

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Л.Д. ХИДИРОВА¹, Д.А. ЯХОНТОВ¹, В.Н. МАКСИМОВ²

¹ Кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

Цель: изучить генетические детерминанты у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с различной экстракардиальной коморбидной патологией.

Материал и методы: в проспективное когортное исследование включены 167 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП и гипертонической болезнью II стадии без ИБС. Средний возраст исследуемых пациентов составил 53,3±7,1 года. Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Тестирование полиморфизма rs2200733, полиморфизма 174G/C (174G/C (rs1800795) гена IL6), гена IL6 выполнялось с помощью ПЦР с ПДРФ. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым при $p<0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%.

Результаты: в настоящем исследовании показаны ассоциации полиморфизмов 174G/C (rs1800795) гена IL6, гена IL6 и rs2200733 хромосомы 4q25 с ФП на фоне сопутствующих заболеваний: АГ, хроническая обструктивная болезнь лёгких, гипотиреоз, сахарный диабет II типа, абдоминальное ожирение. Обнаружены также ассоциации полиморфизма 174G/C (rs1800795) гена IL6 с риском рецидива ФП на фоне отдельных сопутствующих заболеваний; полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 с уровнями триглицеридов, индекса атерогенности, креатинина, фибриногена, с количеством месяцев до развития рецидива; 174G/C (rs1800795) гена IL6 – с уровнями ХС ЛПВП, креатинина, диастолического АД, галектин-3.

Заключение: исследование вносит свой вклад в изучение такого сложного феномена, как вторичная форма фибрилляции предсердий, способствует накоплению знаний, приближая то время, когда терапевтические вмешательства будут индивидуализированными, основанными на понимании особенностей патологического процесса у каждого пациента.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, полиморфизм, rs2200733, 174G/C (rs1800795) гена IL6, IL6, экстракардиальная патология.

Для цитирования: Хидирова ЛД, Яхонтов ДА, Максимов ВН. Генетические аспекты фибрилляции предсердий на фоне артериальной гипертензии в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. *Вестник Авиценны*. 2019;21(2):238-46. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-2-238-246>.

GENETIC ASPECTS OF ATRIAL FIBRILLATION ON THE BACKGROUND OF ARTERIAL HYPERTENSION IN COMBINATION WITH NONCARDIAC DISEASES

L.D. KHIDIROVA¹, D.A. YAKHONTOV¹, V.N. MAKSIMOV²

¹ Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Objective: To study genetic determinants in patients with atrial fibrillation (AF) on the background of arterial hypertension (AH) in combination with various extracardiac comorbid pathology.

Methods: In a prospective cohort study included 167 patients with paroxysmal and persistent forms of AF and stage II hypertension without CAD. The average age of the patients studied was 53.3±7.1 years. DNA isolation from blood leukocytes was carried out by phenol-chloroform extraction. Testing polymorphism rs2200733, polymorphism 174G/C (174G/C (rs1800795) gene IL6), the IL6 gene performed with PCR with RFLP. Testing of statistical hypotheses was carried out at a critical level of significance $p=0.05$, i.e. the difference was considered statistically significant at $p<0.05$. The lower limit of the evidential power was taken equal to 80%.

Results: This study shows associations of polymorphisms 174G/C (rs1800795) of the IL6 gene, the IL6 gene and rs2200733 chromosome 4q25 with AF on the background of comorbidities: AH, chronic obstructive pulmonary disease, hypothyroidism, T2DM, abdominal obesity. Associations of polymorphism 174G/C (rs1800795) of the IL6 gene with the risk of recurrence of AF on the background of individual comorbidities were also found; polymorphism rs2200733 chromosome 4q25 with triglyceride levels, index atherogenicity, creatinine, fibrinogen, with the number of months before the development of relapse; 174G/C (rs1800795) of the IL6 gene – with HDL cholesterol levels, creatinine, diastolic blood pressure, galectin-3.

Conclusions: The results contributes to the study of such a complex phenomenon as the secondary form of atrial fibrillation, contributes to the accumulation of knowledge, bringing closer the time when therapeutic interventions will be individualized, based on an understanding of the pathological process in each patient.

Keywords: Atrial fibrillation, polymorphism, rs2200733, 174G/C (rs1800795) of the IL6 gene, IL6, extracardiac pathology.

For citation: Khidirova LD, Yakhontov DA, Maksimov VN. Geneticheskie aspekty fibrillyatsii predserdiy na fone arterial'noy gipertenzii v sochetanii s ekstrakardial'nymi zabolovaniyami [Genetic aspects of atrial fibrillation on the background of arterial hypertension in combination with noncardiac diseases]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(2):238-46. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-2-238-246>.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – это наиболее распространённая из стойких аритмий, особенно у пациентов пожилого возраста. В молодом возрасте (моложе 50 лет) эта аритмия встречается у 1 на 1000 человек. В настоящее время ФП регистрируется у 1 из 25 человек 60 лет и старше и у 1 из 10 – в возрастной группе старше 80 лет [1]. За последние 20 лет отмечено двукратное увеличение частоты случаев ФП среди мужского населения, на 66% выросла госпитализация пациентов с ФП. Причины такого роста неоднозначны и не вполне ясны, среди возможных причин рассматриваются: увеличение удельного веса людей пожилого возраста, улучшение диагностики ФП на амбулаторном этапе, повышение числа выживших после острого инфаркта миокарда (ИМ) и др. [2]. Важно то, что тенденция к увеличению частоты ФП не исчезает и, более того, увеличивается склонность к прогрессированию. Под термином «прогрессирование ФП» понимают процесс неуклонного развития пароксизмальной формы ФП в направлении хронической формы [3]. Подсчитано, что 2,2 млн. жителей США имели пароксизмальную или персистентную формы ФП, которая в течение 5 лет перешла в хроническую у 67% больных. В Европе, население которой составляет около 513 млн. человек, зарегистрировано 8,2 млн. больных, страдающих ФП, риск прогрессирования ФП составляет 1:4 для мужчин и женщин в возрасте 40 лет и старше. Прогнозируется, что число лиц с этой аритмией в США увеличится с 2,5 млн. в начале 2000-х г.г. до 15 млн. в 2050 г. [4]. Это дало основание назвать такой процесс «эпидемией», а эффект от него – «бомбой замедленного действия».

