https://doi.org/10.34883/PI.2026.18.2.001

Абдуллаева Г.Ж.[1], Машкурова З.Т.[1] ✉, Абдуллаев А.А.[2], Закирова Д.В.[2], Раджабова Г.М.[1], Хамидуллаева Г.А.[1], Сафари Ш.Б.[1], Розибаев Б.И.[3]
[1] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан
[2] Центр передовых технологий, Ташкент, Узбекистан
[3] Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Влияние rs6817105 полиморфизма гена PITX2 и rs13376333 полиморфизма гена KCNN3 на риск развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Абдуллаева Г.Ж. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных; Машкурова З.Т. – сбор материала, обработка, написание текста, подготовка текста к печати; Раджабова Г.М., Хамидуллаева Г.А. – обработка; Абдуллаев А.А. – дизайн, разработка протокола проведения молекулярно-генетического исследования; Закирова Д.В. – проведение молекулярно-генетического исследования; Сафари Ш.Б. – сбор материала; Розибаев Б.И. – сбор материала.
Этическое заявление: исследование было одобрено этическим комитетом при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (протокол № 12 от 22.04.2024).
Информированное согласие. Все участники исследования предоставили информированные согласия. Форма информированного согласия на участие в исследовании соответствует требованиям Хельсинкской декларации по биоэтике и правам человека.
Финансирование. Исследование выполнено в рамках проекта AL-472110013 при поддержке Министерства инновационного развития Республики Узбекистан. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.
Благодарности: авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии и сотрудникам Центра передовых технологий Республики Узбекистан за содействие и помощь в проведении исследования.

Подана: 02.10.2025
Принята: 13.03.2026
Контакты: zaringizz@gmail.com

Резюме

Цель. Определить ассоциацию между полиморфизмами генов PITX2 (rs6817105) и KCNN3 (rs13376333) и развитием фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в узбекской популяции.
Материалы и методы. В исследование были включены 154 пациента с АГ, у которых исходно была диагностирована пароксизмальная форма, n=21 (13,64%), персистирующая форма, n=44 (28,57%), и постоянная форма ФП, n=89 (57,79%). Средний возраст пациентов с АГ и ФП к началу исследования – 64,1±10,35 года. Контрольную группу (n=91) составили пациенты с АГ без ФП, средний возраст которых – 56,03±12,18 года. Проведены клинико-инструментальное обследование (ЭКГ, эхокардиография, холтеровское мониторирование), а также молекулярно-генетический анализ выделенной ДНК методом ПЦР в реальном времени. Оценка ассоциаций полиморфизмов с ФП проводилась с применением метода логистической регрессии и различных моделей наследования. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета Statistica 10.0 и SNPassoc (R).
Результаты. В ходе исследования были выявлены статистически значимые ассоциации между rs6817105 полиморфизмом гена PITX2, rs13376333 полиморфизмом гена KCNN3 и риском развития ФП у пациентов с АГ в узбекской популяции. Полиморфизм

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

rs6817105 гена PITX2 продемонстрировал выраженную связь с ФП: носительство минорной С-аллели увеличивало риск развития ФП в 2,76 раза (OR=2,76; p=3,27×10^{-7}) по лог-аддитивной модели наследования. Полиморфизм rs13376333 гена KCNN3 также показал достоверную ассоциацию с ФП. С-аллель достоверно чаще встречалась у пациентов с нарушением ритма, что увеличивало риск его развития (OR=1,63; p=0,020) по лог-аддитивной модели.

Заключение. Впервые показана ассоциация rs6817105 полиморфизма гена PITX2 и rs13376333 полиморфизма гена KCNN3 с ФП у пациентов с АГ узбекской популяции. Эти данные подтверждают роль указанных генетических маркеров в патогенезе ФП при АГ и подчеркивают значимость генетического тестирования в этой группе пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, rs6817105 полиморфизм гена PITX2, rs13376333 полиморфизм гена KCNN3, узбекская популяция

Abdullaeva G.[1], Mashkurova Z.[1] ✉, Abdullaev A.[2], Zakirova D.[2], Rajabova G.[1], Khamidullaeva G.[1], Safari Sh.[1], Rozibaev B.[3]

[1] Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

[2] Center for Advanced Technologies, Tashkent, Uzbekistan

[3] Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Impact of rs6817105 Polymorphism of the PITX2 Gene and rs13376333 Polymorphism of the KCNN3 Gene on the Risk of Atrial Fibrillation in Patients with Arterial Hypertension

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Abdullaeva G. – study concept and design, data analysis; Mashkurova Z. – material collection, processing, manuscript writing, preparation of the text for publication; Rajabova G., Khamidullaeva G. – processing; Abdullaev A. – design, elaborating a protocol for molecular genetic testing; Zakirova D. – conducting molecular genetic testing; Safari Sh. – material collection; Rozibaev B. – material collection.

