

# ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА HIF-1A С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, СТРАДАЮЩИХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И/ИЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т.И. Балабанович, В.И. Шишко, Т.Л. Степура, В.Р. Шулика

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь  
E-mail: TatiBo1@yandex.ru, vshyshko@mail.ru, mikhno\_t@yahoo.com, valentina\_sh67@mail.ru

УДК 616.12-005.4:575.174.015.3

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, HIF-1a.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Т.И. Балабанович, В.И. Шишко, Т.Л. Степура, В.Р. Шулика. Взаимосвязь полиморфизма гена HIF-1a с риском развития синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий, страдающих ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2019, Т. 3, № 2, С. 666–671.

**Цель:** изучить ассоциацию полиморфного варианта С1772Т гена фактора-1a, индуцируемого гипоксией (от англ. HIF-1a – hypoxia inducible factor-1a) с риском развития синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии (АГ).

**Материалы и методы.** Обследовано 158 пациентов с ФП неклапанного генеза на фоне ИБС и/или АГ. Среди них: 43 пациента с ФП без нарушений дыхания во сне и 115 пациентов с ФП и СОАГС. В группу контроля вошли 47 пациентов без ФП и СОАГС. Выявление указанного полиморфного варианта гена HIF-1a проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Уровень HIF-1a в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа. Полученные данные обработаны с использованием лицензионной версии программы STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США).

**Результаты.** Выявлено, что в группе пациентов с СОАГС частота встречаемости генотипа СТ и аллели Т была достоверно выше, чем у пациентов с ФП на фоне ИБС и/или АГ без СОАГС и по сравнению с группой контроля. Для пациентов с ФП на фоне ИБС и/или АГ, оказавшихся носителями аллели Т и генотипа СТ, риск развития СОАГС повышен в 1,3 раза (95% ДИ 1,08–1,5;  $p < 0,05$ ). Наиболее высокие уровни показателя HIF-1a выявляются у пациентов с СОАГС по сравнению с пациентами без такового и группой контроля. При этом максимальный уровень HIF-1a наблюдался у пациентов при соматическом фоне СОАГС с генотипом СТ и аллелью Т.

**Заключение.** Генотип СТ и аллель Т являются факторами риска возникновения СОАГС у пациентов с ФП на фоне ИБС и/или АГ. Результаты данного исследования свидетельствуют о возможном вкладе генетических факторов в детерминацию патогенеза фенотипа ФП на фоне ИБС и/или АГ с отсутствующим СОАГС.

## ASSOCIATION OF HIF-1A GENETIC POLYMORPHISM WITH THE RISK OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA-HYPOPNEA SYNDROME IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND/OR ARTERIAL HYPERTENSION

T.I. Balabanovich, V.I. Shishko, T.L. Stepuro, V.R. Shulika

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

**Key words:** atrial fibrillation, obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, HIF-1a

**FOR REFERENCES.** T.I. Balabanovich, V.I. Shishko, T.L. Stepuro, V.R. Shulika. Association of HIF-1a genetic polymorphism with the risk of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in atrial fibrillation patients with ischemic heart disease and/or arterial hypertension. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 2, pp. 666–671.

**Aim:** to explore the relationship between hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) (C1772T) gene polymorphism and the risk of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) in atrial fibrillation (AF) patients with ischemic heart disease and/or arterial hypertension.

**Materials and methods.** 158 patients with non-valvular AF were recruited into this study including 43 non-OSAHS patients and 115 patients with OSAHS. The control group consisted of 47 subjects both without AF and OSAHS. Genotyping of HIF-1 $\alpha$  (C1772T) was carried out using real-time polymerase chain reaction method. Serum levels of HIF-1 $\alpha$  were assayed using commercially available ELISA kit. Statistical analysis was performed using STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., USA).

**Results.** The incidence of genotype CT and allele T was higher in OSAHS patients than in non-OSAHS patients and the ones in the control group. The allele T and genotype CT carriers had an increased risk of OSAHS (RR = 1,3; 95% CI: 1,08-1,5;  $p < 0,05$ ). AF patients without OSAHS and the ones in the control group were less likely to have high levels of HIF-1 $\alpha$  compared with OSAHS patients. At the same time the highest serum HIF-1 $\alpha$  level was observed in OSAHS patients with genotype CT and allele T.

