

УДК: 616.12-008.313.2

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
(обзор литературы)**

М.А. КАРАСЕВА, Н.В. ГОЛУБЕВ, И.С. НИКОНОРОВ

*ФГБОУ ВО Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300012, Россия,
e-mail: mas-karasyo@yandex.ru, nikvalsgol@yandex.ru, isniconorov@mail.ru*

Аннотация. Фибрилляция предсердий – наиболее распространенная тахикардия, значительно снижающая работоспособность и качество жизни больных. Несмотря на значительный прогресс в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий, эта аритмия остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти в мире. Для того, чтобы удовлетворить растущий спрос на эффективную помощь больным с фибрилляцией предсердий, новая информация постоянно создается и публикуется. В большинстве случаев эта аритмия является вторичной и развивается на фоне какого-либо заболевания. Однако, по меньшей мере, у 1/3 больных этиологию фибрилляцией предсердий установить не удается. В этих случаях говорят об идиопатической или первичной фибрилляцией предсердий. Предполагается наследственная обусловленность значительной части случаев идиопатической фибрилляцией предсердий. Однако и при вторичной фибрилляцией предсердий не исключается наследственный компонент, поскольку у различных пациентов при одинаковой тяжести первичного заболевания фибрилляцией предсердий возникает далеко не всегда. Это открывает перспективы прогнозирования, профилактики и лечения данной формы фибрилляции предсердий. В данной работе рассмотрены литературные данные о генетических механизмах мерцательной аритмии. Результаты этих исследований в будущем могут внести важный вклад в лечение и профилактику фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, наследственная фибрилляция предсердий.

GENETIC FACTORS FOR ATRIAL FIBRILLATION (literature review)

M.A. KARASEVA, N.V. GOLUBEV, I.S. NIKONOROV

*Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia,
e-mail: mas-karasyo@yandex.ru, nikvalsgol@yandex.ru, isniconorov@mail.ru*

Abstract. Atrial fibrillation (AF) is the most common tachyarrhythmia, significantly reducing the efficiency and quality of life of patients. Despite significant progress in the treatment of patients with atrial fibrillation, this arrhythmia remains one of the main causes of stroke, heart failure, sudden death in the world. In order to meet the growing demand for effective care for patients with AF, new information is constantly created and published. In most cases, this arrhythmia is secondary and develops against the background of any disease. However, at least 1/3 of patients the etiology of FP is unknown. In these cases, talk about idiopathic or primary AF. Hereditary conditionality of a significant part of cases of idiopathic AF is assumed. However, in secondary AF, the hereditary component is not excluded, since in different patients with the same severity of the primary disease, AF does not always occur. This opens up prospects for the prediction, prevention and treatment of this form of AF. In this paper we consider the literature data on the genetic mechanisms of atrial fibrillation. The results of these studies can make an important contribution to the treatment and prevention of AF in the future.

Keywords: atrial fibrillation, hereditary atrial fibrillation.

Генетические исследования *фибрилляции предсердий* (ФП) имеют 2 основных направления:

1. Выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии (наследование таких мутаций происходит по классическому менделевскому типу).

2. Изучение полиморфизма различных генов, так называемых генов подверженности или генов-кандидатов, которые ответственны за развитие не только первичной, но и вторичной ФП [1].

Фибрилляция предсердий, обусловленная мутациями в тех или иных генах, встречается относительно редко. Гораздо чаще, по-видимому, возникновению ФП способствует определенное сочетание полиморфизмов определенных генов. Поэтому скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма должно стать кардинальным направлением в исследовании генетики ФП.

Основное количество публикаций о генеалогии мерцательной аритмии приходится на 90-е годы 20 века. В этих работах описываются отдельные семьи, среди нескольких членов которых имела место ФП и/или трепетание предсердий. В 21 в. продолжается изучение генов, мутации в которых могут быть

ответственны за развитие ФП. Цель этих исследований идентифицировать не только триггерные факторы, ответственные за возникновение острых форм ФП, но и факторы, ответственные за ее эсхронизацию. Ограниченные успехи в терапии ФП частично обусловлены недостаточным пониманием ее молекулярной патофизиологии.