На сегодняшний день существует много клинических исследований, посвящённых изучению факторов риска возникновения ФП, в том числе и основного фактора – артериальной гипертензии (АГ), которая способствует гипертрофии желудочков и дистрофии предсердий. Однако прогрессированию ФП не уделяется достаточного внимания [5]. Абдоминальное ожирение (АО) является частым фактором риска АГ и способствует структурно-функциональным перестройкам миокарда, известным под названием «феномен липотоксичности». Липотоксичность включает в себя накопление триглицеридов плазмы крови в миокарде и приводит к миокардиальному стеатозу. Таким образом, при ожирении формируется дилатация полостей сердца. Следовательно, и АГ, и АО способствуют дисфункции миокарда, развитию электрической нестабильности и появлению ФП, а при нерациональном ведении пациентов и прогрессированию в хроническую форму [6].

По мере новых открытий в области генетики, встречаемость идиопатической формы ФП каждый раз становится всё меньше. Чаще всего генетическая ФП является аутосомно-доминантной вследствие нарушения функционирования различных каналов калия в фазе 3. Реже ФП может быть аутосомно-рецессивной или сцепленной с полом – при повреждении каналов натрия. Известны также формы ФП с мутациями во многих генах – семейные полигенные фибрилляции предсердий [7].

Наследственная ФП может быть самостоятельной нозологической единицей или же сопутствовать таким каналопатиям, как синдром удлинённого или укороченного интервала QT, синдром Бругада и катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия. Кроме того, ФП может быть связана с такими структурными генетическими кардиомиопатиями, как семейная дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, идиопатическая рестриктивная кардиомиопатия, арит-

могенная дисплазия правого желудочка, а также с неклассифицированными заболеваниями (некомпактная кардиомиопатия, фиброэластоз) [8].

Впервые ассоциация полиморфизмов с артериальным давлением была показана Newton-Cheh C et al в 2009 году при анализе результатов большого международного исследования GWAS [9, 10]. В 2010 году в Корее она была подтверждена [11, 12]. Но в связи с тем, что имеются значительные географические различия в аллельных частотах ОНП, ассоциированных с ССЗ требуется проведение исследований в этнических группах для подтверждения ранее обнаруженных ассоциаций [13-16]. В семи исследованиях АГ (16368 случаев/19707 контроль), выполненных в Восточной Азии, не нашли значимой ассоциации с АГ.

Цель исследования

Изучить генетические детерминанты у больных фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии в сочетании с различной экстракардиальной патологией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование включён 161 пациент. Критерии включения: возраст 45-65 лет, гипертоническая болезнь III стадии (ESH/ESC, 2018), фибрилляция предсердий, пароксизмальная, либо персистирующая форма (РКО, ВНОА и АССХ, Москва, 2017) и одно из следующих заболеваний: сахарный диабет II типа (EASD/ESC, 2017), субклинический гипотиреоз (ETA, 2013), абдоминальное ожирение (AAE/ACE, 2014), хроническая obstructивная болезнь лёгких (ERS, 2017). Согласно определению экспертного консенсусного документа (HRS/EHRA/ECAS, 2012), под термином «прогрессирование ФП» понимают процесс неуклонного развития пароксизмальной формы ФП в направлении хронической формы.

Оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ; ХМ ЭКГ, СМАД с помощью системы суточного мониторинга SCHILLER (Schiller, Switzerland), ЭхоКГ в М и 2D режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, USA). Уровень галектина-3 был определён в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью набора «Human Galectin-3 ELISA kit; eBioscience» (Bender MedSystems GmbH, Austria), минимальная концентрация определения – 0,12 нг/мл. Определение концентрации NT-proBNP осуществлялось с использованием набора реагентов «NTproBNP – ИФА – Бест». СРБ (С-реактивный белок) определяли методом ИФА с помощью тест-системы ELISA (Biomerica, USA). Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [Смит К., 1990]. Тестирование полиморфизма rs2200733, полиморфизма -174G/C (174G/C (rs1800795) гена IL6) гена IL6 выполнялось с помощью ПЦР с ПДРФ по опубликованным ранее методикам.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ (Протокол № 147 от 18 мая 2017 г.).