**Conclusion.** The genetic polymorphism of HIF-1 $\alpha$  was associated with increased risk of OSAHS in AF patients with ischemic heart disease and/or arterial hypertension. Our findings prove that genetic factors may influence the pathophysiological linking mechanisms between AF and OSAHS.

Фибрилляция предсердий (ФП) является широко распространенным заболеванием с присущими ей осложнениями и последствиями: развитие сердечной недостаточности, кардиогенных тромбоэмболий, в частности, мозговых инсультов и, вследствие этих причин, повышение общей смертности. Вместе с тем угроза развития ФП и характер динамики аритмии имеет существенные межиндивидуальные различия [1].

Важную роль синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) в возникновении и течении ФП признают многие исследователи [2–4]. В одном из исследований по этой проблеме, выполненном на выборке из 674 лиц (средний возраст 63 $\pm$ 13 года; 44% женщин; 86% европейцев), из которых 132 (20%) пациента имели в анамнезе ФП, показано, что степень тяжести СОАГС (ОШ 1,2; ДИ 95% 1-1,5) и полиморфизм rs2200733 локуса хромосомы 4q25 (ОШ 1,5; ДИ 95% 1,3-5,7) являются предикторами возникновения ФП [5].

Как отмечается в научной литературе, распространенность СОАГС при ФП варьирует от 21% до 74% случаев [2]. На современном уровне знаний эпидемиология СОАГС при ФП не может быть объяснена только одними традиционными общими факторами риска и сопутствующими состояниями (ожирение, пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ) и другое). В настоящее время СОАГС рассматривается как многофакторный клинико-генетический феномен, и генетическая детерминированность СОАГС активно изучается [6, 7]. Есть основания полагать, что в клиническом течении СОАГС доля влияния генетических факторов может достигать 40% [8].

Как ФП, так и СОАГС являются нозологиями, для патогенеза которых характерна гипоксия [9, 10]. Под влиянием недостатка кислорода стимулируется экспрессия гена HIF-1 $\alpha$  и происходит активация комплекса HIF-1 – ведущего транскрипционного фактора, обеспечивающего адаптацию организма в условиях гипоксии через регуляцию процессов ангиогенеза, эритропоэза, вазомоторного контроля, энергетического метаболизма и апоптоза. Однако в отличие от кардиогенной гипоксии, при СОАГС развивается хроническая интермиттирующая гипоксия

(ХИГ), ведущая к срыву адаптационных механизмов: в таких условиях экспрессия и активность HIF-1 $\alpha$  может нарастать и принимать характер дезадаптации, усугубляя оксидативный стресс, воспаление и апоптоз [11–13].

Ген HIF-1 $\alpha$  расположен на 14 хромосоме (14q21-q24) в геноме человека и состоит из 15 экзонов. В нём обнаружен Pro582Ser полиморфизм, представляющий собой замену цитозина на тимин в 12-м экзоне (C1772T, rs11549465 C/T), что приводит к замещению пролина на серин в 582-м положении аминокислотной последовательности белка. Показано, что эта замена (носительство Т аллеля) повышает транскрипционную активность аллеля гена и стабильность белка HIF-1 $\alpha$  [14, 15].

Влияние полиморфного локуса C1772T гена HIF-1 $\alpha$  на возникновение и течение ряда патологий указывают многие авторы [16]. Так Ковалевой Е.В. и соавторами выявлено, что полиморфизм C1772T HIF-1 $\alpha$  (носительство аллеля Т) является статистически значимым фактором, повышающим 1,702 раза риск развития ишемического инсульта ( $p < 0,05$ ) [17]. Носительство аллеля Т как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) играет негативную роль в обеспечении коллатерального кровообращения (снижает ангиогенез) и обуславливает более негативный прогноз заболевания (ОШ 0,19; ДИ 95% 0,04-0,084;  $p = 0,03$ ) [18]. В ряде работ показана ассоциация полиморфизма гена HIF-1 $\alpha$  с риском развития аневризмы брюшного отдела аорты, злокачественных новообразований [19, 20]. Помимо выявления ассоциации генетических маркеров HIF-1 $\alpha$  с развитием различных патологий было обнаружено, что изменение уровня экспрессии указанного гена может быть одним из предикторов прогрессирования или возникновения заболевания. В наблюдениях E. Belaidi и соавторов описана прямая зависимость концентрации HIF-1 $\alpha$  от степени тяжести СОАГС [21]. У пациентов с ФП отмечено нарастание уровня HIF-1 $\alpha$  при прогрессировании аритмии [9].

