

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

На правах рукописи

МА И

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ
И ГЕНА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-БЕТА1
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.05 – кардиология

03.02.07 – генетика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Баранова Елена Ивановна

доктор медицинских наук, профессор

Пчелина Софья Николаевна

доктор биологических наук

Санкт-Петербург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Эпидемиология и осложнения фибрилляции предсердий	11
1.2 Роль генетических факторов в патогенезе ФП.....	13
1.2.1 Моногенные формы ФП	14
1.2.2 Гены предрасположенности к ФП	15
1.3 Метаболический синдром и фибрилляция предсердий.....	17
1.4 Механизмы развития фибрилляции предсердий.....	20
1.4.1 Роль ремоделирования предсердий в развитии фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме	20
1.4.2 Электрофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме	22
1.4.3 Роль фиброза миокарда в развитии фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме	23
1.4.4 Механизмы, регулирующие образование фиброза миокарда, у больных с фибрилляцией предсердий при метаболическом синдроме	25
1.4.4.1 Трансформирующий фактор роста бета-1	25
1.4.4.2 Ген трансформирующего фактора роста бета-1.....	28
1.4.4.3 Ангиотензин II, альдостерон и фиброз миокарда при метаболическом синдроме и фибрилляции предсердий.....	30
1.4.4.4 Альдостеронсинтаза и ген альдостеронсинтазы <i>CYP11B2</i>	33
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Методика клинического исследования и характеристика обследованных	37

2.2 Методики лабораторных исследований	41
2.2.1 Выделение ДНК из периферической крови человека.....	42
2.2.2 Идентификация полиморфных вариантов C(-344)T в гене <i>CYP11B2</i> (rs1799998)	43
2.2.3 Идентификация полиморфных вариантов C(+915)G в гене <i>TGFBI</i> (rs1800471)	45
2.3 Метод эхокардиографического обследования	47
2.4 Методы статистического анализа	51
Глава 3 ПОЛИМОРФИЗМ G(+915)C ГЕНА <i>TGFBI</i> И КОНЦЕНТРАЦИЯ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-БЕТА1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ	54
Глава 4 ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА T(-344)C АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ И КОНЦЕНТРАЦИЯ АЛЬДОСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	70
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца. Распространенность ФП у взрослых составляет 1-2% и в последние десятилетия увеличилась в несколько раз [7, 26, 133, 228]. ФП – частая причина ишемического инсульта, сердечной недостаточности и преждевременной смерти [3, 11, 111, 133].

В настоящее время описаны редкие моногенные формы ФП, выявлены мутации в 30 генах калиевых и натриевых каналов, в генах, кодирующих белки, которые задействованы в межклеточных контактах и транспорте разнообразных молекул через биологические мембраны (коннексины, нуклеопорины) [69, 120]. В большинстве случаев ФП – многофакторное заболевание, в развитии которого имеют значение пожилой возраст, факторы внешней среды и генетическая предрасположенность [2, 6, 8, 12, 120]. Отмечается, что возникновению ФП сможет способствовать носительство сочетания определенных вариантов нескольких генов-кандидатов [118, 183]. С помощью метода GWAS были описаны 30 генетических локусов, ассоциированных с ФП [83, 120]. Гены, способствующие развитию ФП, участвуют в регуляции функции транспортеров и ионных каналов, транскрипционных факторов, ядерных и саркомерных структур миокарда и влияют на электрическое и структурное ремоделирование сердца [118].

Метаболический синдром (МС) – независимый фактор риска ФП [51, 159]. Среди причин ФП особое место занимают артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, то есть компоненты метаболического синдрома (МС), распространенность которых в популяции возрастает [13, 24, 51, 132, 136, 186]. По данным проспективного исследования ARIC, МС увеличивает риск ФП на 67%, а совокупность пяти компонентов МС

увеличивает вероятность развития данной аритмии в 4,4 раза [160], однако механизм высокого риска развития ФП при МС до конца не ясен.

Патофизиологические механизмы формирования ФП сложны – структурное и электрическое ремоделирование сердца, наличие триггерной активности, формирование участков повторного входа возбуждения re-entry в предсердиях [30, 31]. АГ, ожирение и МС характеризуются ремоделированием сердца (гипертрофия миокарда, диастолическая дисфункция левого желудочка, дилатация левого предсердия), нейрогуморальной активацией (повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы), хроническим субклиническим воспалением, повышением уровня адипоцитокинов, в том числе профиброгенных [25, 28, 65, 177, 199].

Развитию ФП может способствовать также фиброз тканей, вызывающий гетерогенность миокарда предсердий и способствующий формированию очагов re-entry [131]. В основе избыточного синтеза межклеточного матрикса предсердий могут лежать различные регуляторные механизмы, в том числе активация сигнальных путей, включающих РААС, повышение активности трансформирующего фактора роста-бета1 (TGF-beta1), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), галектина-3 и эндотелина-1 [110, 114, 116, 155]. Альдостерон и ангиотензин II, также являются мощными стимуляторами ремоделирования сердца и фиброза миокарда, в том числе предсердий [131, 149]. Альдостерон также модулирует экспрессию кальциевых каналов Т-типа, L-типа, влияет на уровень калия, активирует рианодиновые рецепторы и приводит к нарушениям локальной проводимости [173, 193]. Концентрация альдостерона в крови коррелирует с систолическим АД (сАД) [170], а у пациентов с МС выше, чем у здоровых [4]. Роль альдостерона в развитии ФП доказывает и тот факт, что у больных с первичным альдостеронизмом риск данной аритмии в 12,1 раз выше, чем у пациентов с эссенциальной АГ [109].

Альдостерон синтезируется в клубочковой зоне коры надпочечников из 18-гидроксикортикостерона под действием фермента альдостеронсинтазы, который кодируется геном *CYP11B2* (OMIM 124080). В промоторе гена *CYP11B2*

находится полиморфный локус rs1799998, представляющий собой замену цитозина на тимин C(-344)T. Данная однонуклеотидная замена расположена в сайте связывания Ad4 транскрипционного фактора SF1, который является одним из ключевых регуляторов транскрипции гена *CYP11B2* [226].

Цитокин TGF-beta1 кодируется геном *TGFB1* (OMIM 190180), который расположен на длинном плече хромосомы 19 в локусе 19q13.2 и состоит из 7 экзонов. В первом экзоне в кодоне 25 описан однонуклеотидный полиморфизм G(+915)C – замена гуанина на цитозин в локусе rs1800471, приводящий к замене аминокислоты аргинин на аминокислоту пролин сигнального пептида, изменяя эффективность взаимодействия белка-предшественника с мембраной.

У пациентов с ФП отмечается повышение уровня TGF-beta1 и альдостерона крови [4, 59], однако, факторы, влияющие на повышение уровня TGF-beta1 и альдостерона сыворотки крови у пациентов с ФП, развивающейся на фоне МС, остаются неизвестными.

Цель исследования

Определить роль полиморфных вариантов T(-344)C гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* и G(+915)C гена трансформирующего фактора роста-бета1 *TGFB1* в развитии фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом.

Задачи исследования:

1. Оценить распределение вариантов T(-344)C гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) (rs1799998) и G(+915)C гена трансформирующего фактора роста-бета1 (*TGFB1*) (rs1800471) у больных с метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий, у пациентов с метаболическим синдромом без аритмии и у обследованных без сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома.

2. Определить концентрацию альдостерона в сыворотке крови у больных метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий, у пациентов с метаболическим синдромом без аритмии и у обследованных без сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома с различными генотипами T(-344)C гена *CYP11B2*.

3. Определить концентрацию трансформирующего фактора роста-бета1 в сыворотке крови у больных с метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий, у пациентов с метаболическим синдромом без аритмии и у обследованных без сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома с различными генотипами G(+915)C гена *TGFBI*.

4. Сопоставить концентрации трансформирующего фактора роста-бета1 и концентрацию альдостерона в сыворотке крови у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий.

5. Оценить вклад полиморфизма генов *CYP11B2*, *TGFBI*, концентрации трансформирующего фактора роста-бета1, концентрации альдостерона в крови и показателей, характеризующих ремоделирование сердца, в развитие фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Носительство генотипа TT (-344) гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* характеризуется повышением уровня альдостерона в крови и является фактором риска метаболического сердечно-сосудистого синдрома, но не увеличивает риск фибрилляции предсердий у жителей Северо-Западного региона России.

2. Носительство аллеля C (+915) гена трансформирующего фактора роста-бета1 *TGFBI* характеризуется снижением уровня трансформирующего фактора роста-бета1 в крови и является протективным в отношении развития фибрилляции предсердий у лиц с метаболическим синдромом.

3. Фибрилляция предсердий у пациентов с метаболическим синдромом ассоциирована с высоким уровнем индукторов фиброза, циркулирующих в крови,

– альдостерона и трансформирующего фактора роста-бета1, наиболее высокая концентрация этих профиброгенных субстанций выявлена у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий.

4. К факторам риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом, наряду с артериальной гипертензией и показателями, характеризующими ремоделирование сердца (увеличение количества эпикардальной жировой ткани и объема левого предсердия), относится высокое содержание циркулирующих в крови профиброгенных субстанций – альдостерона и трансформирующего фактора роста-бета1.

Научная новизна работы

Впервые установлено, что носительство генотипа ТТ (-344) гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* ассоциировано с повышением концентрации альдостерона сыворотки крови и является фактором риска метаболического сердечно-сосудистого синдрома в Северо-Западном регионе России.

Впервые показано, что носительство аллеля С (+915) гена трансформирующего фактора роста-бета1 *TGFBI* ассоциировано со снижением концентрации трансформирующего фактора роста-бета1 в сыворотке крови и является протективным в отношении развития фибрилляции предсердий у лиц с метаболическим синдромом в Северо-Западном регионе России.

Установлено, что высокое содержание циркулирующих в крови профиброгенных субстанций – альдостерона и трансформирующего фактора роста-бета1 является более значимыми факторами риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом, чем изученные варианты генов *CYP11B2* и *TGFBI*.

Показано, что у пациентов с метаболическим синдромом концентрация в сыворотке крови трансформирующего фактора роста-бета1 при персистирующей форме фибрилляции предсердий выше, чем при пароксизмальной форме аритмии.

Практическая значимость

На основании данных, полученных в проведенном исследовании, было установлено, что для пациентов с метаболическим синдромом с аллелем С (+915) гена трансформирующего фактора роста-бета1 *TGFB1* риск фибрилляции предсердий ниже, чем у пациентов с G аллелем (+915) гена *TGFB1*. Этот факт позволяет отнести пациентов с метаболическим синдромом – носителей аллеля С (+915) гена *TGFB1* к категории пониженного риска фибрилляции предсердий.

Доказано, что генотипы Т(-344)С гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* не увеличивают риск фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом.

Установлено, что более устойчивая форма фибрилляции предсердий (персистирующая) характеризуется более высоким уровнем в крови индукторов фиброза – трансформирующего фактора роста-бета1 и альдостерона по сравнению с пароксизмальной формой аритмии. Данные факты могут использоваться в практическом здравоохранении при обследовании пациентов с метаболическим синдромом для определения риска фибрилляции предсердий.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в научную работу кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация результатов работы

Материалы исследования представлены в виде докладов и обсуждены на XII Международный славянский Конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Россия, Санкт-Петербург, 2016);

V Всероссийская школа практической аритмологии (Россия, Санкт-Петербург, 2016); Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология – 2016: вызовы и пути решения» (Россия, Екатеринбург, 2016); Европейский конгресс кардиологов (Испания, Барселона, 2017); VII Российский конгресс «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы» (Россия, Санкт-Петербург, 2017); XIII Международный славянский Конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Россия, Санкт-Петербург, 2018).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 14 работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Все основные разделы работы выполнены лично автором. Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, определены основные направления исследования, проведено анкетирование больных, выполнено молекулярно-генетическое исследование, сформирована база данных результатов клинико-лабораторного исследования пациентов, проведена статистическая обработка, анализ и обобщение результатов исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 110 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц и 14 рисунков. Список литературы включает 36 российских и 192 зарубежных источника.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и осложнения фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца. Распространенность ФП у взрослых составляет 1-2% [7, 11, 133, 158]. В 2010 году в мире у 33,5 миллионов людей была зарегистрирована эта аритмия [227]. Фибрилляция предсердий – причина развития 25% ишемических инсультов в странах Запада [111, 214]. ФП приводит к развитию сердечной недостаточности, является значимым фактором риска развития инсульта и системных эмболий и нередко приводит к потере трудоспособности, а также увеличивает риск смерти у мужчин в 1,5 раза, а у женщин – в 2 раза [3, 134].

В 2015 году опубликованы данные популяционного Фремингемского исследования, в котором установлено, что распространенность фибрилляции предсердий за 50-летний период наблюдения увеличилась у мужчин в 4,7 раз, а у женщин в 3,6 раз [228]. В Российской Федерации распространенность ФП за последние десятилетия также увеличилась в несколько раз, о чем свидетельствуют данные исследования, полученные на популяции Севера Европейской части России. Показатель распространенности ФП, стандартизованный по возрасту, у мужчин увеличился более, чем в два раза – с 2,2 на 1 000 человек (1995 год) до 4,9 на 1 000 человек (2004 год), у женщин аналогичный показатель увеличился с 3,9 до 4,7 на 1 000 человек [27]. Фибрилляция предсердий представляет собой и серьезную медико-социальную проблему. Многие больные с ФП госпитализируются в связи с развитием инсульта (один из четырех ишемических инсультов – кардиоэмболический) или по причине декомпенсации ХСН на фоне фибрилляции предсердий [88]. По данным О.В. Листопад с соавторами в период с 2005 по 2010 год по сравнению с периодом с 1985 по 1990 год число больных с фибрилляцией предсердий,

госпитализированных в терапевтическую клинику Санкт-Петербурга, увеличилось в 1,9 раза [15]. Данные об увеличении числа госпитализаций, обусловленных ФП, опубликовали французские ученые, установившие, что в период с 2006 по 2008 год число госпитализаций больных с ФП во Франции увеличилось на 26% по сравнению с 2005 годом [106].

Распространенность фибрилляции предсердий прогрессивно увеличивается с возрастом. Мета-анализ 32 популяционных исследований, проведенный V. Allan с соавторами в 2017 году, основанный на данных, полученных при обследовании 20 миллионов участников, показал, что возраст – независимый фактор риска развития ФП [51].

Предполагается, что распространенность ФП в будущем составит более 3% в популяции взрослых старше 20 лет и у одного из четырех жителей Европы и США среднего возраста будет встречаться данное нарушение сердечного ритма [123, 192]. Если в ближайшие годы сохранится тенденция, выявленная в Роттердамском исследовании, то в странах Европы распространенность фибрилляции предсердий к 2060 году увеличится в 2 раза [191].

Распространенность ФП увеличивается не только с возрастом, но и при наличии таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, хроническая болезнь почек, ожирение, сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких, кардиомиопатии [2, 8, 12, 13, 24, 123]. Увеличение распространенности ФП обусловлено улучшением диагностики бессимптомных вариантов течения данной аритмии, а также увеличением среднего возраста популяции развитых стран и увеличением распространенности факторов, предрасполагающих к развитию данной аритмии (АГ, ожирения, сахарного диабета) [51, 136, 197].

1.2 Роль генетических факторов в патогенезе ФП

ФП – многофакторное заболевание, в патогенезе которого имеют значение как факторы внешней среды, так и генетические особенности организма [66, 117, 148]. По данным Фремингемского исследования, наличие ФП у родителей увеличивает риск ФП у потомков в 3 раза [180]. Наличие ФП у родственника первой степени родства повышает риск ФП у пробанда в 2 раза [213].

Мета-анализ пяти проспективных исследований, проведенных в Европейском сообществе, продемонстрировал, что, основанные на генетических данных, шкалы риска развития ФП обладали предсказательной способностью – при наличии генетических факторов риск ФП увеличивался в 1,28-1,67 раз. Кроме того, эти шкалы обладают прогностической значимостью в отношении кардиоэмболического инсульта [66, 117]. Механизмы, посредством которых проявляется наследственная предрасположенность к ФП, сложны. При изолированной ФП, то есть при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний, предрасполагающих к развитию ФП, гистологические и визуализирующие методики выявляют фиброз миокарда предсердий. Предполагается, что в предсердиях формируется фиброзная кардиомиопатия, имеющая в своей основе генетическую предрасположенность [50, 69]. В частности, ФП может развиваться при определенных генотипах полиморфизма генов, оперирующих в системе ренин-ангиотензин-альдостерон и вовлеченных в регуляцию процессов фиброза миокарда.

Выделяют моногенные варианты ФП (редко встречающиеся, спорадические случаи с высокой пенетрантностью и классическим менделевским типом наследования) и полигенные (более распространенные варианты предрасположенности).

1.2.1 Моногенные формы ФП

Большинство известных на сегодняшний день моногенных случаев ФП связано с мутациями в генах ионных каналов кардиомиоцитов. Обнаружены мутации как в генах, кодирующих калиевые, так и натриевые каналы [69, 120]. С функциональной точки зрения, эти мутации можно классифицировать на две группы. Первая группа – мутации типа «gain-of-function», приводящие к усилению синтеза белка и/или изменению его функции, приобретению новой, патологической, функции. В частности, мутации типа «gain-of-function» в генах калиевых ионных каналов приводят к усилению реполяризации и способствуют циркуляции импульса в предсердиях по механизму re-entry. Вторая группа – мутации типа «loss-of-function», приводящие к снижению функциональной активности белка. Мутации типа «loss-of-function» в генах калиевых ионных каналов парадоксальным образом также способны приводить к развитию ФП – возможно, путем индуцирования предсердной эктопической активности [213]. В настоящий момент мутации выявлены как минимум в 12 генах калиевых каналов и 5 генах натриевых каналов, однако все они приводят к крайне редким формам ФП [69]. Кроме того, выявлены мутации в генах, кодирующих белки, которые задействованы в межклеточных контактах и транспорте разнообразных молекул через биологические мембраны (коннексины, нуклеопорины). Молекулярные механизмы ФП в этих случаях – нарушение межклеточного электрического взаимодействия и снижение проницаемости мембран.

Однако, моногенные формы ФП являются редкими и могут объяснить лишь незначительный процент наследственных аспектов ФП в популяции. Несмотря на это, дальнейшее выявление и изучение различных моногенных форм ФП является актуальной практической задачей, поскольку позволяет пролить свет на молекулярные механизмы не только семейных случаев ФП, но и ее полигенных вариантов. Интересно отметить, что патология одного и того же ионного канала у разных людей может являться как причиной моногенной формы ФП (в случае

наличия мутации с высокой пенетрантностью), так и быть фактором, только предрасполагающим к развитию ФП (в случае функциональных нарушений); примером может служить ген *SCN5A*, кодирующий α -субъединицу натриевого канала [38]. У пациентов с несемейными формами хронической ФП электрофизиологическое ремоделирование миокарда приводит к формированию таких же фенотипов ионных каналов («gain-of-function» или «loss-of-function»), как и у лиц с моногенными формами ФП. Эти данные позволили выдвинуть гипотезу о том, что в основе различных форм ФП лежат схожие молекулярные механизмы [168].

1.2.2 Гены предрасположенности к ФП

Вариабельность генов предрасположенности в большинстве случаев представлена однонуклеотидным полиморфизмом. Такие генетические варианты обычно имеют низкую пенетрантность и влияют на риск ФП в совокупности с другими факторами. В большинстве случаев возникновению ФП способствует сочетанное носительство определенных вариантов нескольких генов-кандидатов [6, 118, 119, 154].

Для изучения несемейных случаев ФП применяются такие подходы, как ассоциативные исследования дизайна «случай-контроль» и полногеномный поиск ассоциаций (GWAS, Genome-Wide Association Studies). Первый метод основан на детекции частот вариантов генов-кандидатов (генотипы, аллели) в выборках больных с ФП и практически здоровых лиц (группа контроля) с их последующим сравнительным анализом. При этом наибольший интерес у исследователей вызывает полиморфизм генов следующих типов молекул: калиевые и натриевые каналы, регуляторы функций ионных каналов, белки щелевых контактов, циркулирующие гормоны, медиаторы воспаления.

Перспективное исследование 20 822 женщин без сердечно-сосудистой патологии за 14,5 лет позволило выявить 616 случаев ФП. Прогностическая модель, основанная на 32 известных негенетических факторах риска, позволила определить женщин, предрасположенных к ФП. Добавление к этой модели генетической информации, а именно аллельных вариантов, обусловленных двенадцатью часто встречающимися однонуклеотидными заменами в девяти локусах, которые в предыдущих исследованиях продемонстрировали ассоциации с ФП (rs13376333, rs2200733, rs10033464, rs3853445, rs3807989, rs7164883, rs7193343, rs3903239, rs17570669, rs10821415, rs10824026, rs1152591), повысило точность прогноза. Данные структурные особенности генома проявили себя как независимые факторы риска ФП, и носительство каждой копии аллеля риска увеличивало относительный риск развития ФП на 10-70%. У женщин с наибольшим квинтилем генетического риска вероятность развития ФП в 2-3 раза выше, чем у женщин наименьшего квинтиля генетического риска [154, 174].

С помощью метода GWAS в выборках лиц европейского и азиатского происхождения были описаны 14 генетических локусов, ассоциированных с ФП [83]. Широкомасштабный мета-анализ на основе 31 полногеномного исследования (17 931 пациентов с ФП, 115 142 обследованных без аритмии) и 17 полноэкзомных исследований (22 346 пациентов с ФП, 132 086 лиц без аритмии) выявил еще 12 генетических локусов, ассоциированных с ФП [148]. По данным GWAS с развитием ФП ассоциированы гены *KCNN2* и *KCNJ5*, гены, кодирующие транскрипционные факторы (*PITX2*, *ZFHX1*, *PRPX1*, *SOX5* и *TBX5*). В тоже время, некоторые локусы, выявленные с помощью GWAS, располагаются в ДНК за пределами генов, что затрудняет выяснение их патологической роли при ФП [168].

При проведении исследований генетических аспектов ФП важно учитывать популяционные особенности. Существуют значительные расовые и этнические различия в распространенности ФП. В частности, афроамериканцы и японцы менее подвержены ФП, чем европейцы [128].

В научном сообществе достигнут значительный прогресс в понимании генетических основ ФП, однако эта проблема не решена. На сегодняшний день актуальными остаются оба подхода к изучению молекулярно-генетических основ ФП: поиск локусов ДНК, мутации в которых вызывают нарушение сердечного ритма, а также выявление генов-кандидатов, полиморфизм которых вносит вклад в развитие ФП. При этом необходимо отметить, что генетические предикторы ФП могут сочетаться с генетическими предикторами других сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, осложняя исследователям выбор генов-кандидатов [142].

Информация о структурных и функциональных особенностях генома имеет практическое значение не только для предсказания риска развития ФП у данного индивидуума, но и для оптимизации лечения. Описаны ассоциации вариантов генов с ответом на антиаритмическую фармакотерапию [206] и катетерную абляцию при ФП [84]. Таким образом, изучение генетических аспектов ФП позволяет не только совершенствовать диагностику, но и повысить таргетность терапии, а также открывает перспективы разработки новых лекарственных средств.

1.3 Метаболический синдром и фибрилляция предсердий

Метаболический синдром (МС) – кластер факторов, объединяющий абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), гипергликемию, гипертриглицеридемию и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) [42]. МС – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [8, 12, 33, 125].

Существует несколько определений и критериев диагностики метаболического синдрома (WHO, EGIR, NCEP-АТР III, IDF). В 2005 году Международной Федерацией специалистов по сахарному диабету (International

Diabetes Federation, IDF) были предложены критерии МС, которые включают в качестве обязательного компонента наличие абдоминального ожирения, диагностируемого по окружности талии (у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см). Кроме абдоминального ожирения у пациента должны присутствовать еще как минимум два критерия: АГ, гипертриглицеридемия, снижение холестерина ЛПВП и гипергликемия натощак (либо сахарный диабет 2 типа) [42]. Позже были опубликованы «гармонизирующие» критерии МС, учитывающие этнические особенности популяции [125].

