. **Материалы и методы.** Обследовано 426 человек в возрасте от 30 до 65 лет, из которых 222 пациента с МС, в том числе 115 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Группу контроля составили 209 практически здоровых обследованных без сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений. Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови. Аллельные варианты выявляли путем полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом с использованием эндонуклеазы BglI. **Результаты.** Носительство генотипа GG (+915) гена *TGFBI* в группе пациентов с МС в сочетании с ФП встречалось чаще, чем у пациентов с МС без данной аритмии (97,4 и 87,9% соответственно; $\chi^2 = 6,19$, $p = 0,013$) и чаще, чем в контроле (97,4 и 86,6% соответственно; $\chi^2 = 8,77$, $p = 0,003$). Группа пациентов с МС без ФП по частоте генотипа GG не отличалась от контроля (87,9 и 86,6% соответственно; $\chi^2 = 0,10$, $p = 0,755$). Носительство GG генотипа повышало вероятность ФП у пациентов с МС (отношение шансов (ОШ): 5,28, 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ): 1,46–19,18, $p = 0,012$). Носительство генотипа GC (+915) гена *TGFBI* в контрольной группе встречалось чаще, чем у пациентов в группе МС в сочетании с ФП (12,4 и 2,6% соответственно; $\chi^2 = 7,63$, $p = 0,006$). Частота генотипа GC была ниже в группе пациентов с МС и ФП по сравнению с группой МС без ФП (2,6 и 12,1% соответственно; $\chi^2 = 6,19$, $p = 0,013$). Носительство аллеля С (генотипы

СС+GC) ассоциировано со снижением риска ФП у пациентов с МС (ОШ = 0,19, 95 % ДИ 0,05–0,70, $p = 0,001$). **Выводы.** В исследовании впервые установлена ассоциация GG генотипа C/G+915 гена *TGFB1* с вероятностью ФП у пациентов с МС. Выявлена отрицательная ассоциация аллеля С, обусловленного однонуклеотидным полиморфизмом G/C (+915) гена *TGFB1*, с риском ФП у лиц с МС. Носительство аллеля С (генотипы СС и CG) ассоциировано со снижением риска ФП в группе пациентов с МС в 5,3 раза.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, метаболический синдром, трансформирующий фактор роста бета 1, полиморфизм G/C+915 гена *TGFB1*

Для цитирования: Ма И, Ионин В. А., Заславская Е. Л., Улитина А. С., Пантелеева А. А., Беляева О. Д., Пчелина С. Н., Баранова Е. И. Полиморфные варианты G/C+915 трансформирующего фактора роста бета 1 и фибрилляция предсердий у пациентов с метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):93–100. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-93-100

Polymorphic variants of G/C+915 transforming growth factor beta 1 and atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome

Yi Ma¹, V. A. Ionin^{1,2}, E. L. Zaslavskaya¹,
A. S. Ulitina^{1,3}, A. Panteleeva^{1,3}, O. D. Belyaeva^{1,2},
S. N. Pchelina^{1,3}, E. I. Baranova^{1,2}

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia

³ B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia

Corresponding author:

Ionin A. Valery,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg,
6–8 Lev Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
Phone: +7(812)338–66–46.
E-mail: ionin.v.a@gmail.com

Received 3 February 2018;
accepted 16 February 2018.