R. Brugada et al. [4, 5] провели клиническое, электрофизиологическое и генетическое исследование 6 испанских семей с ФП. В обследованных семьях ФП выявлена у 50 из 132 родственников. Генетический анализ выявил, что ген, ответственный за ФП в этих семьях, локализован на хромосоме 10q в регионе 10q22-24. Генотипирование больных с ФП выявило локус патологического гена между D10S1694 и D10S1786. Заболевание наследуется с высокой пенетрантностью. Авторы предполагают кандидатными генами данной патологии – гены *b-адренорецепторов* (*ADRB1*), *α-адренорецепторов* (*ADRA2*) и гены *G-протеин* сцепленной рецептор киназы (*GPRR5*), как локализованные на той же, 10 хромосоме, в локусе 23-26.

Для данного нарушения ритма характерна генетическая гетерогенность, т.к. одинаковая фенотипическая картина может наблюдаться при мутациях в различных генетических локусах. Наряду с локусом ФП, локализованным в 10 хромосоме, P.T. Ellinor et al. [6, 18], картировали ген ФП на проксимальном длинном плече хромосомы 6q14-16 в интервале между D6S286 и D6S1021. В данной семье ФП наследовалась как менделевское заболевание.

Наконец, исследователи из Тайваня [6, 18] идентифицировали 2 гена, ответственные за возникновение наследственной ФП. Ими оказались гены белков калиевых каналов сердечных миоцитов. В частности, I. Yang et al. [18] сообщили о замене аргинина на цистеин в позиции 27 гена *KCNE2* (хромосома 21q22.1-22), кодирующего *b-субъединицу* калиевого канала I (*Kr*). Эта мутация оказалась в 2 из 28 обследованных китайских семей с наследственной ФП. Y.H. Chen et al. [6] исследовали 4 поколения китайской семьи с ФП. Ими идентифицирована миссенс-мутация (*S140G*) гена *KCNQ1* (хромосома 11p15.5), кодирующего *α-субъединицу* калиевого канала I (*Ks*).

Возникновение ФП в данных случаях обусловлено тем, что при описанных мутациях в генах *KCNE2* и *KCNQ1* функция кодируемых ими калиевых каналов повышается, что приводит к укорочению потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий. Belocq et al. [3] описали семью, в которой мутация в гене *KCNQ1* приводила к возникновению синдрома короткого QT с пароксизмами фибрилляции не только предсердий, но и желудочков. Мутации, вызывающие понижение функции упомянутых каналов, приводят, как известно, к возникновению синдрома удлиненного QT со свойственными ему аритмиями: соответственно варианты *LQT1* (мутация в гене *KCNQ1*) и *LQT6* (мутация в гене *KCNE2*).

Таким образом, в определенных случаях наследственная ФП может быть следствием мутаций в соответствующих генах ионных каналов с последующим нарушением продолжительности и конфигурации потенциала действия миоцитов. Такие заболевания относят в настоящее время к каналопатиям или электрическим болезням миокарда. Основным проявлением этих заболеваний являются аритмии при отсутствии структурных изменений в миокарде. Установлена относительная ассоциация наследственной ФП с другими генными нарушениями: синдромом удлиненного интервала QT, дилатационной кардиомиопатией, гипертрофической кардиомиопатией, синдромом WPW. В 2002 году E.A. Sparks et al. [14] доложили о сорокалетнем наблюдении за девятью поколениями одной семьи с наследственной кардиомиопатией. У 106 человек из 325 обследованных была выявлена ФП.

T.M. Olson et al. [12] установили миссенс-мутацию (*D1275N*) гена натриевых каналов *SCN5A* у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ФП. Gruver et al. [9] выявили миссенс-мутацию (замена аргинина на гистидин в 663 позиции) в гене тяжелой цепи *b-сердечного* миозина, которая приводила к сцепленному наследованию гипертрофической кардиомиопатии и ФП.