Взаимосвязь между генетическим полиморфизмом C1772T гена HIF-1 $\alpha$  и его экспрессией, а также восприимчивостью к СОАГС у пациентов с ФП остаются малоизученной проблемой.

**Цель исследования:** изучить ассоциацию полиморфного варианта С1772Т гена HIF-1 $\alpha$  с риском развития синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии.

**Материал и методы.** На базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» и УЗ «Городская клиническая больница №2 г. Гродно» были обследованы 158 пациентов с ФП неклапанного генеза на фоне ИБС и/или АГ в возрасте 55,8 $\pm$ 8,01 лет, из которых 110 (69,62%) мужчин и 48 (30,38%) женщин. У 87 (55,06%) пациентов была диагностирована пароксизмальная форма аритмии, у 52 (32,91%) пациентов – персистирующая форма ФП, у 19 (12,03%) пациентов – постоянная форма. В зависимости от наличия СОАГС обследованные пациенты были разделены на группы: группа 1 – пациенты без СОАГС (29 мужчин (67,44%) и 14 женщин (32,56%); средний возраст 53,58 $\pm$ 9,94 лет); группа 2 – с СОАГС (81 мужчина (70,43%) и 34 женщины (29,57%); средний возраст 56,57 $\pm$ 7,04 лет). В группу 3 включены 27 пациентов с ИБС и/или АГ без эпизодов ФП в анамнезе и без СОАГС (22 мужчины (81,48%) и 5 женщин (18,52%); средний возраст 44,56 $\pm$ 8,24 лет). Группа 4 сформирована из 20 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и значимых нарушений дыхания во сне (14 мужчин (70%) и 6 женщин (30%); средний возраст 35,8 $\pm$ 6,17 лет). Среди всех обследованных пациентов в 71,22% случаев преобладали лица мужского пола; средний возраст составил 52,34 $\pm$ 10,27 лет. Все анализируемые группы были сопоставимы по полу. Группы 1 и 2 были сопоставимы по возрасту. Пациенты группы 3 и группы 4 были несколько моложе пациентов группы 1 и группы 2, и при этом имели различия по возрасту между собой: пациенты группы 4 были моложе в сравнении с пациентами группы 3.

**Критерии включения в исследование:** пациенты мужского и женского пола в возрасте от 30 до 70 лет с ФП, наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** ФП на фоне органических клапанных пороков сердца, ИБС: стенокардии напряжения выше функционального класса (ФК) II, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) выше IIIА стадии (NYHA ФК III-IV), острый или перенесенный инфаркт миокарда, острый миокардит и перикардит, анамнез кардиохирургического вмешательства, некоронарогенные заболевания миокарда, нарушение мозгового кровообращения на момент обследования и в предшествовавшие 6 месяцев, анамнез кардиохирургического вмешательства, декомпенси-

рованный сахарный диабет, некорректируемая функция щитовидной железы, другая тяжёлая эндокринная патология, хронические декомпенсированные заболевания печени, почек, лёгких, активный воспалительный процесс любой локализации, злокачественные новообразования, предположительная связь между наличием ФП и алкогольными эксцессами, краниофациальная и ЛОР-патология, требующие хирургической коррекции, приём психотропных средств (бензодиазепиновых снотворных, барбитуратов, транквилизаторов), отказ пациента или его низкая приверженность к участию в исследовании.

Верификация диагноза СОАГС осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса «Кардиотехника-04» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург, Россия). Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) из лейкоцитов цельной крови выделили у 205 пациентов с использованием набора реагентов «ДНК-Экстран-1» производства «Синтол», РФ. Последующие выявление и анализ полиморфизма С1772Т гена HIF-1 $\alpha$  в выделенной ДНК выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с применением флуоресцирующих TaqMan-зондов. Амплификация ДНК проведена на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия). Исследование проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Методом иммуноферментного анализа с помощью набора Human HIF-1 $\alpha$  (ELISA Kit Cat. № EH0551) в сыворотке венозной крови определялся уровень HIF-1 $\alpha$ . Диапазон измерения в данном наборе 0,156 – 10 нг/мл. Порядок приготовления проб, реагентов и схему опыта выполняли согласно инструкции изготовителя тест-систем (Wuhan Fine Biotech Corporation, Китай).