Ethics statement: the study was approved by the Ethics Committee of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (Protocol No. 12 dated April 22, 2024).

Informed consent. All study participants signed an informed consent. The informed consent form for participation in the study complied with the requirements of the Declaration of Helsinki on Bioethics and Human Rights.

Funding. The study was carried out within the framework of project AL-472110013 with the support of the Ministry of Innovative Development of the Republic of Uzbekistan. The authors did not receive any financial support from pharmaceutical or medical devices manufacturers.

Acknowledgments: the authors express their sincere gratitude to the staff of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology and the staff of the Center for Advanced Technologies of the Republic of Uzbekistan for their assistance and support in conducting the study.

Submitted: 02.10.2025
Accepted: 13.03.2026
Contacts: zaringizz@gmail.com

Abstract

Purpose. To determine the association between PITX2 (rs6817105) and KCNN3 (rs13376333) gene polymorphisms and the development of atrial fibrillation (AF) in patients with arterial hypertension (AH) in the Uzbek population.

Materials and methods. The study included 154 patients with AH, of whom paroxysmal AF was diagnosed in 21 (13.64%), persistent AF in 44 (28.57%), and permanent AF in 89 (57.79%). The mean age of AH patients with AF at baseline was 64.1±10.35 years. The control group (n=91) consisted of AH patients without AF, with a mean age of 56.03±12.18 years. Clinical and instrumental examinations (ECG, echocardiography, and Holter monitoring) were performed, as well as molecular genetic analysis of extracted DNA using real-time PCR. Associations of polymorphisms with AF were evaluated using logistic regression and different inheritance models. Statistical analyses were performed with Statistica 10.0 and the SNPassoc package (R).

Results. Statistically significant associations were found between PITX2 rs6817105 and KCNN3 rs13376333 polymorphisms and the risk of AF in hypertensive patients from the Uzbek population. The rs6817105 polymorphism of the PITX2 gene showed a strong association with AF: carriage of the minor C allele increased the risk of AF 2.76-fold (OR=2.76; $p=3.27\times10^{-7}$) under the log-additive inheritance model. The rs13376333 polymorphism of the KCNN3 gene also showed a significant association with AF. The C allele was significantly more frequent in patients with arrhythmia, increasing the risk of its occurrence (OR=1.63; p=0.020) under the log-additive model.

Conclusion. For the first time, an association of PITX2 rs6817105 and KCNN3 rs13376333 polymorphisms with atrial fibrillation in hypertensive patients from the Uzbek population was demonstrated. These findings confirm the role of these genetic markers in the pathogenesis of AF in arterial hypertension and highlight the importance of genetic testing in this patient group.

Keywords: arterial hypertension, atrial fibrillation, PITX2 rs6817105 polymorphism, KCNN3 rs13376333 polymorphism, Uzbek population

■ ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных аритмий и сопровождается высокой заболеваемостью и смертностью. По данным Европейского общества кардиологов, распространенность ФП среди взрослого населения составляет от 1 до 4%, причем с возрастом этот показатель возрастает, достигая 10–15% среди лиц старше 80 лет [1]. ФП приводит к значительному увеличению риска инсульта, сердечной недостаточности и когнитивных нарушений, что делает изучение факторов, влияющих на ее развитие, крайне важным. Помимо традиционных факторов риска, таких как возраст, артериальная гипертензия (АГ), ожирение и сахарный диабет, существенную роль в патогенезе ФП играют генетические факторы. Современные исследования показывают, что до 40% случаев ФП могут быть обусловлены наследственной предрасположенностью, а одним из ключевых направлений кардиогенетики является изучение полиморфизмов однонуклеотидных замен (SNP), влияющих на структурные и электрофизиологические свойства предсердий [2].

Особый интерес вызывает изучение ФП у пациентов с АГ, так как гипертензия является одним из главных факторов, предрасполагающих к развитию этого нарушения ритма. Однако далеко не у всех пациентов с АГ развивается ФП, что указывает на значительную роль генетической предрасположенности. Исследования,

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

проведенные среди различных этнических групп, показали, что распространенность полиморфизмов, ассоциированных с ФП, варьирует в зависимости от расовой и этнической принадлежности. Узбекская популяция формировалась под влиянием смешения среднеазиатских, иранских, тюркских и монголоидных этнических групп, что могло привести к измененной частоте встречаемости определенных SNP, влияющих на сердечно-сосудистые заболевания [3]. Однако данные по фибрилляции предсердий в узбекской популяции практически отсутствуют, несмотря на ее уникальные особенности, обусловленные генетическими факторами.