В 2008 г. Hodgson-Zingman et al. [10] картировали хромосому 1p36-p35 и идентифицировали гетерозиготную мутацию типа «смещения рамки» («frameshift») в гене, кодирующем натрийуретический пептид (*NPPA*). У пациентов с этим типом мутации было обнаружено повышенное количество циркулирующего натрийуретического пептида (*ANP*), а на изолированной модели сердца было показано укорочение потенциала действия, что может послужить субстратом для ФП. Авторы наблюдали нарушения в цикле цГМФ натрийуретического пептида. Они установили последовательность гена *NPPA* в семье из 3-х поколений с ФП. Авторы опубликовали данные о 3-х поколениях семей (выходцев из северной Европы), 11 членов которых имели ФП в среднем возрасте 40 лет, в 3-случаях во время беременности. У 3 пациентов наблюдался переход пароксизмальной в хроническую ФП, что свидетельствовало о прогрессирующем предсердном ремоделировании. У 5 пациентов была обнаружена кардиомиопатия связанная с тахикардией, которая разрешилась после успешного контроля ЧСС. Последующие ЭхоКГ исключили гипертрофию миокарда и нарушения сократимости, однако у 7 пациентов была показана дилатация камер левого предсердия, а у 4 – камеры левого желудочка.

В 2010 г. Yang T. Et al. [19] выявили мутации с потерей функции гена *KCNA5*, кодирующие потенциал-активируемые калиевые каналы. Мутация в *KCNA5* приводит к снижению функции специфических предсердных калиевых каналов, нарушая электрическую синхронизацию. Это приводит к уязвимости

для ФП. Миссенс-мутация *Kcne1 A* в *KCNE5* может быть связана с несемейной приобретенной формой ФП. Данные каналы могут быть мишенью терапии семейной ФП.

В 2012-2013 гг. Wang X.H. et al. [11, 15, 16] исследовали гены *GATA4, GATA5, GATA6*, кодирует фактор транскрипции цинкосодержащий пальцевидный белок, критический для кардиогенеза, Функциональный анализ показал, что мутации *GATA4, GATA5, GATA6* были связаны со значительно сниженной транскрипционной активностью. Полученные данные дают новое понимание молекулярного механизма, участвующего в патогенезе ФП, а также дают представление о потенциальных методах лечения для профилактики и лечения ФП.

В 2013 г. Shi H.F. et al [13] изучили альфа-протеин 5 щелевого соединения (*GJA5*), который специфически экспрессируется в миоцитах предсердия и связан с координированной электрической активацией предсердий, обеспечивая обоснование для скрининга *GJA5* в качестве логического кандидата-гена для ФП. В результате были выявлены 4 новых гетерозиготных мутации *GJA5* у 4 из 310 неродственных пациентов с ФП, соответственно, с распространенностью ~ 1,29%. Генетический анализ семей носителей показал, что в каждой семье ошибочная мутация присутствовала у всех затронутых членов семьи.

В 2019 г. Yamada N. et al. [17] идентифицировали одну гетерозиготную мутацию гена *KCNJ3*, который кодирует ацетилхолин-активируемый калиевый канал *Kir3.1*, который соединяется с *Kir3.4* (кодируется *KCNJ5*), образуя активированный ацетилхолином калиевый канал (канал *IKACH*). Клеточные электрофизиологические исследования показали, что мутация *KCNJ3 p.N83H* вызывает усиление функции канала *IKACH* путем увеличения базального тока калия, даже в отсутствие стимуляции *m2 мускариновым* рецептором (*m2R*). Канал *IKACH* связан с патофизиологией брадиаритмии и *AF*, и мутантный канал *IKACH (KCNJ3 p.N83H)* может быть эффективно ингибирован *NIP-151*, селективным блокатором каналов *IKACH*.

Заключение. Наследственная ФП может быть обусловлена мутациями в определенных генах и часто при этом ассоциируется с другими наследственными кардиологическими заболеваниями (первичными МКП, синдромом *WPW*, синдромами удлиненного и короткого *QT* и др.). В этих случаях наследственная ФП представляет собой моногенное заболевание. Но, по-видимому, в большинстве случаев возникновению ФП способствует определенное сочетание полиморфизма определенных генов (генов-кандидатов). Исследования молекулярных механизмов фибрилляции предсердий доказывают свою актуальность, открывая новые мишени для специфической терапии и генетической диагностики.