Статистический анализ. Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро-Вилка и Колмогорова-Смирнова. Вследствие малого количества показателей, соответствующих нормальному распределению в исследуемых группах, для сравнения использовались непараметрические критерии Манна-

Уитни и Крускала-Уоллиса. Использована «Пропорциональная модель Кокса» – метод множественной регрессии с определением значения отношения рисков и его доверительного интервала. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе был выполнен анализ частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 в группах пациентов с разными сопутствующими заболеваниями: фибрилляция предсердий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ/ФП), ФП у пациентов с АГ и хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), ФП у пациентов с АГ и гипотиреозом (ГТ), ФП у пациентов с АГ и сахарным диабетом II типа (СД), ФП у пациентов с АГ и абдоминальным ожирением (АО). Анализ частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 в группах пациентов с разными сопутствующими заболеваниями представлен в табл. 1.

Получены значимые различия частот генотипов rs2200733 хромосомы 4q25 между группами с АГ и АО ($p=0,006$). Отношение шансов обнаружить носителя генотипа СТ в группе с АО меньше в 4,8 раза, по сравнению с группой только с АГ (18,2% vs 51,4; 95% ДИ 1,6-14,2). Имеются также различия частот генотипов rs2200733 хромосомы 4q25 между группами с АО и с ХОБЛ (ОШ=4,5; 95% ДИ 1,4-14,0; $p=0,015$). Частота аллеля Т была наименьшей в группе с АО (9,1%) и наибольшая в группе с ХОБЛ (28,3%), статистически значимые различия $p=0,006$. Ча-

стоты аллелей различаются также между группами с АО и с АГ ($p=0,014$).

При сравнении частот генотипов и аллелей rs2200733 хромосомы 4q25 у пациентов с рецидивом ФП и без него достоверных различий не обнаружено. При анализе частот генотипов полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с рецидивом ФП и без него обнаружили их существенные колебания. Частота генотипа СС была выше в группах у пациентов с рецидивом ФП по сравнению с пациентами без рецидива на фоне СД и ХОБЛ и, наоборот, ниже, на фоне гипотиреоза и АГ (табл. 2).

В табл. 3 представлены результаты сравнения средних значений ряда показателей в группах носителей генотипов СТ и ТТ полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 с помощью теста Манна-Уитни. Получены статистически значимые различия по уровню триглицеридов, индексу атерогенности, уровню креатинина, фибриногена, количеству месяцев до развития рецидива. Индекс атерогенности и уровень креатинина были больше у носителей генотипа СТ по сравнению с носителями генотипа СС, тогда как уровень триглицеридов, фибриногена и продолжительность временного интервала до развития рецидива были выше у носителей генотипа СС по сравнению с носителями генотипа СТ. В доступной литературе не описано различий по уровню вышеперечисленных показателей между носителями разных генотипов rs2200733 хромосомы 4q25 [17-19] за исключением продолжительности временного промежутка до рецидива ФП. Parvez B et al (2013) [20] обнаружили что рецидив ФП после кардиоверсии возникает быстрее у носителей аллеля Т, причём в дозо-зависимой манере: гомозиготы ТТ – 7 дней (межквартильный диапазон 4-56 дней); гетерозиготы СТ – 54 дня (28-135) и гомозиготы СС – 64 дня (29-180), $p=0,03$. То есть, данные, полученные на группе больных с ФП в Новосибирске, совпадают с результатами других авторов [20, 21].

Таблица 1 Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний

Генотипы	АГ/ФП		ХОБЛ		ГТ		СД		АО	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
ТТ	0	0	2	6,7	0	0	0	0	0	0
СТ	19	51,4	13	43,3	8	32,0	12	33,3	6	18,2
СС	18	48,6	15	50,0	17	68,0	24	66,7	27	81,8*
Аллели	%		%		%		%		%	
Т	25,7		28,3		16,0		16,7		9,1	
С	74,3		71,7		84,0		83,3		90,9	

Примечание: * – статистически значимые различия

Таблица 2 Частоты генотипов полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с рецидивом ФП и без него

Генотипы	АГ/ФП				СД			
	Рецидив ФП				Рецидив ФП			
	Нет		Есть		Нет		Есть	
	п	%	п	%	п	%	п	%
ТТ	0	0	0	0	0	0	0	0
СТ	8	47,1	11	55,0	7	41,2	5	26,3
СС	9	52,9	9	45,0	10	58,8	14	73,7*
Генотипы	ГТ				ХОБЛ			
ТТ	0	0	0	0	2	18,2	0	0
СТ	2	25,0	6	35,3	4	36,4	9	47,4*
СС	6	75,0	11	64,7	5	45,5	10	52,6

Примечание: * – статистически значимые различия

Таблица 3 Биохимические показатели у носителей разных генотипов полиморфизма rs2200733

Показатели	Генотипы	n	Среднее	Стандартное отклонение	Перцентили			p
					25	50	75	
ИА	СТ	59	1,988	1,232	0,905	1,807	2,813	0,009*
	СС	104	1,563	1,359	0,682	1,322	2,035	
ТГ, ммоль/л	СТ	59	2,946	2,358	1,330	1,560	5,540	0,072
	СС	104	3,743	2,432	1,480	3,400	5,987	
Креатинин, мкмоль/л	СТ	59	101,532	25,431	81,300	103,060	117,292	0,026*
	СС	104	91,715	32,081	64,273	91,530	113,232	
Фибриноген, г/л	СТ	59	75,040	135,115	3,700	5,800	122,000	0,020*
	СС	104	117,735	151,255	4,700	8,250	167,325	
Рецидив ФП, месяцы	СТ	37	5,74	2,878	4,00	6,00	8,00	0,001*
	СС	70	7,57	2,555	6,00	7,00	9,00	

