

Молекулярно-генетические маркеры фибрилляции предсердий

Понасенко А.В.¹, Сеницкий М.Ю.^{1,2}, Хуторная М.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ)
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук
(ФИЦ УУХ СО РАН)
Россия, 650000, г. Кемерово, пр. Советский, 18

РЕЗЮМЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наджелудочковая форма тахикардии, характеризующаяся нескоординированным возбуждением предсердий, проявляющимся в увеличении частоты их сокращения. Частота возникновения данной патологии напрямую коррелирует с возрастом пациентов и достигает 50% в старшей возрастной группе. Необходимость увеличения эффективности профилактических мероприятий обуславливает поиск маркеров, позволяющих оценивать индивидуальные риски развития заболевания. Среди таких маркеров наиболее перспективными являются полиморфные варианты ключевых генов, участвующих в патогенезе ФП. В данном обзоре обсуждены результаты изучения генетических маркеров развития данной патологии, а также возможность их использования в качестве предикторов ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, генетический полиморфизм, сердечно-сосудистые заболевания.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Для цитирования: Понасенко А.В., Сеницкий М.Ю., Хуторная М.В. Молекулярно-генетические маркеры фибрилляции предсердий. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (1): 180–189. <https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2020-1-180–189>.

Molecular genetic markers of atrial fibrillation

Ponassenko A.V.¹, Sinitsky M.Y.^{1,2}, Khutornaya M.V.¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch the Russian Academy of Sciences
18, Sovetsky Av., Kemerovo, 650000, Russian Federation

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the supraventricular form of tachyarrhythmia characterized by uncoordinated atrial stimulation and manifested in the increased frequency of their contraction. The frequency of this

pathology directly correlates with the patients' age and reaches 50% in an older age group. This fact determines the need for search of any markers of individual AF risk, which may contribute to an increase in the effectiveness of preventive actions. Among such markers, polymorphic variants of genes involved in the pathogenesis of AF are the most promising markers. This review discusses the results of studying the genetic markers of the AF development, as well as the possibility of their use as predictors of this pathology.

Key words: atrial fibrillation, genetic polymorphism, cardiovascular diseases.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was supported by the basic research program of the Siberian Branch of RAS as part of the research topic No. 0546-2015-0012 "Multifactorial atherosclerosis and comorbid conditions. Peculiarities of diagnosis and risk management in a big industrial region of Siberia".

For citation: Ponasenko A.V., Sinitzky M.Y., Khutoraya M.V. Molecular genetic markers of atrial fibrillation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (1): 180–189. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-180-189>.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наджелудочковая форма тахикардии, характеризующаяся нескоординированным возбуждением предсердий, проявляющимся в увеличении частоты их сокращения до 350 раз в минуту и более, что оказывает значимое влияние на насосную функцию сердца [1]. Частота встречаемости ФП в общей популяции постоянно растет, и на сегодняшний день данная патология отмечается примерно у 33,5 млн человек [2]. Показано, что с возрастом наблюдается не только увеличение частоты встречаемости ФП (данная патология развивается у 0,5% людей в возрасте до 40 лет, у 25% – в возрасте от 40 до 70 лет и у 50% – старше 70 лет) [3–5], но и повышение риска возникновения других сердечно-сосудистых событий (до 12,5% в год у пожилых пациентов с ФП) [6–8].

Показатели выживаемости в отдаленном сроке наблюдения пациентов, перенесших хирургическую коррекцию митрального клапана (МК), зависят от наличия сопутствующей ФП, диагностирующейся у 40–60% пациентов с приобретенным поражением МК. Так, у больных с дисфункцией нативного МК ревматического генеза и сопутствующей ФП отмечено 17-кратное повышение риска развития системных тромбоэмболий в сравнении с контрольной группой пациентов с синусовым ритмом. Сохранение ФП после хирургической коррекции порока МК в большинстве случаев является следствием атриомегалии и (или) длительного анамнеза предшествующих нарушений ритма [9].

В основе патогенеза ФП лежат патологии миокарда или нарушения в нейрогуморальном аппарате, регулирующем работу сердца [10, 11]. Примерно в 70% случаев нарушение ритма, характерное для ФП, является вторичным, обусловленным такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия, врожденные и приобретенные пороки сердца, но в некоторых случаях этиологию заболевания установить не удается. В этих случаях говорят об идиопатической или первичной ФП [12]. Именно эта форма ФП и является наследственно обусловленной [13]. При этом вклад наследственности не исключается и при вторичной ФП, поскольку даже в случае одинаковой тяжести первичного заболевания у различных пациентов данная патология возникает далеко не всегда.

В настоящий момент выделяют две группы факторов риска развития ФП: традиционные (старение, ишемия, сахарный диабет, метаболический синдром, употребление алкоголя и т.д.) и наследственные (полиморфизм генов, задействованных в патогенезе ФП). Наследственные факторы являются одними из важнейших, оказывающих влияние, в том числе, и на эффективность медикаментозной терапии данной патологии, и активно изучаются в настоящее время. Так, в последнее десятилетие было установлено более 30 генетических локусов, тем или иным образом участвующих в патогенезе ФП [14]. На сегодняшний день исследования молекулярно-генетических механизмов развития ФП сосредоточены в двух основных направлениях: 1) выявление генов,

мутации в которых приводят к развитию ФП; 2) изучение полиморфизма генов, оказывающих опосредованное влияние на функцию миокарда (гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспалительного ответа и др.).