Для статистического анализа данных использовался пакет прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). На первоначальном этапе с помощью онлайн-калькулятора был проведен расчет соответствия распределения аллелей и генотипов в выборке равновесию Харди-Вайнберга. Полученное при этом значение  $p > 0,05$  говорит о выполнении условий данного равновесия и дает возможность интерпретировать результаты, полученные при обследовании данной выборки. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей у разных групп пациентов осуществлялся с помощью точного критерия Фишера и  $\chi^2$  Пирсона. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовался кри-

терий Мана-Уитни с учетом поправки Бонферрони при необходимости (для 3 групп –  $p < 0,016$ ). Проверку однородности медиан нескольких групп выполняли с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждения.** В исследуемой выборке было выявлено соответствие распределения частот аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга. Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному маркеру С1772Т гена HIF-1 $\alpha$  показал, что из общей выборки в 85,9% случаев встречался генотип СС и доминировал аллель С – 93% (таблица 1). Различий в частоте встречаемости генотипов между пациентами мужского и женского пола выявлено не было. Сопоставляя факты, характеризующие частоту обнаружения аллеля Т на примере европейской популяции (обнаружение аллеля Т составляет около 9-10%) [15] и исследуемой выборки (аллель Т детектирован в 7% случаев), можно утверждать, что результаты равнозначные и данный аллельный вариант является редким для белорусской популяции.

Соотношение генотипов полиморфного маркера С1772Т гена HIF-1 $\alpha$  в группе 3 было следующим: СС – 96,3%, СТ – 3,7%, ТТ – 0%; в группе 4: СС – 100%, СТ – 0%, ТТ – 0%. При анализе распределения аллелей в группе 3 установлено, что аллель С встречался в 98,1%, аллель Т – 1,9% случаев; в группе 4 аллель С встречался в 100%, аллель Т – 0% случаев. В связи с тем, что статистически значимых межгрупповых различий по распределению генотипов и аллелей получено не было ( $p > 0,05$ ), для дальнейшего анализа частоты встречаемости генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма мы рассматривали данных пациентов из групп 3 и 4 как контрольную группу пациентов без ФП и СОАГС. При сравнении с пациентами групп 1 и 2 пациенты контрольной группы были моложе (средний возраст составил  $40,83 \pm 8,56$  лет;  $p < 0,05$ ), но сопоставимы по полу.

Частоты распределения генотипов среди пациентов каждой из групп в зависимости от нозологии представлены в таблице 2.

При анализе распределения аллелей в группе 1 установлено, что аллель С встречался в 96,5%, аллель Т – 3,5% случаев; в группе 2 аллель С встречался в 89,1%, аллель Т – 10,9% случаев; в контрольной группе: аллель С встречался в 98,9%, аллель Т – 1,1% случаев. Представленные результаты показывают, что в группе 2 достоверно чаще встречались генотип СТ и аллель Т, чем в группе 1 и контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

При оценке относительного риска (RR) развития СОАГС у пациентов с клапан-

Показатель	Частота (абс./%)	
	абс.	%
<b>Генотип (n = 205)</b>		
СС	176	85,9
СТ	29	14,1
ТТ	0	0
<b>Аллель (n = 410)</b>		
С	381	93
Т	29	7

Генотип	Частота (абс./%)		
	ФП на фоне ИБС и/или АГ (группа 1)	ФП на фоне ИБС и/или АГ с СОАГС (группа 2)	Контрольная группа (группа 3 + группа 4)
СС	40 (93,02%)	90 (78,26%)*#	46 (97,87%)
СТ	3 (6,98%)	25 (21,74%)*#	1 (2,13%)
ТТ	0	0	0
Всего	43 (100%)	115 (100%)	47 (100%)

ной ФП на фоне ИБС и/или АГ в зависимости от носительства полиморфного варианта гена HIF-1 $\alpha$  были получены следующие результаты: у пациентов, оказавшихся носителями аллели Т и генотипа СТ риск развития СОАГС возрастает в 1,3 раза (95% ДИ 1,08-1,5;  $p < 0,05$ ). Вместе с тем, интересные данные были получены Е. К. Larkin и соавторами, которые выполняли оценку генетически обусловленного риска развития СОАГС на выборке из 694 «евроамериканцев» (средний возраст  $38,8 \pm 19,6$  лет; 47% мужчин; среди них 25% страдали АГ, 6% – сахарным диабетом) с анализом однонуклеотидных полиморфизмов 52 кандидатных генов, в том числе и гена HIF-1 $\alpha$ . В данной работе показано, что достоверное увеличение риска развития СОАГС ассоциировано лишь с полиморфными вариантами гена GDNF (от англ. glial cell line-derived neurotrophic factor – глиальный нейротрофический фактор) (вариант в межгенных промежутках rs2975100 и rs2910705) и гена С-реактивного протеина (rs2808630) [22].