Анализ литературных данных исследований, проведенных в европейской, китайской и других популяциях, позволил выявить полиморфные варианты генов, ассоциированных с риском развития ФП. В частности, полиморфизм rs13376333 гена KCNN3, кодирующего кальций-активированные калиевые каналы SK3, был идентифицирован как фактор риска развития ФП. Исследование, проведенное в китайской популяции хань, показало, что аллель T rs13376333 достоверно чаще встречается у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой (7,6% против 3,6%; p<0,001), что подтверждает ее значимость как потенциального маркера предрасположенности к аритмии [4]. В свою очередь, метаанализ, включавший 24 339 участников, подтвердил, что данный SNP увеличивает риск общей (OR=1,33) и изолированной ФП (OR=1,58) [5].

Другой важный генетический биомаркер – полиморфизм rs6817105 гена PITX2, расположенный на хромосоме 4q25, который был идентифицирован как один из наиболее значимых предикторов ФП. Данный SNP влияет на развитие проводящей системы сердца, морфологию левого предсердия и функцию синусового узла. Согласно исследованию Tomomori et al. [6], минорная аллель rs6817105 увеличивает риск ФП более чем в 2 раза (OR=2,12, $p=4,9\times10^{-26}$). Важно отметить, что частота этого полиморфизма варьирует среди различных этнических групп, а его изучение в узбекской популяции позволит определить его клиническую значимость в данной когорте пациентов.

Генетическая предрасположенность к ФП также подтверждена данными Sasano et al. [2], которыми было выявлено, что SNPs rs6817105, rs3807989, rs10824026 и rs2106261 могут использоваться для стратификации риска ФП и инсульта. Разработанная модель оценки риска показала AUC=0,631 для ФП и AUC=0,950 для инсульта, что свидетельствует о высокой предсказательной ценности этих полиморфизмов.

Вследствие широкой распространенности АГ в Узбекистане и отсутствия данных молекулярно-генетических исследований по изучению генетических маркеров ФП требуется проведение локальных исследований, направленных на выявление генетических предикторов ФП у пациентов с АГ в узбекской популяции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить ассоциацию между полиморфизмами генов PITX2 (rs6817105) и KCNN3 (rs13376333) и развитием ФП у пациентов с АГ в узбекской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 154 пациента с АГ, у которых исходно была диагностирована пароксизмальная форма, n=21 (13,64%), персистирующая форма, n=44 (28,57%), и постоянная форма ФП, n=89 (57,79%). Средний возраст пациентов с АГ

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

и ФП к началу исследования – 64,1±10,35 года (табл. 1). Контрольную группу (n=91) составили пациенты с АГ без ФП, средний возраст которых – 56,03±12,18 года.

Как показано в табл. 1, пациенты с АГ и ФП отличались по возрасту, длительности АГ и офисным измерениям АД от лиц контрольной группы. Следует отметить, что возраст пациентов с АГ и ФП был значительно больше, чем в контрольной группе: 64,1±10,35 года против 56,03±12,18 года (p=0,000). Длительность АГ также была больше в группе пациентов с ФП, чем в контрольной, составив в 1-й группе 14,0±10,29 года, а во 2-й группе – 9,69±6,9 года (p=0,001).

Количество пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) было значительно больше в группе пациентов с АГ и ФП, чем в группе пациентов с АГ без ФП: 132 (85,7%) против 64 (70,33%) пациентов (χ^2=8,462, p=0,0036).

Важно заметить, что количество пациентов с ИОЛП ≥34 мл/м^2 было значительно больше среди пациентов с АГ и ФП, чем среди пациентов с АГ без ФП: 52,6% против 6,59% соответственно (χ^2=52,862, p=0,000).

Следует отметить, что по количеству пациентов с ИБС и ХСН обе группы не отличались.

ФП классифицировалась как пароксизмальная, персистирующая и постоянная форма в соответствии с рекомендациями ACC/AHA/ESC по ФП [7]. Диагноз ФП был основан на результатах ЭКГ и/или данных холтеровского мониторирования ЭКГ по стандартным диагностическим критериям [8]. С целью верификации ФП проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ с использованием монитора Cardiospy

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией и наличием/отсутствием фибрилляции предсердий
Table 1
Clinical characteristics of patients with arterial hypertension with and without atrial fibrillation

Показатели	1-я группа. Пациенты с АГ и ФП, n=154	2-я группа. Пациенты с АГ без ФП, n=91	Median Test	
			χ^2	p
Ср. возраст (лет)	64,1±10,35	56,03±12,18		0,000
Длительность АГ (годы)	14±10,29	9,69±6,9		0,001
САД (мм рт. ст.)	146,19±24,28	159,57 ±17,2		0,000
ДАД (мм рт. ст.)	90±11,77	97,28±8,52		0,000
АД ср. (мм рт. ст.)	108,73±17,75	118,05±10,26		0,000
ИМТ (кг/м^2)	31,07±5,45	30,88±4,66		0,819
ИМТ >30 (кг/м^2), %	81 (52,6%)	47 (51,65%)	0,021	0,88
ИМТ >25… <30 (кг/м^2), %	47 (30,52%)	36 (39,56%)	2,087	0,149
ГЛЖ, %	132 (85,7%)	64 (70,33%)	8,462	0,0036
ИОЛП ≥34 мл/м^2, %	81 (52,6%)	6 (6,59%)	52,862	0,000
КИМ ≥0,9 мм, L %	87 (56,49%)	50 (54,95%)	0,056	0,813
КИМ ≥0,9 мм, R %	88 (57,14%)	55 (60,44%)	0,256	0,613
Дислипидемия, %	81 (52,6%)	61 (67,03%)	4,892	0,027
ИБС, %	110 (71,3%)	57 (62,64%)	2,03	0,154
ХСН, %	91 (59,1%)	47 (51,6%)	1,28	0,256
Курение, %	39 (25,32%)	24 (26,37%)	0,033	0,856