Национальные клинические рекомендации «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний», опубликованные в 2017 году, содержат важное положение о ведущей роли абдоминального ожирения в развитии других компонентов МС [8, 12]. Согласно этим рекомендациям, МС и абдоминальное ожирение характеризуются увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, развитием АГ, нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена, повышением уровня провоспалительных и профиброгенных факторов (фибриногена, высокочувствительного СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли) [8, 12].

Метаболический синдром способствует развитию ФП. В проспективном популяционном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) было установлено, что МС увеличивает риск развития ФП на 67%, а совокупность пяти компонентов МС увеличивает вероятность развития данной аритмии в 4,4 раза по сравнению с обследованными без признаков МС. Наиболее значимые факторы, повышающие риск развития метаболического синдрома, – артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение [160].

В 2008 году Н. Watanabe с соавторами опубликовали результаты проспективного исследования, включавшего 28 449 обследованных, у 13% из которых был диагностирован метаболический синдром (АТР III), и не имевших на момент включения в исследование ФП. За 4,5 года наблюдения у 265 обследованных развилась ФП. У пациентов с метаболическим синдромом

риск развития ФП был в 3,3 раза выше, чем у обследованных без МС. Среди компонентов метаболического синдрома ожирение, АГ, снижение ХС-ЛПВП и нарушение толерантности к глюкозе повышали риск развития фибрилляции предсердий [161]. В популяционном исследовании, проведенном G. Vyssoulis с соавторами, при обследовании 15 075 пациентов с эссенциальной АГ установлено, что метаболический синдром – независимый фактор риска ФП, а большее число компонентов МС повышает риск фибрилляции предсердий [159]. Исследование REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke), включавшее 23 650 обследованных, выявило, что повышение АД, снижение ХС-ЛПВП, гипергликемия натощак и абдоминальное ожирение повышали риск развития фибрилляции предсердий [62].

Не вызывает сомнений тот факт, что артериальная гипертензия – основной кардиоваскулярный фактор риска развития ФП [131]. В последнее десятилетие установлено, что ожирение также является независимым фактором риска ФП [32, 37, 177]. В настоящее время установлено, что риск развития ФП значительно выше у людей с ожирением. Мета-анализ 25 проспективных исследований, включавших 2 405 381 участника, убедительно показал, что увеличение индекса массы тела (ИМТ), увеличение окружности талии, свидетельствующее о наличии абдоминального ожирения, увеличение массы жировой ткани являются несомненными факторами риска развития ФП на различных континентах – в Европе, Северной Америке, в Австралии [76]. Мета-анализ 51 исследования, основанного на анализе данных более 600 000 участников, показал, что увеличение ИМТ на 5 единиц увеличивает риск развития ФП на 19-29% [178].

Анализ 32 популяционных исследований, включавших более 20 миллионов участников, показал, что ФП зарегистрирована у 576 602 участников. Избыточный вес, повышенный индекс массы тела (более 25-30 кг/м²), АГ, повышенный уровень систолического АД и С-реактивного белка в крови ассоциируются с фибрилляцией предсердий [51].

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений, что пациенты с метаболическим синдромом имеют высокий риск развития фибрилляции

предсердий [10, 20]. Однако, необходимо отметить, что не все пациенты с МС имеют фибрилляцию предсердий. Вероятно, на риск развития данной аритмии может оказывать влияние наследственная предрасположенность и различные патогенетические механизмы, лежащие в основе возникновения фибрилляции предсердий.

1.4 Механизмы развития фибрилляции предсердий

Патофизиологические механизмы формирования ФП следующие: структурные изменения сердца, в том числе ремоделирование предсердий и электрические аномалии предсердий (гетерогенность миокарда, повышение автоматизма и нарушение проводимости импульсов) [21, 41]. В основе ФП лежат, прежде всего, клинические факторы: возраст, АГ, ИБС, сердечная недостаточность, пороки сердца, воспалительные заболевания миокарда, кардиомиопатии, ожирение, сахарный диабет, гипертиреоз, алкоголь и др. Эти патологические состояния вызывают структурное и электрическое ремоделирование миокарда предсердий. Появление и сохранение стабильности ФП связано с триггерной активностью и формированием участков повторного входа возбуждения в миокарде предсердий – «re-entry». Совокупность этих факторов способствует формированию и прогрессированию фибрилляции предсердий [30].

1.4.1 Роль ремоделирования предсердий в развитии фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме

При МС формируется ремоделирование предсердий с развитием их дилатации [135]. Проспективное исследование MONICA/KORA позволило

установить, что не только пожилой возраст, но и ожирение, а также АГ ассоциированы с увеличением левого предсердия [212]. Фремингемское проспективное исследование доказало, что размер левого предсердия, определенный эхокардиографическим методом, является независимым предиктором ФП [98]. Следовательно, основные компоненты МС – АГ и ожирение приводят к ремоделированию сердца при ФП [65, 81, 177].

АГ сопровождается развитием гипертрофии, увеличением жесткости миокарда, развитием диастолической дисфункции левого желудочка [25, 31, 195]. Вследствие этого повышается давление, возникает дилатация и снижается сократимость левого предсердия [25, 28, 131, 153, 188]. Кроме того, АГ сопровождается нейрогуморальной активацией – повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [131, 137]. Если эти изменения возникают на фоне генетической предрасположенности, то возникает ФП [131].

Ожирение сопровождается многочисленными изменениями гемодинамических и структурных параметров сердца [46, 177]. На фоне ожирения повышается АД, увеличивается объем циркулирующей крови, ударный объем, повышается напряжение стенок левого желудочка (ЛЖ) [177, 219]. Ремоделирование сердца при ожирении и МС характеризуется развитием концентрического ремоделирования и гипертрофией ЛЖ (эксцентрической или концентрической), дилатацией левого предсердия – все это способствует развитию ФП [46, 153, 177].

Ожирение сопровождается активацией симпатической и РААС, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, хроническим воспалением [76, 124, 141, 219]. На клеточном уровне изменения при ожирении характеризуются развитием гипертрофии, апоптоза и фиброза [176, 177].

Особое значение в развитии ФП у больных с абдоминальным ожирением имеет увеличение количества эпикардального жира [49, 130, 144, 198]. Установлены корреляционные связи между толщиной эпикардальной жировой ткани и антропометрическими, а также биохимическими компонентами метаболического синдрома [4, 91]. Эпикардальный жир проникает в миокард предсердий, формирует эктопические поля жира между кардиомиоцитами, что

вызывает гетерогенность миокарда предсердий, нарушение проведения импульсов и создает условия для формирования очагов re-entry [68, 126]. Кроме того, эпикардальная жировая ткань выделяет большое число профиброгенных субстанций, то есть вызывает локальный фиброз и еще больше способствует формированию неоднородности миокарда предсердий и развитию ФП [49, 105, 126]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что между толщиной эпикардального жира и риском ФП существует несомненная связь [35, 68, 76, 176, 184].

Следовательно, ремоделирование сердца, особенно дилатация предсердий, играет важную роль в развитии ФП при метаболическом синдроме. Однако, ФП возникает далеко не у всех пациентов с метаболическим синдромом. Вероятно, в развитии этого нарушения ритма сердца имеют значения и другие патогенетические механизмы.

1.4.2 Электрофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме

Существует теория re-entry – однонаправленная блокада проведения импульсов, которая вызывает появление мелких волн возбуждения в предсердиях при ФП. Деполяризация множества эктопических аритмогенных очагов, распространяясь в миокарде, индуцирует круги re-entry, охватывающие большое число кардиомиоцитов предсердий. Этот механизм приводит к электрофизиологическому, а затем и к анатомическому ремоделированию предсердий [17]. Аритмогенное ремоделирование приводит к структурным и функциональным нарушениям вследствие изменения экспрессии генов и функции ионных каналов (I_{K1} , I_{CaL} , I_f), что способствует развитию фибрилляции предсердий. Установлено, что при фибрилляции предсердий повышение экспрессии мРНК белка Kir2.1, являющегося субъединицей I_{K1} , приводит

к нарушению функции данного канала, способствующее повышению автоматизма и гиперполяризации клеточных мембран кардиомиоцитов предсердий [129].

Вторым механизмом электрического ремоделирования миокарда является нарушение работы Ca^{2+} -каналов. Возникает увеличение продолжительности потенциала действия, в результате чего восстанавливается инактивированный ток ионов Ca^{2+} через каналы L-типа (I_{CaL}), происходит движение ионов Ca^{2+} внутрь клетки, что приводит к деполяризации. Поздняя постдеполяризация возникает из-за патологического высвобождения ионов Ca^{2+} из депо в саркоплазматическом ретикулуме во время диастолы через специализированные Ca^{2+} каналы, так называемые рианодиновые рецепторы (RyRs) [79].

Экспериментальные исследования показали, что высококалорийная диета вызывает не только структурное, но и электрическое ремоделирование миокарда, характеризующееся замедлением и гетерогенностью проведения импульсов по предсердиям [179]. У пациентов с ФП в сочетании с ожирением наблюдается замедление проведения импульсов и укорочение эффективного рефрактерного периода в области легочных вен и в предсердиях [102]. Эти электрофизиологические изменения тесно связаны с дилатацией левого предсердия [102, 177]. Кроме этих механизмов, в развитии электроанатомического ремоделирования и ФП существенную роль играет развитие интерстициального фиброза [94, 179]. Гемодинамические, нейрогуморальные, метаболические и воспалительные изменения, свойственные ожирению и АГ, – основным компонентам МС, стимулируют два основных механизма: формирование эктопической активности и re-entry [171].

1.4.3 Роль фиброза миокарда в развитии фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме

Фиброз миокарда предсердий, имеет существенное значение в развитии и прогрессировании ФП, так как вызывает гетерогенность миокарда и способствует

формированию очагов re-entry [9, 18, 81, 145]. Экспериментальные данные о степени выраженности фиброза при ФП неоднозначны – большинство исследований выявляют увеличение коллагена в интерстиции предсердий и активацию профиброгенных факторов, таких как ангиотензин II и TGF-beta1 [47, 67]; другие исследования не обнаружили фиброза предсердий при ФП [85]. Такое различие может быть обусловлено длительностью патогенного воздействия, степенью активации профиброгенных стимулов. Кроме того, наличие или отсутствие фиброза при ФП может быть обусловлено различной экспрессией профиброгенных генов [71].

Интерстициальный фиброз разделяет мышечные пучки и создает гетерогенность миокарда предсердий [112]. Фибробласты, составляющие 60% клеток сердца, образуют внеклеточный матрикс [204]. При ФП фибробласты увеличивают число очагов re-entry и эктопическую активность миокарда [116, 156]. На фоне патологии фибробласты сердца могут трансформироваться в миофибробласты, которые синтезируют в 2 раза больше коллагена, чем фибробласты [73].

К факторам, предрасполагающим к развитию фиброза при ФП, относятся: АГ, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет и другие [77, 172]. Ожирение приводит к электрическому и структурному ремоделированию, сопровождается воспалительной инфильтрацией миокарда предсердий и фиброзом [49, 144, 216].

Для диагностики фиброза миокарда применяют магнитно-резонансную томографию (МРТ) с гадолинием. По данным МРТ у пациентов с персистирующей формой ФП степень выраженности фиброза миокарда левого предсердия больше, чем при пароксизмальной форме аритмии [151]. Однако, несмотря на то, что в настоящее время МРТ остается «золотым стандартом» диагностики фиброза, возможности применения этого метода, в том числе при ФП, ограничены высокой стоимостью исследования и малой доступностью. Фиброз миокарда предсердий можно также количественно оценить с помощью электроанатомического картирования, которое выполняется перед

радиочастотной изоляцией устьев легочных вен [34, 80, 108, 152]. Однако, критерии диагностики фиброза методом картирования недостаточно разработаны, а выполнение этого исследования возможно только пациентам перед инвазивным лечением аритмии.

Прогрессирование фиброза миокарда ассоциируется с более частыми эпизодами ФП, способствует трансформации ФП в персистирующую и постоянную формы и снижает эффективность антиаритмических препаратов [90]. Исходя из этого, большое значение имеет определение уровня циркулирующих в крови маркеров фиброза миокарда предсердий.

1.4.4 Механизмы, регулирующие образование фиброза миокарда, у больных с фибрилляцией предсердий при метаболическом синдроме

В настоящее время известно несколько гуморальных факторов, обладающих профиброгенным эффектом, среди которых: ангиотензин II, альдостерон, трансформирующий фактор роста-beta1, тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и галектин-3 [23, 114, 116, 126, 175, 179, 203].

1.4.4.1 Трансформирующий фактор роста бета-1

Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-beta1) – цитокин, участвующий в регуляции широкого спектра биологических процессов в клетках, включая апоптоз, пролиферацию, старение, дифференциацию, миграцию, иммунный ответ, остеогенез, адипогенез и регенерацию. TGF-beta1 – наиболее мощный стимулятор синтеза коллагена фибробластами сердца [150]. TGF-beta1 экспрессируется преимущественно в моноцитах и макрофагах, которые содержат

его постоянно, но секретируют только при активации. Кроме того, TGF-beta1 может экспрессироваться и во многих других видах клеток: фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки [19, 210]. Эффект TGF-beta1 осуществляется при помощи соединения с рецептором во внеклеточном пространстве. Связь с рецептором приводит к серии реакций фосфорилирования, в результате которых неактивный Smad протеины 2, 3 и 4 формируют Smad комплекс [143]. Этот комплекс перемещается в ядро клеток-мишеней, где регулирует экспрессию генов, вовлеченных в образование фиброза [81].

Сигнальные пути, в которых задействован TGF-beta1, выполняют интегральную функцию в процессах фиброза. Некоторые исследователи полагают, что TGF-beta1 является главным медиатором и ключевым фактором сигнального каскада фиброгенеза, в том числе и в фибробластах сердца [75, 139, 146].

Трансформирующий фактор роста бета-1 играет важную роль в развитии ФП. TGF-beta1 не только стимулирует синтез коллагена фибробластами сердца, но и замедляет процесс деградации коллагена, стимулируя синтез ингибиторов протеаз, подавляющих активность тканевых ингибиторов металлопротеиназ [225]. Кроме этого, возможно, что TGF-beta1 способствует трансформации фибробластов сердечной мышцы в миофибробласты и индуцирует апоптоз кардиомиоцитов [207].

Особого внимания заслуживает тот факт, что при ФП фиброз миокарда, опосредованный TGF-beta1, является селективным и затрагивает в первую очередь предсердия. Механизмы, предрасполагающие к преимущественному развитию фиброза в предсердиях при ФП следующие: более высокая экспрессия генов, оперирующих в синтезе экстрацеллюлярного матрикса (фибронектин, ламинин, фибулин), большая активность клеточных сигнальных путей (PDGF, PDHF рецептор, VEGF) в фибробластах, более интенсивное связывания TGF-beta1 с рецептором, большая степень фосфорилирования Smad2 и Smad3 в кардиомиоцитах [81].

Экспериментальные исследования, выполненные на линии трансгенных мышей с повышенной экспрессией TGF-beta1 доказали, что в этих условиях более высокая активность TGF-beta1 выявлена в миокарде предсердий по сравнению с миокардом желудочков. Высокий уровень TGF-beta1 ассоциировался с увеличенной экспрессией 80 профиброгенных генов в предсердиях и только 2 в желудочках. Содержание рецепторов к TGF-beta1 (T β RI, T β RII) и белка Smad в желудочках и в предсердиях сопоставимо, но фосфорилирование Smad2 было более выражено в предсердиях, что и является предиктором развития селективного фиброза предсердий [167]. В другом экспериментальном исследовании показано, что у трансгенных коз с ФП и с повышенной экспрессией TGF-beta1 в миокарде степень выраженности фиброза миокарда предсердий, в отличие от миокарда желудочков, была выше, чем в миокарде диких коз [140]. Кроме того, у трансгенных коз с повышенной экспрессией TGF-beta1 в миокарде выявлена большая продолжительность волны Р на ЭКГ и большая длительность эпизодов ФП [140].

Между компонентами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и TGF-beta1 существует взаимосвязь. Ангиотензин II, воздействуя на рецептор AT1 и альдостерон через минералкортикоидный рецептор увеличивают экспрессию TGF-beta1 или стимулируют экспрессию рецепторов TGF-beta1, что приводит к дальнейшему усилению эффектов TGF-beta1.

Клинические исследования, выполненные в сравнительно небольших когортах, показали, что уровень TGF-beta1 у пациентов с ФП выше, чем у лиц без аритмии [64, 70, 104, 138, 167]. Метаанализ установил наличие ассоциации между высоким уровнем TGF-beta1 в плазме и развитием новых случаев ФП [59]. Вместе с тем, суммируя полученные данные, авторы утверждают, что необходимы дальнейшие исследования с включением большего числа участников для установления связи между TGF-beta1 и ФП [59].

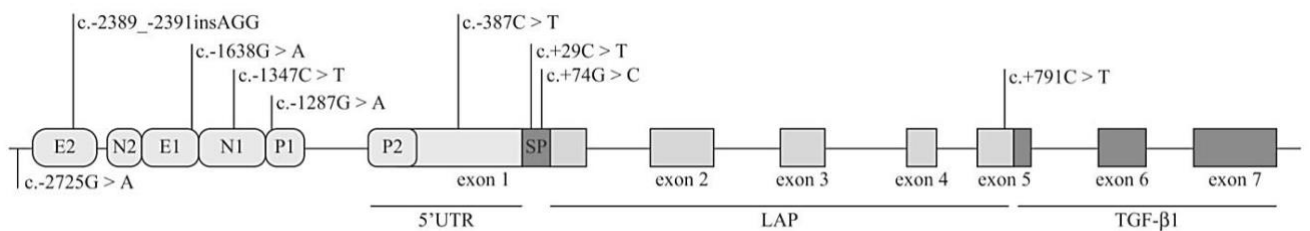
Уровень TGF-beta1 в крови отрицательно коррелирует со значением вольтажа, оцененного с помощью электроанатомического картирования левого предсердия у пациентов с ФП, что свидетельствует о наличии прямой связи между TGF-beta1 и выраженностью фиброза [202].

Существует точка зрения, что фиброз предсердий при ФП формируется при обязательном участии в этом патологическом процессе TGF-beta1 [139]. Это подтверждается результатами исследования биоптатов левого предсердия, выявивших прямую корреляцию тканеспецифической экспрессии TGF-beta1 с объемной фракцией коллагена [39]. Метаанализ на основе 13 исследований (1 154 пациента с ФП и 2200 обследованных без аритмии) показал, что повышенный уровень TGF-beta1 в плазме крови увеличивает риск возникновения первого эпизода ФП [59].

Публикации об уровне TGF-beta1 у пациентов с метаболическим синдромом, в том числе с ФП в доступной литературе отсутствуют.

1.4.4.2 Ген трансформирующего фактора роста бета-1

Цитокин TGF-beta1 кодируется геном *TGFB1* (OMIM 190180), который расположен на длинном плече хромосомы 19 в локусе 19q13.2 и состоит из 7 экзонов (рисунок 1).



5'-UTR – 5'-нетранслируемая область; LAP – латентно-ассоциированный пептид;
 SP – сигнальный пептид; P1, P2 – промоторные области;
 N1, N2 – негативные регуляторные области; E1, E2 – энхансерные области; экзон – экзон.

Рисунок 1 – Схема строения гена *TGFB1* и расположения в нем полиморфных локусов [209].

TGF-beta1 синтезируется в клетке в виде неактивного белка-предшественника и превращается в зрелую функциональную молекулу в ходе многоэтапного процесса, включающего в себя, в том числе, отщепление сигнального пептида и латентно-ассоциированного пептида. В гене *TGFBI* детектирован ряд структурных вариантов, которые способны влиять на экспрессию гена через регуляцию его транскрипции или аминокислотный состав белкового продукта. В частности, в первом экзоне в кодоне 25 описан однонуклеотидный полиморфизм G(+915)C, имеющий второй вариант обозначения в соответствии с позицией в кодирующей ДНК (с.+74G>C). Этот полиморфизм представляет собой миссенс-мутацию, то есть изменение кодирующей последовательности (гуанина на цитозин), приводящее к замене одного функционального кодона на другой (замену аминокислоты аргинина на пролин в полипептидной цепи).

Получены данные о том, что аллель G(+915) гена *TGFBI* ассоциирован с повышенной секрецией TGF-beta1 как *in vitro*, так и *in vivo*. В культуре лимфоцитов, выделенных от доноров – носителей генотипа GG(+915) концентрация TGF-beta1 была в 1,5 раз выше, чем в образцах от носителей генотипа GC(+915) [121].

Полиморфизм гена *TGFBI* ассоциирован с сердечно-сосудистыми нарушениями, в том числе с развитием гипертрофии левого желудочка при АГ [225]. CG генотип гена *TGFBI*+915 G>C ассоциирован с АГ в популяции казахов, но не ассоциирован с АГ в китайской популяции [61]. В исследовании А. Bielecka-Dabrowa с соавторами (2017) показано, что GG генотип гена *TGFBI* +915 G>C ассоциирован с более высокой массой миокарда левого желудочка у больных с ХСН и им был свойственен более высокий уровень TNF-alfa [218]. Ранее установлено, что носительство GG генотипа гена *TGFBI* является фактором риска инсульта у мужчин [169]. Российскими исследователями выявлена ассоциация полиморфизма G(+915)C гена *TGFBI* с инфарктом миокарда: носительство генотипа GG(+915) в 1,76 раз повышало риск этой патологии [89].

Вместе с тем, связь между полиморфизмом гена *TGFB1* и ФП остается недостаточно изученной. Описана связь генотипа GG(+915) с развитием ФП на фоне АГ, при этом среди всех носителей генотипа GG(+915) уровень TGF-beta1 в сыворотке крови был наиболее высокий у пациентов с ФП. В данном исследовании с помощью многофакторного анализа было установлено, что носительство генотипа GG(+915) в 3,09 раз повышает риск развития ФП [225]. В исследовании, выполненном на китайской популяции не установлено ассоциации между полиморфизмом гена rs1800469 TGF-beta1 и риском развития ФП [208].

Учитывая возможную популяционную специфичность, а также недостаток информации о связи варианта G(+915)С гена *TGFB1* с развитием фибрилляции предсердий на фоне метаболического синдрома в восточно-европейской популяции, целесообразен анализ ассоциации полиморфного варианта G(+915)С гена *TGFB1* с МС и риском развития ФП у пациентов с МС в популяции Северо-Западного региона России.

1.4.4.3 Ангиотензин II, альдостерон и фиброз миокарда при метаболическом синдроме и фибрилляции предсердий

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в интеграции деятельности почек и сердечно-сосудистой системы по регуляции АД, объема циркулирующей жидкости и баланса электролитов в организме. Ангиотензин II и альдостерон имеют большое значение в развитии фиброза и ремоделирования сердца [57].

Ангиотензин II индуцирует фиброз миокарда при АГ. Для трансгенных мышей, имеющих повышенную экспрессию ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), характерна дилатация предсердий, фокальный фиброз и высокий риск развития фибрилляции предсердий [162].

Активация ангиотензином II рецепторов 1-го типа (AT1R) стимулирует пролиферацию фибробластов, гипертрофию кардиомиоцитов и апоптоз [67]. Кроме того, стимуляция рецепторов ангиотензина II способствует трансформации фибробластов в предсердные миофибробласты и синтезу TGF-beta1. При ФП имеет место более высокая концентрация рецепторов 1 типа к ангиотензину II и их большая чувствительность к стимулирующим агентам в предсердиях, что может быть одним из механизмов, объясняющих образование фиброза преимущественно в предсердиях [81]. Экспериментальные исследования, выполненные на животных с моделированием предсердных тахикардий, продемонстрировали более высокий уровень ангиотензина II, чем в контроле [67, 103].