Литература

1. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Кузнецова О.О., Аксютин Н.В., Шестерня П.А., Чернова А.А., Максимов В.Н., Куликов И.В., Устинов С.Н., Казаринова Ю.Л., Ромашенко А.Г., Воевода М.И. Клинико-генетические особенности фибрилляции предсердий // РФК. 2008. №2.
2. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Исаченко О.О., Аксютин Н.В., Романенко С.Н., Максимов В.Н., Куликов И.В., Устинов С.Н., Казаринова Ю.Л., Ромашенко А.Г., Воевода М.И. Генетические аспекты фибрилляции предсердий // Вестник Аритмологии. 2007. №46. С. 57–60.
3. Bellocq C., van Ginneken A.C.G., Bezzina C.R. Mutation in the *KCNQ1* gene leading to the short QT-interval syndrome // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 2394–2397.
4. Brugada R., Brugada J., Roberts R. Genetics of cardiovascular disease with emphasis on atrial fibrillation // J. Interv Card. Electrophysiol. 1999. Vol.3. P. 7–13.
5. Brugada R., Tapscott T., Czernuszewicz G.S. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 336. P. 905–911.
6. Chen Y-H., Xu S-J., Bendahhou S. *KCNQ1* Gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation // Science. 2003. Vol. 299. P. 251–254.
7. Ellinor P.T., Shin J.T., Moore R.K. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16 // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 2880–2883.
8. Ellinor P.T., Moore R.K., Patton K.K. Mutations in the long QT gene, *KCNQ1*, are an uncommon cause of atrial fibrillation // Heart. 2004. Vol. 90. P. 1487–1488.
9. Gruver E., Fatkin D., Dodds G. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg66His beta-cardiac myosin heavy chain mutation // J. Cardiol. 1999. Vol. 83. P. 13–18.
10. Hodgson-Zingman D.M., Karst M.L., Zingman L.V., Heublein D.M., Darbar D., Herron K.J., Ballew J.D., de Andrade M., Burnett J.C. Jr, Olson T.M. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation // N Engl J Med. 2008. №10. P. 158–165.
11. Li J., Liu W.D., Yang Z.L., Yang Y.Q. Novel *GATA6* loss-of-function mutation responsible for familial atrial fibrillation // Int J Mol Med. 2012. №30(4). P. 783–790.
12. Olson T.M., Michels V.V., Ballew J.D. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation // JAMA. 2005. Vol. 293. P. 491–493.
13. Shi H.F., Yang J.F., Wang Q., Li R.G., Xu Y.J., Qu X.K., Fang W.Y., Liu X., Yang Y.Q. Prevalence and spectrum of *GJA5* mutations associated with lone atrial fibrillation // Mol Med Rep. 2013. №7(3). P. 767–774.
14. Sparks E., Frazier L. Heritable cardiovascular disease in women // J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. 2002. Vol. 31. P. 217–228.

15. Wang J., Sun Y.M., Yang Y.Q. Mutation spectrum of the GATA4 gene in patients with idiopathic atrial fibrillation // *MolBiol Rep.* 2012. № 39 (8). P. 8127–8135.
16. Wang X.H., Huang C.X., Wang Q., Li R.G., Xu Y.J., Liu X., Fang W.Y., Yang Y.Q. A novel GATA5 loss-of-function mutation underlies lone atrial fibrillation // *Int J Mol Med.* 2013. №31(1). P. 43–50
17. Yamada N. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation // *Circulation.* 2019. №15.
18. Yang H., Xia M., Jin Q. Identification of a KCNE2 - gain of function mutation in patients with familial atrial fibrillation // *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 165. P. 1010–1032.
19. Yang T., Yang P., Roden D.M., Darbar D. Novel KCNA5 mutation implicates tyrosine kinase signaling in human atrial fibrillation // *Heart Rhythm.* 2010. №7(9). P. 1246–1252.