Примечания: ФП – фибрилляция предсердий; P – достоверность различий между группами.

(LABTECH LTD, Венгрия). Протокол исследования был рассмотрен и одобрен этическим комитетом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Все участники предоставили письменное информированное согласие.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось на аппарате ультразвуковой системы Clearview-350 "Affiniti 30" (PHILIPS, Нидерланды) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М- и В-режимах [9]. В М-режиме измерения проводились через парастернальный доступ по оси в соответствии с рекомендациями Penn Convention method [10]. Изучали следующие параметры внутрисердечной гемодинамики: конечный диастолический и систолический размеры (КДР, КСР), толщину стенок левого желудочка – межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу. ММЛЖ рассчитывалась по формуле Devereux B.R. и соавт. [10]:

$$ММЛЖ = 1{,}04 \times [(КДРлж + ТМЖП + ТЗСЛЖ)^3 - КДРлж^3] - 13{,}6\ (г).$$

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали по отношению ММЛЖ к площади поверхности тела. Наличие ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ >115 г/м для мужчин и >95 г/м для женщин [11].

Оценивали размер левого предсердия (ЛП) и его индексированный объем (ОЛП).

Критериями исключения при исходном обследовании являлись: пациенты с нестабильной стенокардией, стабильной стенокардией напряжения ФК III–IV, ХСН III–IV классов по NYHA, с перенесенными операциями на сердце, ревматическими клапанными дефектами, с искусственным водителем ритма, QT >480 мс, с документированными признаками СССУ, предшествовавшими эпизодами стойкой желудочковой аритмии, синдромом WPW, синдромом Бругады, с артериальной гипотонией (систолическое АД ниже 95 мм рт. ст.), брадикардией (ЧСС менее 60 уд/мин), с выраженной дисфункцией печени и почек, тяжелой легочной недостаточностью, АВ-блокадой II–III степени, с тромбом ЛП, подтвержденной дисфункцией щитовидной железы, сахарным диабетом в стадии декомпенсации.

Для проведения генотипирования образцов крови на rs6817105 полиморфизм гена PITX2 и rs13376333 полиморфизм гена KCNN3 выделение геномной ДНК осуществляли из цельной крови с помощью набора АртДНК MiniSpin (ООО «АртБиоТех», Беларусь) по стандартному протоколу фирмы-производителя. Количество и качество выделенной ДНК оценивали с помощью гель-электрофореза и спектрофотометра NanoDrop (Thermo Scientific, США). Для проведения ПЦР использовали амплификатор QuantStudio 5 Applied Biosystems. Реакцию проводили в объеме 10 мкл с использованием набора TaqMan® Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific, США) по стандартному протоколу фирмы-производителя. Реакционная смесь включала в себя 10 нг геномной ДНК, 5 мкл TaqMan Genotyping Master Mix, 0,5 мкл TaqMan Genotyping Assays. Результаты генотипирования образцов анализировались с помощью программы Design & Analysis 2.6.0 2021 Thermo Fisher Scientific и вводились для первичной обработки в Microsoft Excel 2019.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Основные характеристики представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнительный анализ частот

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

генотипов и аллелей полиморфизма генов проводили с использованием логистического регрессионного анализа с применением средств языка программирования R и пакета SNPassoc. Для этого были использованы общая, доминантная, рецессивная и аддитивная модели наследования.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Были прогенотипированы 154 пациента с АГ и ФП (случаи) и 91 пациент с АГ без ФП (контроли), все – лица узбекской популяции. Ниже приведены результаты молекулярно-генетического анализа и определения корреляции между генетическими маркерами и группами случая и контроля с помощью статистического метода логистической регрессии. Был проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов следующих полиморфизмов генов, участвующих в развитии ФП у пациентов с АГ в узбекской популяции: rs6817105 полиморфизм гена PITX2 и rs13376333 полиморфизм гена KCNN3.

rs6817105 полиморфизм гена PITX2 и фибрилляция предсердий

С целью изучения ассоциации rs6817105 полиморфизма гена PITX2 с ФП у пациентов с АГ были прогенотипированы 153 пациента с АГ и осложненной ФП (случаи) и 88 пациентов с АГ без ФП (контроли), все лица узбекской популяции.