При определении в сыворотке уровня HIF-1 $\alpha$  пациенты группы 2 характеризовались более высокими значениями по сравнению с пациентами группы 1, 3 и группы 4 (8,08 (4,45-1,11) нг/мл против 1,73 (0,94–4,84) нг/мл, 1,22 (0,78–2,65) нг/мл и 0,86 (0,63–1,3) нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ), что соответствует представлениям о сути патогенеза СОАГС, сопровождаемого ХИГ. При этом статистически значимых отличий в уровне HIF-1 $\alpha$  между группой 1 и группой 3, а также группой 3 и группой 4 получено не было.

Оценка влияние генотипа на уровень HIF-1 $\alpha$  проводилась отдельно в группе 1 и группе 2 (таблица 3).

У пациентов группы 1 уровень HIF-1 $\alpha$  при генотипах СС и СТ оказался статистически однородным ( $p > 0,05$ ). Для пациентов

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта С1772Т гена HIF-1 $\alpha$  (абс./%)

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов полиморфного варианта С1772Т гена HIF-1 $\alpha$  в зависимости от нозологической формы (абс./%)

Примечание:  
СОАГС – синдром обструктивного апноэ/гиппноэ сна;  
ФП – фибрилляция предсердий;  
ИБС – ишемическая болезнь сердца;  
АГ – артериальная гипертензия;  
\* – различия по сравнению с группой 1; # – различия по сравнению с контрольной группой

Таблица 3.  
Сравнительная характеристика уровня HIF-1 $\alpha$  в зависимости от генотипа у пациентов групп 1 и 2

Всего 140 пациентов		Генотип		
		СС	СТ	ТТ
HIF-1 $\alpha$ , нг/мл	Группа 1 (n = 40)	1,72 (0,92–4,77)	2,77 (1,57–8,88)	–
	Группа 2 (n = 100)	7,15 (4,15–13,15)	15,15 (5,78–23,21)	–

группы 2 наблюдалось достоверное повышение уровня HIF-1 $\alpha$  у носителей генотипа СТ по сравнению с пациентами, имеющими генотип СС ( $p < 0,05$ ). Приведенные выше данные позволяют предполагать, что увеличение концентрации HIF-1 $\alpha$  у пациентов, страдающих СОАГС, вероятно связано с ХИГ, которая стимулирует экспрессию гена. При этом активирующий характер ХИГ на экспрессию гена зависит от полиморфного варианта гена и оказался более выраженным у носителей генотипа СТ. Считают, что в условиях ХИГ под действием НАДФН-оксидаза запускается механизм свободно-радикального окисления с образованием активных форм кислорода (среди них супероксид анион-радикал O $_2^-$ ), которые активируют фосфолипазу С, что приводит к усиленной активности Са-кальмодулин киназы и протеинкиназы С. В частности, протеинкиназа С стимулирует активацию сигнального пути mTOR (от англ. mTOR-mammalian target of rapamycin), контролирующего синтез HIF-1 $\alpha$ , и, к тому же, выступает ингибитором пролилгидроксилазы, тормозя деградацию HIF-1 $\alpha$  [21].

Кроме того, полученные изменения уровня трансляции HIF-1 $\alpha$  могут быть обусловлены также влиянием таких негипоксических стимулов, как факторов роста и транскрипционных факторов, ангиотензина, эндотелина-1, активность и концентрация которых нарастает при СОАГС [21]. Также существуют доводы в пользу того, что полиморфизм гена ARRB1 (rs35329661) при СОАГС у женщин повышает устойчивость  $\alpha$ -субъединицы белка HIF-1 $\alpha$  и увеличивает его уровень даже при условиях нормоксии [23].