Примечание: * – статистически значимые различия, ИА – индекс атерогенности

На четырёх независимых когортах показана ассоциация rs2200733 хромосомы 4q25 с ФП [22]. Однако позднее в Польше не нашли ассоциации этого полиморфизма в случае изолированной ФП у лиц до 40 лет [23], а в США нашли: ОШ 1,62 (95% ДИ, 1,16-2,27; p=0,004) [24]. В мета-анализе, опубликованном в 2013 году (10546 пациентов с ФП и 72789 человек в контроле), отношение шансов развития ФП, ассоциированной с rs2200733 хромосомы 4q25, составляет 1,89 (95% CI 1,62-2,16; p<0,001) [25]. Биологическая основа электрической нестабильности сердца, обусловленная этим некодирующим вариантом, неизвестна. Но при детальном анализе ЭКГ оказалось, что имеется ассоциация между генотипами rs2200733 хромосомы 4q25 и продолжительностью интервала PR [26]. В группе носителей ТТ средний интервал PR составлял 189,5±35,8 мс по сравнению со средними интервалами PR 172,0±29,0 и 171,0±27,1 мс для групп СТ и СС соответственно (p=0,013 и p=0,006) [27]. Кроме того, другими исследователями было показано влияние rs2200733 хромосомы 4q25 на клиническую экспрессию редких мутаций ионных каналов сердца, связанных с семейной ФП. На этом основании они сформулировали гипотезу о сложной генетической архитектуре ФП, которая включает как редкие, так и распространённые генетические варианты [28]. А по данным Lahtinen AM et al (2012) повышен риск внезапной сердечной смерти у носителей аллеля Т. Эффективность применения катетерной абляции для лечения ФП тоже ассоциирована с rs2200733. Авторы даже полагают, что полиморфизм rs2200733 хромосомы 4q25 может быть перспективным в качестве объективного маркера, который можно использовать в качестве клинического инструмента для отбора пациентов для лечения ФП с помощью катетерной абляции [24].

Анализ частоты генотипов и аллелей полиморфизма 174G/C (rs1800795) гена IL6 в группах пациентов с разными сопутствующими заболеваниями представлен в табл. 4.

Получены значимые различия частот генотипов 174G/C (rs1800795) гена IL6 между группами с СД и АГ (p=0,047). Отношение шансов обнаружить носителя генотипа СС в группе с СД значительно меньше по сравнению с группой с АГ (5,6% vs 27,0%; p=0,024). Имеются также различия частоты генотипа СС 174G/C (rs1800795) гена IL6 между группами с СД и гипотиреозом (p=0,025), с СД и АО (p=0,020). Не получено значимого повышения частоты аллеля С в группе с ХОБЛ. Хотя Волчкова ЕА и соавт. (2015), проверяя гипотезу о том, что развитие ФП у пациентов с ХОБЛ напрямую связано с системой воспаления, обнаружили ассоциацию с 174G/C (rs1800795) гена IL6. Факторами, связанными с ФП оказались: объём левого предсердия (p=0,027), объём правого предсердия (p=0,021) и носительство С аллеля полиморфного маркера G (-174) С гена IL6 (p=0,003) [7].

При сравнении частот генотипов и аллелей 174G/C (rs1800795) гена IL6 у пациентов с рецидивом ФП и без него достоверных различий не обнаружено. Возможно, это связано с относительно небольшим размером исследуемой группы. Ранее ряд авторов показал ассоциацию полиморфизмов rs2200733 хромосомы 4q25 и 174G/C (rs1800795) гена IL6 с послеоперационной фибрилляцией предсердий. Белок IL6 вырабатывается эндотелиальными клетками, клетками гладких мышц сосудов, миоцитами при ишемии. Его уровень ассоциируется с ФП при коронарной болезни, после кардиохирургических операций, кардиоверсии и катетерной абляции [24, 25].

При анализе частот генотипов полиморфизма 174G/C (rs1800795) гена IL6 в группах пациентов с ФП на фоне разных

Таблица 4 Частоты генотипов и аллелей полиморфизма 174G/C (rs1800795) гена IL6 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний

Генотипы	АГ/ФП		ХОБЛ		ГТ		СД		АО	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
СС	10	27,0	7	23,3	7	28,0	2	5,6	9	27,3
CG	17	46,0	14	46,7	13	52,0	21	58,3*	15	45,4*
GG	10	27,0	9	30,0	5	20,0	13	36,1	9	27,3
Аллели	%		%		%		%		%	
С	50,0		46,7		54,0		34,7		50,0	
G	50,0		53,3		46,0		65,3		50,0	

Примечание: * – статистически значимые различия

Таблица 5 Частоты генотипов полиморфизма 174G/C (rs1800795) гена IL6 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с наличием, либо отсутствием рецидива ФП