Abstract

Objective. Metabolic syndrome (MS) increases the risk of atrial fibrillation (AF). The probability of the incident AF increases in case of atrial fibrosis and remodeling. Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1, encoding gene *TGFB1*) induces myocardial fibrosis, in particular, in the atria. We analyzed the distribution of CC, CG and GG genotypes G/C+915 polymorphism of *TGFB1* gene in patients with MS and AF. **Design and methods.** We included 426 subjects (30–65 years old): 222 patients with MS, including 115 patients with paroxysmal and permanent AF. The control group included 209 healthy individuals without cardiovascular disease and metabolic disorders. Genomic DNA was isolated from the venous blood. Allelic variants were identified by polymerase chain reaction followed by restriction analysis with endonucleases BglI. **Results.** GG genotype G/C (+915) *TGFB1* gene in patients with MS and AF is more frequent than in MS patients without AF (97,4 and 87,9%, respectively; $\chi^2 = 6,19$, $p = 0,013$) and in healthy individuals (97,4 and 86,6%, respectively; $\chi^2 = 8,77$, $p = 0,003$). GG genotype is associated with an increased the risk of AF in patients with MS (odds ratio (OR): 5,74, 95 % confidence interval (CI): 1,71–19,33, $p = 0,012$). There were no differences in GG genotype G/C (+915) *TGFB1* gene in MS patients without AF and healthy individuals. GC genotype G/C (+915) *TGFB1* gene in healthy individuals was found more frequently than in MS with AF (12,4 and 2,6%, respectively; $\chi^2 = 7,63$, $p = 0,006$) and more frequently in MS patients without AF (12,1 and 2,6%, respectively; $\chi^2 = 6,19$, $p = 0,013$). C allele (genotype GC+CC) gene *TGFB1* is associated with the decreased risk of AF in patients with MS (OR = 0,19, 95 % CI 0,05–0,70, $p =$

0,001). **Conclusions.** We found an association of G/C (+915) *TGFBI* gene with the risk of AF in patients with MS. C allele (CC and CG genotypes) seems to be protective and is associated with the 5,3-fold reduction in the risk of AF in patients with MS. We suggest that increased expression of gene *TGFBI* causes heterogeneity of conduction and contributes to the AF in patients with MS.

Key words: atrial fibrillation, metabolic syndrome, transforming growth factor beta 1, G/C (+ 915) polymorphism of the *TGFBI* gene

For citation: Ma Yi, Ionin VA, Zaslavskaya EL, Ulitina AS, Panteleeva AA, Belyaeva OD, Pchelina SN, Baranova EI. Polymorphic variants of G/C+915 transforming growth factor-beta 1 and atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(1):93–100. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-93-100

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца. Распространенность данной аритмии составляет 3 % в популяции взрослых старше 20 лет и существенно увеличивается с возрастом. ФП встречается у одного из четырех жителей Европы и США среднего возраста и приводит к развитию сердечной недостаточности, является значимым фактором риска развития инсульта и системных эмболий и нередко приводит к инвалидизации пациентов, а также увеличивает риск смерти у мужчин в 1,5 раза, а у женщин — в 2 раза. ФП нередко встречается при следующих заболеваниях: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, сахарный диабет, кардиомиопатии, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания щитовидной железы, хроническая болезнь почек [1]. Кроме того, существует множество других, не кардиальных факторов, которые также способствуют развитию ФП: ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет, интенсивные занятия спортом, злоупотребление алкоголем [2]. Риск развития ФП значительно выше у людей с ожирением. Так, по данным метаанализа 25 проспективных исследований, включавших 2405381 участника, увеличение индекса массы тела, окружности талии, массы жировой ткани являются значимыми факторами риска развития ФП на различных континентах — в Европе, Северной Америке, Австралии и Азии [3]. Вместе с тем абдоминальное ожирение часто сочетается с АГ, дислипидемией и гипергликемией, то есть с другими компонентами МС. По данным эпидемиологического исследования ARIC, наличие МС увеличивает риск развития ФП на 67 % [4].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению механизмов развития ФП, патогенез данной аритмии остается не вполне понятным. Наряду с клиническими факторами, влияющими на риск развития ФП, имеет значение и генетическая предрасположенность [5–7]. Данные Фремингемского исследования демонстрируют, что семейная предрасположенность к ФП увеличивает

риск развития этой аритмии в европейской популяции в три раза [8]. Не вызывает сомнений тот факт, что фиброз миокарда — важнейший субстрат формирования ФП [9, 10]. Большое число факторов участвуют в процессе образования фиброза миокарда, в том числе провоспалительные цитокины, прооксиданты, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta 1$), соединительнотканый фактор роста, компоненты системы ренин-ангиотензин-альдостерон, эндотелин-1 и другие [11]. TGF- $\beta 1$ — наиболее мощный стимулятор синтеза коллагена фибробластами сердца. Избыточная экспрессия TGF- $\beta 1$ селективно стимулирует развитие интерстициального фиброза предсердий, что может иметь значение для развития нарушений проведения импульсов по предсердиям, формирования механизма re-entry и возникновения ФП [12].