References

1. Nikulina CJu, Shul'man VA, Kuznecova OO, Aksjutina NV, Shesternja PA, Chernova AA, Maksimov VN, Kulikov IV, Ustinov SN, Kazarinova JuL, Romashhenko AG, Voevoda MI. Kliniko-geneticheskie osobennosti fibrilljacji predserdij [Clinical and genetic features of atrial fibrillation]. *RFK.* 2008;2. Russian.
2. Shul'man VA, Nikulina SJ, Isachenko OO, Aksjutina NV, Romanenko SN, Maksimov VN, Kulikov IV, Ustinov SN, Kazarinova JuL, Romashhenko AG, Voevoda MI. Geneticheskie aspekty fibrilljacji predserdij [Genetic aspects of atrial fibrillation]. *Vestnik Aritmologii.* 2007;46:57-60. Russian.
3. Belloq C, van Ginneken ACG, Bezzina CR. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation.* 2004;109:2394-7.
4. Brugada R, Brugada J, Roberts R. Genetics of cardiovascular disease with emphasis on atrial fibrillation. *J. Interv Card. Electrophysiol.* 1999;3:7-13.
5. Brugada R, Tapscott T, Czernuszcwicz GS. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 1997;336:905-11.
6. Chen Y-H, Xu S-J, Bendahhou S. KCNQ1 Gain-of-function mutation in Familial atrial fibrillation. *Science.* 2003;299:251-4.
7. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation.* 2003;107:2880-3.
8. Ellinor PT, Moore RK, Patton KK. Mutations in the long QT gene, KCNQ1, are an uncommon cause of atrial fibrillation. *Heart.* 2004;90:1487-8.
9. Gruver E, Fatkin D, Dodds G. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg66His beta-cardiac myosin heavy chain mutation. *J. Cardiol.* 1999;83:13-8.
10. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de Andrade M, Burnett JC Jr, Olson T.M. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2008;10:158-65.
11. Li J, Liu WD, Yang ZL, Yang YQ. Novel GATA6 loss-of-function mutation responsible for familial atrial fibrillation. *Int J Mol Med.* 2012;30(4):783-90.
12. Olson TM, Michels VV, Ballew JD. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA.* 2005;293:491-3.
13. Shi HF, Yang JF, Wang Q, Li RG, Xu YJ, Qu XK, Fang WY, Liu X, Yang YQ. Prevalence and spectrum of GJA5 mutations associated with lone atrial fibrillation. *Mol Med Rep.* 2013;7(3):767-74.
14. Sparks E, Fraizier L. Heritable cardiovascular disease in women. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* 2002;31:217-28.
15. Wang J, Sun YM, Yang YQ. Mutation spectrum of the GATA4 gene in patients with idiopathic atrial fibrillation. *MolBiol Rep.* 2012;39 (8):8127-35.
16. Wang XH, Huang CX, Wang Q, Li RG, Xu YJ, Liu X, Fang WY, Yang YQ. A novel GATA5 loss-of-function mutation underlies lone atrial fibrillation. *Int J Mol Med.* 2013;31(1):43-50
17. Yamada N. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2019;15.
18. Yang H, Xia M, Jin Q. Identification of a KCNE2 - gain of function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am. J. Pathol.* 2004;165:1010-32.
19. Yang T, Yang P, Roden DM, Darbar D. Novel KCNA5 mutation implicates tyrosine kinase signaling in human atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;7(9):1246-52.

Библиографическая ссылка:

Карасева М.А., Голубев Н.В., Никоноров И.С. Генетические факторы возникновения фибрилляции предсердий (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-8.pdf> (дата обращения: 31.05.2019). *

Bibliographic reference:

Karaseva MA, Golubev NV, Nikonorov IS. Geneticheskie faktory vzniknovenija fibrilljacji predserdij (obzor literatury) [Genetic factors for atrial fibrillation (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2019 [cited 2019 May 31];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-8.pdf>.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/e2019-3.pdf>