Генотипы	АГ/ФП				СД			
	Рецидив ФП				Рецидив ФП			
	Нет		Есть		Нет		Есть	
	n	%	n	%	n	%	n	%
СС	3	17,6	7	35,0	1	5,9	1	5,3
CG	10	58,8	7	35,0	9	52,9	12	63,2
GG	4	23,5	6	30,0	7	41,2	6	31,6
Генотипы	ГТ				ХОБЛ			
СС	1	12,5	6	35,3	4	36,4	3	15,8*
CG	7	87,5	6	35,3	3	27,3	11	57,9
GG	0	0	5	29,4*	4	36,4	5	26,3

Примечание: * – статистически значимые различия

сопутствующих заболеваний с рецидивом ФП и без него обнаружались их существенные колебания: частота генотипа СС значительно выше у пациентов с рецидивом ФП в группах с гипотиреозом и АГ, в группе с ХОБЛ – значительно ниже, а в группе с СД она одинакова у пациентов с рецидивом ФП и без него. В группе с гипотиреозом рецидив ФП значительно реже развивался у носителей генотипа CG, $p=0,030$ (табл. 5).

У части пациентов в течение года после стационарного лечения произошла кардиоэмболия. При сравнении частот генотипов 174G/C (rs1800795) гена IL6 у пациентов с кардиоэмболией и без неё получены достоверные различия в виде повышения частоты носительства гетерозиготного генотипа CG у пациентов с кардиоэмболией (OR=2,25; 95% ДИ 1,01-5,04, $p=0,05$) (табл. 6).

В табл. 7 приведены результаты сравнения средних значений ряда показателей в группах носителей разных генотипов полиморфизма 174G/C (rs1800795) гена IL6 с помощью теста Крускала-Уоллиса. Получены статистически значимые различия по уровню ХС ЛПВП, креатинина, диастолического АД.

При сопоставлении уровня изучаемых показателей у носителей генотипа СС с объединённой группой носителей генотипов CG и GG статистически значимая разница различий

сохраняется. У носителей генотипа СС уровень галектин-3 оказался значительно выше, чем у носителей двух других генотипов, $p=0,022$.

Вторичная форма фибрилляции предсердий, как мультифакториальное заболевание, развивается под влиянием многих факторов как внешней среды, так и наследственной природы. Сложность этиопатогенеза заболевания ставит перед исследователями крайне непростую задачу по поиску факторов, играющих ведущую роль в развитии патологического процесса. В настоящее время проведены ассоциативные исследования фибрилляции предсердий с полиморфизмами более 260 генов, выполнены полногеномные ассоциативные исследования. Воспроизводимость результатов зависит от целого ряда факторов: возраста, пола, сопутствующих заболеваний, этнической принадлежности, пенетрантности, экспрессивности, плейотропности, различных эпигенетических влияний и др. [24, 25]. Тем не менее, каждое новое исследование вносит свой вклад в изучение такого сложного феномена, как вторичная форма фибрилляции предсердий, способствует накоплению знаний, приближая то время, когда терапевтические вмешательства будут индивидуализированными, основанными на понимании особенностей патологического процесса у каждого пациента.

Таблица 6 Частоты генотипов полиморфизма 174G/C (rs1800795) гена IL6 у пациентов с кардиоэмболией и без неё

Генотипы	Кардиоэмболия			
	Нет		Есть	
	n	%	n	%
СС	33	24,8	4	12,5
CG	61	45,9	21	65,6
GG	39	29,3	7	21,9
$p=0,117$				
CG+GG	100	75,2	28	87,5
СС	33	24,8	4	12,5
$p=0,161$				
СС+GG	72	54,1	11	34,4
CG	61	45,9	21	65,6
$p=0,05$				
Относительный риск	2,25			
95% ДИ ОР	1,01-5,04			

Таблица 7 Средние показатели у пациентов носителей разных генотипов полиморфизма 174G/C (rs1800795) гена IL6

Показатели	Генотипы	n	Среднее	Стандартное отклонение	Перцентили			p
					25	50	75	
ХС ЛПВП, ммоль/л	CC	37	1,545	0,736	1,115	1,400	1,790	0,020*
	CG	82	1,977	0,952	1,307	1,720	2,070	
	GG	46	1,791	0,782	1,320	1,505	1,907	
Креатинин, мкмоль/л	CC	37	94,891	24,007	80,400	94,920	109,502	0,016*
	CG	82	94,423	32,471	65,217	94,580	118,152	
	GG	46	97,244	30,107	73,020	95,650	112,722	
Галектин-3, нг/л	CC	37	132,982	204,713	13,710	33,710	152,302	0,061
	CG	82	62,266	127,746	11,205	17,330	53,010	
	GG	46	49,240	96,753	11,450	16,275	53,010	
ДАД, мм рт. ст.	CC	37	84,16	11,182	77,50	83,00	90,00	0,013*
	CG	82	78,13	9,540	70,00	80,00	87,25	
	GG	46	77,46	9,453	70,00	79,00	86,00	
ХС ЛПВП, ммоль/л	CG+GG	128	1,910	0,896	1,313	1,695	2,007	0,008*
	CC	37	1,545	0,736	1,115	1,400	1,790	
Креатинин, мкмоль/л	CG+GG	128	95,437	31,551	67,775	94,920	114,582	0,012*
	CC	37	94,891	24,006	80,400	94,920	109,502	
Галектин-3, нг/л	CG+GG	128	57,585	117,322	11,450	16,340	53,010	0,022*
	CC	37	132,982	204,713	13,710	33,710	152,302	
ДАД, мм рт. ст.	CG+GG	128	77,89	9,477	70,00	80,00	86,00	0,004*
	CC	37	84,16	11,182	77,50	83,00	90,00	