Полиморфизм ряда генов, оперирующих в метаболизме TGF- $\beta 1$, ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями — АГ, ишемической болезнью сердца, инсультом [13–16]. Так, существует ряд полиморфных вариантов гена *TGFBI*, но вместе с тем их связь с ФП остается мало изученной. В исследовании, выполненном в китайской популяции, не установлено ассоциации между полиморфизмом гена rs1800469 *TGFBI* и риском развития ФП [17]. В исследовании Wang Y. с соавторами (2010) не выявлено зависимости между частотой ФП и полиморфными вариантами T/C+869 гена *TGFBI*, но установлено, что GG генотип G/C+915 гена *TGFBI* ассоциирован с встречаемостью ФП и уровнем TGF- $\beta 1$ у пациентов с АГ [18].

Таким образом, можно полагать, что наличие определенного полиморфизма генов-кандидатов, оперирующих в регуляции процессов образования фиброза предсердий, может быть ассоциировано с ФП. Исследование полиморфизма гена G/C+915 *TGFBI*, оперирующего в метаболизме стимулятора фиброза предсердий TGF- $\beta 1$, имеет существенное значение для понимания механизмов развития ФП у пациентов с МС.

Цель исследования — определить ассоциацию полиморфных вариантов G/C+915 гена *TGF-β1* (*TGFB1*) с развитием ФП у пациентов с МС.

Материалы и методы

Проведено одномоментное когортное исследование по типу случай–контроль, в которое включено 426 человек в возрасте от 30 до 65 лет, в том числе 222 пациента с МС, из них 115 больных МС с ФП (пароксизмальная и персистирующая формы) и 107 пациентов с МС без ФП. Группу контроля составили 209 практически здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии, в том числе без ФП, и без метаболических нарушений. Возраст и распределение обследованных по полу представлены в таблице 1. Пациенты с МС, в том числе в сочетании с ФП, были старше, чем обследованные

группы здоровых ($p < 0,001$). Распределение вариантов гена *TGFB1*, обусловленных однонуклеотидным полиморфизмом G/C (+915), в исследованных группах приведено в таблице 2. В каждой из групп распределение генотипов находилось в соответствии с законом Харди–Вайнберга.

Оценка компонентов МС была проведена согласно критериям Международной федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005). Диагноз ФП установлен на основании документально зарегистрированных эпизодов этой аритмии по данным электрокардиографии или 24-часового мониторинга ЭКГ во время госпитализации в клинику или при амбулаторном обследовании. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. До включения

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Показатель	Контроль (n = 209) (1)	МС без ФП (n = 107) (2)	МС и ФП (n = 115) (3)	p
Возраст, годы	43,4 ± 9,9	50,9 ± 8,2	57,9 ± 8,6	$p_{1-2} = 0,032$ $p_{1-3} = 0,014$ $p_{2-3} = 0,034$
Пол (м/ж), n	60/149	42/65	60/65	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,042$ $p_3 = 0,456$

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ G (+915)С ГЕНА *TGFB1* У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И В КОНТРОЛЕ

Генетический вариант	Контроль (n = 209) [1]	МС без ФП (n = 107) [2]	МС и ФП (n = 115) [3]	p
G (+915)G, % (n)	86,6 (181)	87,6 (94)	97,4 (112)	$p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,013$
G (+915)C, % (n)	12,4 (26)	12,4 (13)	2,6 (3)	$p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,013$
C (+915)C, % (n)	1 (2)	0	0	$p > 0,05$
(+915)G аллель (GG+GC), % (n)	92,9 (207)	93,2 (107)	98,7 (115)	$p > 0,05$
(+915)C аллель (GC+CC), % (n)	7,1 (28)	6,8 (13)	1,3 (3)	$p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,013$

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий.