Ангиотензин II – основной стимулятор синтеза альдостерона, обладающего также профиброгенным действием II [222].

Альдостерон – минералкортикоидный гормон, синтезирующийся в надпочечниках под влиянием ангиотензина II. Ангиотензин II и альдостерон – два конечных продукта ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Основная роль альдостерона – участие в регуляции водно-солевого обмена и АД, посредством стимуляции реабсорбции натрия в почечных канальцах. В последние годы получены новые данные о влиянии альдостерона на ремоделирование сердца [52].

Альдостерон вызывает некроз кардиомиоцитов, избыточное отложение коллагена, фиброз миокарда и является индуктором развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [189, 200, 201, 224]. Оксидативный стресс и хроническое воспаление, индуцированное альдостероном, также вызывают прогрессирование структурного и электрического ремоделирования предсердий [217]. Альдостерон – один из главных стимуляторов ремоделирования камер сердца и медиаторов развития ФП у больных АГ [149]. У пациентов с первичным и вторичным альдостеронизмом между высоким уровнем альдостерона и ремоделированием ЛЖ существует несомненная связь [82]. Альдостерон стимулирует синтез коллагена в сердце и вызывает фиброз миокарда [78, 87, 164]. Альдостерон

осуществляет эффект посредством стимуляции минералкортикоидных рецепторов 1 типа, обнаруженных в сердце [187].

У больных ФП экспрессия минералкортикоидных рецепторов в миокарде предсердия выше, чем у обследованных с синусовым ритмом [139]. Поскольку минералкортикоидные рецепторы связывают не только альдостерон, но и кортизол, то можно предположить, что часть вышеописанных эффектов обусловлена кортизолом [52]. Известно, что уровень кортизола у больных ожирением несколько выше, чем у людей с нормальным весом. Увеличение экспрессии минералкортикоидных рецепторов приводит в свою очередь, к более выраженному влиянию альдостерона на сердце. Альдостерон увеличивает ток Ca^{2+} через T-каналы и вызывает перегрузку Ca^{2+} саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов [93, 101]; стимулирует длительное выделение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, открывая рианодиновые рецепторы [163, 173]. В результате возникает перегрузка клеток Ca^{2+} и индуцируется ФП [52]. Галектин-3 играет ключевую роль в развитии фиброза, стимулируемого альдостероном [115]. При ФП в сочетании с метаболическим синдромом уровень галектина-3 в крови выше, чем у здоровых и пациентов с МС без ФП [5].

Развитие фиброза миокарда, гипертрофии и дилатации левого предсердия приводит к формированию очагов re-entry [193]. Экспериментальные исследования доказали, что трансэзофагеальная стимуляция предсердий на фоне инфузии альдостерона индуцировала ФП у крыс [43].

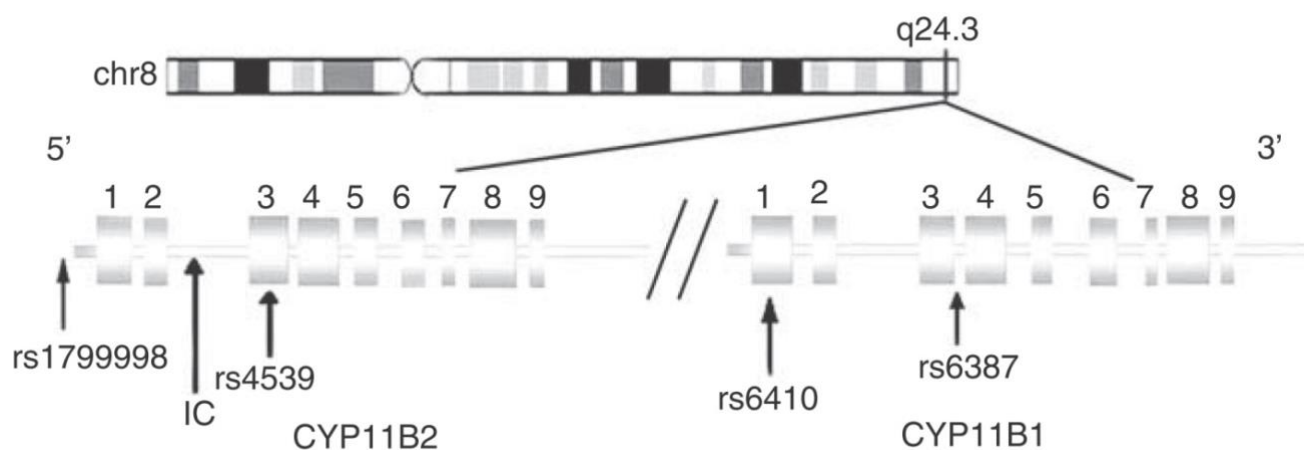
Роль альдостерона в развитии ФП убедительно доказывает тот факт, что у больных с первичным альдостеронизмом риск ФП в 12,1 раз выше, чем у пациентов с эссенциальной АГ [109]. У пациентов с ФП уровень альдостерона в плазме повышен, в том числе у больных с персистирующей формой ФП и снижается после восстановления синусового ритма [99]. Подтверждением роли альдостерона в развитии ФП служат также результаты исследований LIFE и VALUE, продемонстрировавших снижение частоты ФП на фоне лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II 1 типа [48, 223] и данные исследования EMPHASIS-HF, показавшее снижение новых случаев ФП на фоне терапии антагонистом минералкортикоидных рецепторов эплереноном [107].

1.4.4.4 Альдостеронсинтаза и ген альдостеронсинтазы *CYP11B2*

Альдостерон синтезируется из холестерина в клубочковой зоне коры надпочечников из 18-гидрокортикостерона под действием фермента альдостеронсинтазы. Кроме того, альдостерон синтезируется вне надпочечников, в том числе в миокарде и в сосудах [181].

В эксперименте было показано, что у крыс со спонтанной гипертензией ингибитор альдостеронсинтазы FAD 286 вызывает снижение уровня альдостерона в плазме и экскрецию альдостерона с мочой [157], а также уменьшает выраженность гипертрофии сердца и накопление внеклеточного матрикса [45]. Во II фазе клинических исследований показано, что ингибитор альдостеронсинтазы LCI699 снижает АД у пациентов с АГ [100, 205].

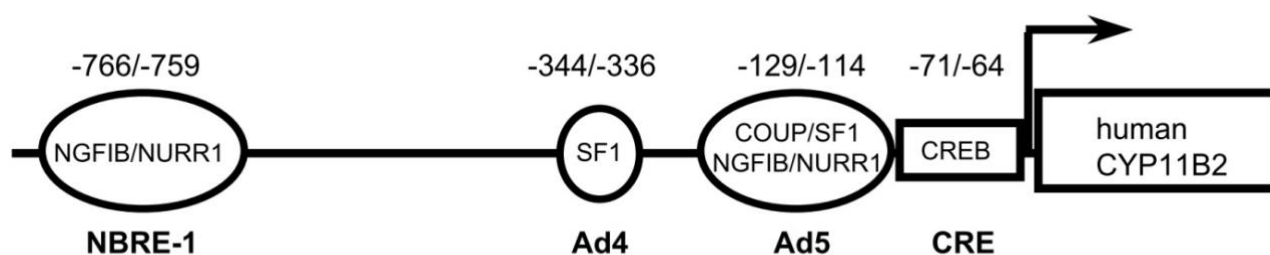
Альдостеронсинтаза кодируется геном *CYP11B2* (OMIM 124080). Ген расположен на длинном плече хромосомы 8 в локусе 8q24.3, рядом с геном *CYP11B1*, и состоит из 9 экзонов. В гене *CYP11B2* детектированы несколько полиморфных вариантов, которые ассоциируют с предрасположенностью к некоторым многофакторным заболеваниям (рисунок 2).



Цифры – номера экзонов; под стрелками указаны номера полиморфных локусов (rs);
C – конверсия 2 интрона (intron conversion).

Рисунок 2 – Ген *CYP11B2*: расположение на хромосоме, схема строения гена и расположения в них полиморфных локусов [185].

В промоторе гена *CYP11B2* находится полиморфный локус rs1799998, представляющий собой замену цитозина на тимин С(-344)Т. Данная однонуклеотидная замена расположена в сайте связывания Ad4 транскрипционного фактора SF1 (стероидогенный фактор 1), который является одним из ключевых регуляторов транскрипции гена *CYP11B2* (рисунок 3). Этот транскрипционный фактор осуществляет свой репрессорный эффект путем связывания с Ad4. При этом у аллеля Т сродство к SF1 примерно в четыре раза ниже, чем у аллеля С. У носителей аллеля Т репрессорный эффект SF1 снижен, и экспрессия гена *CYP11B2* повышена, что приводит к повышенной активности альдостеронсинтазы [226].



Нижний ряд – названия сайтов связывания; верхний ряд – порядковые номера нуклеотидов в гене; внутри овалов и левого прямоугольника – названия транскрипционных факторов.

Рисунок 3 – Промоторная область гена *CYP11B2*: схема расположения сайтов связывания транскрипционных факторов [72].

Ремоделирование сердца ассоциировано с генотипами гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), хотя данные по сопоставлению уровня альдостеронсинтазы у пациентов с разными генотипами *CYP11B2* неоднозначны [44, 54, 92].

Исследована ассоциация вариантов С(-344)Т как с МС, так и с его компонентами [22, 58, 63]. В настоящее время в различных странах выполнено большое количество исследований по оценке ассоциации варианта С(-344)Т гена *CYP11B2* с ФП. Х.L. Zhang и соавторы (2012) изучили частоты генетических

вариантов, обусловленных указанным полиморфизмом, у 193 больных ФП, перенесших катетерную абляцию, и у 297 человек контрольной группы без аритмии. Связи полиморфизма С(-344)Т с риском развития ФП и с риском рецидива ФП после катетерной абляции не выявлено [57]. Эти результаты не согласуются с данными, полученными при аналогичном исследовании среди жителей Китая (203 больных ФП и 418 человек контрольной группы без аритмии), в котором было обнаружено различие в распределении вариантов С(-344)Т гена *CYP11B2*. При этом частота аллеля Т была выше в группе лиц с ФП, чем в контроле (73,4% и 57,8%, соответственно; $p < 0,001$) [53]. В то же время, метаанализ, проведенный на основе одного израильского и пяти китайских исследований (1 054 пациента с ФП и 1 704 человека без аритмии) показал, что носительство аллеля С, обусловленного полиморфизмом С(-344)Т гена *CYP11B2*, повышает риск развития ФП [95]. В более позднем метаанализе, включавшем в себя материалы девяти исследований (1692 пациента с ФП и 2 554 человека без аритмии), были получены схожие результаты: носительство варианта С(-344) гена *CYP11B2* повышало риск развития ФП у лиц с АГ в азиатской популяции [196]. Небольшое исследование, проведенное в России, включавшее 45 больных с ИБС, АГ и ФП и 39 относительно здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии, показано, что у больных с ФП частота встречаемости генотипа Т/Т и Т-аллеля *CYP11B2* выше, чем в группе контроля. При этом отличий уровня альдостеронсинтазы в зависимости от генотипов полиморфного гена С-344Т гена *CYP11B2* не выявлено [36]. Кроме того, установлены взаимосвязи между параметрами, характеризующими предсердное ремоделирование, и особенностями полиморфизма С-344/Т *CYP11B2* у пациентов с АГ и ИБС, а также риск развития ФП в зависимости от уровня альдостеронсинтазы [1]. Учитывая возможную популяционную специфичность, а также отсутствие информации о связи данного варианта гена *CYP11B2* с развитием ФП на фоне МС в восточноевропейской популяции, целесообразен анализ ассоциации полиморфного варианта С(-344)Т гена *CYP11B2* с уровнем альдостерона, а также

с МС и риском развития ФП у пациентов с МС в популяции Северо-Западного региона России.

Таким образом, патогенез ФП у пациентов с МС сложен и во многом определяется формированием фиброза предсердий на фоне активации TGF-beta1 и компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности альдостерона. Генетические предикторы развития фибрилляции предсердий многообразны и вносят существенный вклад в развитие этой аритмии. Выявление новых предикторов развития и прогрессирования ФП у пациентов с МС, в том числе генетических, представляется актуальным, так как позволит выделять группы риска ФП и осуществлять профилактику данной аритмии.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методика клинического исследования и характеристика обследованных

В одномоментное исследование, проводившееся по типу «случай-контроль», было включено 489 обследованных. В обследуемые группы были включены пациенты с метаболическим синдромом ($n=222$), из которых 115 больных с фибрилляцией предсердий. Контрольную группу сравнения составили 267 практически здоровых людей, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений. Пациенты с фибрилляцией предсердий включались только при наличии пароксизмальной ($n=66$) или персистирующей ($n=49$) форм данной аритмии, впервые зарегистрированной в течение последних 5 лет (средний период длительности анамнеза заболевания – $3,5\pm 1,7$ года). Больные с постоянной формой фибрилляции предсердий не включались в исследование, так как целью данной работы было выявление факторов риска возникновения аритмии.

Примечательно, что большая часть пациентов (76%) имели симптомное течение фибрилляции предсердий, соответствующее II (60%), III (14%) и IV (2%) классам индекса EHRA, предложенного Европейской ассоциацией сердечного ритма для оценки симптомности течения фибрилляции предсердий. Все обследованные подписали информированное согласие, утвержденное этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

В исследование были включены пациенты от 35 до 60 лет. Средний возраст пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий и с данным нарушением ритма не различался ($50,8\pm 7,7$ лет и $54,7\pm 6,7$ лет, соответственно; $p=0,245$). Группы пациентов с метаболическим синдромом были сопоставимы по возрасту с группой контроля ($p>0,05$). Среди обследованных были мужчины

(n=230) и женщины (n=259), группы были сопоставимы в распределении по полу ($p>0,05$).

Включение в исследование проводили в соответствии с критериями включения/не включения.

Критерии включения в исследование:

- Мужчины и женщины в возрасте от 35 до 65 лет.
- Метаболический синдром, установленный согласно критериям Международной Федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005).
- Фибрилляция предсердий, документально зарегистрированная по данным электрокардиографии (ЭКГ) или Холтеровского суточного мониторирования ЭКГ.
- Наличие подписанного информированного согласия.

Критерии не включения в исследование:

- Клапанная патология сердца.
- Клинически значимая и/или подтвержденная по результатам исследований с физической нагрузкой ишемическая болезнь сердца.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Травмы, операции и интервенционные вмешательства на сердце.
- Патология щитовидной железы, первичный альдостеронизм и другие эндокринные заболевания.
- Патология легких, печени и почек с нарушением их функции и развитием недостаточности данных органов.
- Острые воспалительные заболевания и хронические заболевания в стадии обострения.
- Онкологические заболевания.
- Любые формы наркомании и алкоголизма.
- Отказ пациента от участия в исследовании.

Метаболический синдром был установлен при наличии 3-х и более компонентов, согласно критериям Международной Федерации Диабета

(International Diabetes Federation, 2005), при обязательном наличии абдоминального ожирения с окружностью талии (ОТ) у мужчин более или равной 94 см и ОТ у женщин более или равной 80 см. Кроме того, среди компонентов метаболического синдрома были как минимум еще два из следующих критериев: систолическое артериальное давление (сАД) ≥ 130 и/или диастолическое (дАД) ≥ 85 мм рт. ст., или выявленная ранее артериальная гипертензия; повышение уровня триглицеридов (ТГ) более или равное 1,7 ммоль/л; снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у мужчин менее 1,03 ммоль/л, у женщин менее 1,29 ммоль/л; повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак более или равное 5,6 ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа.

Все пациенты с фибрилляцией предсердий имели в анамнезе или на момент обследования, зарегистрированные при ЭКГ или Холтеровском мониторинге ЭКГ эпизоды данного нарушения ритма длительностью более 30 секунд. Форма фибрилляции предсердий была определена согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий РКО/ВНОА/АССХ (2012) [7]. Пациенты с пароксизмальной формой имели эпизоды фибрилляции предсердий длительностью не более 7 суток с самопроизвольным восстановлением синусового ритма. Больные с персистирующей формой фибрилляции предсердий были с пароксизмами данной аритмии, длящимися более 7 суток или требующими для восстановления синусового ритма применения медикаментозной или электроимпульсной кардиоверсии.

У всех обследованных проводилась оценка антропометрических показателей, характеризующих ожирение. Пациенты с метаболическим синдромом имели массу тела и индекс массы тела (ИМТ) больше, чем здоровые. При оценке абдоминального ожирения использовались показатели измерения окружности талии и соотношения окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ). Так как у всех пациентов с метаболическим синдромом было абдоминальное ожирение, то значение этих показателей было достоверно выше,

чем у здоровых. Анализ антропометрических показателей не выявил различий у пациентов с метаболическим синдромом с фибрилляцией предсердий и без данного нарушения ритма (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели, характеризующие клинические и антропометрические данные обследованных

Показатели		Здоровые [1]	МС без ФП [2]	МС с ФП [3]	p
Возраст, лет		51,1±7,5	50,8±7,7	54,1±6,7	p ₁₋₂ =0,657 p ₁₋₃ =0,212 p ₂₋₃ =0,157
Пол, мужчины/женщины		120/147	50/57	60/55	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Вес, кг		68,1±17,1	94,3±14,3	93,1±10,1	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,845
Индекс массы тела, кг/м ²		23,5±3,2	34,5±7,4	30,8±6,1	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,456
ОТ, см	мужчины	82,1±4,6	110,2±11,3	112,3±11,4	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,349
	женщины	76,2±5,1	103,2±10,4	106,2±10,3	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,867
ОТ/ОБ		0,7±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,967

2.2 Методики лабораторных исследований

Забор крови для проведения исследований производился из локтевой вены в утренние часы, натощак с соблюдением правил взятия крови для исследований. Анализ образцов проводился в биохимической и гормональной лаборатории ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Всем обследованным выполнялись биохимическое исследование крови с определением липидного спектра, уровня глюкозы плазмы. Подробная характеристика лабораторных показателей представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели, характеризующие лабораторные данные обследованных

Показатели		Здоровые [1]	МС без ФП [2]	МС с ФП [3]	р
Общий холестерин, ммоль/л		4,7±1,3	5,2±1,3	5,1±1,3	p ₁₋₂ =0,845 p ₁₋₃ =0,213 p ₂₋₃ =0,602
Холестерин ЛПНП, ммоль/л		2,7±0,7	3,1±1,1	2,9±0,9	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,248
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	мужчины	1,4±0,2	0,9±0,2	0,8±0,1	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,768
	женщины	1,6±0,1	1,1±0,2	1,0±0,2	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,854
Триглицериды, ммоль/л		0,9±0,3	2,3±0,8	2,1±1,2	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,563
Глюкоза, ммоль/л		4,4±0,6	5,3±1,5	5,3±1,2	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,895

У пациентов с метаболическим синдромом уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов были выше, чем у здоровых. Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у больных с метаболическим синдромом был ниже, чем у здоровых. Группы пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий и без данного нарушения ритма были сопоставимы по значениям показателей липидного обмена.

Уровень глюкозы в плазме крови у обследованных с метаболическим синдромом был достоверно выше, чем у здоровых, а различий в группах с метаболическим синдромом с фибрилляцией предсердий и без данного нарушения ритма не установлено.

Концентрация TGF-beta1 была определена в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методике ELISA с помощью набора реагентов ProcartaPlex Human TGF-beta 1 Simplex, Affymetrix (eBioscience), Вена, минимальная концентрация определения – 8,6 пг/мл.

Концентрация альдостерона был определен в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа набором ELISA kit компании DBC Inc., Канада, минимальная концентрация определения – 15 пг/мл.

2.2.1 Выделение ДНК из периферической крови человека

Забор 8-9 мл периферической крови из локтевой вены у исследуемых осуществлялся в вакуумные пробирки, содержащие ЭДТА в качестве антикоагулянта. Собранная кровь замораживалась и хранилась при температуре – 20° С, до момента выделения ДНК.

Выделение проходило в три стадии. На первой стадии кровь размораживалась при комнатной температуре, далее перемешивалась. 500 мкл крови отливалось в пробирку 1,5 мл, далее добавляли 500 мкл раствора Канкеля – (29 mM Tris-HCl, pH 7,4, 10 mM NaCl, 3 mM MgCl₂, 5% сахароза, 1% тритон

X-100). Центрифугировали в течение 10 минут при 5 000 об/мин, сливали надосажок. Далее повторно добавляли 500 мкл раствора Канкеля, разбивали осадок с помощью вортекса. Повторно центрифугировали в течение 10 минут при 5 000 об/мин, сливали надосажок. Повторно добавляли 500 мкл раствора Канкеля, разбивали с помощью вортекса. Сливали надосажок, удерживая пробирку вверх дном. Добавляли к осадку 300 мкл TNE (0,01 М Tris-HCl, 0,01 М NaCl, 0,01 М ЭДТА, pH 8,0), 30 мкл 30% SDS и протеиназу К до конечной концентрации 100 мкг/мл. Полученную смесь инкубировали в термостате при 37° С для протеолиза в течение ночи. На второй стадии, в получившийся в результате гомогенный раствор, добавляли 300 мкл водонасыщенного фенола, с последующим центрифугированием в течение 10 минут при 5 000 об/мин. Далее был отобран верхний слой в чистые пробирки и было добавлено 150 мкл водонасыщенного фенола и 150 мкл хлороформа. Далее в течение 10 мин смесь центрифугировали при 5 000 об/мин и отбирали водную фазу, после повторной обработки 150 мкл водонасыщенного фенола и 150 мкл хлороформа проводилось центрифугирование в течение 10 мин при 5 000 об/мин, забор водной фазы и далее после добавления 300 мкл хлороформа и повторного центрифугирования 10 мин при 5 000 об/мин в полученный надосажок добавляли 30 мкл 3 М ацетата натрия и 1 000 мкл 96% этилового спирта. На третьей стадии осадок дважды промывали 70% этанолом и, высушив в термостате, растворяли в 100 мкл воды. Концентрация полученного раствора ДНК, выделенной из 500 мкл находилась в диапазоне 50-100 нг/мкл.