Таким образом, определение генов-кандидатов повышенного риска развития ФП – важнейшее направление современной генетики. Целью подобных исследований является идентификация триггерных факторов, которые ответственны за возникновение различных форм ФП, и факторов, ответственных за хронизацию данной патологии [5, 14].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОВЫШЕННОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ФП

Несмотря на то, что факторы риска развития ФП изучаются уже достаточно давно, концепция о роли наследственности в возникновении данной патологии получила всеобщее признание относительно недавно. Так, в исследовании 2004 г. было установлено, что наличия ФП у родителей на 40% повышает риск развития данной патологии у их детей [15]. Исследование, проведенное в Исландии в 2006 г., показало, что с увеличением генетического расстояния между родственниками значимо снижается риск развития ФП [16], а риск развития данной патологии у обоих монозиготных близнецов выше, чем у дизиготных [17].

Все эти исследования подтверждают значимую роль наследственности в развитии ФП и обуславливают проведение молекулярно-генетических исследований. По состоянию на декабрь 2018 г., было выполнено свыше 3 800 исследований, посвященных поиску ассоциаций генетического полиморфизма и фенотипических проявлений различных признаков (полногеномный поиск ассоциаций, Genome-Wide Associations Studies, GWAS) [18]. В GWAS, выполненном в 2007 г. в Исландии, была установлена связь двух независимых однонуклеотидных полиморфизмов, локализованных на хромосоме 4q25, с развитием ФП [19]. Последующие исследования, выполненные на независимых выборках в европеоидной [20], китайской [21] и афроамериканской [22] популяциях, подтвердили роль данного локуса в развитии ФП. Начиная с 2006 г., с помощью GWAS было установлено еще 23 локуса, ответственных за развитие ФП, причем роль большинства из них в патогенезе ФП была отмечена впервые [14, 23–27].

ГЕНЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ

Согласно данным GWAS, к развитию ФП приводят мутации в генах семейства *KCN* (*KCNA5*, *KCND3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNN2*, *KCNN3* и *KCNQ1*), *SCN* (*SCN5A* и *SCN10A*), *GJA* (*GJA1* и *GJA5*), *CAV* (*CAV1* и *CAV2*) [5, 14]. Эти гены кодируют белки калиевых и натриевых каналов, коннексина и кальвеолина, которые участвуют в мембранном транспорте и играют важную роль в функционировании миокарда. Мутации в данных генах могут влиять на работу каналов и конформацию белков, что в свою очередь оказывает влияние на состояние миокарда.

В 2012 г. коллектив датских ученых исследовал взаимосвязь мутации в гене *KCNE1*, кодирующей бета-субъединицу белка калиевого канала, с развитием ФП. В рамках исследования была секвенирована кодирующая последовательность данного гена у 209 пациентов с ранним началом ФП (возраст доноров, включенных в исследование, составил менее 40 лет), и у 216 здоровых доноров, которые составили контрольную группу. В результате проведенного исследования было обнаружено, что пациенты с ФП являлись носителями гетерозиготных генотипов по гену *KCNE1* с.74 G>T и *KCNE1* с.179 G>A, которые не встречались в контрольной группе. Более того, функциональный анализ данных полиморфных вариантов показал, что мутации в позициях с.74 G>T и с.179 G>A связаны с усилением тока калия через мембрану, что свидетельствует о роли данного процесса в патогенезе ФП [23].

Позднее, в 2014 г., были секвенированы кодирующие регионы в генах калиевых каналов *KCNE2* и *KCNE3* у 192 пациентов с ранним началом ФП. В гене *KCNE3* были идентифицированы две несинонимичные миссенс-мутации M23L (с.67 A>T) и I57T (с.170 T>C), отсутствующие у доноров из контрольной группы без ФП. В то же самое время мутаций в гене *KCNE3*, ассоциированных с ФП, выявлено не было. Таким образом, авторы данного исследования определили мутации гена *KCNE2*, кодирующего бета-субъединицу белка калиевого канала, ассоциированные с повышенным риском развития ранней ФП [24].

L. Li с соавт. оценили ассоциации между полиморфизмом генов *KCNE1*, *KCNQ1*, *KCNH2* и риском развития ФП в китайской популяции. В исследование было включено достаточно большое количество обследуемых – 438 пациентов с ФП и 450 здоровых доноров, что обеспечивает высокую достоверность проведенной работы. Среди девяти изученных однонуклеотидных

замен только три были связаны с повышенным риском ФП. Так, для носителей аллеля G гена *KCNE1* (rs1805127) характерно повышение риска развития данной патологии, по сравнению с носителями аллеля A (A/G против A/A, отношение шансов (ОШ) = 1,56, $p = 0,049$; G/G против A/A, ОШ = 1,59, $p = 0,044$; доминантная модель G/G + A/G против A/A, ОШ = 1,57, $p = 0,036$); рисковыми также являлись аллель C гена *KCNQ1*, rs2283228 (A/C против A/A, ОШ = 1,62, $p = 0,001$; C/C против A/A, ОШ = 1,73, $p = 0,012$; C/C + A/C против A/A, ОШ = 1,64, $p < 0,001$) и аллель A гена *KCNQ1*, rs1057128 (A/A против G/G, ОШ = 1,92, $p = 0,013$; A/A + A/G против G/G, ОШ = 1,78, $p < 0,025$). В то же самое время аллель T гена *KCNH2* (rs1805120) являлся протективным – носители данного аллеля имеют сниженный риск развития ФП. Пять других SNPs (rs2237892, rs2237895, rs2237897, rs2070357 и rs2070356) не показали значимой ассоциации с риском развития ФП ($p > 0,05$) [25].