Примечание: символом * обозначены статистически значимые показатели. Все статистические расчёты проводились в программе RStudio (version 0.99.879 – © 2009-2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com)

В результате настоящего исследования обнаружен полиморфизм rs1378942 гена CSK, rs2200733 хромосомы 4q25, 174G/C (174G/C (rs1800795) гена IL6), гена IL6 и определены ассоциации с рядом показателей, которые имеют прогностическую роль в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью в сочетании с отдельными экстракардиальными заболеваниями: сахарным диабетом, хроническим обструктивным заболеванием лёгких, гипотиреозом и абдоминальным ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования установлены ассоциации полиморфизмов 174G/C (rs1800795) гена IL6

и rs2200733 хромосомы 4q25 с фибрилляцией предсердий на фоне сопутствующих заболеваний: артериальной гипертонии, хронической обструктивной болезни лёгких, гипотиреоза, сахарного диабета II типа, абдоминального ожирения. Определены ассоциации полиморфизмов 174G/C (rs1800795) гена IL6 с риском рецидива фибрилляции предсердий на фоне сахарного диабета, хронической обструктивной болезни лёгких и абдоминального ожирения. Выявлены ассоциации: rs2200733 хромосомы 4q25 с уровнями триглицеридов, креатинина, фибриногена, с длительностью синусового ритма и индексом атерогенности, а 174G/C (rs1800795) гена IL6 – с уровнями ХС ЛПВП, креатинина, диастолического АД, галектин-3.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

- Шлякто ЕВ, Езов АВ, Зенин СА. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Глобальный регистр данных GLORIAAF. *Кардиологический журнал*. 2017;9:21-7.
- Марцевич СЮ, Навасардян АР, Кутишенко НП. Опыт изучения мерцательной аритмии на основе регистрового профиля. *Рациональная фармакотерапия*. 2017;6:78-92.
- Подзолков В, Тарзиманова А, Писарев М, Гатаулин Р, Мохаммади Л. Статины в вторичной профилактике мерцательной аритмии у больных гипертонической болезнью. *27 Европейское совещание по гипертонии и*
- Shlyakhto EV, Ezhov AV, Zenin SA. Klinicheskiy portret patsienta s fibrillyatsiyey predserdiy v Rossiyskoy Federatsii. Global'nyy registr dannykh GLORIAAF [Clinical portrait of a patient with atrial fibrillation in the Russian Federation. Global register data GLORIAAF]. *Kardiologicheskii zhurnal*. 2017;9:21-7.
- Martsevich SYu, Navasardyan AR, Kutishenko NP. Opyt izucheniya mertsatel'noy aritmii na osnove registrovogo profilya [Experience in studying atrial fibrillation on the basis of a register profile]. *Ratsional'naya farmakoterapiya*. 2017;6:78-92.
- Podzolkov V, Tarzimanova A, Pisarev M, Gataulin R, Mokhammad L. Statiny v vtorychnoy profilaktike mertsatel'noy aritmii u bol'nykh gipertonicheskoy boleznyu. *27 Evropeyskoe soveshchanie po gipertonii i*