в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови стандартным фенол-хлороформным методом [19]. Лизис клеток крови проводили по методу Канкеля [20]. Аллельные варианты выявляли путем амплификации соответствующих участков ДНК (полимеразная цепная реакция) с последующим рестрикционным анализом амплифицированных фрагментов, как описано ранее [21]. Полимеразную цепную реакцию проводили в объеме 15 мкл в амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Продукты полимеразной цепной реакции инкубировали в присутствии эндонуклеазы рестрикции BglII в условиях, рекомендованных ее производителем («Fermentas», Литва). Продукты ферментативного гидролиза подвергали электрофоретическому разделению в неденатурирующем полиакриламидном геле в трис-боратном буфере (0,9М Tris-ОН, 0,9М борной кислоты, 20 мМ ЭДТА). Использовали камеру для вертикального электрофореза VE-10 («Helicon», Россия). После завершения электрофореза фрагменты ДНК в составе полиакриламидного геля окрашивали путем погружения в водный раствор бромид этидия 0,5 мг/л и визуализировали в ультрафиолетовом свете с помощью системы гель-документирования Gel Doc XR Plus («Bio-Rad», США).

Идентификацию полиморфных вариантов G/C+915 гена *TGFBI* (rs1800471) проводили при помощи полимеразной цепной реакции амплификации с использованием следующих олигонуклеотидов:

915 Forward 5'-

GTTATTTCCGTGGGATACTGAGAC-3'

915 Reverse 5'-

GACCTCCTTGCGTAGTAGTCG-3'

Аллельные варианты выявляли путем расщепления продукта полимеразной цепной реакции с использованием эндонуклеазы BglII.

Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения StatPlus: mac Pro (AnalystSoft Inc.). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Данные, согласующиеся с нормальным распределением по критерию Колмогорова–Смирнова, сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента и дисперсионного анализа ANOVA и представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Для сравнения частот генотипов и аллелей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с 95-процентным доверительным интервалом (95 % ДИ) по формуле $ОШ = ad/bc$, где a и b — количество больных, имеющих и не имеющих данный генети-

ческий вариант соответственно; c и d — количество лиц контрольной группы, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно.

Результаты

Носительство генотипа GG в группе пациентов с МС в сочетании с ФП встречалось чаще, чем у пациентов с МС без данной аритмии (97,4 и 87,9 % соответственно; $\chi^2 = 6,19$, $p = 0,013$), и чаще, чем в группе контроля (97,4 и 86,6 % соответственно; $\chi^2 = 8,77$, $p = 0,003$). Группа пациентов с МС без ФП по частоте генотипа GG не отличалась от контроля (87,9 и 86,6 % соответственно; $\chi^2 = 0,10$, $p = 0,755$). Носительство GG генотипа гена *TGFBI* повышало вероятность ФП у пациентов с МС (ОШ = 5,28, 95 % ДИ 1,46–19,18, $p = 0,012$).

В обследованных нами выборках все пациенты с МС являлись носителями одной или двух копий аллеля G (генотипы GC и GG соответственно). Различий в частоте аллеля G между контролем и пациентами с МС не выявлено ($p = 0,234$). Генотип CC был выявлен только у двух обследованных из группы контроля (1,0 %). Носительство генотипа GC (+915) гена *TGFBI* в контроле встречалось чаще, чем у пациентов в группе МС в сочетании с ФП (12,4 и 2,6 % соответственно; $\chi^2 = 7,63$, $p = 0,006$). Также было показано, что частота генотипа GC ниже в группе пациентов с МС и ФП по сравнению с группой с МС без ФП (2,6 и 12,1 % соответственно; $\chi^2 = 6,19$, $p = 0,013$).

Носительство аллеля C (генотипы CC+GC) ассоциировано с более низкой частотой ФП у пациентов с МС (ОШ = 0,19; 95 % ДИ 0,05–0,70, $p = 0,001$). В обследованных нами выборках носительство аллеля C снижало вероятность ФП у пациентов с МС в 5,3 раза.

Обсуждение

Метаанализ пяти проспективных исследований, проведенных в Европейском сообществе, продемонстрировал, что шкалы риска, основанные на генетических данных, могут, наряду с клиническими факторами, прогнозировать риск развития ФП [22]. Генетические исследования, проведенные в последнее десятилетие, продемонстрировали, что в патогенезе развития ФП принимают участие гены, влияющие на транскрипционные факторы, функцию ионных каналов, белки цитоскелета кардиомиоцитов и другое [23]. Морфологический субстрат ФП — фиброз миокарда предсердий, вызывающий нарушение проведения электрических импульсов по предсердиям [10]. В формировании фиброза миокарда предсердий, в том числе у пациентов с МС, участвуют многочисленные факторы: ангиотензин II, альдо-

стерон, эндотелин-1, провоспалительные цитокины, TGF- β 1 и другие [11].