При изучении распределения частот генотипов и аллелей rs6817105 полиморфизма гена PITX2 среди пациентов с АГ и ФП выявлено следующее распределение генотипов: ТТ-генотип определен у 46 (30,1%) пациентов, ТС-генотип – у 65 (42,5%), СС-генотип – у 42 (27,5%), χ^2=8,882, p=0,012 (табл. 2). Аллельное распределение было практически равнозначным: Т-аллель – 51,3%, С-аллель – 48,7%, χ^2=0,320, p=0,571. Противоположная картина была отмечена среди пациентов с АГ без ФП. В частности, аллельное распределение показало значительное преобладание Т-аллели в сравнении с С-аллелью: 75,6% и 24,4% соответственно, χ^2=90,011, p=0,000. При этом соотношение ТТ- : ТС- : СС-генотипов было следующим: 54,5% : 42,0% : 3,4%, χ^2=56,284, p=0,000.

Таким образом, полученные результаты указывают на достоверно большее накопление Т-аллели и ТТ-генотипа rs6817105 полиморфизма гена PITX2 среди пациентов с АГ без ФП в сравнении с пациентами с АГ и ФП, у которых, наоборот, превалировала С-аллель.

Таблица 2
Значения частот встречаемости генотипов и аллелей rs6817105 полиморфизма гена PITX2 у пациентов с АГ и ФП и у контролей
Table 2
Frequencies of genotypes and alleles of the rs6817105 PITX2 gene polymorphism in patients with hypertension with atrial fibrillation and in controls

Группы	Генотипы			χ^2	p	Аллели		χ^2	p
	ТТ	ТС	СС			Т	С		
Пациенты с АГ и ФП (n=153)	0,31	0,42	0,27	8,882	0,012	0,513	0,487	0,320	0,571
Пациенты с АГ без ФП (n=88)	0,545	0,420	0,034	56,284	0,000	0,756	0,244	90,011	0,000

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Полученные данные в обеих группах соответствовали распределению Харди – Вайнберга.

Тест Харди – Вайнберга для контролей (χ^2=0,90, p=0,34):

- генотип TT: 0,545 (HWE 0,571);
- генотип TC: 0,420 (HWE 0,369);
- генотип CC: 0,034 (HWE 0,060).

Тест Харди – Вайнберга для случаев (χ^2=1,74, p=0,19):

- генотип TT: 0,301 (HWE 0,263);
- генотип TC: 0,425 (HWE 0,500);
- генотип CC: 0,275 (HWE 0,237).

Результаты генетического анализа с применением моделей наследования в группах «случай» и «контроль» (группу «случай» составили пациенты с АГ и ФП, группу контроля – пациенты с АГ без ФП) продемонстрировали корреляцию между rs6817105 полиморфизмом гена PITX2 и ФП по лог-аддитивной модели наследования (OR=2,76, p=3,267e-07, AIC=294,3), что отражено в табл. 3. Другие модели (кодоминантная p=2,482e-07, доминантная p=1,842e-04, рецессивная p=3,329e-07, сверхдоминантная p=9,471e-01) также показали статистически значимую корреляцию, тем не менее оптимальной и наиболее достоверной генетической моделью в данном статистическом анализе является кодоминантная и лог-аддитивная. Анализ результатов моделей наследования показал значительную ассоциацию по лог-аддитивной модели наследования C-аллели (OR=2,76, 95% CI 1,82–4,18, p=3,267e-07) и по сверхдоминантной модели CC-генотипа (OR=1,02, 95% CI 0,60–1,73, p=9,471e-01) с ФП у пациентов с АГ узбекской популяции.

Таблица 3
Результаты корреляционно-регрессионного анализа связи фибрилляции предсердий и rs6817105 полиморфизма гена PITX2
Table 3
Results of correlation and regression analysis of the association between atrial fibrillation and the rs6817105 PITX2 gene polymorphism

	Кон	%	Сл	%	OR	CI	p-value	AIC
Кодоминантная								
TT	48	54,5	46	30,1	1,00		2,482e-07	291,9
TC	37	42,0	65	42,5	1,83	1,04–3,25		
CC	3	3,4	42	27,5	14,61	4,23–50,44		
Доминантная								
TT	48	54,5	46	30,1	1,00		1,842e-04	306,4
TC + CC	40	45,5	107	69,9	2,79	1,62–4,81		
Рецессивная								
TT + TC	85	96,6	111	72,5	1,00		3,329e-07	294,3
CC	3	3,4	42	27,5	10,72	3,21–35,77		
Сверхдоминантная								
TT + CC	51	58,0	88	57,5	1,00		9,471e-01	320,3
TC	37	42,0	65	42,5	1,02	0,60–1,73		
Лог-аддитивная								
0, 1, 2	88	36,5	153	63,5	2,76	1,82–4,18	3,267e-07	294,3

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

rs13376333 полиморфизм гена KCNN3 и фибрилляция предсердий

С целью изучения ассоциации rs13376333 полиморфизма гена KCNN3 с ФП у пациентов с АГ были прогенотипированы 154 пациента с АГ, осложненной ФП (случаи), и 96 пациентов с АГ без ФП (контроли), все – лица узбекской популяции.