Эффекты гена *KCNQ1* изучались также и в экспериментах *in vitro*. Опыты показывают, что в случае индуцированной реполяризации предсердий, мутация S140G данного гена приводит к более чем четырехкратному увеличению положительных токов реполяризации и пикового потенциала во время реполяризации мембраны, по сравнению с данными этих показателей у носителей мажорного аллеля; в случае индуцированной реполяризации желудочков пиковый потенциал в мутантных клетках был в три раза выше, чем в случае носительства мажорных аллелей (в целом общий уровень пикового потенциала был выше по сравнению с экспериментами с реполяризацией предсердий, не зависимо от аллельного носительства). Изменение потенциала, в свою очередь, приводило к укорочению интервала QT, которое у пациентов с ФП с мутацией S140G гена *KCNQ1* может нести прогностическое значение [26]. Сходные результаты были получены и на компьютерных моделях в экспериментах *in silico* [27].

В ряде исследований показано влияние нонсенс-мутации в гене *KCNA5*, кодирующем трансмембранный белок Kv1,5, формирующий натриевые каналы, активирующиеся при изменении мембранного потенциала в области вблизи канала. Данная мутация приводит к синтезу дефектного белка и ассоциирована с повышенным риском развития ФП [19–30].

Еще одним геном семейства *KCN*, довольно хорошо изученным в контексте развития ФП, является ген *KCND3*, кодирующий трансмембранный белок Kv4,3. Еще в 2000 г. коллективом

немецких ученых было установлено, что у пациентов с ФП наблюдается снижение экспрессии мРНК данного гена на 61%, по сравнению с донорами с нормальным синусовым ритмом (уровень значимости данных различий был достаточно высок – $p < 0,001$), в то время как экспрессия мРНК генов *KCNA4* и *KCNA5* была идентична в обеих группах [31]. Сходная тенденция была получена и в более позднем исследовании. Так, экспрессия генов *KCND3* и *KCNJ5* была на 35 и 47% ниже у пациентов с хронической формой ФП по сравнению с контрольной группой. В случае же пароксизмальной формы достоверность различий в экспрессии мРНК получена только для гена *KCND3*. Ген *KCNA5*, как и в предыдущем исследовании, экспрессировался на одинаковом уровне во всех изученных группах. Интересно, что экспрессия белков *KCND3* и *KCNJ5* была достоверно снижена в обеих группах (хроническая и пароксизмальная форма ФП) [32]. В 2013 г. в результате исследования 209 пациентов моложе 40 лет с ФП впервые была показана роль замен с.1633 G<C в гене *KCND3* в развитии ранней ФП [33] и g.112392360 G>T [34] в формировании данной патологии.

Недавно коллективом датских авторов было выполнено крупное исследование, в котором было изучено 14 генов, кодирующих белки, входящие в состав ионных каналов. Авторы установили одну замену в генах *GJA5*, *KCND3*, *KCNE5*, две – в генах *KCNE1*, *KCNE2*, *SCN2B*, три – в генах *KCNA5*, *KCNQ1*, *SCN3B* и восемь замен в гене *SCN5A*, ассоциированных с развитием ранней ФП [35].

ГЕНЫ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Адренорецепторы – класс рецепторов, локализованных на наружной клеточной мембране, отвечающих за распознавание и связывание адреналина, норадреналина и синтетических аналогов катехоламинов и опосредующих их физиологическое и фармакологическое действие. В зависимости от локализации и выполняемой функции, адренорецепторы разделяются на несколько классов: 1) $\alpha 1A$ – экспрессируются в шейке мочевого пузыря, мочеиспускательном канале и предстательной железе; 2) $\alpha 2\beta$ – экспрессируются в артериолах (их стимуляция приводит к сужению артериол, что влечет за собой повышение артериального кровяного давления); 3) $\alpha 2$ – экспрессируются в нервно-мышечных синапсах; 4) $\beta 1$ – экспрессируются в миокарде и почках (их стимулирование приводит к повышению силы и частоты сердечных сокращений, а также к повышению проводимости

нервного импульса по проводящей системе сердца); 5) $\beta 2$ – экспрессируются в бронхиолах и печени и 6) $\beta 3$ – локализуются в жировой ткани. Исходя из биологической функции рецепторов, наибольший интерес для исследователей в области поиска геномных предикторов ФП представляют гены, кодирующие $\beta 1$ - и $\alpha 2\beta$ -адренергические рецепторы (*ADRB1* и *ADRA2B* соответственно).

Ген *ADRB1* расположен на длинном плече 10-й хромосомы (11 q23-q25) и кодирует белок, состоящий из 477 аминокислотных остатков. Имеющиеся данные о роли данного гена в развитии ФП достаточно противоречивы. Так, в 2014 г. было проведено крупное проспективное исследование, в которое включили 947 совершеннолетних американцев, перенесших кардиохирургическое вмешательство (коронарное шунтирование, протезирование клапанов, коррекция врожденных пороков сердца) в период с 1999 по 2005 г. Были изучены ассоциации двух полиморфных вариантов rs1801253 (Arg389Gly) и rs1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1* с риском развития ФП в послеоперационном периоде (14 дней после кардиохирургического вмешательства).