- защите сердечно-сосудистой системы. 2017;35(2):205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1592.phco.31.11.1051>.
4. Леонова ЕИ, Шехян ГГ, Задионченко ВС. Предикторы мерцательной аритмии у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Клиническая медицина*. 2016;34(8):1655-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000000983>.
 5. Ионин ВА, Листопад ОВ, Нифонтов СЕ, Васильева ЕУ, Соболева АВ, Беляева ОД, и др. Галектин 3 у пациентов с метаболическим синдромом и мерцательной аритмией. *Артериальная гипертензия*. 2014;5:101-8.
 6. Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(6):345-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.009>.
 7. Волчкова ЕА, Никитин АГ, Зотова ИВ, Затеишчикова АА, Шаврин ИВ, Сафарян ВИ, и др. Ассоциация мерцательной аритмии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких с полиморфизмом гена интерлейкина-6. *Кардиология*. 2015;11:31-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.11.31.31-36>.
 8. Титов БВ, Барсова РМ, Мартынов МЮ, Никонова АА, Фаворов АВ, Гусев ЕИ, и др. Полиморфные варианты генов, кодирующих интерлейкин-6 и фибриноген, риск развития ишемического инсульта и уровня фибриногена. *Молекулярная биохимия*. 2012;46:93-102.
 9. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, Tobin MD, Bochud M. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet*. 2009;41(6):666-76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.361>.
 10. Hong KW, Go MJ, Jin HS, Lim JE, Lee JY, Han BG, et al. Genetic variations in ATP2B1, CSK, ARSG and CSMD1 loci are related to blood pressure and/or hypertension in two Korean cohorts. *J Hum Hypertens*. 2010;24(6):367-72.
 11. Ding K, Kullo IJ. Geographic differences in allele frequencies of susceptibility SNPs for cardiovascular disease. *BMC Med Genet*. 2011;20:12-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-12-55>.
 12. Jeemon P, Pettigrew K, Sainsbury C, Prabhakaran D, Padmanabhan S. Implications of discoveries from genome-wide association studies in current cardiovascular practice. *World J Cardiol*. 2011;3(7):230-47.
 13. Xi B, Shen Y, Reilly KH, Wang X, Mi J. Recapitulation of four hypertension susceptibility genes in East Asians. *Metabolism*. 2013;62(2):196-203.
 14. Xi B, Zhao X, Chandak GR, Shen Y, Cheng H, Hou D, et al. Influence of obesity on association between genetic variants identified by genome-wide association studies and hypertension risk in Chinese children. *Am J Hypertens*. 2013;26(8):990-6.
 15. AlSaleh A, Maniyou Z, Lewis FJ, Hall WL, Sanders TA, O'Dell SD; MARINA Study Team. Interaction between a CSK gene variant and fish oil intake influences blood pressure in healthy adults. *J Nutr*. 2014;144(3):267-72.
 16. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Manolescu A, Styrkarsdottir U, Helgadottir A, Gschwendtner A, et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2008;64(4):402-9.
 17. Kaab S, Darbar D, van Noord Cet. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2009;30(7):813-9.
 18. Goodloe AH, Herron KJ, Olson TM. Uncovering an intermediate phenotype associated with rs2200733 at 4q25 in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;107(12):182-5.
 19. Henningsen KM, Olesen MS, Haunsoe S, Svendsen JH. Association of rs2200733 at 4q25 with early onset of lone atrial fibrillation in young patients. *Scand Cardiovasc J*. 2011;45(6):324-6.
 20. Parvez B, Shoemaker MB, Muhammad R, Jiang L, Blair MA. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm*. 2013;10(6):849-55.
 21. Shoemaker MB, Muhammad R, Parvez B, Richardson R, Jiang L, Blair MA. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2013;10(3):394-400.
 22. Olesen MS, Holst AG, Jabbari J, Nielsen JB, Christophersen IE, Sajadieh A. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with
- zashchite serdechno-sosudistoy sistemy* [Statins in secondary prevention of atrial fibrillation in hypertensive patients. 27th European meeting on hypertension and cardiovascular protection]. 2017;35(2):205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1592.phco.31.11.1051>.
4. Leonova EI, Shekhyan GG, Zadiionchenko VS. Prediktory mertsatel'noy aritmii u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu lyogkikh [Predictors of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;34(8):1655-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000000983>.
 5. Ionin VA, Listopad OV, Nifontov SE, Vasilyeva EU, Soboleva AV, Belyaeva OD, i dr. Galektin 3 u patsientov s metabolicheskim sindromom i mertsatel'noy aritmiey [Galectin 3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2014;5:101-8.
 6. Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(6):345-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.009>.
 7. Volchkova EA, Nikitin AG, Zotova IV, Zateyshchikova AA, Shavrin IV, Safaryan VI, i dr. Assotsiatsiya mertsatel'noy aritmii u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu lyogkikh s polimorfizmom gena interleykina-6 [Association of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with interleukin-6 gene polymorphism]. *Kardiologiya*. 2015;11:31-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.11.31.31-36>.
 8. Titov BV, Barsova RM, Martynov MYu, Nikonova AA, Favorov AV, Gusev EI, i dr. Polimorfnye varianty genov, kodiruyushchiy interleykin-6 i fibrinogen, risk razvitiya ishemicheskogo insul'ta i urovnya fibrinogena [Polymorphic variants of genes encoding interleukin-6 and fibrinogen, the risk of ischemic stroke and fibrinogen levels]. *Molekulyarnaya biohimiya*. 2012;46:93-102.
 9. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, Tobin MD, Bochud M. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet*. 2009;41(6):666-76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.361>.
 10. Hong KW, Go MJ, Jin HS, Lim JE, Lee JY, Han BG, et al. Genetic variations in ATP2B1, CSK, ARSG and CSMD1 loci are related to blood pressure and/or hypertension in two Korean cohorts. *J Hum Hypertens*. 2010;24(6):367-72.
 11. Ding K, Kullo IJ. Geographic differences in allele frequencies of susceptibility SNPs for cardiovascular disease. *BMC Med Genet*. 2011;20:12-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-12-55>.
 12. Jeemon P, Pettigrew K, Sainsbury C, Prabhakaran D, Padmanabhan S. Implications of discoveries from genome-wide association studies in current cardiovascular practice. *World J Cardiol*. 2011;3(7):230-47.
 13. Xi B, Shen Y, Reilly KH, Wang X, Mi J. Recapitulation of four hypertension susceptibility genes in East Asians. *Metabolism*. 2013;62(2):196-203.
 14. Xi B, Zhao X, Chandak GR, Shen Y, Cheng H, Hou D, et al. Influence of obesity on association between genetic variants identified by genome-wide association studies and hypertension risk in Chinese children. *Am J Hypertens*. 2013;26(8):990-6.
 15. AlSaleh A, Maniyou Z, Lewis FJ, Hall WL, Sanders TA, O'Dell SD; MARINA Study Team. Interaction between a CSK gene variant and fish oil intake influences blood pressure in healthy adults. *J Nutr*. 2014;144(3):267-72.
 16. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Manolescu A, Styrkarsdottir U, Helgadottir A, Gschwendtner A, et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2008;64(4):402-9.
 17. Kaab S, Darbar D, van Noord Cet. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2009;30(7):813-9.
 18. Goodloe AH, Herron KJ, Olson TM. Uncovering an intermediate phenotype associated with rs2200733 at 4q25 in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;107(12):182-5.
 19. Henningsen KM, Olesen MS, Haunsoe S, Svendsen JH. Association of rs2200733 at 4q25 with early onset of lone atrial fibrillation in young patients. *Scand Cardiovasc J*. 2011;45(6):324-6.
 20. Parvez B, Shoemaker MB, Muhammad R, Jiang L, Blair MA. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm*. 2013;10(6):849-55.
 21. Shoemaker MB, Muhammad R, Parvez B, Richardson R, Jiang L, Blair MA. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2013;10(3):394-400.
 22. Olesen MS, Holst AG, Jabbari J, Nielsen JB, Christophersen IE, Sajadieh A. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with

- onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years. *Can J Cardiol.* 2012;28(2):191-5.
23. Ritchie MD, Rowan S, Kucera G, Stubblefield T, Blair M, Carter S, et al. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13):1173-81.
24. Lahtinen AM, Noseworthy PA, Havulinna AS, Jula A, Karhunen PJ. Common genetic variants associated with sudden cardiac death: the FinSCDgen study. *PLoS ONE.* 2012;7(7):416-75.
25. Mohanty S, Santangeli P, Bai R, Di Biase L, Mohanty P, Pump A, et al. Variant rs2200733 on chromosome 4q25 confers increased risk of atrial fibrillation: evidence from a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(2):155-61.
26. Kolek MJ, Parvez B, Muhammad R, Shoemaker MB, Blair MA, Stubblefield T. A common variant on chromosome 4q25 is associated with prolonged PR interval in subjects with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;113(2):309-13.
27. Wasmer K, Unrath M, Köbe J, Malyar NM, Freisinger E. Atrial fibrillation is a risk marker for worse in-hospital and long-term outcome in patients with peripheral artery disease. *Int J Cardiol.* 2015;111(1):199-221.
28. Body SC, Collard CD, Shernan SK, Fox AA, Liu KY, Ritchie MD, et al. Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(5):499-506.
29. Virani SS, Brautbar A, Lee VV, MacArthur E, Morrison AC, Grove ML, et al. Usefulness of single nucleotide polymorphism in chromosome 4q25 to predict in-hospital and long-term development of atrial fibrillation and survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2011;107(10):1504-9.
- onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years. *Can J Cardiol.* 2012;28(2):191-5.
23. Ritchie MD, Rowan S, Kucera G, Stubblefield T, Blair M, Carter S, et al. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13):1173-81.
24. Lahtinen AM, Noseworthy PA, Havulinna AS, Jula A, Karhunen PJ. Common genetic variants associated with sudden cardiac death: the FinSCDgen study. *PLoS ONE.* 2012;7(7):416-75.
25. Mohanty S, Santangeli P, Bai R, Di Biase L, Mohanty P, Pump A, et al. Variant rs2200733 on chromosome 4q25 confers increased risk of atrial fibrillation: evidence from a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(2):155-61.
26. Kolek MJ, Parvez B, Muhammad R, Shoemaker MB, Blair MA, Stubblefield T. A common variant on chromosome 4q25 is associated with prolonged PR interval in subjects with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;113(2):309-13.
27. Wasmer K, Unrath M, Köbe J, Malyar NM, Freisinger E. Atrial fibrillation is a risk marker for worse in-hospital and long-term outcome in patients with peripheral artery disease. *Int J Cardiol.* 2015;111(1):199-221.
28. Body SC, Collard CD, Shernan SK, Fox AA, Liu KY, Ritchie MD, et al. Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(5):499-506.
29. Virani SS, Brautbar A, Lee VV, MacArthur E, Morrison AC, Grove ML, et al. Usefulness of single nucleotide polymorphism in chromosome 4q25 to predict in-hospital and long-term development of atrial fibrillation and survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2011;107(10):1504-9.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хидирова Людмила Даудовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0002-1250-8798

Яхонтов Давыд Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет
ORCID ID: 0000-0003-4735-5178

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Хидирова Людмила Даудовна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет

630091, Российская Федерация, г. Новосибирск, Красный проспект, 52
Тел.: +7 (923) 1129218
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

AUTHOR INFORMATION

Khidirova Lyudmila Daudovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-1250-8798

Yakhontov Davyd Aleksandrovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-4735-5178

Maksimov Vladimir Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Khidirova Lyudmila Daudovna
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University

630091, Russian Federation, Novosibirsk, Red Avenue, 52
Tel.: +7 (923) 1129218
E-mail: h_ludmila73@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ХЛД, ЯДА
Сбор материала: ХЛД, МВН
Статистическая обработка данных: ХЛД, МВН
Анализ полученных данных: ХЛД, ЯДА, МВН
Подготовка текста: ХЛД
Редактирование: ХЛД, ЯДА
Общая ответственность: ХЛД

Поступила 14.05.2019
Принята в печать 26.06.2019

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: KhLD, YaDA
Data collection: KhLD, MVN
Statistical analysis: KhLD, MVN
Analysis and interpretation: KhLD, YaDA, MVN
Writing the article: KhLD
Critical revision of the article: KhLD, YaDA
Overall responsibility: KhLD

Submitted 14.05.2019
Accepted 26.06.2019