2.2.2 Идентификация полиморфных вариантов C(-344)T

в гене CYP11B2 (rs1799998)

Идентификация полиморфных вариантов C(-344)T проводилась путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом, как описано ранее [55]. Последовательности праймеров, условия ПЦР,

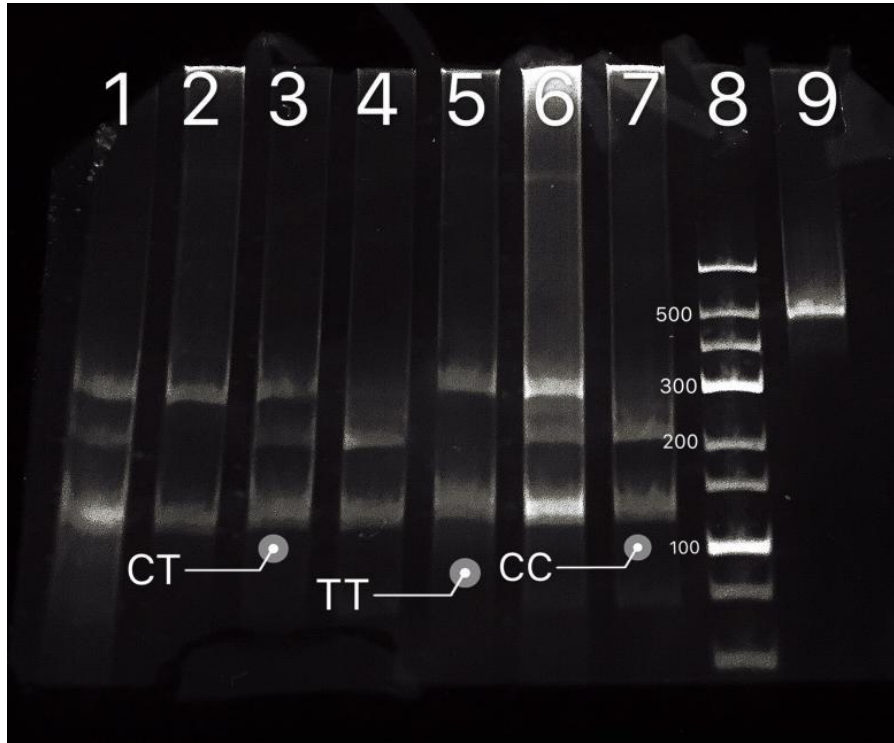
использованные для выявления полиморфного варианта С(-344)Т, а также длины фрагментов последовательности ДНК после рестрикции приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Праймеры и условия ПЦР для выявления полиморфных вариантов С(-344)Т *CYP11B2*

Нуклеотидная последовательность праймеров		t отжига	Рес- трик- таза	Размер фрагмента ДНК пары оснований (п.о.)		
				ПЦР фрагмент	после рестрик- ции (аллель С)	после рест- рикции (аллель Т)
прямой	обратный	°С				
5'-CAGGA GGAGAC CCCATGTGAC-3'	5'-CCTCCA CCCTGTTCA GCCC-3'	67°	Нае III	538	203, 138, 126, 71	274, 138, 126

Для идентификации аминокислотной замены С344Т, амплификацию проводили в 15 мкл реакционной смеси, содержащей TaqMan Universal PCR Master Mix (Thermoscientific) и 3-10 нг геномной ДНК. Амплификацию проводили с использованием термоциклера T100 ThermalCycler (BIO-RAD, США). ПЦР состояла из первоначальной денатурации в течение 5 минут при 94° С, далее при 94° С в течение 1 минуты денатурация, отжиг праймеров при 67° С в течение 1 минуты. Элонгация проходила при 72° С 1 минуту. После завершения 35 циклов амплификации проводили заключительный синтез при 72° С в течение 5 минут. Для проведения рестрикционного анализа ПЦР продукт инкубировали с 0,5 ед. эндонуклеазы рестрикции Нае III («Thermo Fisher Scientific», США) при 37° С в течении ночи. Рестрикционный буфер имел следующий состав 10 mM Tris-HCl (pH8,5), 10mM MgCl₂, 100 mM KCl, 0,1mg/mL BSA (BufR) («Thermo Fisher Scientific», США).

После рестрикции фрагменты ДНК подвергали электрофоретическому разделению в 6% в полиакриламидном геле (ПААГ). Результаты визуализировали в ультрафиолетовом свете после окрашивания бромистым этидием (рисунок 4).



8 – маркер молекулярного веса ДНК (GeneRuler 700 bp DNA Ladder);
2, 5– генотип ТТ; 1, 3, 6 – генотип СТ; 4, 7 – генотип СС; 9 – ПЦР-фрагмент.

Рисунок 4 – Идентификация полиморфных вариантов С(-344)Т в гене СYP11В2.

2.2.3 Идентификация полиморфных вариантов С(+915)G в гене TGFB1 (rs1800471)

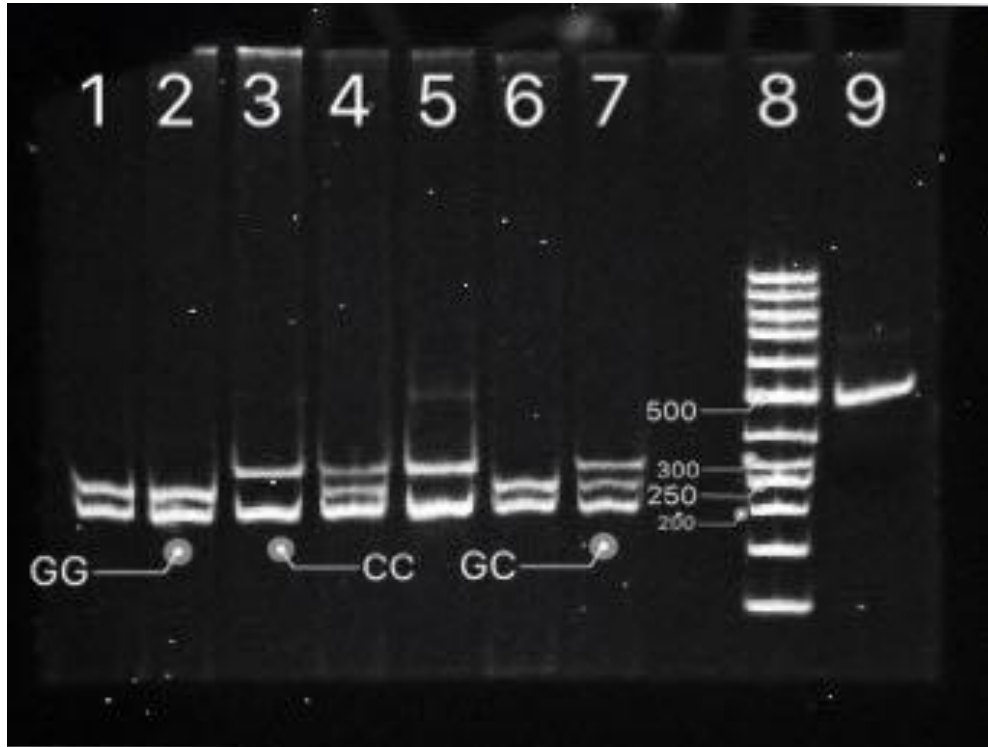
Идентификация полиморфных вариантов С(+915)G в гене *TGFB1* проводилась путем ПЦР с последующим рестрикционным анализом, как описано ранее [147]. Последовательности праймеров, условия ПЦР, использованные для выявления полиморфных вариантов С(+915)G, а также длины фрагментов последовательности ДНК после рестрикции приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Праймеры и условия ПЦР для выявления полиморфных вариантов C(+915)G *TGFBI*

Нуклеотидная последовательность праймеров		t отжига	Рестриктаза	Размер фрагмента ДНК пары оснований (п.о.)		
				ПЦР фрагмент	после рестрикции (аллель С)	после рестрикции (аллель G)
прямой	обратный	°С				
5'- GTTATTTCCGT GGGATACTGAG AC-3'	5'- GACCTCCTTG GCGTAGTAGT CG -3'	56	BglI	524	212 ,312	60, 212, 252

Для идентификации аминокислотной замены G(+915)C, амплификацию проводили в 15 мкл реакционной смеси, содержащей TaqMan Universal PCR Master Mix (Thermoscientific) и 3-10 нг геномной ДНК. Амплификацию проводили с использованием термоциклера T100 ThermalCycler (BIO-RAD, США). ПЦР состояла из первоначальной денатурации в течение 5 минут при 95° С, далее при 95° С в течение 30 секунд денатурация, отжиг праймеров при 56° С 30 секунд. Элонгация проходила при 72° С 30 секунд. После завершения 35 циклов амплификации проводили заключительный синтез при 72° С в течение 10 минут. Для проведения рестрикционного анализа ПЦР продукт инкубировали с 0,5 ед. эндонуклеазы рестрикции BglI («Thermo Fisher Scientific», США) при 37° С в течение ночи. Рестрикционный буфер имел следующий состав 50 ml Tris-HCl (pH=7,5), 10 mM MgCl₂, 100 NaCl, 0,1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина (BufO) («Thermo Fisher Scientific», США).

После рестрикции фрагменты ДНК подвергли электрофоретическому разделению в 6% в полиакриламидном геле (ПААГ). Результаты визуализировали в ультрафиолетовом свете после окрашивания бромистым этидием (рисунок 5).



8 – маркер молекулярного веса ДНК (GeneRuler 700 bp DNA Ladder);
4, 7 – генотип GC; 1, 2, 6 – генотип GG; 3, 5 – генотип CC; 9 – ПЦР-фрагмент.

Рисунок 5 – Идентификация полиморфных вариантов C(+915)G
в гене *TGFBI* (rs1800471).

2.3 Метод эхокардиографического обследования

Эхокардиографическое исследование проводилось трансторакально на аппарате Vivid 7 General Electric (США) двумя сертифицированными специалистами, являющимися сотрудниками кафедры и клиники факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Примечательно, что эти специалисты не имели доступа к клиническим данным обследованных.

Протокол ЭхоКГ выполнен в соответствии с рекомендациями по количественной оценке в эхокардиографии Американского эхокардиографического общества и Европейской эхокардиографической ассоциации в стандартных эхокардиографических позициях в М – и 2D – режимах [194].

Исследование клапанного аппарата сердца с целью исключения патологии клапанов – одной из причин развития фибрилляции предсердий, выполнялось с помощью импульсного, постоянного и цветного доплеровских режимов, оценивались кровотоки через митральный, аортальный, трикуспидальный и пульмональный клапаны. В ходе исследования проводились измерения поперечного размера левого предсердия, объема левого и правого предсердий в конце систолы желудочков, что соответствует их максимальному значению. Оценка объемов предсердий также проводилась в соотношении к площади поверхности тела с расчетом индекса объемов. Глобальная сократительная способность миокарда оценивалась по показателю фракции выброса левого желудочка, рассчитанной по методу Simpson. Масса миокарда левого желудочка рассчитывалась на основании показателей длины и толщины миокарда левого желудочка, измеряемых по короткой оси из парастерального доступа по формуле R.V. Devereux. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение массы миокарда левого желудочка (г) к площади поверхности тела (m^2). Площадь поверхности тела определяли по номограмме с учетом веса и роста.

Толщина эпикардального жира была измерена над свободной стенкой правого желудочка в парастеральной позиции. Такая техника измерения ранее показала хорошую корреляцию со значениями, полученными по данным магнитно-резонансной томографии сердца ($r=0,91$, $p=0,001$) [97].

Эпикардальная жировая ткань идентифицировалась как гипоэхогенное пространство кпереди от свободной стенки правого желудочка, и ее толщина измерялась между эпикардальной поверхностью и париетальным листком перикарда в трех последовательных сердечных циклах с вычислением среднего значения.

Проведенный анализа полученных эхокардиографических данных позволил установить, что у больных с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом объем левого предсердия был больше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без данного нарушения ритма ($77,9 \pm 22,2$ мл и $71,2 \pm 17,8$ мл, соответственно; $p=0,001$), и значительно больше, чем у здоровых ($77,9 \pm 22,2$ мл и $46,8 \pm 13,4$ мл, соответственно; $p<0,001$).

При оценке объема правого предсердия также установлены различия данного показателя при сравнении исследуемых групп. Объем правого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом был больше, чем у здоровых ($63,8 \pm 17,9$ мл и $43,7 \pm 11,6$ мл, соответственно; $p<0,001$). Объем правого предсердия в группах пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и без данной аритмии значимо не различался.

Известно, что объем предсердий в значительной мере зависит от площади поверхности тела, а у пациентов с метаболическим синдромом, имеющих абдоминальное ожирение, площадь поверхности тела больше, чем у лиц без абдоминального ожирения. Учитывая этот факт, в последних руководствах по количественной оценке в эхокардиографии (Американское эхокардиографическое общество и Европейская эхокардиографическая ассоциация) рекомендуется оценивать отношение объемов предсердий к площади поверхности тела, то есть определять индексы объемов.

Установлено, что не только объем, но и индекс объема левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом больше, чем у больных с метаболическим синдромом без данного нарушения ритма, и больше, чем у здоровых (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели, характеризующие структурное и функциональное состояние сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом

Показатели		Здоровые [1]	МС без ФП [2]	МС с ФП [3]	p
Размер левого предсердия, мм		36,4±3,7	43,3±4,1	44,1±5,2	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,626
Объем левого предсердия, мл		46,8±13,4	71,2±17,8	77,9±22,2	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001
Индекс объема левого предсердия, мл/ м ²		25,8±6,7	34,9±9,2	39,4±11,2	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,003
Объем правого предсердия, мл		43,7±11,6	62,3±15,4	63,8±17,9	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001
Индекс объема правого предсердия, мл/ м ²		24,3±5,4	30,5±7,5	32,1±8,8	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,06
ИММЛЖ, г/м ²	мужчины	82,1±13,1	118,1±34,1	115,3±27,2	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,342
	женщины	65,3±11,4	105,4±26,3	108,2±19,1	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} =0,512
Фракция выброса левого желудочка (Simpson), %		65,9±5,6	63,7±5,6	62,1±6,4	p ₁₋₂ =0,545 p ₁₋₃ =0,233 p ₂₋₃ =0,456
Толщина эпикардального жира, мм		2,1±0,9	4,2±1,6	4,7±1,9	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,023

Следует подчеркнуть, что объем левого предсердия у пациентов с метаболическим синдромом, даже при отсутствии фибрилляции предсердий, больше, чем у здоровых ($71,2 \pm 17,8$ мл и $46,8 \pm 13,4$ мл, соответственно; $p < 0,001$). Объем правого предсердия у пациентов с метаболическим синдромом был больше, чем у здоровых ($62,3 \pm 15,4$ мл и $43,7 \pm 11,6$ мл, соответственно; $p < 0,001$). При сравнении индексов объемов левого и правого предсердий у пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий также были больше, чем у здоровых.

При анализе данных, полученных при эхокардиографическом исследовании, установлено, что толщина эпикардальной жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий больше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без аритмии ($4,7 \pm 1,9$ мм и $4,2 \pm 1,6$ мм, соответственно; $p < 0,001$) и больше, чем у здоровых ($4,7 \pm 1,9$ мм и $2,1 \pm 0,9$ мм, соответственно; $p < 0,001$).

Было установлено, что индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у мужчин с метаболическим синдромом был больше, чем у здоровых мужчин ($118,1 \pm 34,1$ г/м² и $82,1 \pm 13,1$ г/м², соответственно; $p < 0,001$). Аналогичная закономерность прослеживалась и среди женщин: ИММЛЖ у пациенток с метаболическим синдромом был выше, чем у здоровых ($105,4 \pm 26,3$ г/м² и $65,3 \pm 11,4$ г/м², соответственно; $p < 0,001$). У пациентов с фибрилляцией предсердий и с метаболическим синдромом без данного нарушения ритма значения ИММЛЖ значимо не различались. Все группы были сопоставимы по фракции выброса левого желудочка, а значение этого показателя было в пределах нормы.

2.4 Методы статистического анализа

Все полученные результаты исследования вносились в оригинальную базу данных SPSS. Оценка нормальности распределения числовых переменных

проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (для больших выборок) и Шапиро-Уилка (для малых выборок). В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M) \pm стандартное отклонение (σ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающемся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25%; 75%), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна-Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики – критерий Краскала-Уоллиса. При этом учитывалась поправка Бонферрони. Сравнение частотных величин проводилось с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [14]. При оценке значимости коэффициента корреляции использованы критерии Пирсона при нормальном распределении и Спирмана при ненормальном распределении показателей. Также использовались методы линейного однофакторного и многофакторного регрессионного анализов при оценке влияния факторов на количественные переменные и биномиального регрессионного анализа для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным с расчетом отношения шансов (ОШ) по формуле:

$$ОШ = e^{bi},$$

где e – математическая константа приблизительно равная 2,72;
 b – стандартизованный коэффициент регрессии [16].

Отношение шансов также рассчитывали с 95% доверительным интервалом (ДИ) по формуле:

$$OR = (a \cdot d) / (b \cdot c),$$

где a и b – число больных, имеющих и не имеющих данный генетический вариант, соответственно; c и d – число лиц контрольной группы, имеющих и не имеющих данный генетический вариант, соответственно. Статистический анализ был проведен с помощью программного обеспечения SPSS 17.0 (США) [29].

Глава 3

**ПОЛИМОРФИЗМ G(+915)С ГЕНА *TGFBI*
И КОНЦЕНТРАЦИЯ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА
РОСТА-БЕТА1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ,
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ**

В исследование включено 431 человек, которым проводилось определение полиморфизма G(+915)С гена трансформирующего фактора роста-бета1. Среди обследованных были пациенты с метаболическим синдромом (n=222), в том числе 115 больных метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и 107 пациентов с метаболическим синдромом без данного нарушения ритма. Группу контроля составили 209 практически здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений.

Носительство генотипа GG в группе пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий встречалось чаще, чем у пациентов с метаболическим синдромом 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 метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий 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 фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом (ОШ = 5,28; 95%ДИ 1,46-19,18; $p=0,012$).

В обследованных нами выборках все пациенты с метаболическим синдромом являлись носителями одной или двух копий аллеля G (генотипы GC и GG, соответственно). Различий в частоте аллеля G между контролем и пациентами с метаболическим синдромом не выявлено ($p>0,05$). 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 метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий (12,4% и 2,6%, соответственно; $\chi^2=7,63$, $p=0,006$) (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение генотипов G(+915)C гена *TGFBI* 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
(+915) GG	86,6% (181)	87,9% (94)	97,4% (112)	$p_{1-2}=0,889$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,013$
(+915) GC	12,4% (26)	12,1% (13)	2,6% (3)	$p_{1-2}=0,943$ $p_{1-3}=0,006$ $p_{2-3}=0,013$
(+915) CC	1% (2)	0	0	–
(+915) G аллель (GG+GC)	92,8% (207)	93,9% (107)	98,7% (115)	$p_{1-2}=0,934$ $p_{1-3}=0,456$ $p_{2-3}=0,678$
(+915) C аллель (GC+CC)	7,2% (28)	6,1% (13)	1,3% (3)	$p_{1-2}=0,873$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2,3}=0,013$

Также было установлено, что частота генотипа GC встречалась реже в группе пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий по сравнению с группой с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий (2,6% и 12,1%, соответственно; $\chi^2=6,19$, $p=0,013$).

Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у практически здоровых обследованных, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, составил 1415,3 [553,2;2530,4] пг/мл. Уровень TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом составил 6700,2 [2588,4;17500,3] пг/мл и был в 4,7 раза выше, чем у здоровых обследованных ($p=0,0003$). У больных с метаболическим синдромом, страдающих фибрилляцией предсердий, уровень TGF-beta1 в сыворотке крови был в 2,6 раз выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без данного нарушения ритма (6700,2 [2588,4;17500,3] пг/мл и 2560,4 [1860,4;4810,2] пг/мл, соответственно; $p=0,0002$) (рисунок 6).

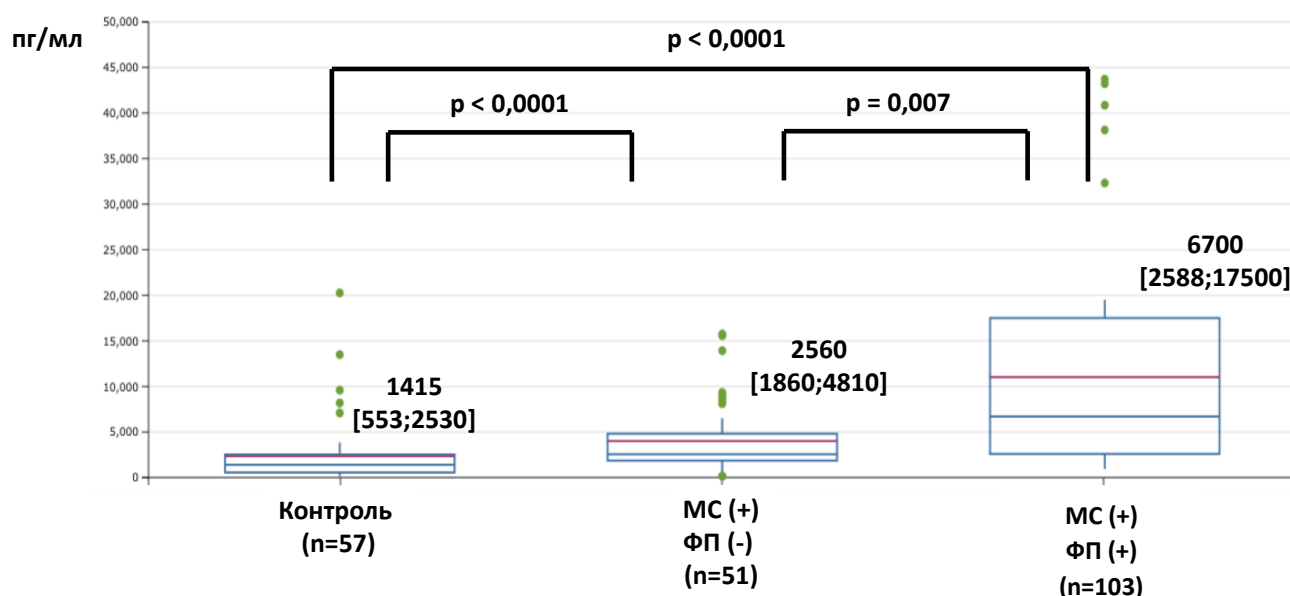


Рисунок 6 – Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий, метаболическим синдромом и в контроле.

Примечательно, что у пациентов с метаболическим синдромом, даже при отсутствии фибрилляции предсердий, концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови был в 1,8 раза выше, чем у здоровых (2560,4 [1860,4;4810,2] пг/мл и 1415,3 [553,2;2530,4] пг/мл, соответственно; $p=0,0001$).

Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у практически здоровых обследованных различалась в зависимости от генотипа гена *TGFBI*: концентрация TGF-beta1 у носителей GG(+915) генотипа выше чем, у лиц с CC(+915) генотипом (таблица 7). У пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий и в сочетании с данной аритмией статистически значимых различий концентрации TGF-beta1 в сыворотке крови в зависимости от генотипа гена *TGFBI* не установлено.

Таблица 7 – Концентрация TGF-beta1 в группе контроля – носителей вариантов GG(+915) и GC(+915) гена *TGFBI* в группе контроля

Генотипы	n	TGF-beta1 (пг/мл)	p
GC генотип	10	398,4 [183,1;1185,4]	0,006
GG генотип	45	1510,2 [583,1;3114,4]	

При проведении корреляционного анализа установлена положительная связь маркера фиброза TGF-beta1 и показателей, характеризующих ремоделирование предсердий: размер левого предсердия ($r=0,232$, $p=0,002$) и объем левого предсердия ($r=0,203$, $p=0,03$). Регрессионный анализ также подтвердил влияние TGF-beta1 на увеличение размера левого предсердия ($\beta=0,265$, $p=0,0001$) и его объема ($\beta=0,173$, $p=0,03$) (рисунок 7).

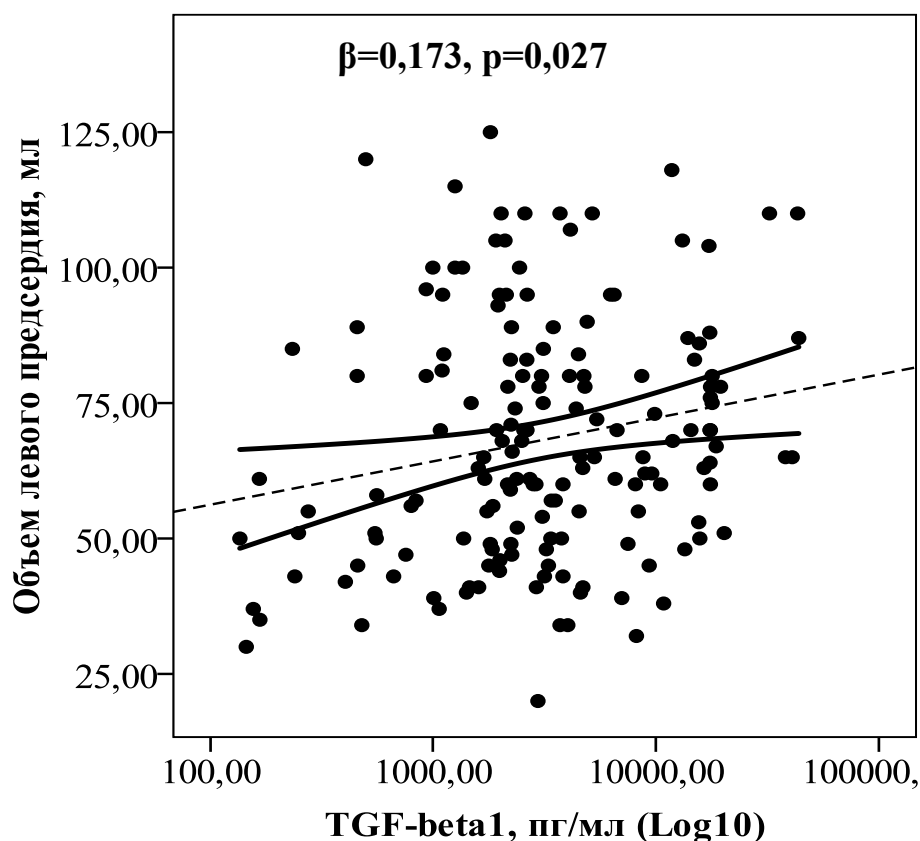


Рисунок 7 – Линейный регрессионный анализ связи TGF-beta1 с объемом левого предсердия.