Результаты исследования показали, что фибрилляция предсердий была зарегистрирована у 239 (25,2%) пациентов. У носителей генотипа Gly389Gly по замене rs1801253 риск развития ФП увеличивался более чем в 2,5 раза (ОШ = 2,63, $p = 0,008$), по сравнению с носителями генотипа Arg389Arg, причем в группе пациентов, не получающих терапию β -адреноблокаторами, риск увеличивался еще больше – отношение шансов составило 7,00 ($p = 0,005$). Полиморфизм Ser49Gly не был ассоциирован с риском развития данной патологии [36], в отличие от исследования российской популяции, в котором было показано, что гетерозиготный генотип по замене rs1801252 (Ser49Gly) гена *ADRB1* ассоциирован с повышенным риском развития как первичной, так и вторичной ФП [37]. В то же время носители генотипа Arg389Arg по замене rs1801253 гена *ADRB1* с подтвержденным диагнозом ФП были менее чувствительны к терапии, направленной на восстановление сердечного ритма, и требовали более высоких дозировок лекарственных препаратов (атенолола, карведилола, метопролола, дилтиазема, верапамила) по сравнению с носителями гетерозигот по данной замене [38]; хотя в случае терапии с использованием бундиндола среди пациентов с данным генотипом наблюдалось 40%-е снижение смертности по сравнению с носителями аллеля Gly [39].

Ген *ADRA2B* расположен на длинном плече 2-й хромосомы (2q11.2) и кодирует $\alpha 2\beta$ -адренергический рецептор. Исследование взаимосвязи наследования определенных генетических вариантов гена *ADRA2B* и риска развития семейной ФП было проведено на российской популяции и включило в себя 100 пробандов с диагностированной ФП и 144 их родственника I, II, III степени родства. В результате проведенного исследования были выявлены три вида генотипов: I/I – гомозиготный референсный, I/D – гетерозиготный, D/D – гомозиготный мутантный. При этом установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа I/I у больных с ФП по сравнению с контрольной группой (43,7% против 25,2% соответственно, $p = 0,034$). При разделении групп больных с ФП на подгруппы – первичная ФП и вторичная ФП – установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа II у больных с первичной ФП (42,2%) по сравнению с контрольной группой (25,2%). При сравнении частот генотипов у больных с ФП предсердий, их родственников и лиц контрольной группы достоверных различий не выявлено. Таким образом, авторы установили, что генотип I/I гена *ADRA2B* может быть фактором риска развития первичной ФП [40].

ГЕНЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Ренин-ангиотензиновая система – гормональная система, регулирующая кровяное давление за счет воздействия на тонус сосудов. Ключевую роль в данном процессе играет гормон ангиотензин II, предшественником которого является ангиотензиноген. Ангиотензиноген расщепляется с образованием неактивного пептида ангиотензина I, который под воздействием ангиотензин-превращающего фермента (ACE) превращается в активный ангиотензин II. Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в патогенезе ФП [41], в частности, имеются исследования о роли генов ACE, AGT и AGTR1 в формировании предрасположенности к развитию данной патологии.

В 2004 г. группа тайваньских ученых изучила инсерционный полиморфизм (I/D) гена ACE, шесть аллельных вариантов гена AGT (T174M, M235T, G-6A, A-20C, G-152A, G-217A), а также замену A1166C гена AGTR1 у 250 пациентов с ФП. Было выявлено, что гаплотипы гена AGT существенно отличались между группами пациентов с ФП и контрольной группой (250 человек). Кроме того, показаны достоверные ассоци-

ации замен M235T, G-6A и G-217A в гене *AGT* с риском развития ФП [42]; позднее данный факт был подтвержден – аллель T и генотип T/T полиморфизма M235T, а также аллель G и генотип G/G полиморфизма G-6A продемонстрировали ассоциации с повышенным риском развития данной патологии [43, 44]. В продолжение, в 2008 г., эта же группа провела повторное исследование с привлечением большего количества пациентов (1 236 человек). Выявить ассоциации между отдельными полиморфными вариантами изучаемых генов и риском развития ФП не удалось, в то время как различия по гаплотипам между пациентами и контрольной группой были подтверждены. Более того, были также обнаружены межгенные взаимодействия между I/D-полиморфизмом гена *ACE*, полиморфизмом A1166C гена *AGTR1* и гаплотипами гена *AGT* [45].

Датские исследователи, проанализировав полиморфизм гена *AGT* (A-20C, G-6A, T174M и M235T) и I/D-полиморфизм гена *ACE* у 9 253 человек (из них 968 пациентов с ФП), установили, что носители генотипов A/C и C/C гена *AGT* характеризовались повышенным риском развития ФП по сравнению с носителями генотипа A/A (ОШ = 1,1 и 1,5 соответственно); при этом сочетания данных рискованных генотипов с I/D и D/D вариантами гена *ACE* приводило к увеличению риска развития ФП (ОШ = 1,2 и 2,4 соответственно) [46].

В 2011 г. были опубликованы результаты метаанализа, посвященного I/D-полиморфизму гена *ACE* и охватывающего 18 исследований (7 577 пациентов с ФП). Авторы делают вывод о том, что нет достаточного количества данных, чтобы продемонстрировать связь между данным полиморфизмом и риском развития ФП, однако допускают наличие связи между геном *ACE* и ФП у пациентов с артериальной гипертензией [47]. После публикации данного метаанализа был проведен целый ряд исследований I/D-полиморфизма гена *ACE*. Результаты большинства работ подтверждают более ранние данные об ассоциации генотипов I/D и D/D гена *ACE* с повышенным риском развития ФП [43, 48, 49]. Однако одно из последних исследований, выполненное на российской популяции, напротив, говорит о том, что носительство гомозиготного генотипа D/D может обладать условно протективным эффектом в отношении развития ФП [50].

В недавнем исследовании была также показана ассоциация полиморфизма rs1492099 в гене *AGTR1*, кодирующем рецептор к ангиотензиногену, с ФП в китайской популяции (частота ми-

норного аллеля в группе пациентов составила 14,2% по сравнению с 8,8% в контрольной группе, ОШ = 1,727), а также полиморфизма rs6632677 гена *ACE2* (частота минорного аллеля составила 16,3% у пациентов мужского пола в сравнении с 9,1% у здоровых мужчин, ОШ = 1,954) [51].