TGF- β 1 — цитокин, секретируемый фибробластами, регулирующий синтез компонентов внеклеточного матрикса, в частности, коллагена. Избыточная экспрессия TGF- β 1 селективно стимулирует развитие фиброза предсердий, что, в свою очередь, вызывает неоднородность проведения по предсердиям и способствует развитию и персистенции ФП [24, 25].

Ген *TGFBI* локализован в 19q13.2 хромосомном участке. Полиморфные варианты G/C (+915) *TGFBI*, приводящие к замене аргинина на пролин в 25-м кодоне, участвуют в регуляции транспорта синтезированного протеина TGF- β 1 через мембраны эндоплазматической сети и активации синтеза этого белка. Генотип G/G (+915) *TGFBI* ассоциирован с более высокой экспрессией данного гена [26]. Ранее проведенные исследования установили, что уровень белка TGF- β 1 у обследованных с GG генотипом значимо выше, чем у носителей CC генотипа [27]. Метаанализ, проведенный Li J. с соавторами (2016), показал, что существует зависимость между высоким уровнем TGF- β 1 и развитием ФП [28].

Полученные в нашей работе данные продемонстрировали ассоциацию аллеля G, обусловленного однонуклеотидным полиморфизмом G/C (+915) гена *TGFBI*, с ФП у пациентов с МС. Носительство генотипа GG у пациентов с МС в сочетании с ФП встречалось чаще, чем у пациентов с МС без данной аритмии, и чаще, чем у практически здоровых обследованных. В то же время минорный аллель C (генотипы CC и CG) являлся протективным в отношении ФП при МС: среди пациентов с МС — носителей данного генотипа, вероятность ФП была в 5 раз ниже по сравнению с носителями аллеля G.

Эти данные согласуются с результатами других авторов, которые также обнаружили, что при сердечно-сосудистой патологии носительство генотипа GG встречается чаще, чем в контроле. В частности, в исследовании, выполненном в России, показано, что носительство генотипа GG G/C (+915) гена *TGFBI* ассоциировано с развитием инфаркта миокарда [14]. В исследовании Bielecka-Dabrowa A. с соавторами (2017) показано, что генотип GG G/C (+915) гена *TGFBI* ассоциирован с более высокой массой миокарда левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью [29]. Носительство генотипа GG гена G/C (+915) *TGFBI* является фактором риска инсульта у мужчин [15]. Wang Y. с соавторами (2010) установили, что GG генотип в большей степени, чем GC генотип, связан с ФП у больных АГ [18]. Мы полагаем, что повышение экс-

прессии гена *TGFBI* может являться одной из причин развития локального фиброза миокарда предсердий и возникновения ФП у пациентов с МС.

Вместе с тем генотип GG G/C (+915) гена *TGFBI* — наиболее распространенный генотип в различных популяциях, хотя его частота обнаруживает некоторые межпопуляционные различия [14, 15, 23, 24]. Эти данные известны из литературы и подтверждены нашим исследованием, которое показало превалирование генотипа GG G/C (+915) гена *TGFBI* в Северо-Западном регионе России. Исходя из полученных нами данных, можно предполагать, что носительство аллеля C G/C (+915) гена *TGFBI* является протективным фактором, снижающим вероятность развития ФП у пациентов с МС в 5,3 раза.

Таким образом, можно полагать, что исследование полиморфизма генов-кандидатов, определяющих предрасположенность к ФП посредством стимуляции синтеза фиброза предсердий, выявляет склонность к развитию ФП. Понимание молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе развития ФП, в том числе у больных с метаболическим сердечно-сосудистым синдромом, будет способствовать созданию новых подходов к ранней диагностике и профилактике ФП.

Ограничения исследования

Ограничения исследования определяются сравнительно небольшой выборкой обследованных, отсутствием сопоставления уровней циркулирующего в крови трансформирующего фактора бета 1 в крови у пациентов с различными генотипами гена *TGFBI*, а также отсутствием проспективного наблюдения за пациентами с метаболическим синдромом.