По результатам проведенного анализа, полученных данных установлена взаимосвязь маркера фиброза TGF-beta1 с основными компонентами метаболического синдрома. Выявлены положительные корреляции между TGF-beta1 и антропометрическими показателями, характеризующими степень выраженности ожирения, такими как масса тела ($r=0,328, p=0,002$) и ИМТ ($r=0,300, p=0,001$), а также с показателями, характеризующими абдоминальное ожирение: ОТ ($r=0,323, p=0,0001$) и ОТ/ОБ ($r=0,281, p=0,0001$) (рисунок 8).

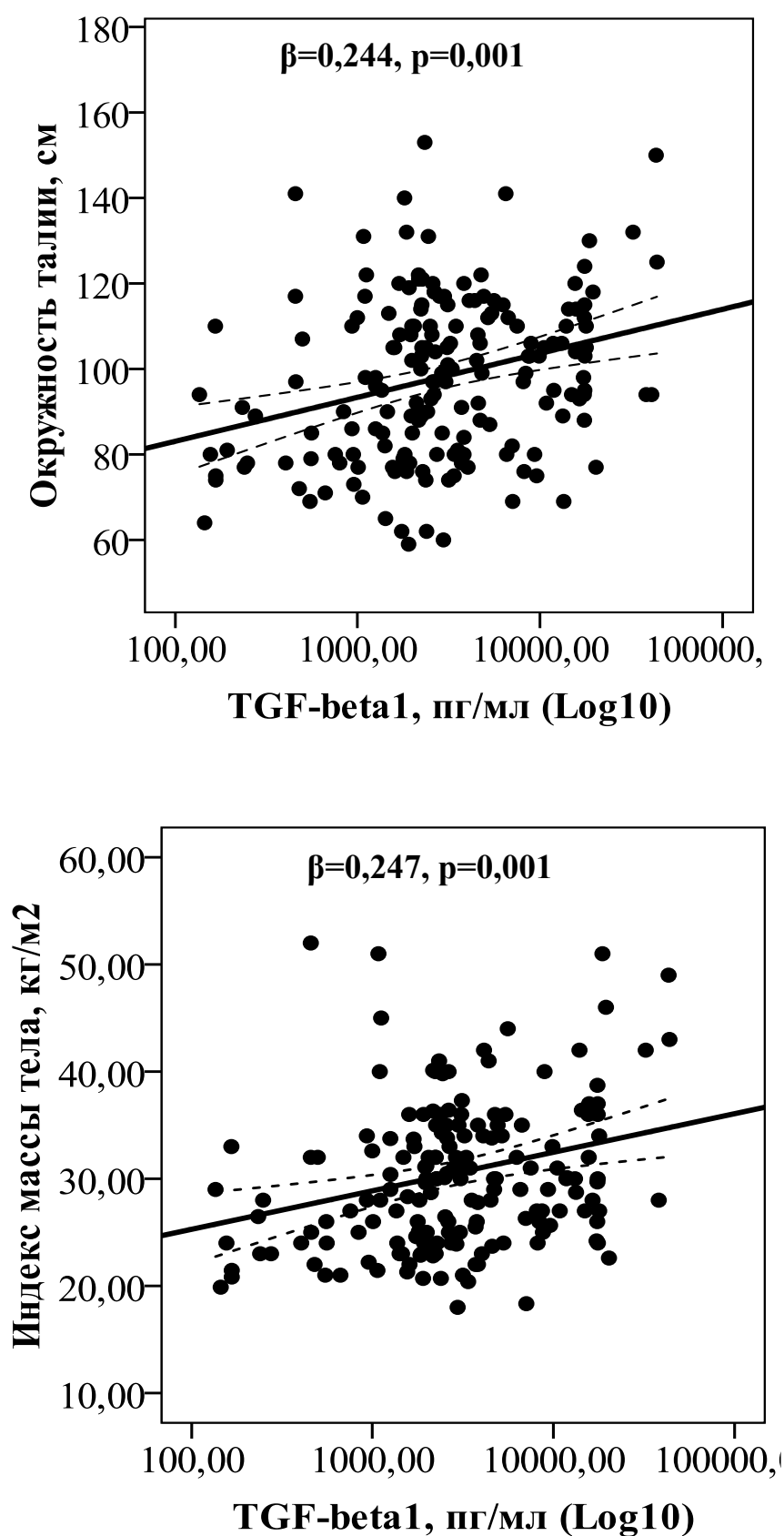


Рисунок 8 – Линейный регрессионный анализ связи TGF-beta1 с окружностью талии и индексом массы тела.

Установлена слабая положительная корреляция TGF-beta1 не только с ОТ, но и с другими компонентами метаболического синдрома: уровнем триглицеридов и гликемии ($r=0,210$ и $r=0,190$, соответственно; $p=0,03$). Анализ уровня TGF-beta1 в зависимости от сочетания различных компонентов метаболического синдрома не показал значимых различий. Однако, в ходе многофакторного пошагового линейно-регрессионного анализа, в который были включены компоненты метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия натощак, гипертриглицеридемия, снижение холестерина ЛПВП), установлено, что увеличение окружности талии в большей степени влияло на уровень TGF-beta1 в сыворотке крови ($\beta=291$, $p=0,0001$).

При анализе полученных данных было установлено, что концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий была в 3,9 раз выше, чем у больных с пароксизмальной формой данной аритмии (рисунок 9).

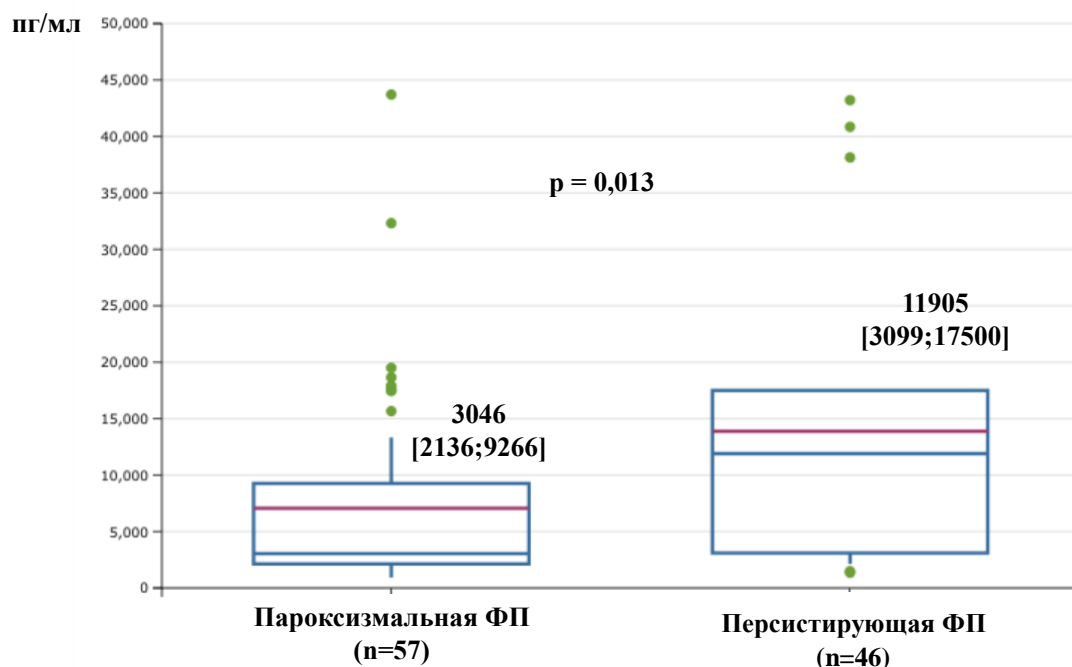


Рисунок 9 – Концентрация TGF-beta1 в сыворотке крови у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий.

Резюме

Таким образом, в исследовании установлена ассоциация GG(+915) генотипа гена *TGFB1* с вероятностью фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом. Выявлена отрицательная ассоциация аллеля С, обусловленного однонуклеотидным полиморфизмом GC(+915) гена *TGFB1*, с риском фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом. Носительство аллеля С (генотипы СС и СG) является протективным фактором, снижающим риск фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом в 5,3 раза.

По результатам работы выявлено, что у пациентов с метаболическим синдромом наиболее высокий уровень маркера фиброза TGF-beta1 был выявлен при фибрилляции предсердий. Однако, пациенты с метаболическим синдромом, даже без фибрилляции предсердий имели более высокие значения TGF-beta1, чем практически здоровые.

В свою очередь, TGF-beta1 влияет на ремоделирование предсердий – именно повышенному уровню TGF-beta1 соответствуют увеличенный объем левого предсердия. Таким образом, повышенный уровень маркера фиброза TGF-beta1, ассоциированного с метаболическим синдромом и висцеральным ожирением, может быть предиктором развития фибрилляции предсердий.

Глава 4

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА T(-344)C АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ
И КОНЦЕНТРАЦИЯ АЛЬДОСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ,
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ**

В исследовании проанализирована встречаемость генотипов по вариантам T(-344)C гена *CYP11B2* у пациентов с метаболическим синдромом (n=201) в том числе в сочетании с фибрилляцией предсердий (n=99) и у практически здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений (n=267). Частоты генотипов CC, CT и TT в контрольной выборке составили 25,1%, 50,6% и 24,3%, соответственно (таблица 8).

Генотип TT в группе контроля встречался реже, чем в общей группе пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий (24,3% и 39,2%, соответственно; $\chi^2=8,02$; $p=0,005$). При этом носительство генотипа TT было ассоциировано с повышением риска метаболического синдрома (ОШ=2,01; 95%ДИ 1,23-3,43; $p=0,007$).

Выявлена тенденция более частой встречаемости генотипа CT в группе контроля, чем у пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий, однако статистической значимости не было получено (50,6% и 39,2%, соответственно; $\chi^2=3,81$; $p=0,051$). Установлено, что у гетерозигот (CT) из группы контроля был снижен риск метаболического синдрома (ОШ=0,63; 95%ДИ 0,39-1,00; $p=0,04$).

В исследовании не было установлено различий в частоте генотипа CC, а также в частоте аллеля T (генотипы TT+CT) в обследованных выборках ($p>0,05$). Аллель C (генотипы CT+CC) в группе контроля детектировался чаще, чем в группе пациентов с метаболическим синдромом с ФП (50,4% и 48,0%, соответственно; $\chi^2=6,14$; $p=0,005$) и чаще, чем у пациентов с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий (50,4% и 41,2%, соответственно; $\chi^2=8,02$;

$p=0,013$). Выявлено, что носительство аллеля С было ассоциировано со снижением риска метаболического синдрома (ОШ=0,48; 95%ДИ 0,28-0,82; $p=0,009$).

Таблица 8 – Распределение вариантов С(-344)Т гена *CYP11B2* у пациентов с метаболическим синдромом, фибрилляцией предсердий и у лиц контрольной группы

Генетический вариант	Контроль n=267 [1]	МС без ФП n=102 [2]	МС с ФП n=99 [3]	p
(-344)ТТ генотип	24,3% (65)	39,2% (40)	30,3% (30)	$p_{1-2}=0,005$ $p_{1-3}=0,082$ $p_{2-3}=0,343$
(-344)СТ генотип	50,6% (135)	39,2% (40)	43,4% (43)	$p_{1-2}=0,047$ $p_{1-3}=0,051$ $p_{2-3}=0,543$
(-344)СС генотип	25,1% (67)	21,6% (22)	26,3% (26)	$p>0,050$
(-344)Т аллель (ТТ+СТ)	49,6% (200)	58,8% (80)	52,0% (73)	$p>0,050$
(-344)С аллель (СТ+СС)	50,4% (202)	41,2% (62)	48,0% (69)	$p_{1-2}=0,013$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,563$

Концентрация альдостерона в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом была в 1,7 раза выше, чем у здоровых (152,2 [110,1;254,3] пг/мл и 91,2 [62,1;134,3] пг/мл, соответственно; $p<0,001$).

У больных с метаболическим синдромом, страдающих фибрилляцией предсердий, уровень альдостерона в сыворотке крови был в 1,2 раза выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без данного нарушения ритма (152,2 [110,1;254,3] пг/мл и 123,2 [87,2;183,4] пг/мл, соответственно; $p=0,012$). Примечательно, что у пациентов с метаболическим синдромом, даже при отсутствии фибрилляции предсердий, уровень альдостерона в сыворотке крови был в 1,4 раза выше, чем у здоровых (123,2 [87,2;183,4] пг/мл и 91,2 [62,1;134,3] пг/мл, соответственно; $p<0,0001$) (рисунок 10). При сравнении концентрации альдостерона в сыворотке крови у здоровых мужчин и женщин различий установлено не было (93,3 [71,3;143,4] пг/мл и 96,3 [58,2;132,4] пг/мл, соответственно; $p=0,837$).

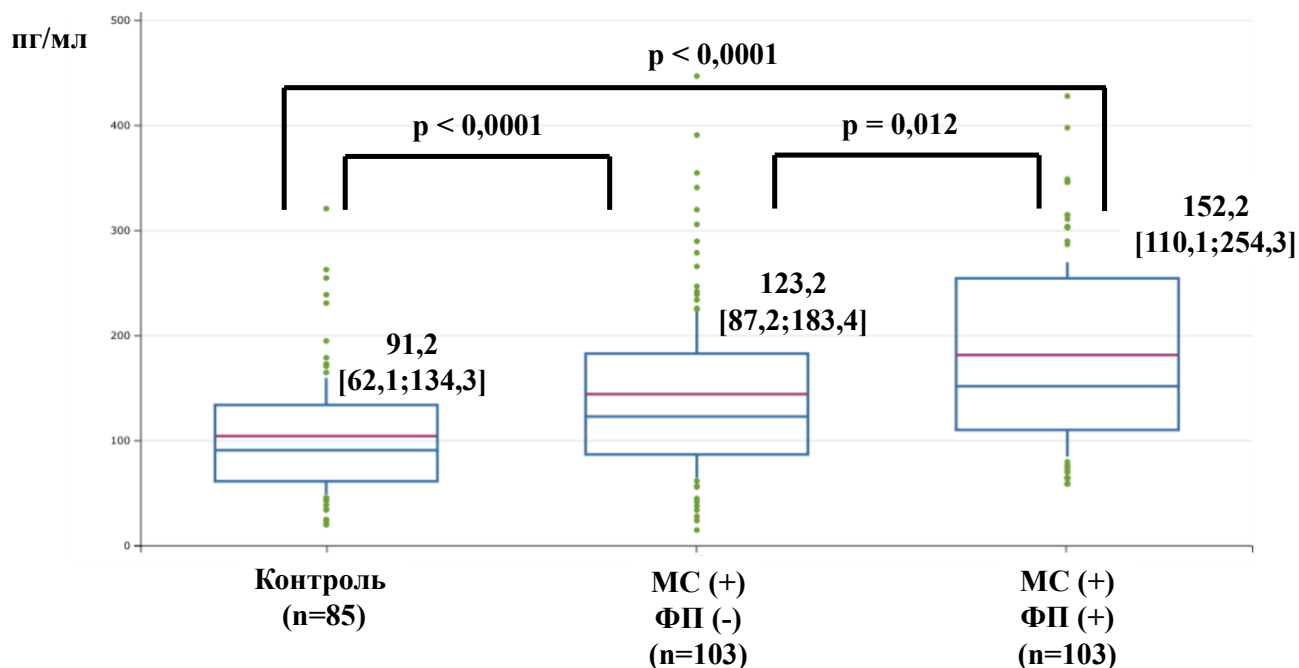


Рисунок 10 – Уровень альдостерона в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом.

При анализе полученных данных выявлена ассоциация концентрации альдостерона в сыворотке крови с вариантами C(-344)T гена *CYP11B2* только в группе контроля без сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических

нарушений (таблица 9). При этом носители аллеля Т (генотипов СТ и ТТ) продемонстрировали более высокую концентрацию альдостерона, чем носители генотипа СС (110,3 [74,1;136,3] пг/мл и 80,2 [50,1;109,3] пг/мл, соответственно; $p=0,041$).

Таблица 9 – Концентрация альдостерона (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом, фибрилляцией предсердий и в контрольной группе – у носителей различных вариантов С(-344)Т гена *CYP11B2*

Группы	(-344)СС генотип [1]	(-344)СТ генотип [2]	(-344)ТТ генотип [3]	(-344)С аллель [4]	(-344)Т аллель [5]	р
Контроль (n=85)	80,2 [50,1;109,3] (n=26)	107,2 [75,3;135,1] (n=36)	117,2 [70,1;140,3] (n=23)	90,4 [57,3;127,2] (n=62)	110,3 [74,1;136,3] (n=59)	$p_{1-2}=0,031$ $p_{1-3}=0,011$ $p_{2-3}=0,755$ $p_{4-5}=0,041$
МС без ФП (n=97)	114,3 [87,2;155,3] (n=20)	145,4 [91,1;191,1] (n=38)	147,1 [77,4;224,1] (n=39)	126,1 [97,4;179,2] (n=58)	130,3 [91,2;204,3] (n=77)	$p_{1-2}=0,183$ $p_{1-3}=0,325$ $p_{2-3}=0,951$ $p_{2-3}=0,945$
МС с ФП (n=77)	197,3 [134,1;293,1] (n=22)	132,1 [86,3;222,4] (n=36)	154,2 [120,1;220,3] (n=19)	147,4 [104,3;266,2] (n=58)	143,3 [106,1;220,3] (n=55)	$p_{1-2}=0,063$ $p_{1-3}=0,239$ $p_{2-3}=0,446$ $p_{2-3}=0,834$

При сравнении концентрации альдостерона в сыворотке крови у больных с избыточной массой тела и ожирением среди пациентов с метаболическим синдромом, как с фибрилляцией предсердий, так и без данного нарушения ритма, достоверных различий не было установлено. Однако при проведении корреляционного анализа выявлена положительная связь между альдостероном

и антропометрическими показателями, характеризующими ожирение, такими, как масса тела ($r=0,300$, $p=0,001$) и ИМТ ($r=0,230$, $p=0,0002$), а также показателями, оценивающими абдоминальное ожирение: ОТ ($r=0,294$, $p<0,001$) и ОТ/ОБ ($r=0,248$, $p=0,001$) (рисунок 11). По данным многофакторного регрессионного анализа установлено, что увеличение ОТ в большей степени влияет на повышение концентрации альдостерона в сыворотке крови ($\beta=0,298$, $p<0,0001$).

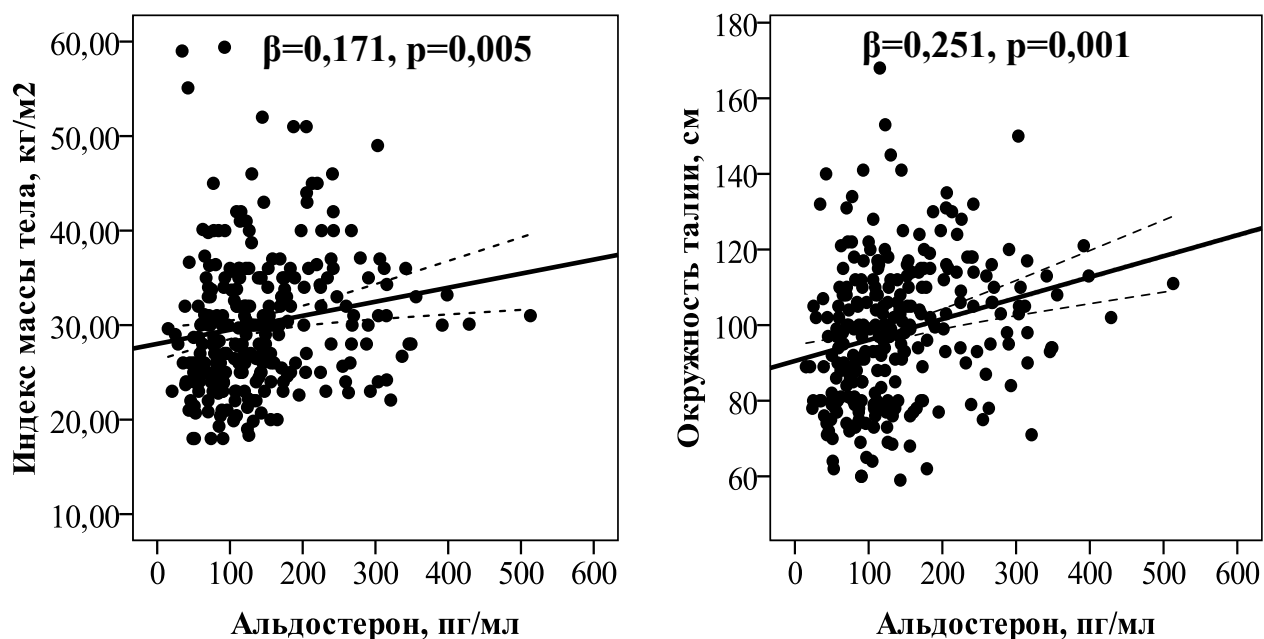


Рисунок 11 – Линейный регрессионный анализ связи альдостерона с индексом массы тела и окружностью талии.

При проведении корреляционного анализа установлена положительная связь альдостерона и показателей, характеризующих ремоделирование предсердий: размер левого предсердия ($r=0,224$, $p=0,0003$), объем и индекс объема левого предсердия ($r=0,211$ и $r=0,213$, соответственно; $p=0,001$). Установлена положительная корреляция альдостерона с индексом массы миокарда левого желудочка ($r=0,423$, $p=0,001$).

Линейный регрессионный анализ также подтвердил влияние уровня альдостерона на объем левого предсердия ($\beta=0,238$, $p=0,0001$) и индекс объема левого предсердия ($\beta=0,294$, $p=0,0001$) (рисунок 12).