ГЕН NO-СИНТАЗЫ

Различные факторы вазодилатации, регулирующие сосудистый тонус, могут модулировать сократительную активность миокарда, участвуя, таким образом, в патогенезе ФП. К таким факторам относится и оксид азота (NO), препятствующий тоническому сокращению сосудов эндокринного, нейронального или локального происхождения и образующийся под действием NO-синтазы (NOS). Снижение продукции NO-синтазы может вызывать окислительный стресс и провоцировать изменения в проводящей системе миокарда, что, в свою очередь, приводит к развитию ФП [52]. NO-синтаза кодируется геном *eNOS*, локализованным на 7-й хромосоме. Исследованием данного гена относительно ФП занималась группа российских ученых [53]. Были обследованы 100 пробандов и их родственников I, II, III степени родства и 91 пациент с отсутствием клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы, составивших контрольную группу. Выявлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа G/G (замена G894T) у больных с ФП (58,5%) по сравнению с контрольной группой (39,6%; $p = 0,039$). При разделении группы больных с ФП на подгруппы с первичной и вторичной ФП выявлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа G/G только у больных с первичной ФП, по сравнению с донорами из контрольной группы. У пациентов с вторичной ФП статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов выявлено не было. Таким образом, показано, что аллель G является предрасполагающим фактором к развитию фибрилляции предсердий.

Была также изучена взаимосвязь замен G894T, T786C и 4b/a в гене *eNOS* и ФП у пациентов с сердечной недостаточностью. Было выявлено, что аллель G (полиморфизм G894T) чаще встречается в группе пациентов с ФП, а носители генотипа G/G характеризуются более чем трехкратным повышением риска развития данной патологии [54, 55]. Остальные изученные полиморфные варианты не были ассоциированы с ФП [54], при этом в более поздних исследованиях, напротив, были показаны протективный полиморфизм T786C в модуляции риска развития ФП [56], а также отсутствие каких-либо значимых ассоциаций [57].

ГЕНЫ РЕЦЕПТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С G-БЕЛКАМИ

Киназы, связанные с G-белками (GRK-киназы), – семейство протеинкиназ, фосфорилирующих внутриклеточные домены рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), и регулирующих их активность. Фосфорилирование происходит после связывания рецептором лиганда и диссоциации G-белка. Кроме этого, GRK-киназы регулируют клеточный ответ, независимый от их киназной активности. Ген *GRK5* – важный регулятор функции GPCR, располагающийся в 24-м регионе длинного плеча 10-й хромосомы (10q24). Согласно литературным данным, полиморфизм данного гена ассоциирован со снижением смертности среди афроамериканцев с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца [58].

В 2014 г. было проведено обширное исследование с включением 563 пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию, из которых у 111 развилась послеоперационная ФП. В целом были проанализированы 492 однонуклеотидные замены в 10 генах. В ходе исследования установлено, что четыре полиморфных варианта гена *GRK5* были ассоциированы с повышенным риском развития послеоперационной ФП (rs3740563, ОШ = 2,75; rs4752292, ОШ = 2,21; rs11198893, ОШ = 2,51; rs10787959, ОШ = 1,72). Проведенный метаанализ показал, что полиморфный вариант rs3740563 играет наибольшую роль в формировании индивидуальной чувствительности к развитию ФП. Таким образом, у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, генетическая изменчивость гена *GRK5* связана с послеоперационной ФП, несмотря на предоперационную терапию β-адреноблокаторами [59].

Подобное исследование было также проведено на китайской популяции. В исследование были включены 1 348 пациентов, у которых было проанализировано девять однонуклеотидных замен, шесть из которых также оценивались в другой группе из 2 000 пациентов с целью валидации результатов. Только два варианта гена *GRK5* (rs4752292 и rs11198893) были ассоциированы с повышенным риском развития ФП, отношения шансов для минорного аллеля составили 1,32 и 1,47 соответственно [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре литературные данные подтверждают важную роль генов различных систем, задействованных в патогенезе ФП (ионных каналов, адренорецепторов, ренин-ангиотензино-

вой системы, NO-синтазы, рецепторов GRK-киназ) в формировании повышенных индивидуальных рисков развития данной патологии. Имеющиеся данные свидетельствуют о достаточно обширной панели генов, которые могут служить потенциальными молекулярно-генетическими маркерами развития ФП, а также о необходимости изучения межгенных взаимодействий между потенциальными генами-кандидатами. Вместе с тем полученные на настоящий момент данные об ассоциации некоторых генов с ФП отличаются противоречивостью и интерпретационной вариацией в зависимости от изученной популяции, что обуславливает необходимость более подробных исследований на различных этнических группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазур Н.А. Фибрилляция и трепетание предсердий. М.: Медпрактика-М, 2003: 20.
2. Polovina M., Đikić D., Vlajković A., Vilotijević M., Milinković I., Аљанин М., Ostojić M., Coats A.J.S., Seferović P.M. Adverse cardiovascular outcomes in atrial fibrillation: validation of the new 2MACE risk score. *Int. J. Cardiol.* 2017; 249: 191–197. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.09.154.
3. Sun Y., Hu D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? *J. Cardiovasc. Dis.* 2010; 1 (1): 10–11. DOI: 10.4103/0975-3583.59978.
4. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., D'Agostino R.B., Massaro J.M., Beiser A., Wolf P.A., Benjamin E.J. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004; 110 (9): 1042–1046. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
5. Darbar D., Roden D.M. Genetic mechanisms of atrial fibrillation: impact on response to treatment. *Nat. Rev. Cardiol.* 2013; 10 (6): 317–329. DOI: 10.1038/nrcardio.2013.53.
6. O'Neal W.T., Sangal K., Zhang Z.M., Soliman E.Z. Atrial fibrillation and incident myocardial infarction in the elderly. *Clin. Cardiol.* 2014; 37 (12): 750–755. DOI: 10.1002/clc.22339.
7. Winkel T.A., Hoeks S.E., Schouten O., Zeymer U., Limbourg T., Baumgartner I., Bhatt D.L., Steg P.G., Goto S., Röther J., Cacoub P.P., Verhagen H.J., Bax J.J., Poldermans D. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010; 40 (1): 9–16. DOI: 10.1016/j.ejvs.2010.03.003.
8. Lee H.Y., Yang P.S., Kim T.H., Uhm J.S., Pak H.N., Lee M.H., Joung B. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction: a nation-wide propensity-matched study. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 12716. DOI: 10.1038/s41598-017-13061-4.
9. Одаренко Ю.Н., Рутковская Н.В., Горбунова Е.В., Хоменко Е.А., Кокорин С.Г., Барбараш О.А. Приме-