Заключение

В исследовании впервые установлена ассоциация GG генотипа G/C+915 гена *TGFBI* с вероятностью ФП у пациентов с МС. Выявлена отрицательная ассоциация аллеля C, обусловленного однонуклеотидным полиморфизмом G/C (+915) гена *TGFBI*, с вероятностью развития ФП у лиц с МС.

Носительство аллеля C (генотипы CC и CG) является протективным фактором, снижающим вероятность развития ФП у пациентов с МС в 5,3 раза.

Мы полагаем, что повышение экспрессии гена *TGFBI* является одной из причин развития фиброза миокарда, гетерогенности электрической проводимости предсердий и способствует возникновению ФП у пациентов с МС. Протективный эффект аллеля C, возможно, объясняется тем, что указанный аллель ассоциирован с пониженной экспрессией гена *TGFBI*.

Благодарность / Acknowledgement

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга: Беркович О. А., Баженовой Е. А., Кароновой Т. Л., Поляковой Е. А., Бровину Д. Л., Корельской Н. А., а также сотруднику лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России Емельянову А. К. / The authors express gratitude to the staff of the Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with the Clinic named after G. F. Lang: Berkovich O. A., Bazhenova E. A., Karonova T. L., Polyakova E. A., Brovin D. L., Korelskaya N. A., as well as to Emelyanov A. K., the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technology at the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

Финансирование / Financial support

Научно-исследовательская работа выполнена при финансовой поддержке из образовательного российско-китайского гранта China Scholarship Council. / The research work was supported by the educational Russian-Chinese grant of the China Scholarship Council.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962.
- Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(8):943–959.
- Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P et al. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(3):181–192.
- Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Soliman EZ, Chambless LE, Crow R et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol*. 2011;107(1):85–91.
- Кускаева А. В., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Аксютин Н. В. Генетические предикторы фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):331–336 [Kuskaeva AV, Nikulina S Yu, Chernova AA, Aksutina NV. Genetic predictors of atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3): 331–336. In Russian].
- Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C, Yin X, Geelhoed B, Barnard J et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. *J Nat Genet*. 2017;49(6):946–952.
- Lubitz SA, Yin X, Lin HJ, Kolek M, Smith JG, Trompet S et al. Genetic risk prediction of atrial fibrillation clinical perspective. *Circulation*. 2017;135(14):1311–1320.
- Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;291(23):2851–2855.
- Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *European J of Human Genetics*. 2014;22(3):297–306.
- Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovasc Pathol*. 2014;23(2):71–84.
- Lau D H, Schotten U, Mahajan R, Antic NA, Hatem SN, Pathak RK et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *Eur Heart J*. 2015;37(20):1573–1581.
- Verheule S, Sato T, Everett T, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- β 1. *Circ Res*. 2004;94(11):1458–1465.
- Xu HY, Hou XW, Wang LF, Wang NF, Xu J. Association between transforming growth factor β 1 polymorphisms and left ventricle hypertrophy in essential hypertensive subjects. *Molecular and cellular biochemistry*. 2010;335(1–2):13–17.
- Barsova RM, Titov BV, Matveeva NA, Favorov AV, Sukhinina TS, Shahnovich RM et al. Contribution of the TGFB1 gene to myocardial infarction susceptibility. *Act Naturae*. 2012;4(2):74–79.
- Titov BV, Matveeva NA, Martynov MY, Favorova OO. Multilocus analysis of the association of polymorphic variants of inflammation genes with ischemic stroke in Russians. *Mol Biol (Mosk)*. 2016;50(4):674–684.
- Cebinelli GCM, Trugilo KP, Garcia SB, Brajao de Oliveira K. TGF- β 1 functional polymorphisms: a review. *Eur Cytokine Netw*. 2016;27(4):81–89.
- Zheng W, Yan C, Wang X, Luo Z, Chen F, Yang Y et al. The TGFB1 functional polymorphism rs1800469 and susceptibility to atrial fibrillation in two Chinese Han populations. *PloS One*. 2013;8(12): e83033.
- Wang Y, Hou X, Li Y. Association between transforming growth factor β 1 polymorphisms and atrial fibrillation in essential hypertensive subjects. *J Biomed Sci*. 2010;17(1):23.
- Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984. 480 с. [Maniatis T, Fritsch E, Sambrook D. Methods of genetic engineering. Molecular Cloning. M.: Mir, 1984. 480 p. In Russian].
- Lahiri DK, Bye S, Nurnberger JI, Hodes ME, Crisp M. A non-organic and non-enzymatic extraction method gives higher yields of genomic DNA from whole-blood samples than do nine other methods tested. *J Biochem Biophys Methods*. 1992;25(4):193–205.
- Hosseini Razavi A, Azimzadeh P, Mohebbi SR, Hosseini SM, Romani S, Khanyaghma M et al. Lack of association between transforming growth factor Beta 1–509C/T and+ 915G/C polymorphisms and chronic hepatitis B in Iranian patients. *Hepatitis Monthly*. 2014;14(4): e13100.
- Lubitz SA, Yin X, Lin HJ, Kolek M, Smith JG, Trompet S et al. Genetic risk prediction of atrial fibrillation clinical perspective. *Circulation*. 2017;135(14):1311–1320.
- Bapat A, Anderson CD, Ellinor P, Lubitz SA. Genomic basis of atrial fibrillation. *Heart*. 2018;104(3):201–206.