При изучении распределения частот генотипов и аллелей rs13376333 полиморфизма гена KCNN3 среди пациентов с АГ и ФП выявлено следующее распределение генотипов: CC-генотип определен у 82 (53,2%) пациентов, CT-генотип – у 57 (37,0%), TT-генотип – у 15 (9,7%), χ^2=66,994, p=0,000 (табл. 4). Аллельное распределение показало преобладание носительства C-аллели: C-аллель – 71,8%, T-аллель – 28,2%, χ^2=116,597, p=0,000. Аналогичная картина была отмечена среди пациентов с АГ без ФП. В частности, аллельное распределение показало достоверное преобладание C-аллели в сравнении с T-аллелью: 81,3% и 18,8% соответственно, χ^2=150,0, p=0,000. При этом соотношение CC- : CT- : TT- генотипов было следующим: 67,7% : 27,1% : 5,2%, χ^2=86,906, p=0,000.

Таким образом, полученные результаты указывают на достоверно большее накопление C-аллели и CC-генотипа rs13376333 полиморфизма гена KCNN3 как среди пациентов с АГ без ФП, так и среди пациентов с АГ и ФП.

Полученные данные в группе контролей не соответствовали распределению Харди – Вайнберга.

Тест Харди – Вайнберга для контролей (χ^2=0,69, p=0,41):

- генотип CC: 0,677 (HWE 0,660);
- генотип CT: 0,271 (HWE 0,305);
- генотип TT: 0,052 (HWE 0,035).

Тест Харди – Вайнберга для случаев (χ^2=0,60, p=0,44):

- генотип CC: 0,532 (HWE 0,515);
- генотип CT: 0,370 (HWE 0,405);
- генотип TT: 0,097 (HWE 0,080).

Результаты генетического анализа с применением моделей наследования в группах «случай» и «контроль» (группу «случай» составили пациенты с АГ и ФП, группу контроля – пациенты с АГ без ФП) продемонстрировали корреляцию между rs13376333 полиморфизмом гена KCNN3 и ФП по лог-аддитивной модели наследования (OR=1,63, p=0,02, AIC=331,6), что отражено в табл. 5. По доминантной модели наследования (p=0,023) также прослеживалась статистически значимая корреляция, тем не менее оптимальной и наиболее достоверной генетической моделью в данном

Таблица 4
Значения частот встречаемости генотипов и аллелей rs13376333 полиморфизма гена KCNN3 у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий и контролей
Table 4
Frequencies of genotypes and alleles of the rs13376333 KCNN3 gene polymorphism in patients with hypertension with atrial fibrillation and in controls

Группы	Генотипы			χ^2	p	Аллели		χ^2	p
	CC	CT	TT			C	T		
Пациенты с АГ и ФП (n=154)	0,532	0,370	0,097	66,994	0,000	0,718	0,282	116,597	0,000
Контроль (n=96)	0,677	0,271	0,052	86,906	0,000	0,812	0,188	150,0	0,000

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 5
Результаты корреляционно-регрессионного анализа связи фибрилляции предсердий и rs13376333 полиморфизма гена KCNN3
Table 5
Results of correlation and regression analysis of the association between atrial fibrillation and the rs13376333 KCNN3 gene polymorphism

	Кон	%	Сл	%	OR	CI	p-value	AIC
Кодоминантная								
TT	5	5,2	15	9,7	2,38	0,82–6,89	0,06434	333,5
TC	26	27,1	57	37,0	1,74	0,99–3,06		
CC	65	67,7	82	53,2	1,00			
Доминантная								
CC	65	67,7	82	53,2	1,00		0,02295	331,8
CT + TT	31	32,3	72	46,8	1,84	1,08–3,13		
Рецессивная								
CC + CT	91	94,8	139	90,3	1,00		0,18657	335,2
TT	5	5,2	15	9,7	1,96	0,69–5,59		
Сверхдоминантная								
CC + TT	70	72,9	97	63,0	1,00		0,10233	334,3
CT	26	27,1	57	37,0	1,58	0,91–2,76		
Лог-аддитивная								
0, 1, 2	96	38,4	154	61,6	1,63	1,07–2,50	0,02039	331,6

статистическом анализе является лог-аддитивная. Таким образом, анализ результатов моделей наследования показал значительную ассоциацию по лог-аддитивной модели наследования С-аллели (OR=1,63, 95% CI 1,07–2,50, p=0,020) и по доминантной модели СС-генотипа (OR=1,00, p=0,023) с ФП у пациентов с АГ узбекской популяции.