## REFERENCES

1. Weng L., Preis S.R., Hulme O.L., Larson M.G., Choi S.H., Wang B., Trinquart L., McManus D.D., Staerk L., Lin H., Lunetta K.L., Ellinor P.T., Benjamin E.J., Lubitz S.A. Genetic Predisposition, Clinical Risk Factor Burden, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2018, vol. 137, no.10, pp. 1027–1038. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031431.
2. Linz D., McEvoy R.D., Cowie M.R., Somers V.K., Nattel S., Lavy P., Kalman J.M., Sanders P. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol*, 2018, vol. 3, no. 6, pp. 532–540. doi:10.1001/jamacardio.2018.0095.
3. Szymacski F.M., Piatek A.E., Karpicki G., Kouluk E., Puchalski B., Filipiak K.J. Obstructive sleep apnoea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population. *Kardiologia Polska*, 2014, vol. 72, no. 8, pp. 716–724. doi: 10.5603/KP.a2014.0070.
4. Akobyan S.G., Korostovceva L.S., Varenicya S.Y., Semenov A.P., Bochkarev M.V., Sviryaev Y.V. Narusheniya dychaniya vo sne u bolnyx s fibrillyaciej predserdij [Sleep

Распределение показателя HIF-1 $\alpha$  у гомозигот СС по нозологическим группам показало увеличение уровня HIF-1 $\alpha$  у пациентов с соматическим фоном СОАГС в сравнении с лицами без такового с аналогичным вариантом генотипа ( $p < 0,05$ ), при этом у гетерозигот СТ группы 2 уровень HIF-1 $\alpha$  был выше, чем у пациентов группы 1 с этим же генотипом ( $p < 0,05$ ). Предположительно полиморфный вариант СТ гена HIF-1 $\alpha$ , приводит к увеличению концентрации HIF-1 $\alpha$  благодаря тому, что удлиняется период полураспада субъединицы белка: происходит более медленная деградация модифицированного геномной мутацией белка HIF-1 $\alpha$ , так как он становится неузнаваемым для белка фон Хиппель-Линдау (англ. Protein von Hippel-Lindau – pVHL) [24].

Подытоживая вышеизложенное, можно заключить, что все более очевидна причастность генов к обеспечению «потенциальной энергии» патологических процессов у пациентов с ФП на фоне ИБС и/или АГ, страдающих СОАГС, и дальнейшее развитие данного научного направления может стать основой для адекватного клинического вмешательства в течение данных заболеваний.

**Выводы.** У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии носительство аллели Т и генотипа СТ ассоциировано с повышением риска развития синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна в 1,3 раза. Среди пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна при носительстве генотипа СТ экспрессия гена HIF-1 $\alpha$  выше, чем при гомозиготном носительстве генотипа СС при данной патологии, что может свидетельствовать о генетической детерминанте возникновения и течения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне ИБС и/или АГ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- breathing disorders in patients with atrial fibrillation]. *Vestnik aritmologii*, 2017, vol. 90, pp. 39–46. (in Russian).
5. Patel N., Wells Q.S., Huang S., Upender R.P., Darbar D., Monahan K. Relation of Obstructive Sleep Apnea and a Common Variant at Chromosome 4q25 to Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*, 2017, vol. 119, no. 9, pp. 1387–1391. doi:10.1016/j.amjcard.2017.01.038.
6. Song C.M., Lee C.H., Rhee C., Min Y., Kim J.W. Analysis of genetic expression in the soft palate of patients with obstructive sleep apnea. *Acta Oto-Laryngologica*, 2012, vol. 132, pp. 63–68. doi:10.3109/00016489.2012.660729.
7. Tanizawa K., Chin K. Genetic factors in sleep-disordered breathing. *Respir Invest*, 2018, vol. 56, no. 2, pp. 111–119. doi:10.1016/j.resinv.2017.11.012.
8. Qin B., Sun Z., Liang Y., Yang Z., Zhong R. The association of 5-HT2A, 5-HTT, and LEPR polymorphisms with obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. 1–9. doi:10.1371/journal.pone.0095856.