- нение биопротезов в хирургии митральных пороков: возможности отказа от антикоагулянтной терапии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (3): 72–82. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-72-82.
10. Markides V., Schilling R.J. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart*. 2003; 89 (8): 939–943. DOI: 10.1136/heart.89.8.939.
 11. Hu Y.F., Chen Y.J., Lin Y.J., Chen S.A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12 (4): 230–243. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2.
 12. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Кузнецова О.О., Аксюткина Н.В., Шестерня П.А., Чернова А.А., Максимов В.Н., Куликов И.В., Устинов С.Н., Казаринова Ю.А., Ромащенко А.Г., Воевода М.И. Клинико-генетические особенности фибрилляции предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008; 4 (2): 13–18.
 13. Parvez B., Chopra N., Rowan S., Vaglio J.C., Muhammad R., Roden D.M., Darbar D. A common β 1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (1): 49–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.061.
 14. Bapat A., Anderson C.D., Ellinor P.T., Lubitz S.A. Genomic basis of atrial fibrillation. *Heart*. 2018; 104 (3): 201–206. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-311027.
 15. Lubitz S.A., Yin X., Fontes J.D., Magnani J.W., Rienstra M., Pai M., Villalon M.L., Vasan R.S., Pencina M.J., Levy D., Larson M.G., Ellinor P.T., Benjamin E.J. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010; 304 (20): 2263–2269. DOI: 10.1001/jama.2010.1690.
 16. Arnar D.O., Thorvaldsson S., Manolio T.A., Thorgeirsson G., Kristjansson K., Hakonarson H., Stefansson K. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (6): 708–712. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi727.
 17. Christophersen I.E., Ravn L.S., Budtz-Joergensen E., Skytthe A., Haunsoe S., Svendsen J.H., Christensen K. Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in Danish twins. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009; 2 (4): 378–383. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.786665.
 18. GWAS Catalog. URL: https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=*&filter=recent (Accessed 25 December 2018).
 19. Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadóttir A., Gretarsdóttir S., Holm H., Sigurdsson A., Jonasdóttir A., Baker A., Thorleifsson G., Kristjansson K., Pálsson A., Blondal T., Sulem P., Backman V.M., Hardarson G.A., Palsdóttir E., Helgason A., Sigurjonsdóttir R., Sverrisson J.T., Kostulas K., Ng M.C., Baum L., So W.Y., Wong K.S., Chan J.C., Furie K.L., Greenberg S.M., Sale M., Kelly P., MacRae C.A., Smith E.E., Rosand J., Hillert J., Ma R.C., Ellinor P.T., Thorgeirsson G., Gulcher J.R., Kong A., Thorsteinsdóttir U., Stefansson K. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007; 448 (7151): 353–357. DOI: 10.1038/nature06007.
 20. Kaab S., Darbar D., van Noord C., Dupuis J., Pfeufer A., Newton-Cheh C., Schnabel R., Makino S., Sinner M.F., Kannankeril P.J., Beckmann B.M., Choudry S., Donahue B.S., Heeringa J., Perz S., Lunetta K.L., Larson M.G., Levy D., MacRae C.A., Ruskin J.N., Wacker A., Schömig A., Wichmann H.E., Steinbeck G., Meitinger T., Uitterlinden A.G., Witteman J.C., Roden D.M., Benjamin E.J., Ellinor P.T. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur. Heart. J.* 2009; 30 (7): 813–839. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn578.
 21. Shi L., Li C., Wang C., Xia Y., Wu G., Wang F., Xu C., Wang P., Li X., Wang D., Xiong X., Bai Y., Liu M., Liu J., Ren X., Gao L., Wang B., Zeng Q., Yang B., Ma X., Yang Y., Tu X., Wang Q.K. Assessment of association of rs2200733 on chromosome 4q25 with atrial fibrillation and ischemic stroke in a Chinese Han population. *Hum. Genet.* 2009; 126 (6): 843–849. DOI: 10.1007/s00439-009-0737-3.
 22. Delaney J.T., Jeff J.M., Brown N.J., Pretorius M., Okafor H.E., Darbar D., Roden D.M., Crawford D.C. Characterization of genome-wide association-identified variants for atrial fibrillation in African Americans. *PLoS One*. 2012; 7 (2): e32338. DOI: 10.1371/journal.pone.0032338.
 23. Olesen M.S., Bentzen B.H., Nielsen J.B., Steffensen A.B., David J.P., Jabbari J., Jensen H.K., Haunsoe S., Svendsen J.H., Schmitt N. Mutations in the potassium channel subunit KCNE1 are associated with early-onset familial atrial fibrillation. *BMC Med. Genet.* 2012; 13: 24. DOI: 10.1186/1471-2350-13-24.
 24. Nielsen J.B., Bentzen B.H., Olesen M.S., David J.P., Olesen S.P., Haunsoe S., Svendsen J.H., Schmitt N. Gain-of-function mutations in potassium channel subunit KCNE2 associated with early-onset lone atrial fibrillation. *Biomark. Med.* 2014; 8 (4): 557–570. DOI: 10.2217/bmm.13.137.
 25. Li L., Shen C., Yao Z., Liang J., Huang C. Genetic variants of potassium voltage-gated channel genes (KCNQ1, KCNH2, and KCNE1) affected the risk of atrial fibrillation in elderly patients. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2015; 19 (7): 359–365. DOI: 10.1089/gtmb.2014.0307.
 26. El Harchi A., Zhang H., Hancox J.C. The S140G KCNQ1 atrial fibrillation mutation affects 'I(KS)' profile during both atrial and ventricular action potentials. *J. Physiol. Pharmacol.* 2010; 61 (6): 759–764.
 27. Hancox J.C., Kharche S., El Harchi A., Stott J., Law P., Zhang H. *In silico* investigation of a KCNQ1 mutation associated with familial atrial fibrillation. *J. Electrocardiol.* 2014; 47 (2): 158–165. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2013.12.004.
 28. Olson T.M. et al. Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15 (14): 2185–2191. DOI: 10.1093/hmg/ddl143.