24. Verheule S, Sato T, Everett T, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- β 1. *Circ Res.* 2004;94(11):1458–1465.

25. On YK, Jeon ES, Lee SY, Shin DH, Choi JO, Sung J et al. Plasma transforming growth factor β 1 as a biochemical marker to predict the persistence of atrial fibrillation after the surgical maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(6):1515–1520.

26. Bank S, Skytt Andersen P, Burisch J, Pedersen N, Roug S, Galsgaard J et al. Polymorphisms in the inflammatory pathway genes TLR2, TLR4, TLR9, LY96, NFKB1A, NFKB1, TNFA, TNFRSF1A, IL6R, IL10, IL23R, PTPN22, and PPARG are associated with susceptibility of inflammatory bowel disease in a Danish cohort. *PLoS ONE*, 9(6), e98815.

27. Aziz TM, Burgess M, Hasleton PS, Yonan N, Deiraniya AK, Hutchinson IV. Transforming growth factor-beta: association with arteriosclerosis and left ventricular dysfunction after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33(3):2334–2336.

28. Li J, Yang Y, Ng CY, Zhang Z, Liu T, Li G. Association of plasma transforming growth factor- β 1 levels and the risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. 2014. *PLoS One*. 2016;11(5): e0155275.

29. Bielecka-Dabrowa A, Sakowicz A, Pietrucha T, Misztal M, Chruściel P, Rysz J et al. The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. *Sci Rep.* 2017;7(1):8974.

Информация об авторах

Ма И — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Заславская Екатерина Леонидовна — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Улитина Анна Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБОУ ПИЯФ им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»;

Пантелеева Александра Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБОУ ПИЯФ им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»;

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, заведующая лабораторией артериальной гипертензии Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лабора-

тории метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пчелина Софья Николаевна — доктор биологических наук, исполняющая обязанности руководителя отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая лабораторией молекулярной генетики человека ФГБОУ ПИЯФ им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, директор Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая научно-исследовательской лабораторией метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Yi Ma, MD, PhD Student, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Valery A. Ionin, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Researcher, Laboratory of Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina L. Zaslavskaya, MD, Assistant, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Anna S. Ulitina, PhD, Senior Researcher, Department of Molecular, Genetic and Nanobiotechnologies, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Senior Researcher, Laboratory for Human Molecular Genetics, B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”;

Aleksandra A. Panteleeva, Junior Researcher, Department of Molecular, Genetic and Nanobiotechnologies, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Junior Researcher, Laboratory for Human Molecular Genetics, B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Head, Laboratory of Hypertension, Research Institution for Cardiovascular Diseases, Research Medical Scientific Centre, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Leading Researcher, Laboratory of Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre;

Sofia N. Pchelina, Doctor of Biology Science, Acting Chief, Department of Molecular, Genetic and Nanobiotechnologies, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Head, Laboratory for Human Molecular Genetics, B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Director, Research Institution for Cardiovascular Diseases, Research Medical Scientific Centre, First Pavlov State Medical University of St Petersburg, Chief, Laboratory of Metabolic Syndrome, Almazov National Medical Research Centre.