Таким образом, показана ассоциация С-аллели и СС-генотипа rs13376333 полиморфизма гена KCNN3 с риском развития ФП у пациентов с АГ узбекской популяции.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, АГ способствует развитию нарушений ритма сердца, в частности желудочковых аритмий, но наиболее часто – ФП [12], которая представляет собой проявление гипертонической кардиопатии [13]. Даже высокое нормальное АД ассоциируется с увеличением риска ФП [14], а АГ является самым распространенным сопутствующим диагнозом у пациентов с ФП.

Нарушение геометрии ЛЖ часто ассоциируется с диастолической дисфункцией [15, 16]. Размер ЛП также часто увеличен у пациентов с АГ, что ассоциируется с развитием нежелательных сердечно-сосудистых осложнений [17, 18], увеличением частоты ФП [19] и связано с диастолической дисфункцией [20, 21]. В настоящем исследовании подтверждается возрастзависимый характер развития ФП у пациентов с АГ, а также несомненное влияние длительности АГ, что ассоциируется с выраженностью сердечно-сосудистого ремоделирования. В частности, в работе показано, что в группе пациентов с АГ и ФП по сравнению с контрольной группой пациентов с АГ без ФП достоверно больше прослеживалось количество пациентов с ГЛЖ и повышенным ИОЛП.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

С целью выяснения генетических механизмов электрофизиологических нарушений миокарда при АГ изучались различные гены, кодирующие функцию основных физиологических систем. В литературе представлены мутации в гене натриевого канала сердца (SCN5A), в гене KCNQ, которые могут обуславливать нарушения ритма сердца, в том числе ФП. За последнее десятилетие несколько исследований полногеномных ассоциаций идентифицировали ген ATFB5 с мононуклеотидным rs2200733 полиморфизмом в локусе 4q25 как наиболее распространенный хромосомный вариант, присутствующий у пациентов с ФП [22]. В ранее проведенных нами пилотных исследованиях на малой выборке пациентов мы проанализировали возможную взаимосвязь между другими полиморфизмами, в частности rs2200733 полиморфизмом гена ATFB5 [23] и rs6817105 полиморфизмом гена PITX2, с риском развития ФП у лиц узбекской национальности [24]. При этом распространенность генотипов и аллелей rs2200733 полиморфизма гена ATFB5 среди всех пациентов, включенных в исследование, совпадала с результатами предыдущих исследований, проведенных в разных европейских странах [25, 26]. Полученные нами данные согласовались с результатами метаанализа [27] и указывали на достоверную связь между редким мутантным вариантом (ТТ-генотип) и 4-кратным увеличением риска развития ФП. Показана ассоциация СС-генотипа и С-аллели rs6817105 полиморфизма гена PITX2 с риском развития ФП у пациентов с АГ узбекской популяции. Отмечено, что у носителей СС-генотипа rs6817105 полиморфизма гена PITX2 показатель ИОЛП был значительно выше в сравнении с носителями СТ- и ТТ-генотипов. С учетом формы ФП СС-генотип и С-аллель в несколько большей степени превалируют среди пациентов с пароксизмальной формой ФП.

В настоящем исследовании были изучены ассоциативные связи с наиболее патогномоничными для ФП полиморфизмами, известными по литературным данным: rs6817105 полиморфизмом гена PITX2, rs13376333 полиморфизмом гена KCNN3. Выявлена ассоциация С-аллели (OR=2,76, 95% CI 1,82–4,18, p=3,267e-07) и СС-генотипа (OR=1,02, 95% CI 0,60–1,73, p=9,471e-01) rs6817105 полиморфизма гена PITX2; С-аллели (OR=1,63, 95% CI 1,07–2,50, p=0,020) и СС-генотипа (OR=1,00 p=0,023) rs13376333 полиморфизма гена KCNN3 с риском развития ФП у пациентов с АГ узбекской популяции.

Проведение настоящего исследования, направленного на выявление молекулярно-генетических маркеров ФП у пациентов с АГ, имеет высокую научную и практическую значимость. Данные, полученные в ходе работы, позволяют уточнить частоту встречаемости SNP, ассоциированных с ФП, в данной популяции, а также их вклад в развитие аритмий у пациентов с АГ. Это может способствовать созданию кастомных генетических панелей для оценки риска ФП и оптимизации стратегии лечения, а также внедрению персонализированного подхода к терапии пациентов с АГ и предрасположенностью к ФП. Внедрение современных генетических технологий в клиническую практику позволит более точно оценивать риск развития аритмий у пациентов и применять превентивные меры для снижения заболеваемости и смертности, связанных с этим нарушением ритма сердца.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании впервые показана ассоциация С-аллели (OR=2,76, 95% CI 1,82–4,18, p=3,267e-07) и СС-генотипа (OR=1,02, 95% CI 0,60–1,73, p=9,471e-01)