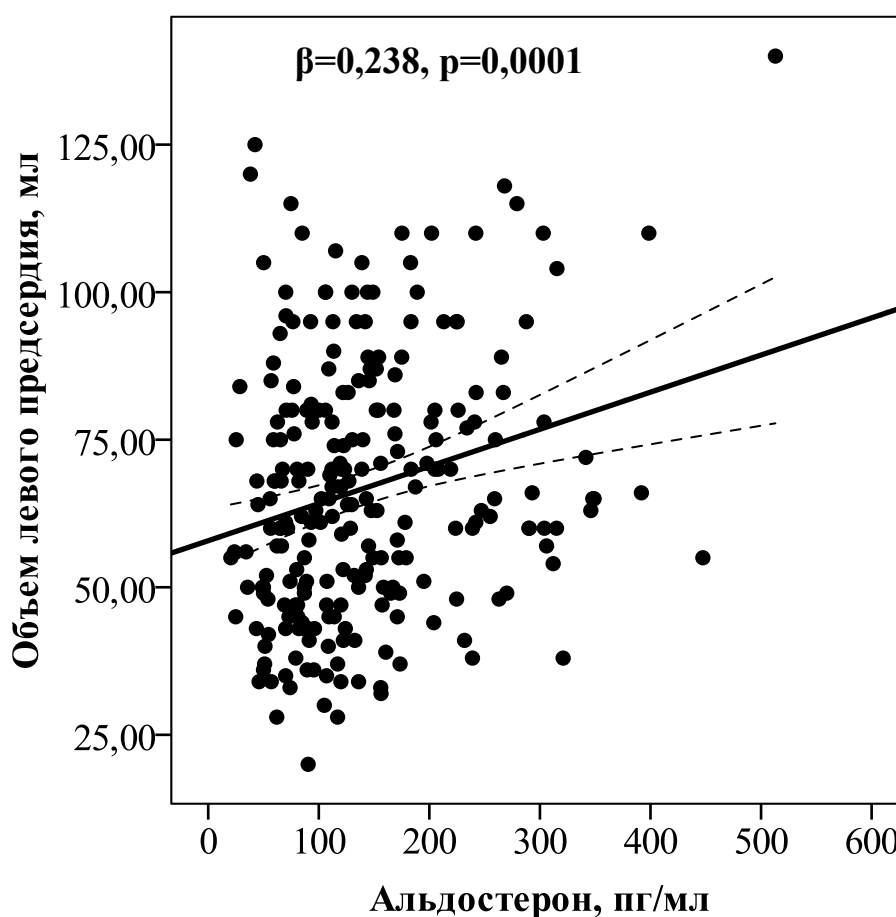


Рисунок 12 – Линейный регрессионный анализ взаимосвязи концентрации альдостерона в сыворотке крови и объема левого предсердий.

При проведении корреляционного анализа была установлена положительная связь концентрации альдостерона и TGF-beta1, определенных в сыворотке крови у всех обследованных ($r=0,333, p<0,001$). Линейный регрессионный анализ также подтвердил влияние альдостерона на TGF-beta1 в сыворотке крови ($\beta=0,382, p<0,001$) (рисунок 13).

При анализе полученных данных было установлено, что концентрация альдостерона в сыворотке крови у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий была в 1,9 раз выше, чем у больных с пароксизмальной формой данной аритмии (рисунок 14).

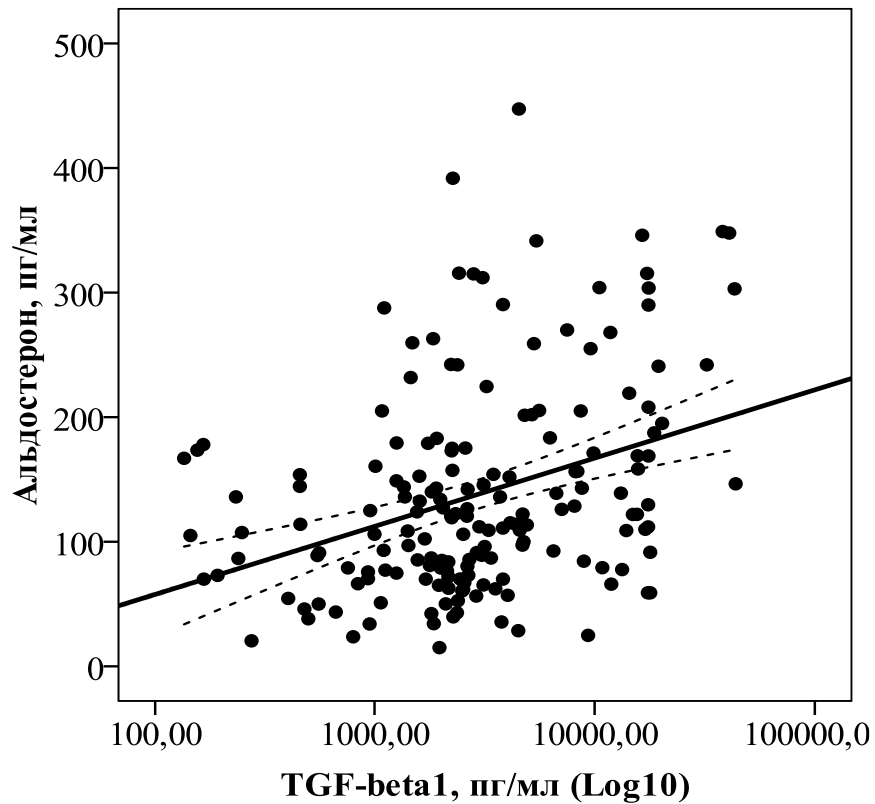


Рисунок 13 – Линейный регрессионный анализ связи концентраций альдостерона и TGF-beta1 в сыворотке крови обследованных.

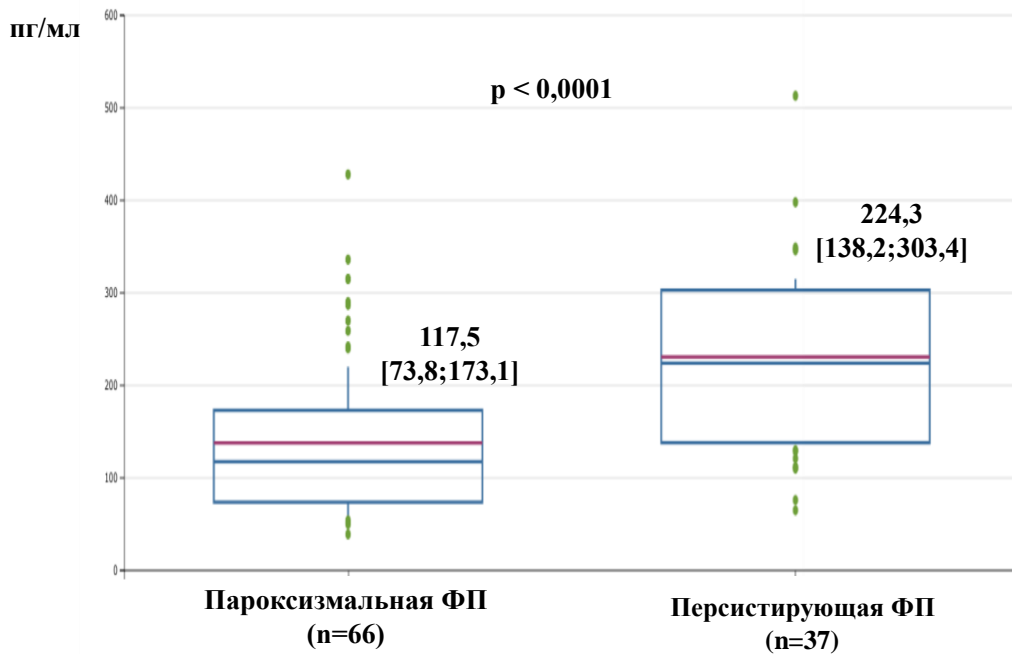


Рисунок 14 – Концентрация альдостерона в сыворотке крови пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий.

Резюме

Таким образом в работе выявлена ассоциация вариантов С(-344)Т гена *CYP11B2* с риском метаболического синдрома, но не с риском фибрилляции предсердий.

Анализ полученных данных позволил установить, что у пациентов с метаболическим синдромом наиболее высокая концентрация альдостерона в сыворотке крови выявлена у пациентов с фибрилляцией предсердий. Однако пациенты с метаболическим синдромом даже при отсутствии фибрилляции предсердий имели более высокое значение данного показателя, чем практически здоровые.

Концентрация альдостерона в сыворотке крови обследованных без сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома ассоциирована с носительством аллеля Т (генотипов СТ и ТТ) гена альдостеронсинтазы *CYP11B2*.

Выявлена положительная связь альдостерона с антропометрическими показателями, характеризующими выраженность ожирения. Установлено, что альдостерон в большей степени влияет на объем левого предсердия. Установлены положительные связи изучаемого маркера фиброза TGF-beta1 с альдостероном.

Концентрация альдостерона в сыворотке крови у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий выше, чем у больных с пароксизмальной формой аритмии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий относится к наиболее часто встречающимся нарушениям ритма сердца – 1-2% взрослого населения развитых стран страдают ФП [11, 133, 227]. Фибрилляция предсердий – причина развития 25% ишемических инсультов в странах Запада и является независимым фактором риска сердечной недостаточности, системных тромбоэмболий и деменции [111, 214]. ФП нередко приводит к потере трудоспособности и увеличивает риск смерти [134]. В последние десятилетия частота ФП среди взрослых прогрессивно увеличивается [228]. Большая распространенность и социальная значимость фибрилляции предсердий диктуют необходимость изучения причин и патофизиологических механизмов развития данной аритмии.

Распространенность метаболического синдрома в последние десятилетия также неуклонно возрастает, что определяется увеличением частоты абдоминального ожирения, АГ, сахарного диабета и сопутствующих метаболических нарушений [8, 12, 33, 51, 86]. По данным исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Community Study) наличие пяти компонентов МС увеличивает риск ФП в 4,4 раза.

К факторам риска развития ФП относятся многочисленные заболевания: клапанные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания щитовидной железы, злоупотребление алкоголем и другие [2, 3, 8, 12]. У обследованных в данной работе все перечисленные факторы риска ФП были исключены. Большинство обследованных, включенных в исследование, были моложе 60 лет, никто из участников не курил и не злоупотреблял алкоголем.

В одномоментное исследование, проводившееся по типу «случай-контроль», было включено 489 обследованных. В исследование были включены пациенты с метаболическим синдромом (n=222), из которых 115 больных с фибрилляцией предсердий. Контрольную группу сравнения составили

267 практически здоровых людей, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений. Основное отличие между обследованными с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом от пациентов с МС без аритмии было наличие верифицированной ФП (по данным ЭКГ или Холтеровского мониторирования). У всех обследованных с метаболическим синдромом, в отличие от группы контроля, было диагностировано 3 и более компонентов МС, наиболее частыми из которых были: абдоминальное ожирение, АГ и дислипидемия.

ФП – многофакторное заболевание, в патогенезе которого имеют значение не только пожилой возраст, избыточный вес, сердечно-сосудистые заболевания, но и генетическая предрасположенность [66, 117, 148]. Фремингемское исследование доказало, что наличие ФП у родителей увеличивает риск ФП у потомков в 3 раза [180]. Мета-анализ генетических исследований, проведенных в Европейском сообществе, показал, что шкалы риска развития ФП, основанные на генетических данных, обладали предсказательной способностью – при наличии генетических предикторов риск ФП увеличивался в 1,28-1,67 раз [66, 117].

Выделяют моногенные варианты ФП (редко встречающиеся, спорадические случаи с высокой пенетрантностью и классическим менделевским типом наследования) и полигенные (более распространенные варианты предрасположенности). Механизмы фенотипических проявлений генетической предрасположенности к ФП разнообразны.

В настоящий момент выявлены мутации в 30 генах калиевых и натриевых каналов, в генах, кодирующих белки, которые задействованы в межклеточных контактах и транспорте разнообразных молекул через биологические мембраны (коннексины, нуклеопорины), однако все эти мутации приводят к крайне редким формам ФП [69, 120]. Следовательно, редкие моногенные формы ФП не могут объяснить значительную распространенность ФП в популяции.

В научном сообществе достигнут значительный прогресс в понимании генетических основ ФП, однако эта проблема далека от разрешения. Сегодня оба подхода к изучению молекулярно-генетических основ ФП остаются актуальными:

поиск локусов ДНК, мутации в которых вызывают нарушение сердечного ритма, а также выявление генов-кандидатов, полиморфизм которых вносит вклад в развитие ФП. При этом следует принимать во внимание тот факт, что генетические предикторы ФП могут сочетаться с наследственно обусловленными факторами риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, осложняя исследователям выбор генов-кандидатов.

Патогенез ФП сложен, это многофакторный процесс, в основе которого лежат гемодинамические, морфологические, молекулярные и электрофизиологические механизмы. Развитие ФП связано с триггерной активностью и формированием участков повторного входа возбуждения в миокарде предсердий – «re-entry» [30]. Основные компоненты метаболического синдрома – АГ и абдоминальное ожирение вызывают гемодинамические и структурные нарушения, способствующие развитию ФП: гипертрофию и диастолическую дисфункцию левого желудочка, дилатацию левого предсердия [65, 81, 132, 177].

Особое значение в развитии ФП при метаболическом синдроме имеет увеличение объема эпикардальной жировой ткани [4, 91, 144]. Эпикардальный жир, проникая в миокард предсердий, формирует гетерогенность миокарда и способствует формированию очагов re-entry [68]. Эпикардальная жировая ткань выделяет профиброгенные субстанции, то есть вызывает локальный фиброз способствует развитию ФП [49].

При изолированной ФП, то есть при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний, предрасполагающих к развитию ФП, гистологические и визуализирующие методики выявляют фиброз миокарда предсердий. Интерстициальный фиброз разделяет мышечные пучки и создает гетерогенность миокарда предсердий [112]. Предполагается, что в предсердиях формируется фиброзная кардиомиопатия, способствующая формированию очагов re-entry, имеющая в своей основе генетическую предрасположенность [50, 69, 81].

Эхокардиография не позволяет диагностировать фиброз предсердий. Из неинвазивных методов диагностики лишь с помощью магнитно-резонансной

томографии (МРТ) можно идентифицировать фиброз миокарда, причем у больных с ФП фиброз более выражен, чем у здоровых людей [74, 113]. Вместе с тем, возможности применения МРТ в рутинной практической деятельности ограничены высокой стоимостью и малой доступностью метода.

Фиброз миокарда предсердий можно также количественно оценить с помощью электроанатомического картирования, которое выполняется перед радиочастотной изоляцией устьев легочных вен [152]. Однако, критерии диагностики фиброза методом картирования недостаточно разработаны, а выполнение этого исследования возможно только пациентам перед инвазивным лечением аритмии. Прогрессирование фиброза миокарда ассоциируется с более частыми эпизодами ФП, способствует трансформации ФП в персистирующую и постоянную формы и снижает эффективность антиаритмических препаратов [90].

Существует гипотеза о том, что о степени выраженности фиброза косвенно можно судить по концентрации циркулирующих в крови стимуляторов (маркеров) фиброза. Эта гипотеза основана на данных экспериментальных исследований, которые выявили увеличение коллагена в интерстиции предсердий и активацию профиброгенных факторов – ангиотензина II и трансформирующего фактора роста-бета1 [67]. Исходя из этого, большое значение имеет определение уровня циркулирующих в крови маркеров фиброза миокарда предсердий.

В настоящее время известно несколько циркулирующих в крови факторов, обладающих профиброгенным эффектом: ангиотензин II, альдостерон, TGF-beta1, тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и галектин-3 [114, 116, 126, 175, 179].

Трансформирующий фактор роста бета-1 играет важнейшую роль в развитии ФП. Этот цитокин стимулирует синтез коллагена фибробластами сердца, замедляет процесс деградации коллагена, способствует трансформации фибробластов сердца в миофибробласты и индуцирует апоптоз кардиомиоцитов [207, 225].

Концентрация стимулятора фиброза TGF-beta1 в сыворотке крови у больных с ФП в сочетании с МС в 4,7 раза выше, чем у здоровых обследованных. Эти данные согласуются с полученными ранее в сравнительно небольших

когортах, которые показали, что уровень TGF-beta1 у пациентов с ФП выше, чем у лиц без аритмии [64, 70, 104]. Метаанализ этих исследований также подтвердил наличие ассоциации между высоким уровнем TGF-beta1 в плазме и новыми случаями ФП [59]. Следовательно, данная работа отвечает пожеланию авторов метаанализа – необходимости проведения исследований с включением большего числа участников для установления связи между TGF-beta1 и ФП.

Более того, связь между уровнем TGF-beta1 и ФП подтверждают и данные о зависимости концентрации в крови этого стимулятора фиброза от клинической формы фибрилляции предсердий – у пациентов с персистирующей формой ФП концентрация TGF-beta1 была в 3,9 раз выше, чем у больных с пароксизмальной формой данной аритмии. Эти результаты полностью согласуются с данными, опубликованными в 2015 году X. Lin с соавторами (2015) о более высоком уровне TGF-beta1 при персистирующей форме ФП. Вместе с тем, в исследовании, проведенном Н. Kishima с соавторами в 2016 году, показано, что уровень TGF-beta1 сыворотки крови при пароксизмальной форме ФП выше, чем при персистирующей форме аритмии [215]. Проведенный нами корреляционный анализ установил положительную связь между маркером фиброза TGF-beta1 и показателями, характеризующими ремоделирование предсердий – объемом и размером левого предсердия, что служит еще одним подтверждением связи между TGF-beta1 и развитием и прогрессированием ФП.

Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов с метаболическим синдромом без ФП концентрация TGF-beta1 в 1,8 раз выше, чем у здоровых. Корреляционный анализ выявил наиболее значимую взаимосвязь между абдоминальным ожирением (окружностью талии) и TGF-beta1. Этот феномен является еще одним доказательством того факта, что при метаболическом синдроме концентрация профиброгенного цитокина TGF-beta1 выше, чем у здоровых даже в отсутствие аритмии. Сигнальные пути, в которых задействован TGF-beta1, выполняют интегральную функцию в процессах фиброза. Существует точка зрения, что TGF-beta1 является главным медиатором и ключевым фактором сигнального каскада фиброгенеза, в том числе и в сердце [139].

Особое значение для развития ФП имеет тот факт, что TGF-beta1 стимулирует образование фиброза предсердий миокарда, то есть этот фиброз является в значительной степени селективным [140]. Механизмы, предрасполагающие к преимущественному развитию фиброза в предсердиях при ФП следующие: более интенсивное связывания TGF-beta1 с рецептором, большая степень фосфорилирования Smad2 и Smad3 в кардиомиоцитах и более высокая экспрессия генов, оперирующих в синтезе экстрацеллюлярного матрикса [81, 167]. По данным генетических исследований высокий уровень TGF-beta1 ассоциировался с увеличенной экспрессией 80 профиброгенных генов в предсердиях и только 2 в желудочках [167]. Кроме того, наличие или отсутствие фиброза при ФП может быть обусловлено различной экспрессией профиброгенных генов [71], в частности, гена *TGFBI*.

Ген *TGFBI* локализован в 19q13.2 хромосомном регионе. В гене описан ряд функциональных полиморфных вариантов. Наиболее изученными являются два, расположенные в сигнальном пептиде: вариант +869T/C (rs1800470) и вариант +915G/C (rs1800471) приводящие к замене пролина на лейцин в кодоне 10 и замене аргинина на пролин в 25 кодоне белка, соответственно. Данный фрагмент белка играет роль в транспорте TGF-beta1 через мембраны эндоплазматической сети и активации этого белка. Показано, что указанные полиморфные варианты гена *TGFBI* влияют на уровень TGF-beta1 как *in vitro* так и в сыворотке крови [40]. Изначально, генотипы гена *TGFBI* были классифицированы по их влиянию на уровень TGF-beta1 сыворотки крови следующим образом: «высокая секреция» (генотип T/T, приводящий к замене пролина на лейцин в кодоне 10 и генотип G/G – аргинина на пролин в кодоне 25), «промежуточная секреция» (генотип T/C – кодон 10 и G/C – кодон 25) и «низкая секреция» (генотип C/C – кодон 10 и C/C – кодон 25) [121, 122].

В настоящее время в ряде исследований показано, что уровень TGF-beta1 в сыворотке крови у носителей генотипа GG(+915) в популяции выше, чем у носителей генотипа CC [121, 122, 220], что согласуется с данными, полученными в настоящем исследовании – у практически здоровых людей – носителей

GG(+915) генотипа гена *TGFBI* концентрация TGF-beta1 выше, чем у носителей CC(+915) генотипа.

В различных исследованиях полиморфные варианты гена *TGFBI* были ассоциированы с развитием фиброза различных тканей (печени, легких, почек) [121, 127, 211, 221]. При этом наиболее ассоциация с фиброзом выявляется для полиморфных вариантов rs1800470 (+869T/C) и rs1800471 (+915G/C) гена *TGFBI*.

Так, генотипы GG(+915) и GC(+915) связывали с большими темпами развития печени при гепатите С, в то время как генотип CC(+915) имел протективный эффект [60].

Описана связь генотипа GG(+915) с развитием фибрилляции предсердий на фоне артериальной гипертензии; при этом среди всех носителей генотипа GG(+915) уровень TGF-beta1 в сыворотке крови был максимален у пациентов с ФП. В данном исследовании с помощью многофакторного анализа было установлено, что носительство генотипа GG(+915) в 3,09 раз повышает риск развития ФП [225]. В тоже время генотип CC (+915) имел протективный эффект. Результаты цитируемого исследования согласуются с полученными нами данными об отрицательной ассоциации носительства аллеля С (генотипы CC и GC(+915) гена *TGFBI*, с риском фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом.

Следовательно, носительство аллеля С (генотипы CC и CG) является протективным фактором, снижающим риск фибрилляции предсердий у пациентов в Северо-Западном регионе России. Ранее ассоциация данных вариантов гена *TGFBI* с развитием фибрилляции предсердий в России не изучалась.

В настоящем исследовании мы выявили ассоциацию вариантов C(-344)T гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* с риском развития МС, но не с риском развития ФП. Ранее ассоциация генотипа TT(-344) и аллеля Т (-344) гена *CYP11B2* с риском развития МС была продемонстрирована в нескольких исследованиях [58, 63]. В мета-анализе, проведенном Х. Фу с соавторами (2015), представлены результаты 9 клинических исследований по типу «случай-контроль», и показано влияние варианта C(-344)T гена *CYP11B2*

альдостеронсинтазы на развитие ФП в азиатской популяции [196]. В исследовании Wu-Hong Lu (2015) было показано, что ТТ(-344) генотип гена *CYP11B2* ассоциирован с ФП [53]. Также в мета-анализе нескольких исследований, выполненных на китайской популяции была выявлена ассоциация С(-344)Т *CYP11B2* с ФП [95]. При этом риск развития ФП возрастал в 2,4 раза у носителей генотипа СС. Интересно отметить, что наличие данного генотипа было ранее ассоциировано с риском развития ФП у афро-американцев [56].

Важно отметить популяционную специфичность по распределению аллелей варианта С(-344)Т гена *CYP11B2*. Так в Азиатских популяциях преобладает аллель Т (-344), в то время как в европейских странах, а также у афро-американцев преобладает аллель С (-344), что указывает на важность тщательной популяционной выборки при проведении исследований случай-контроль при анализе ассоциации данного полиморфного варианта с различными патологиями.

В европейских популяциях имеется противоречие в данных об ассоциации данных вариантов с риском ФП и МС. Так в исследовании N.M. Bellili с соавторами показана ассоциация аллеля Т (-344) с артериальной гипертензией, а также гаплотипа Т (-344) / А 3097 гена *CYP11B2* с МС, что согласуется с полученными нами данными [63]. В это исследование были включены 5 212 лиц белой расы, из них 834 имели МС. В то же время в нескольких исследованиях с риском развития ФП был ассоциирован генотип СС (-344) *CYP11B2*. В частности, аллель С был ассоциирован с риском развития ФП на фоне гипертрофической кардиомиопатии [190]. В нашем исследовании выявлена ассоциация ТТ (-344) *CYP11B2* с развитием МС, но не с развитием ФП на фоне МС.

Различия в полученных данных могут быть связаны с несколькими обстоятельствами. Во-первых, существуют значительные межпопуляционные различия в распространенности ФП и чувствительности к ее факторам риска [128]. Во-вторых, считается, что в большинстве случаев возникновению ФП способствует сочетанное носительство определенных вариантов нескольких генов-кандидатов [6], и эта гипотеза согласуется с результатами полногеномного поиска ассоциаций: в выборках лиц европейского и азиатского происхождения

были описаны 14 генетических локусов, ассоциированных с ФП [83]. В 2017 году I.E. Christophersen и соавторы осуществили широкомасштабный метаанализ на основе 31 полногеномного исследования (17 931 пациентов с ФП, 115 142 человека без аритмии) и 17 полноэкзомных исследований (22 346 пациентов с ФП, 132 086 лиц без аритмии) и выявили 12 генетических локусов, ассоциированных с ФП, подтвердив ассоциацию для 13 ранее известных локусов, ассоциированных с ФП [148]. Нужно отметить, что в данных полногеномных исследованиях ассоциация вариантов в локусе генов *CYP11B2* и *TGFB1* не отмечалась. Возможно, ассоциации вариантов данных генов с ФП носят популяционно специфичный характер и выявляются при определенных формах ФП в конкретных популяциях.