9. Gramley F, Lorenzen J, Jedamzik B, Gatter K, Koellensperger E, Munzel T, Pezzella F. Atrial fibrillation is associated with cardiac hypoxia. *Cardiovasc Pathol*, 2010, vol. 19, no. 2, pp. 102–11. doi:10.1016/j.carpath.2008.11.001.
10. Dewan N.A., Nieto F.J., Somers V.K. Intermittent Hypoxemia and OSA Implications for Comorbidities. *CHEST*, 2015, vol. 147, no. 1, pp. 266–274.
11. Cassavaugh J., Lounsbury K.M. Hypoxia-Mediated Biological Control. *J Cel Biochem*, 2011, vol. 112, pp. 735–744. doi:10.1002/jcb.22956.
12. Lavie L., Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J*, 2009, vol. 33, pp. 1467–1484. doi:10.1183/09031936.00086608.
13. Prabhakar N.R., Semenza G.L. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev*, 2012, vol. 92, no. 3, pp. 967–1003. doi:10.1152/physrev.00030.2011.
14. Baxchevan E.L., Chebotar S.V. Molekulyarno-geneticheskie markery adaptacii k gipoksii u sportsmenov [Molecular markers to hypoxia in sportsmen]. *Vestnik ONU. Biologiya*, 2015, vol. 20, no. 36, pp. 69–81. (in Russian).
15. Mosse I.B., Gonchar A.L., Kuxtinskaya L.V., Mosse N.I., Malashevich P.N., Semenyakov A.V. Geneticheskie markery ustojchivosti organizma k gipoksii [Genetic markers of organism resistance to hypoxia]. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*, 2010, vol. 11, pp. 74–82. (in Russian).
16. Gladek I., Ferdin J., Horvat S., Calin G.A., Kunej T. HIF1A gene polymorphisms and human diseases: graphical review of 97 association studies. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017, vol. 56, no. 6, pp. 439–452. doi:10.1002/gcc.22449.
17. Kovaleva E.V., Doronin B.M., Morozov V.V., Seryapina Y.V. Polimorfizm HIF1A - diagnosticheskiy marker ishemičeskogo insulta [The HIF1a polymorphism is a diagnostic marker of ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova*, 2016, vol. 116, no. 12, pp. 10–13. doi:10.17116/jnevro201611612210-13. (in Russian).
18. Resar J.R., Roguin A., Voner J., Nasir K., Henneby T.A., Miller J.M., Ingersoll R., Kasch L.M., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  polymorphism and coronary collaterals in patients with ischemic heart disease. *CHEST*, 2005, vol. 128, pp. 787–791. doi.org/10.1378/chest.128.2.787.
19. Strauss E., Waliszewski K., Oszkinis G., Staniszewski R. Gene-environment interaction for the HIF1-A 1772C>T polymorphisms and cigarette smoking increase susceptibility to abdominal aortic aneurysm. *Przeg Lek*, 2012, vol. 69, no. 10, pp. 744–749.
20. Anam M.T., Ishika A., Hossain M.B., Jesmin A. Meta-analysis of hypoxia inducible factor 1-alpha (HIF1A) gene polymorphisms: association with cancers. *Biomarker Research*, 2015, vol. 3, pp. 1–12. doi:10.1186/s40364-015-0054-z.
21. Belaidi E., Morand J., Gras E., Papin J.L., Godin-Ribuot D. Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications. *Pharmacol Ther*, 2016, vol. 168, pp. 1–11. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.010.
22. Larkin E.K., Patel S.R., Goodloe R.J., Li Y., Zhu X., Gray-McGuire C., Adams M.D., Redline S. A Candidate Gene Study of Obstructive Sleep Apnea in European Americans and African Americans. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, vol. 182, pp. 947–953. doi:10.1164/rccm.201002-01920C.
23. Cade B.E., Chen H., Stilp A.M., Gleason K.J., Sofer T., Ancoli-Israel S., Arens R., Bell G.J., Below J.E., Bjonnes A.C., Chun S., Conomos M.P., Evans D.S., Johnson W.C., Frazier-Wood A.C., Lane J.M., Larkin E.K., Lored J.S., Post W.S., Ramos A.R., Rice K., Rotter J.I., Shah N.A., Stone K.L., Taylor K.D., Thornton T.A., Tranah G.J., Wang C., Zee P.C., Hanis C.L., Sunyaev S.R., Patel S.R., Laurie C.C., Zhu X., Saxena R., Lin X., Redline S. Genetic Associations with Obstructive Sleep Apnea Traits in Hispanic/Latino Americans. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, vol. 194, no. 7, pp. 886–897. doi:10.1164/rccm.201512-24310C.
24. Heino S., Kaare M., Andersson S., Laivuori H. Non-synonymous sequence variants within the oxygen-dependent degradation domain of the HIF1A gene are not associated with pre-eclampsia in the Finnish population. *BMC Med Genet*, 2008, vol. 9, pp. 96–102. doi:10.1186/1471-2350-9-96.

Поступила 13.11.2019