29. Yang Y. et al. Novel KCNA5 loss-of-function mutations responsible for atrial fibrillation. *J. Hum. Genet.* 2009; 54 (5): 277–283. DOI: 10.1038/jhg.2009.26.
30. Christophersen I.E., Olesen M.S., Liang B., Andersen M.N., Larsen A.P., Nielsen J.B., Haunsø S., Olesen S.P., Tveit A., Svendsen J.H., Schmitt N. Genetic variation in KCNA5: impact on the atrial-specific potassium current I_{Kur} in patients with lone atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (20): 1517–1525. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs442.
31. Grammer J.B., Bosch R.F., Kehlkamp V., Seipel L. Molecular remodeling of Kv4.3 potassium channels in human atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11 (6): 626–633. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2000.tb00024.x
32. Brundel B.J., Van Gelder I.C., Henning R.H., Tuinenburg A.E., Wietses M., Grandjean J.G., Wilde A.A., Van Gilst W.H., Crijns H.J. Alterations in potassium channel gene expression in atria of patients with persistent and paroxysmal atrial fibrillation: differential regulation of protein and mRNA levels for K⁺ channels. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (3): 926–932. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)01195-5.
33. Olesen M.S., Refsgaard L., Holst A.G., Larsen A.P., Grubb S., Haunsø S., Svendsen J.H., Olesen S.P., Schmitt N., Calloe K. A novel KCND3 gain-of-function mutation associated with early-onset of persistent lone atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2013; 98 (3): 488–495. DOI: 10.1093/cvr/cvt028.
34. Low S.K., Takahashi A., Ebana Y., Ozaki K., Christophersen I.E., Ellinor P.T., AFGen Consortium, Ogishima S., Yamamoto M., Satoh M., Sasaki M., Yamaji T., Iwasaki M., Tsugane S., Tanaka K., Naito M., Wakai K., Tanaka H., Furukawa T., Kubo M., Ito K., Kamatani Y., Tanaka T. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. *Nat. Genet.* 2017; 49 (6): 953–958. DOI: 10.1038/ng.3842.
35. Olesen M.S., Andreassen L., Jabbari J., Refsgaard L., Haunsø S., Olesen S.P., Nielsen J.B., Schmitt N., Svendsen J.H. Very early-onset lone atrial fibrillation patients have a high prevalence of rare variants in genes previously associated with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2014; 11 (2): 246–251. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.10.034.
36. Jeff J.M., Donahue B.S., Brown-Gentry K., Roden D.M., Crawford D.C., Stein C.M., Kurnik D. Genetic variation in the β 1-adrenergic receptor is associated with the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am. Heart J.* 2014; 167 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.09.016.
37. Nicoulina S., Shulman V., Shesternya P., Chernova A., Salmina A., Issachenko O., Maksimov V., Voevoda M. Association of ADRB1 gene polymorphism with atrial fibrillation. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2010; 14 (2): 249–253. DOI: 10.1089/gtmb.2009.0100.
38. Parvez B., Chopra N., Rowan S., Vaglio J.C., Muhammad R., Roden D.M., Darbar D. A common β 1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (1): 49–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.061.
39. Parikh K.S., Piccini J.P. Pharmacogenomics of bucindolol in atrial fibrillation and heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2017; 14 (6): 529–535. DOI: 10.1007/s11897-017-0364-6.
40. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Дудкина К.В. Роль гена альфа-2-бета-адренорецепторов в генезе фибрилляции предсердий. *Сибирское медицинское обозрение.* 2009; 5 (59): 23–26.
41. Nair G.M., Nery P.B., Redpath C.J., Birnie D.H. The role of renin angiotensin system in atrial fibrillation. *J. Atr. Fibrillation.* 2014; 6 (6): 972. DOI: 10.4022/jafb.972.
42. Tsai C.T., Lai L.P., Lin J.L., Chiang F.T., Hwang J.J., Ritchie M.D., Moore J.H., Hsu K.L., Tseng C.D., Liao C.S., Tseng Y.Z. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation.* 2004; 109 (13): 1640–1646. DOI: 10.1161/01.CIR.0000124487.36586.26.
43. Topal N.P., Ozben B., Hancer V.S., Tanrikulu A.M., Diz-Kucukkaya R., Fak A.S., Basaran Y., Yesildag O. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011; 12 (4): 549–556. DOI: 10.1177/1470320311399605.
44. Zhao L.Q., Wen Z.J., Wei Y., Xu J., Chen Z., Qi B.Z., Wang Z., Shi Y.Y., Liu S.W. Polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system gene in Chinese Han patients with non-familial atrial fibrillation. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0117489. DOI: 10.1371/journal.pone.0117489.
45. Tsai C.T., Hwang J.J., Chiang F.T., Wang Y.C., Tseng C.D., Tseng Y.Z., Lin J.L. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation: a regression approach for the detection of gene-gene interactions in a large hospitalized population. *Cardiology.* 2008; 111 (1): 1–7. DOI: 10.1159/000113419.
46. Ravn L.S., Benn M., Nordestgaard B.G., Sethi A.A., Agerholm-Larsen B., Jensen G.B., Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen and ACE gene polymorphisms and risk of atrial fibrillation in the general population. *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18 (6): 525–533. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282f3e3bd.
47. Liu T., Korantzopoulos P., Xu G., Shehata M., Li D., Wang X., Li G. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eurpace.* 2011; 13 (3): 346–354. DOI: 10.1093/europace/euq407.
48. Ueberham L., Bollmann A., Shoemaker M.B., Arya A., Adams V., Hindricks G., Husser D. Genetic ACE I/D polymorphism and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013; 6 (4): 732–737. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000253.
49. Ma R., Li X., Su G., Hong Y., Wu X., Wang J., Zhao Z., Song Y., Ma S. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms associated with risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 23 case-control studies. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16 (4): 793–800. DOI: 10.1177/1470320315587179.