Учитывая многофакторность патогенеза ФП и относительно небольшое число пациентов, включенных в исследование, нельзя исключить, что у обследованных нами лиц полиморфизм С(-344)Т влияет на риск развития ФП, однако эта ассоциация недостаточно сильна, чтобы она могла быть обнаружена в выборках данного объема.

У обследованных нами мы обнаружили ассоциации вариантов гена альдостеронсинтазы, обусловленных полиморфизмом С(-344)Т, с риском МС относительно контроля – носительство генотипа ТТ повышало риск МС в 2,0 раза, а риск МС без ФП повышало в 1,7 раза.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет ключевую роль в интеграции деятельности почек и сердечно-сосудистой системы для регуляции артериального давления, объема жидкости и баланса электролитов в организме, а также в процессах фиброобразования и ремоделирования тканей сердца и почек [57, 149]. Альдостерон – основной минералокортикоидный гормон и осуществляет свое действие через минералокортикоидные рецепторы, которые экспрессируются, в частности, в различных видах лейкоцитов: CD34+, клетках-предшественниках гемопоэза, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах. Следовательно, альдостерон задействован в молекулярных механизмах, объединяющих процессы регуляции водно-солевого обмена и АД с процессами

воспаления (альдостерон стимулирует провоспалительные реакции в различных тканях организма) и иммунного ответа [166].

Альдостерон стимулирует минералокортикоидные рецепторы, что приводит к синтезу коллагена I и III типов, активирует фибробласты и способствует развитию фиброза предсердий и ФП [52]. Связь между высоким уровнем альдостерона в плазме крови и развитием фибрилляции предсердий доказывают результаты проспективного исследования больных первичным альдостеронизмом, установившим, что риск развития ФП у этих пациентов в 12,1 раз выше, чем у больных эссенциальной АГ [109].

В данном исследовании мы обнаружили, что концентрация альдостерона в сыворотке крови у больных с ФП и метаболическим синдромом в 1,7 раз выше, чем у здоровых. При этом, уровень альдостерона в крови у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в 1,9 раз выше, чем у больных с пароксизмальной формой данной аритмии. Эти результаты согласуются с ранее полученными данными о более высокой концентрации альдостерона в плазме крови у пациентов с ФП, в том числе с персистирующей формой аритмии, по сравнению со здоровыми обследованными [4] и снижается после восстановления синусового ритма [99]. В какой-то степени этот факт можно объяснить тем, что у больных ФП экспрессия минералокортикоидных рецепторов в миокарде предсердий выше, чем у обследованных с синусовым ритмом [139].

Примечательно, что у пациентов с метаболическим синдромом, даже при отсутствии аритмии, концентрация альдостерона в сыворотке крови в 1,4 раза выше, чем у здоровых. Корреляционный анализ выявил положительную связь между концентрацией альдостерона в сыворотке крови и показателями, характеризующими ожирение (индексом массы тела, окружностью талии). Вероятно, этот феномен можно объяснить активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон у пациентов с метаболическим синдромом, наиболее частые компоненты которого – АГ и абдоминальное ожирение. Кроме того, минералокортикоидные рецепторы связывают не только альдостерон, но и кортизол. Исходя из этого, можно предположить, что часть вышеописанных

эффектов обусловлена кортизолом [52], повышенным у пациентов с ожирением. Увеличение экспрессии минералкортикоидных рецепторов приводит в свою очередь, к более выраженному влиянию альдостерона на сердце и развитию фиброза.

Альдостерон участвует в патогенезе различных компонентов МС. Существует гипотеза, что альдостерон стимулирует адипогенез, а жировая ткань, особенно висцеральная, в свою очередь, способна продуцировать жирорастворимый фактор, который стимулирует экспрессию альдостерона. Более того, повышенный кардиометаболический риск, связанный с инсулинорезистентностью, может быть частично обусловлен эффектами альдостерона через минералокортикоидный рецептор [182]. Вышесказанное согласуется с результатами Фремингемского исследования, в котором была произведена оценка относительного вклада циркулирующих в крови биомаркеров, отражающих различные звенья патогенеза МС, на риск развития МС в выборке из 2 292 человек (средний возраст 57 лет, 56% женщин). Оказалось, что концентрация альдостерона в сыворотке крови прямо коррелирует с систолическим артериальным давлением и обратно коррелирует с концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Таким образом, концентрация альдостерона крови является важным параметром при оценке риска развития МС [170].

Альдостерон синтезируется из холестерина в клубочковой зоне коры надпочечников из 18-гидрокортикостерона под действием фермента альдостеронсинтазы. Альдостеронсинтаза кодируется геном *CYP11B2* (OMIM 124080). Ген расположен на длинном плече хромосомы 8 в локусе 8q24.3, рядом с геном *CYP11B1*, и состоит из 9 экзонов.

В группе контроля (практически здоровых) нами была выявлена ассоциация аллеля T (-344) *CYP11B2* с повышением концентрации альдостерона в сыворотке крови. Влияние данных вариантов на уровень альдостерона крови было показано ранее [182] и имеет функциональное объяснение. Данная однонуклеотидная замена расположена в сайте связывания транскрипционного фактора SF1

(стероидогенный фактор 1), являющегося одним из ключевых регуляторов транскрипции гена *CYP11B2*. Этот транскрипционный фактор реализует свой репрессорный эффект путем связывания со структурным элементом Ad4 в промоторе гена *CYP11B2*. В указанном элементе Ad4 расположен полиморфный локус rs1799998, представляющий собой однонуклеотидный полиморфизм C(-344)T. При этом у аллеля T сродство к SF1 примерно в четыре раза ниже, чем у аллеля C. Соответственно, у носителей аллеля T репрессорный эффект SF1 снижен, и экспрессия гена *CYP11B2* повышена, что приводит к повышенной активности альдостеронсинтазы и более высокой концентрации альдостерона в крови [96, 226].

Ранее в ряде исследований была показана ассоциация аллеля T (-344) с повышенным уровнем альдостерона в крови [165]. Необходимо отметить, что влияние данных полиморфных вариантов на уровень альдостерона крови не является столь строгим и однозначным. Хотя фактор SF1 связывается с ДНК в случае аллеля C в четыре раза сильнее, чем в случае аллеля T, в культуре адренокортикальных клеток, конструкция, включающая репортерный ген, показывала одинаковый уровень экспрессии как в случае аллеля C, так и в случае аллеля T [96].

Мы не выявили ассоциации варианта C(-344)T с уровнем альдостерона сыворотки крови у пациентов с МС, а также у пациентов с МС с ФП. Можно предположить, что, несмотря на обсуждаемую выше роль уровня альдостерона крови в патогенезе МС и ФП, исследованный вариант C(-344)T гена *CYP11B2* не является строгим предиктором уровня альдостерона при развитии данных заболеваний.

Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с современными представлениями о значении альдостерона в патогенезе фибрилляции предсердий и о молекулярных механизмах, определяющих различную функциональную активность вариантов, обусловленных полиморфизмом C(-344)T.

Таким образом, патогенез фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом характеризуется высоким уровнем циркулирующих в крови профиброгенных факторов – трансформирующего фактора роста-бета1 и альдостерона в сыворотке крови. Наиболее высокие значения этих стимуляторов фиброза выявлены у пациентов с персистирующей формой данной аритмии. Генетические предикторы развития фибрилляции предсердий многообразны и вносят определенный вклад в развитие этого нарушения ритма. Носительство аллеля С (генотипы СС и СG) гена G(+915)С гена трансформирующего фактора роста-бета1 *TGFBI* является протективным фактором, снижающим риск фибрилляции предсердий у пациентов в Северо-Западном регионе России.

Выявление новых предикторов развития и прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом, в том числе генетических, представляется актуальным, так как позволит выделять группы риска фибрилляции предсердий и осуществлять профилактику данной аритмии.

ВЫВОДЫ

1. Концентрация трансформирующего фактора роста-бета1 и альдостерона в сыворотке крови у больных метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без аритмии и выше, чем у обследованных без сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома.

2. У обследованных без сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома с генотипом ТТ (-344) гена *CYP11B2* концентрация альдостерона в сыворотке крови выше, чем у носителей аллеля С (-344), а у носителей G аллеля (+915) гена *TGFBI* концентрация трансформирующего фактора роста-бета1 в сыворотке крови выше, чем у обследованных с генотипом СС (+915).

3. Генотип ТТ (-344) гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) является фактором риска метаболического синдрома, но не ассоциирован с риском фибрилляции предсердий у жителей Северо-Западного региона России.

4. Аллель С (+915) гена трансформирующего фактора роста-бета1 *TGFBI* является протективным фактором, снижающим риск фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом в Северо-Западном регионе России.

5. Концентрация трансформирующего фактора роста-бета1 и альдостерона в сыворотке крови у больных с метаболическим синдромом в сочетании с персистирующей фибрилляцией предсердий выше, чем у пациентов с пароксизмальной формой.

6. К факторам риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом, помимо увеличения объема левого предсердия и толщины эпикардальной жировой ткани, относятся: повышение концентрации трансформирующего фактора роста-бета1 и альдостерона в сыворотке крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с метаболическим синдромом целесообразно проводить генетическое исследование – определение полиморфных вариантов гена трансформирующего фактора роста-бета1 *TGFB1* для выявления пациентов низкого риска фибрилляции предсердий.

Пациентам с метаболическим синдромом для определения риска фибрилляции предсердий, наряду с определением объема левого предсердия, целесообразно исследовать концентрацию в сыворотке крови трансформирующего фактора роста-бета-1 и альдостерона.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АО	– абдоминальное ожирение
АРА	– антагонисты рецепторов ангиотензина II
дАД	– артериальное давление диастолическое
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
МС	– метаболический синдром
ОБ	– окружность бедер
ОТ	– окружность талии
ОТ/ОБ	– соотношение окружности талии к окружности бедер
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
сАД	– артериальное давление систолическое
СД	– сахарный диабет
ТГ	– триглицериды
ФВ	– фракция выброса
ФП	– фибрилляция предсердий
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
	– Adult Treatment Panel
АТР III	– Национальная экспертная комиссия США по определению, оценке и лечению повышенного уровня холестерина крови
<i>CYP11B2</i>	– генальдостеронсинтазы
EHRA	– European Heart Rhythm Association

- Европейская ассоциация сердечного ритма
- ESC and ESH – European Society of Hypertension and European Society of Cardiology – Европейское кардиологическое общество и Европейское общество по артериальной гипертензии
- IDF – International Diabetes Federation
- Международная Федерация Диабета
- TGF-beta1 – трансформирующий фактор роста-бета1
- TGFB1* – ген трансформирующего фактора роста-бета1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альдостеронсинтаза, полиморфизм ее гена CYP11B2 при артериальной гипертензии и ассоциированных с нею сердечно-сосудистых заболеваниях (обзор литературы) / Д.К. Милославский [и др.] // Артеріальна гіпертензія. – 2017. – Т. 54, № 4. – С. 18-28.
2. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП Ярославль / В.В. Якусевич [и др.] // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 149-152.
3. Ассоциация между фибрилляцией предсердий и смертностью от различных причин у населения Российской Федерации / С.А. Шальнова [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 12. – С. 70-76.
4. Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом / В.А. Ионин [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2015. – № 4. – С. 79-83.
5. Галектин-3 у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом / В.А. Ионин [и др.] // Кардиология. – 2016. – № 6. – С. 17-22.
6. Генетические предикторы фибрилляции предсердий / А.В. Кускаева, С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, Н.В. Аксютин // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 331-336.
7. Диагностики и лечение фибрилляции предсердий : рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / В.А. Сулимов [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2013. – Т. 4, № 102, прил. 3. – 100 с.
8. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний : нац. клин. рекомендации / Е.В. Шляхто [и др.]. – СПб., 2017. – 164 с.

9. Драпкина, О.М. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом / О.М. Драпкина, Е.В. Зятенкова // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 26. – С. 1727-1731.
10. Драпкина, О.М. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении / О.М. Драпкина, М.В. Николаева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 5. – С. 582-589.
11. Клинические рекомендации : Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / А.Ш. Ревитшвили, Ф.Г. Рзаев, М.В. Горев, Ш.Г. Нардая. – М., 2017. – 201 с.
12. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра GLORIA AF / Е.В. Шляхто [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2017. – Т. 149, № 9. – С. 21-27.
13. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению / Е.В. Шляхто [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2016. – Т. 132, № 4. – С. 7-13.
14. Ланг, Т.А. Описание статистики в медицине : рук. для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик. – М.: Практическая медицина, 2011. – 477 с.
15. Листопад, О.В. Встречаемость и причины фибрилляции предсердий у пациентов, госпитализированных в терапевтическую клинику в период с 1985 по 2010 год / О.В. Листопад, Д.И. Яцук, Е.И. Баранова // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 109-116 с.
16. Методы статистической обработки медицинских данных : метод. рекомендации для ординаторов и аспирантов мед. учеб. заведений, науч. работников / А.Г. Кочетов [и др.]. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
17. Механизмы возникновения и поддержания фибрилляции предсердий: экспериментальное обоснование и клиническое значение для выбора метода лечения / Л.А. Бокерия [и др.] // Анналы аритмологии. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 17-25.
18. Морфологические особенности миокарда ушек предсердий у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий / Т.В. Сухачева,

- В.А. Васковский, В.Ш. Ревитшвили, Р.А. Серов // *Арх. патологии.* – 2017. – Т. 79, № 4. – С. 3-12.
19. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология / А.В. Москалёв [и др.] // *Вестн. Рос. ВМА.* – 2016. – № 2. – С. 206-216.
 20. Оценка риск развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: проспективное исследование / А.И. Олесин [и др.] // *Рос. кардиол. журн.* – 2014. – Т. 116, № 12. – С. 25-30.
 21. Показатели центральной гемодинамики у больных идиопатической фибрилляцией предсердий / К.В. Страхова [и др.] // *Рос. кардиол. журн.* – 2011. – № 3. – С. 21-23.
 22. Полиморфизм гена альдостеронсинтазы при алиментарном ожирении, компонентах метаболического синдрома, некоторых формах вторичных артериальных гипертензий и патологии коры надпочечников (обзор литературы) / С.Н. Коваль [и др.] // *Международ. эндокринологический журн.* – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 354-365.
 23. Протасов, К.В. Биомаркеры почечной функции и системного фиброза у больных фибрилляцией предсердий / К.В. Протасов, В.З. Доржиева, Е.В. Батунова // *Забайкальский мед. вестн.* – 2017. – Т. 2. – С. 20-27.
 24. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2015. – Т. 13, № 6. – С. 4-11.
 25. Ремоделирование сердца при эссенциальной гипертензии, осложненной пароксизмальной фибрилляцией предсердий / А.О. Овечкин [и др.] // *Вестн. аритмологии.* – 2000. – № 20. – С. 52-57.
 26. Сердечная, Е.В. Фибрилляция предсердий: особенности клинического течения и выбор стратегии лечения : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / Сердечная Елена Валерьевна. – Архангельск, 1998. – 256 с.

27. Сердечная, Е.В. Фибрилляция предсердий: особенности клинического течения и выбор стратегии лечения / Е.В. Сердечная // Клин. медицина. – 2009. – Т. 87, № 7. – С. 76-76.
28. Серебряков, Н.В. Предсердное электрофизиологическое ремоделирование у пациентов фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией без структурных изменений сердца : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Серебряков Николай Владимирович. – СПб., 2011. – 148 с.
29. СПСС (SPSS): искусство обработки информации / под ред. А. Бююль, П. Цёфель. – М., СПб., Киев: ТИД «DiaSoft», 2005. – 602 с.
30. Татарский, Б.А. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии / Б.А. Татарский, Р.Е. Баталов, С.В. Попов. – Томск: STT, 2013. – 484 с.
31. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертония: гендерные особенности предсердно-желудочкового ремоделирования при сохранной фракции выброса левого желудочка / Ж.Д. Кобалава, Е.В. Кохан, Г.К. Киякбаев, А.А. Шаваров // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 541-549.
32. Фибрилляция предсердий у больных с ожирением и артериальной гипертензией / Н.С. Цыпленкова [и др.] //Арх. внутренней медицины. – 2015. – Т. 25, № 5. – С. 62-64.
33. Чазова, И.Е. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Сердце. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 102-144.
34. Электроанатомический субстрат левого предсердия и его прогностическая ценность при определении риска рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной изоляции легочных вен. Результаты проспективного наблюдательного исследования / В.С. Оршанская [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2017. – Т. 148, № 8. – С. 82-89.

35. Эпикардальный жир, MMP-9 и TIMP-1, как маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий / О.И. Громова [и др.] // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2017. – Т. 18, № S3. – С. 116-116.
36. Яцкевич, Е.С. Ассоциация полиморфизма – C/344T гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) с гипертрофией левого желудочка и уровнем альдостеронсинтазы плазмы у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / Е.С. Яцкевич, В.А. Снежицкий // Мед. журн. – 2015. – № 2. – С. 118-123.
37. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton Health Study / M. Knuiman [et al.] // Eur J. Epidemiol. – 2014. – Vol. 29. – P. 181-190.
38. A common polymorphism in SCN5A is associated with lone atrial fibrillation / L.Y. Chen [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2007. – Vol. 81, № 1. – P. 35-41.
39. A functional polymorphism C-509T in TGFβ-1 promoter contributes to susceptibility and prognosis of lone atrial fibrillation in Chinese population / H. Cao [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e112912.
40. A transforming growth factorbeta1 signal peptide variant increases secretion in vitro and is associated with increased incidence of invasive breast cancer / A.M. Dunning [et al.] // Cancer research. – 2003. – Vol. 63. – P. 2610-2615.
41. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology / C.T. January [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 64, № 21. – P. e1-e76.
42. Alberti, K.G. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Diabetic medicine. – 2006. – Vol. 23, № 5. – P. 469-480.
43. Aldosterone promotes atrial fibrillation / J.C. Reil [et al.] // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 16. – P. 2098-2108.
44. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension / C. Delles [et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 37, № 3. – P. 878-884.

45. Aldosterone synthase inhibitor ameliorates angiotensin II-induced organ damage / A. Fiebeler [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 23. – P. 3087-3094.
46. Alpert, M.A. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function / M.A. Alpert, J. Omran, B.P. Bostick // *Curr Obes Rep*. – 2016. – Vol. 5. – P. 424-434.
47. Angiotensin II activates the Smad pathway in vascular smooth muscle cells by a transforming growth factor-beta-independent mechanism / J. Rodríguez-Vita [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 19. – P. 2509-2517.
48. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study / K. Wachtell [et al.] // *J. Am Coll Cardiol*. – 2005. – Vol. 45, № 5. – P. 712-719.
49. Antonopoulos, A.S. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles / A.S. Antonopoulos, C. Antoniades // *The Journal of physiology*. – 2017. – Vol. 595, № 12. – P. 3907-3917.
50. Anumonwo, J.M. Risk factors and genetics of atrial fibrillation / J.M. Anumonwo, J. Kalifa // *Cardiol. Clin*. – 2014. – Vol. 32, № 4. – P. 485-494.
51. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? / V. Allan [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2017. – Vol. 117, № 5. – P. 837-850.
52. Arterial hypertension, atrial fibrillation, and hyperaldosteronism: the triple trouble / T.M. Seccia [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69, № 4. – P. 545-550.
53. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) -344C/T polymorphism and atrial fibrillation among Han and Kazak residents of the Xinjiang region / W.H. Lu [et al.] // *Int J. Clin Exp Med*. – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. 5513-5519.
54. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension / P. Stella [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43, № 2. – P. 265-270.
55. Association of aldosterone synthase (CYP11B2 C-344T) gene polymorphism & susceptibility to essential hypertension in a south Indian Tamil population /

- S. Rajan, P. Ramu, G. Umamaheswaran, C. Adithan // *Indian J. Med Res.* – 2010. – Vol. 132. – P. 379-385.
56. Association of aldosterone synthase polymorphism (CYP11B2 -344T>C) and genetic ancestry with atrial fibrillation and serum aldosterone in African Americans with heart failure / A. Bress [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. e71268.
57. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D and CYP11B2 gene – 344T/C polymorphisms with lone atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation / X.L. Zhang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 741-747.
58. Association of CYP11B2 polymorphisms with metabolic syndrome patients / Y.R. Kim [et al.] // *Biomed Rep.* – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 749-754.
59. Association of plasma transforming growth factor- β 1 levels and the risk of atrial fibrillation: a meta-analysis / J. Li [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 5. – P. e0155275.
60. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with the rate of progression of HCV induced liver fibrosis / J. Gewaltig [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2002. – Vol. 316, № 1-2. – P. 83-94.
61. Association of TGFb1 gene polymorphisms in exon1 and blood levels with essential hypertension [J] / F. He [et al.] // *Blood pressure.* – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 225-233.
62. Association of the metabolic syndrome with atrial fibrillation among United States adults (from the reasons for geographic and racial differences in stroke [regards] Study) / R.M. Tanner [et al.] // *American Journal of Cardiology.* – 2011. – Vol. 108, № 2. – P. 227-232.
63. Associations of the -344 T>C and the 3097 G>A polymorphisms of CYP11B2 gene with hypertension, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a French population / N.M. Bellili [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, № 6. – P. 660-667.

64. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation / V. Polyakova [et al.] // *J. Cell Mol Med.* – 2008. – Vol. 12, № 1. – P. 189-208.
65. Atrial fibrillation and arterial hypertension: A common duet with dangerous consequences where the renin angiotensin-aldosterone system plays an important role / T.M. Seccia, B. Carocchia, M.L. Muiesan, G.P. Rossi // *Int J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 206. – P. 71-76.
66. Atrial fibrillation genetic risk and ischemic stroke mechanisms / S.A. Lubitz [et al.] // *Stroke.* – 2017. – Vol. 48. – P. 1451-1456.
67. Atrial fibrillation induces myocardial fibrosis through angiotensin II type 1 receptor-specific Arkadia-mediated downregulation of Smad7 / X. He [et al.] // *Circ Res.* – 2011. – Vol. 108, № 2. – P. 164-175.
68. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria / P. Haemers [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 53-61.
69. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants / M.S. Olesen, M.W. Nielsen, S. Haunsø, J.H. Svendsen // *Eur J. Hum Genet.* – 2014. – Vol. 22, № 3. – P. 297-306.
70. Atrial fibrosis and atrial fibrillation: the role of the TGF- β 1 signaling pathway / F. Gramley [et al.] // *Int J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 143, № 3. – P. 405-413.
71. Atrial remodeling is directly related to end-diastolic left ventricular pressure in a mouse model of ventricular pressure overload / A.M. De Jong [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. e72651.
72. Bassett, M.H. The regulation of aldosterone synthase expression / M.H. Bassett, P.C. White, W.E. Rainey // *Mol Cell Endocrinol.* – 2004. – Vol. 217, № 1-2. – P. 67-74.
73. Baum, J. Fibroblasts and myofibroblasts: what are we talking about? / J. Baum, H.S. Duffy // *Journal of cardiovascular pharmacology.* – 2011. – Vol. 57, № 4. – P. 376-379.