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

rs6817105 полиморфизма гена PITX2; C-аллели (OR=1,63, 95% CI 1,07–2,50, p=0,020) и CC-генотипа (OR=1,00 p=0,023) rs13376333 полиморфизма гена KCNN3 с риском развития ФП у пациентов с АГ узбекской популяции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024 Sep 29;45(36):3314–3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176. Erratum in: *Eur Heart J.* 2025 Jul 07:ehaf306. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf306
2. Sasano T, Ihara K, Tanaka T, et al. Risk stratification of atrial fibrillation and stroke using single nucleotide polymorphism and circulating biomarkers. *PLoS One*. 2023 Oct 12;18(10):e0292118. doi: 10.1371/journal.pone.0292118
3. Kim JA, Chelu MG, Li N. Genetics of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2021 May 1;36(3):281–287. doi: 10.1097/HCO.0000000000000840
4. Luo Z**,** Yan C, Zhang W, et al. Association between SNP rs13376333 and rs1131820 in the KCNN3 gene and atrial fibrillation in the Chinese Han population. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014 Dec;52(12):1867–1873. doi: 10.1515/cclm-2014-0491
5. Yao JL**,** Zhou YF, Yang XJ, et al. KCNN3 SNP rs13376333 on Chromosome 1q21 Confers Increased Risk of Atrial Fibrillation. *International Heart Journal.* 2015;56(5):511–515. doi:10.1536/ihj.15-133
6. Tomomori S, Nakano Y, Ochi H, et al. Chromosome 4q25 Variant rs6817105 Brings Sinus Node Dysfunction and Left Atrial Enlargement. *Scientific Reports.* 2018 Oct1;8(1):13557. doi: 10.1038/s41598-018-32453-8
7. 2016 ESC Guidelines for The Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with Eacts. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12:1360–1420.
9. Sahn DJ, Demaria A, Kisslo J, et al. Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography. Results of a servey of echocardiographic measerments. *Circulation*. 1987;58:1072–1082.
10. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographyic determination of left ventricular mass in man. *Circulation*. 1977;55:613–618.
11. The Task Force for management of arterial hypertension of the European Society of Cardiolody (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018. doi/10.1093/eurheartj/ehy339
12. Zafrir B, Lund L, Laroche C, et al; On behalf of the ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *European Heart Journal*. 2018;39:4277–4284.
13. Stanley Nattel MD, Masahide Harada MD, PhD. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Recent Advances and Translational Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;22:2365–2345. doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.555
14. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28:316–321.
15. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:577–605.
16. de Simone G, Kitzman DW, Chinali M, et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J*. 2005;26:1039–1045.
17. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al.; MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 2002;287:2677–2683.
18. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2015;46:1488–1493.
19. Losi MA, Izzo R, De Marco M, et al. Cardiovascular ultrasound exploration contributes to predict incident atrial fibrillation in arterial hypertension: the Campania Salute Network. *Int J Cardiol*. 2015;199:290–295.
20. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1206–1207.
21. Kuznetsova T, Haddad F, Tikhonoff V, et al. European Project on Genes in Hypertension Investigators. Impact and pitfalls of scaling of left ventricular and atrial structure in population-based studies. *J Hypertens*. 2016;34:1186–1194.
22. Sinner MF, Ellinor PT, Meitinger T, et al. Genome-wide association studies of atrial fibrillation: past, present, and future. *Cardiovasc Res*. 2011;89:701–709.
23. Abdullaeva GJ, Abdullaev AA, Kevorkov AG, et al. Interrelation between rs2200733 polymorphism of ATFB5 gene and atrial fibrillation in uzbek patients. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2021;49(5):404–409. doi: 10.5543/tkda.2021.08434
24. Radzhabova GM, Abdullaeva GZh, Zakirova DV, et al. The 4q25/PITX2 SNP rs6817105 and Atrial Fibrillation in Uzbek Patients with Arterial Hypertension. *International Journal of Biomedicine.* 2023;13(3):72–78. doi: 0.21103/Article13(3)_OA3
25. Ferran A, Alegret JM, Subirana I, et al. Association Between rs2200733 and rs7193343 Genetic Variants and Atrial Fibrillation in Spanish Population, and Meta-analysis of Previous Studies. *Rev. Esp. Cardiol*. 2014;67(10):822–829.
26. Kalinderi K, Fragakis N, et al. Association Between rs2200733 Polymorphism on Chromosome 4q25 and Atrial Fibrillation in a Greek Population. *Hellenic J Cardiol*. 2015;56:224–229.
27. Rattanawong P, Chenbhanich J, et al. A Chromosome 4q25 variant is Associated with Atrial Fibrillation Reccurence After Catheter Ablation: A systematic Review and Meta-analysis. *J Atr Fibrillation*. 2018 Apr;10(6):1666.