50. Кускаева А.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Аксютин Н.В., Кускаев А.П., Черкашина И.И. Роль полиморфизма I/D гена ACE в развитии фибрилляции предсердий. *Кардиология*. 2018; 58 (2): 5–9. DOI: 10.18087/cardio.2018.2.10079.
51. Feng W., Sun L., Qu X.F. Association of AGTR1 and ACE2 gene polymorphisms with structural atrial fibrillation in a Chinese Han population. *Pharmazie*. 2017; 72 (1): 17–21. DOI: 10.1691/ph.2017.6752.
52. Kim M., Guzik J. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ. Res.* 2005; 97 (7): 629–636. DOI: 10.1161/01.RES.0000183735.09871.61.
53. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Дудкина К.В., Воевода М.И., Максимов В.Н., Аксютин Н.В., Чернова А.А., Злодеев К.В., Аллаhverдян А.А. Роль гена NO-синтазы в генезе фибрилляции предсердий. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011; 1 (67): 16–20.
54. Bedi M., McNamara D., London B., Schwartzman D. Genetic susceptibility to atrial fibrillation in patients with congestive heart failure. *Heart Rhythm*. 2006; 3 (7): 808–812. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.03.002.
55. Fares F., Smith Y., Azzam N., Zafrir B., Lewis B.S., Amir O. The 894G Allele of the endothelial nitric oxide synthase 3 (eNOS) is associated with atrial fibrillation in chronic systolic heart failure. *J. Atr. Fibrillation*. 2012; 5 (4): 757. DOI: 10.4022/jafib.757.
56. Chen H., Chu H., Shi Y., Bhuyan S.S., Li J.P., Liu S.R., Yang J. Association between endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and atrial fibrillation: a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2012; 5 (4): 528–534. DOI: 10.1007/s12265-012-9375-6.
57. Gensini F., Padeletti L., Fatini C., Sticchi E., Gensini G.F., Michelucci A. Angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in patients with atrial fibrillation. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2003; 26 (1P2): 295–298. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.00036.x.
58. Liggett S.B., Cresci S., Kelly R.J., Syed F.M., Matkovich S.J., Hahn H.S., Diwan A., Martini J.S., Sparks L., Parekh R.R., Spertus J.A., Koch W.J., Kardia S.L.R., Dorn G.W. A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat. Med.* 2008; 14 (5): 510–517. DOI: 10.1038/nm1750.
59. Kertai M.D., Li Y.W., Li Y.J., Shah S.H., Kraus W.E., Fontes M.L., Stafford-Smith M., Newman M.F., Podgoreanu M.V., Mathew J.P. G protein-coupled receptor kinase 5 gene polymorphisms are associated with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting in patients receiving β -blockers. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014; 7 (5): 625–633. DOI: 10.1161/CIRC-GENETICS.113.000451.
60. Liu L., Zhang L., Liu M., Zhang Y., Han X., Zhang Z. GRK5 polymorphisms and postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Sci. Rep.* 2015; 5: 12768. DOI: 10.1038/srep12768.

Сведения об авторах

Понасенко Анастасия Валериевна, канд. мед. наук, зав. лабораторией геномной медицины, отдел экспериментальной и клинической кардиологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-3002-2863.

Синицкий Максим Юрьевич, канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной и клинической кардиологии, НИИ КПССЗ; инженер-технолог 1-й категории, лаборатория цитогенетики, ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-4824-2418.

Хуторная Мария Владимировна, мл. науч. сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной и клинической кардиологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-9714-4080.

(✉) Синицкий Максим Юрьевич, e-mail: max-sinitsky@rambler.ru.

Поступила в редакцию 22.03.2019

Подписана в печать 25.12.2019