74. Beinart, R. Effects of external electrical and magnetic fields on pacemakers and defibrillators: from engineering principles to clinical practice / R. Beinart, S. Nazarian // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, № 25. – P. 2799-2809.
75. Biernacka, A. TGF β -1 signaling in fibrosis [J] / A. Biernacka, M. Dobaczewski, N.G. Frangogiannis // *Growth factors*. – 2011. – Vol. 29, № 5. – P. 196-202.
76. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and risk of atrial fibrillation: a systemic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 32. – P. 181-192.
77. Body weight and risk of atrial fibrillation in 7,169 patients with newly diagnosed type 2 diabetes; an observational study / I. Grundvold [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 5.
78. Brilla, C.G. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism / C.G. Brilla, L.S. Matsubara, K.T. Weber // *J. Mol Cell Cardiol.* – 1993. – Vol. 25, № 5. – P. 563-575.
79. Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure / Y.H. Yeh [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 93-102.
80. Cappato, R. The year in cardiology 2016: arrhythmias and cardiac implantable electronic devices / R. Cappato, G. Hindricks, J. Steffel // *European Heart J.* – 2017. – Vol. 38, № 4. – P. 238-246.
81. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications / M.S. Dzeshka, G.Y.H. Lip, V. Snezhitskiy, E. Shantsila // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 66, № 8. – P. 943-959.
82. Cardiac remodeling in patients with primary and secondary aldosteronism :a tissue doppler study [J] / M. Cesari [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 9, № 6. – P. e004815.
83. Christophersen, I.E. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes / I.E. Christophersen, P.T. Ellinor // *J. Hum Genet.* – 2016. – Vol. 61, № 1. – P. 61-70.

84. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation / D. Husser [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, № 8. – P. 747-753.
85. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation / C.A. Morillo, G.J. Klein, D.L. Jones, C.M. Guiraudon // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91, № 5. – P. 1588-1595.
86. Cohen, D.L. Blood pressure in patients with atrial fibrillation: part 2 – treatment / D.L. Cohen, R.R. Townsend // *J. Clin. Hypertens*. – 2017. – Vol. 19. – P. 212-214.
87. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone / C.G. Brilla, G. Zhou, L. Matsubara, K.T. Weber // *J. Mol Cell Cardiol*. – 1994. – Vol. 26. – P. 809-820.
88. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study / C. Marini [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, № 6. – P. 1115-1119.
89. Contribution of the TGFB1 gene to myocardial infarction susceptibility / R.M. Barsova [et al.] // *Acta Naturae*. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 74-79.
90. Corradi, D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective / D. Corradi // *Cardiovasc Pathol*. – 2014. – Vol. 23. – P. 71-84.
91. Correlation and Comparison of Epicardial Adipose Tissue with Sagittal Abdominal Diameter and Other Anthropometric and Biochemical Variables of Metabolic syndrome / M. Sharda [et al.] // *J. Assoc Physicians India*. – 2017. – Vol. 65, № 5. – P. 34-40.
92. Correlation between left ventricular mass and urinary sodium excretion in specific genotypes of CYP11B2 / M. Isaji [et al.] // *J. Hypertens*. – 2005. – Vol. 23, № 6. – P. 1149-1157.
93. Cross-talk between mineralocorticoid receptor/angiotensin II type 1 receptor and mitogen-activated protein kinase pathways underlies aldosterone-induced atrial fibrotic responses in HL-1 cardiomyocytes / C.F. Tsai [et al.] // *Int J. Cardiol*. – 2013. – Vol. 169, № 1. – P. 17-28.

94. Current evidence-based understanding of the epidemiology, prevention, and treatment of atrial fibrillation [Electronic resource] / P.A. Rogers [et al.] // *Current Problems in Cardiology*. – 2017. – Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.06.001>.
95. CYP11B2 T-344C Gene Polymorphism and Atrial Fibrillation: A meta-analysis of 2,758 subjects / Y.Y. Li [et al.] // *Plos One*. – 2012. – № 7. – P. e50910.
96. Differential regulation of aldosterone synthase and 11beta-hydroxylase transcription by steroidogenic factor-1 / M.H. Bassett [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 28, № 2. – P. 125-135.
97. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk / G. Iacobellis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 11. – P. 5163-5168.
98. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study / S.M. Vaziri, M.G. Larson, E.J. Benjamin, D. Levy // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89, № 2. – P. 724-730.
99. Effect of successful electrical cardiover cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation / A. Goette [et al.] // *Am J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 906-909.
100. Effects of a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment of primary hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled phase 2 trial / D.A. Calhoun [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, № 8. – P. 1945-1955.
101. Effects of aldosterone on transient outward K⁺ current density in rat ventricular myocytes / J.P. Bénitah, E. Perrier, A.M. Gómez, G. Vassort // *J. Physiol.* – 2001. – Vol. 537, Pt 1. – P. 151-160.
102. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity / R. Mahajan [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 66, № 1. – P. 1-11.

103. Elevated expression of connective tissue growth factor in human atrial fibrillation and angiotensin II-treated cardiomyocytes / W.C. Ko [et al.] // *Circ J.* – 2011. – Vol. 75, № 7. – P. 1592-1600.
104. Elevated pre-operative serum peptides for collagen I and III synthesis result in post-surgical atrial fibrillation / M.F. Swartz [et al.] // *J. Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, № 18. – P. 1799-1806.
105. Epicardial fat: physiological, pathological, and therapeutic implications / J. Salazar [et al.] // *Cardiology research and practice.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1291537.
106. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data / A. Charlemagne [et al.] // *Archives of cardiovascular diseases.* – 2011. – Vol. 104, № 2. – P. 115-124.
107. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study / K. Swedberg [et al.] // *J. Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, № 18. – P. 1598-1603.
108. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation / C. Mahnkopf [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7, № 10. – P. 1475-1481.
109. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism / P. Milliez [et al.] // *J. Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, № 8. – P. 1243-1248.
110. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat / C. Boixel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, № 2. – P. 336-344.
111. Fisher, M. Ischemic stroke mandates cross-disciplinary collaboration / M. Fisher, J.A. Hill // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137, № 2. – P. 103-105.
112. Fontaine, G.H. New Mechanisms of Atrial Fibrillation / G.H. Fontaine // *Interventional Cardiology Journal.* – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 10.

113. Gal, P. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome / P. Gal, N.F. Marrouche // *Europ Heart J.* – 2017. – Vol. 38. – P. 14-19.
114. Galectin-3 as a marker of interstitial atrial remodelling involved in atrial fibrillation / D. Hernández-Romero [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 40378.
115. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis / L. Calvier [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 67-75.
116. Galectin-3 regulates atrial fibrillation remodeling and predicts catheter ablation outcomes / Y. Takemoto [et al.] // *JACC Basic Transl Sci.* – 2016. – Vol. 1, № 3. – P. 143-154.
117. Genetic risk prediction of atrial fibrillation / S.A. Lubitz [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135. – P. 1311-1320.
118. Genetics of atrial fibrillation: state of the art in 2017 / D. Fatkin [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2017. – Vol. 26, № 9. – P. 894-901.
119. Genome-wide Study of Atrial Fibrillation Identifies Seven Risk Loci and Highlights Biological Pathways and Regulatory Elements Involved in Cardiac Development / J.B. Nielsen [et al.] // *Am J. Hum Genet.* – 2018. – Vol. 102, № 1. – P. 103-115.
120. Genomic basis of atrial fibrillation / A. Bapat [et al.] // *Heart.* – 2018. – Vol. 104, № 3. – P. 201-206.
121. Genotypic variation in the transforming growth factorbeta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation / M.R. Awad [et al.] // *Transplantation.* – 1998. – Vol. 66, № 8. – P. 1014-1020.
122. Genotyping for polymorphisms in interferon-gamma, interleukin-10, transforming growth factor-beta 1 and tumour necrosis factor-alpha genes: a technical report / C. Perrey, V. Pravica, P.J. Sinnott, I.V. Hutchinson // *Transpl Immunol.* – 1998. – Vol. 6. – P. 193-197.

123. Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 38. – P. 2893-2962.
124. Guo, Y. Inflammation in atrial fibrillation / Y. Guo, G.Y. Lip, S. Apostolakis // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, № 22. – P. 2263-2270.
125. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute / K.G. Alberti [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, № 16. – P. 1640-1645.
126. Hatem, S.N. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity / S.N. Hatem, A. Redheuil, E. Gandjbakhch // *Cardiovascular research.* – 2016. – Vol. 109, № 4. – P. 502-509.
127. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C / E.E. Powell [et al.] // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31. – P. 828-833.
128. Huang, H. Genetic heterogeneity of atrial fibrillation susceptibility loci across racial or ethnic groups / H. Huang, D. Darbar // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38, № 34. – P. 2595-2598.
129. Human atrial ion channel and transporter subunit gene-expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation / N. Gaborit [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, № 4. – P. 471-481.
130. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases / N. Venteclef [et al.] // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 13. – P. 795-805a.
131. Hypertension and atrial fibrillation: an intimate association of epidemiology, pathophysiology, and outcomes / M.S. Dzeshka, F. Shahid, A. Shantsila, G.Y.H. Lip // *American journal of hypertension.* – 2017. – Vol. 30, № 8. – P. 733-755.
132. Hypertension and cardiac arrhythmias: A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS),

- and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardica y Electrofisiologia (SOLEACE) / G.Y.H. Lip [et al.] // *European Heart J.* – 2017. – Vol. 38, № 4. – P. 223-225.
133. Hypertension and stroke: epidemiological aspects and clinical evaluation / F. Pistoia [et al.] // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 9-18.
134. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E.J. Benjamin [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98, № 10. – P. 946-952.
135. Impact of the metabolic syndrome on atrial size in patients with new-onset atrial fibrillation / V.N. Nicolaou [et al.] // *Angiology.* – 2007. – Vol. 58, № 1. – P. 21-25.
136. Incidence of atrial fibrillation among patients with an embolic stroke of undetermined source / R.S. Passman, M.M. Rymer, S. Liu, P.D. Ziegler // *International stroke conference oral abstracts.* – 2017. – Vol. 48. – P. A78.
137. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis / R. Querejeta [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, № 10. – P. 1263-1268.
138. Increased expression of connective tissue growth factor and transforming growth factor-beta-1 in atrial myocardium of patients with chronic atrial fibrillation / Y. Li [et al.] // *Cardiology.* – 2013. – Vol. 124, № 4. – P. 233-240.
139. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation / C.T. Tsai [et al.] // *J. Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 8. – P. 758-770.
140. Increased susceptibility to atrial fibrillation secondary to atrial fibrosis in transgenic goats expressing transforming growth factor- β 1 / I.A. Polejaeva [et al.] // *J. Cardiovasc Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 27, № 10. – P. 1220-1229.
141. Inflammation as a mediator of the association between race and atrial fibrillation: results from the health, aging, and body composition study / T.A. Dewland [et al.] // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 1, № 4. – P. 248-255.

142. Integrating new approaches to atrial fibrillation management: the 6th AFNET/EHRA Consensus Conference / D. Kotecha [et al.] // *Europace*. – 2018. – Vol. 20. – P. 395-407.
143. Intracellular dynamics of Smad – mediated TGF beta signaling / R.M. Greene [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2003. – Vol. 197, № 2. – P. 261-271.
144. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis / M. Gaeta [et al.] // *EP Europace*. – 2017. – Vol. 19, № 5. – P. 747-752.
145. Jalife, J. Mechanisms of persistent atrial fibrillation / J. Jalif // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 20-27.
146. Khan, R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia / R. Khan, R. Sheppard // *Immunology*. – 2006. – Vol. 118, № 1. – P. 10-24.
147. Lack of association between transforming growth factor Beta 1-509C/T and+ 915G/C polymorphisms and chronic hepatitis B in Iranian patients / A.H. Razavi [et al.] // *Hepat. mon.* – 2014. – Vol. 14, № 8. – P. 20548.
148. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation / I.E. Christophersen [et al.] // *Nature Genetics*. – 2017. – Vol. 49, № 6. – P. 946-950.
149. Leask, A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis / A. Leask // *Circ Res*. – 2015. – Vol. 116, № 7. – P. 1269-1276.
150. Leask, A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGFbeta, angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation / A. Leask // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 106, № 11. – P. 1675-1680.
151. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI / S.S. Kuppahally [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 231-239.

152. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study / G.A. Begg, [et al.] // PloS one. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0189936.
153. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies / C. Cuspidi, M. Rescaldani, C. Sala, G. Grassi // Journal of hypertension. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 16-25.
154. Lubitz, S.A. Genomic risk scores in atrial fibrillation: predicting the unpredictable? / S.A. Lubitz, D. Husser // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 29. – P. 2227-2229.
155. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation / A.M. De Jong [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2010. – Vol. 89, № 4. – P. 754-765.
156. Mechanistic inquiry into the role of tissue remodeling in fibrotic lesions in human atrial fibrillation / K.S. McDowell [et al.] // Biophysical journal. – 2013. – Vol. 104, № 12. – P. 2764-2773.
157. Ménard, J. Can the dextroenantiomer of the aromatase inhibitor fadrozole be useful for clinical investigation of aldosterone-synthase inhibition? / J. Ménard, L. Pascoe // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24, № 6. – P. 993-997.
158. Menezes, A.R. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies / A.R. Menezes, C.J. Lavie, J.J. Di Nicolantonio // Mayo Clin. Proc. – 2013. – Vol. 88, № 4. – P. 394-409.
159. Metabolic syndrome and atrial fibrillation in patients with essential hypertension / G. Vyssoulis [et al.] // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 109-114.
160. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / A.M. Chamberlain [et al.] // American heart journal. – 2010. – Vol. 159, № 5. – P. 850-856.
161. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study / H. Watanabe [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117, № 10. – P. 1255-1260.

162. Mice with cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme (ACE) have atrial enlargement, cardiac arrhythmia, and sudden death / H.D. Xiao [et al.] // *Am J. Pathol.* – 2004. – Vol. 165, № 3. – P. 1019-1032.
163. Mineralocorticoid modulation of cardiac ryanodine receptor activity is associated with downregulation of FK506-binding proteins / A.M. Gómez [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, № 16. – P. 2179-2187.
164. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis / M. Young, M. Fullerton, R. Dilley, J. Funder // *J. Clin Invest.* – 1994. – Vol. 93, № 6. – P. 2578-2583.
165. Modulation of aldosterone levels by -344 C/T CYP11B2 polymorphism and spironolactone use in resistant hypertension / V. Fontana [et al.] // *J. Am Soc Hypertens.* – 2014. – Vol. 8, № 3. – P. 146-151.
166. Modulation of immunity and inflammation by the mineralocorticoid receptor and aldosterone / N. Muñoz-Durango [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 652738.
167. Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor- β 1 / D. Rahmutula [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2013. – Vol. 99, № 4. – P. 769-779.
168. Monogenic atrial fibrillation as pathophysiological paradigms / S. Mahida [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2011. – Vol. 89, № 4. – P. 692-700.
169. Multilocus analysis of the association of polymorphic variants of inflammation genes with ischemic stroke in Russians / B.V. Titov [et al.] // *Genomic Transcriptomics.* – 2016. – Vol. 50, № 4. – P. 596-605.
170. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study / E. Ingelsson [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 984-992.
171. Nattel, S. Electrophysiological and molecular mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation / S. Nattel, D. Dobrev // *Nature Reviews Cardiology.* – 2016. – Vol. 13, № 10. – P. 575-590.

172. New risk factors for atrial fibrillation: causes of «not-so-lone atrial fibrillation» / B.A. Schoonderwoerd, M.D. Smit, L. Pen, I.C. Van Gelder // *Europace*. – 2008. – Vol. 10, № 6. – P. 668-673.
173. Nguyen Dinh Cat, A. Extrarenal effects of aldosterone / A. Nguyen Dinh Cat, F. Jaisser // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2012. – Vol. 21, № 2. – P. 147-156.
174. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction / B.M. Everett [et al.] // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34, № 29. – P. 2243-2251.
175. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications / D.H. Lau [et al.] // *Europ Heart J*. – 2015. – Vol. 37, № 20-21. – P. 1573-1581.
176. Obesity and atrial fibrillation: a comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links / C.A. Goudis [et al.] // *Journal of cardiology*. – 2015. – Vol. 66, № 5. – P. 361-369.
177. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis. effects of weight loss and exercise / C.J. Lavie [et al.] // *JACC*. – 2017. – Vol. 70, № 16. – P. 2022-2035.
178. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation / C.X. Wong [et al.] // *J. Am Coll Cardiol EP*. – 2015. – Vol. 1. – P. 139-152.
179. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation / H.S. Abed [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 90-100.
180. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring / C.S. Fox [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P. 2851-2855.
181. Patel, B.M. Aldosterone and angiotensin: role in diabetes and cardiovascular diseases / B.M. Patel, A.A. Mehta // *Eur J. Pharmacol*. – 2012. – Vol. 697, № 1-3. – P. 1-12.
182. Pereira, P.F. Aldosterone: a cardiometabolic risk hormone? / P.F. Pereira, S.E. Priore // *Bressan J. Nutr Hosp*. – 2014. – Vol. 30. – P. 1191-1202.
183. Pérez-Serra, A. Update about atrial fibrillation genetics / A. Pérez-Serra, O. Campuzano, R. Brugada // *Current opinion in cardiology*. – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 246-252.

184. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome / C.X. Wong [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57, № 17. – P. 1745-1751.
185. Polymorphisms in CYP11B2 and CYP11B1 genes associated with primary hyperaldosteronism / G.X. Zhang [et al.] // *Hypertens Res*. – 2010. – Vol. 33, № 5. – P. 478-484.
186. Position paper of the European Society of Cardiology – working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease / L. Badimon [et al.] // *Europ Heart J*. – 2017. – Vol. 38. – P. 1951-1958.
187. Prerequisite for cardiac aldosterone action. mineralocorticoid receptor and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart / M. Lombès [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92, № 2. – P. 175-182.
188. Prevalence and correlates of echocardiographic left atrial enlargement in hypertensive outpatients in clinical practice / C. Cuspidi [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 328-335.
189. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications / G.P. Rossi [et al.] // *Trends Endocrinol Metab*. – 2008. – Vol. 19, № 3. – P. 88-90.
190. Prognostic value of two polymorphisms in non-sarcomeric genes for the development of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy / E. Orenes-Piñero [et al.] // *QJM*. – 2014. – Vol. 107, № 8. – P. 613-621.
191. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2 000 to 2 060 / B.P. Krijthe [et al.] // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2746-2751.
192. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation / M. Haim [et al.] // *J. Am Heart Assoc*. – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. e001486.
193. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical

- study / K. Gaddam [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55, № 5. – P. 1137-1142.
194. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang [et al.] // *Eur Heart J. Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 233-270.
195. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh [et al.] // *J. Am Soc Echocardiogr*. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 277-314.
196. Relationship between CYP11B2 –344T>C polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis / X. Fu, X. Ma, L. Zhong, Z. Song // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 185-188.
197. Rienstra, M. Novel risk factors for atrial fibrillation: useful for risk prediction and clinical decision making? / M. Rienstra, D.D. McManus, E.J. Benjamin // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, № 20. – P. 941-946.
198. Rietdorf, K. Investigating interactions between epicardial adipose tissue and cardiac myocytes: what can we learn from different approaches? / K. Rietdorf, H. MacQueen // *British journal of pharmacology*. – 2017. – Vol. 174, № 20. – P. 3542-3560.
199. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory processes in the development and progression of diastolic dysfunction / S. Sciarretta [et al.] // *Clin Sci (Lond)*. – 2009. – Vol. 116, № 6. – P. 467-477.
200. Rossi, G.P. Aldosterone breakthrough during RAS blockade: a role for endothelins and their antagonists? / G.P. Rossi // *Curr Hypertens Rep*. – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 262-268.
201. Rossi, G.P. Cardiac consequences of aldosterone excess in human hypertension / G.P. Rossi // *Am J. Hypertens*. – 2006. – Vol. 19. – P. 10-12.
202. Serum level of transforming growth factor beta 1 is associated with left atrial voltage in patients with chronic atrial fibrillation [Electronic resource] / S. Zhao

- [et al.] // Indian Pacing Electrophysiol J. – 2017. – Available at: doi: 10.1016/j.ipej.2017.11.001.
203. Sonmez, O. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation / O. Sonmez, F.U. Ertem, M.A. Vatankulu // Med. Sci. Monit. – 2014. – Vol. 21, № 20. – P. 463-470.
204. Souders, C.A. Cardiac fibroblast: the renaissance cell / C.A. Souders, S.L.K. Bowers, T.A. Baudino // Circulation research. – 2009. – Vol. 105, № 12. – P. 1164-1176.
205. Study of aldosterone synthase inhibition as an add-on therapy in resistant hypertension / A.D. Karns [et al.] // J. Clin Hypertens (Greenwich). – 2013. – Vol. 15, № 3. – P. 186-192.
206. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation / B. Parvez [et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60, № 6. – P. 539-545.
207. TGF β receptor activation enhances cardiac apoptosis via SMAD activation and concomitant NO release / J. Heger [et al.] // J. Cell Physiol. – 2011. – Vol. 226, № 10. – P. 2683-2690.
208. The TGFB1 functional polymorphism rs1800469 and susceptibility to arterial fibrillation in two Chinese Han population / W.X. Zheng [et al.] // Plos One. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e83033.
209. TGF- β 1 functional polymorphisms: a review / G.C.M. Cebinelli, K.P. Trugilo, S.B. Garcia, K.B. Oliveira // Eur Cytokine Netw. – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 81-89.
210. TGF- β 1, released by myofibroblasts, differentially regulates transcription and function of sodium and potassium channels in adult rat ventricular myocytes / K. Kaur [et al.] // PloS one. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. e55391.
211. TGF- β 1 T869C polymorphism may affect susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis and disease severity / J.Y. Son [et al.] // Lung. – 2013. – Vol. 191, № 2. – P. 199-205.

212. The aging process of the heart: Obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging: The MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study / J. Stritzke [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54, № 21. – P. 1982-1989.
213. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms / J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev, S. Nattel // *Circ Res*. – 2014. – Vol. 114, № 9. – P. 1453-1468.
214. The epidemiology of atrial fibrillation and stroke / F. Pistoia [et al.] // *Cardiol Clin*. – 2016. – Vol. 34. – P. 255-268.
215. The Impact of Transforming Growth Factor- β 1 Level on Outcome After Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation / H. Kishima [et al.] // *J. Cardiovasc Electrophysiol*. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 402-409.
216. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management / R.K. Pathak, R. Mahajan, D.H. Lau, P. Sanders // *Can J. Cardiol*. – 2015. – Vol. 31, № 2. – P. 203-210.
217. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation / D. Lavall [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2014. – Vol. 289. – P. 6656-6668.
218. The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction / A. Bielecka-Dabrowa [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – P. 8974.
219. The role of obesity in atrial fibrillation / C.J. Nalliah, P. Sanders, H. Kottkamp, J.M. Kalman // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37, № 20. – P. 1565-1572.
220. Transforming growth factor-beta: association with arteriosclerosis and left ventricular dysfunction after heart transplantation / T.M. Aziz [et al.] // *Transplantation Proceedings* – 2001. – Vol. 33. – P. 2334-2336.
221. Transforming growth factor beta1 polymorphisms and progression of graft fibrosis after liver transplantation for hepatitis C virus-induced liver disease / D. Eurich [et al.] // *Liver Transpl*. – 2011. – Vol. 17. – P. 279-288.

222. Unger, T. Therapeutic perspectives in hypertension: novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging device-based approaches / T. Unger, L. Paulis, D.A. Sica // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32, № 22. – P. 2739-2747.
223. VALUE Trial Group.Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial / R.E. Schmieder [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 403-411.
224. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients / G.P. Rossi [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51, № 5. – P. 1366-1371.
225. Wang, Y. Association between transforming growth factor 1 polymorphisms and atrial fibrillation in essential hypertensive subjects / Y. Wang, X. Hou, Y. Li // *J. Biomed Science.* – 2010. – Vol. 17, № 23. – P. 1-5.
226. White, P.C. Editorial: polymorphisms in CYP11B genes and 11-hydroxylase activity / P.C. White, W.E. Rainey // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 2. – P. 1252-1255.
227. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation / S.S. Chugh [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129, № 8. – P. 837-847.
228. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R.B. Schnabel [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386, № 9989. – P. 154-162.