

Роль генетических и эпигенетических факторов в развитии фибрилляции предсердий

А.Р. Садыкова¹, К.А. Раков¹, М.Е. Храмов¹, М.А. Макаров¹, А.М. Садыкова², С.Ш. Кривоносова³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерева, 49

²ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, 420132, Россия, Казань, ул. Чуйкова, 54

³ГАУЗ «Городская клиническая больница №11» г. Казани, 420127, Россия, ул. Максимова, 34/24

Реферат. Цель исследования – провести анализ результатов современных исследований по проблеме эпигенетических факторов, влияющих на развитие фибрилляции предсердий. **Материал и методы.** Осуществлен обзор современной литературы по проблеме генетических и эпигенетических факторов, влияющих на развитие фибрилляции предсердий. Используемые источники: PubMed, ResearchGate, E-library, Cyberleninka. **Результаты и их обсуждение.** Основными эпигенетическими механизмами являются метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты, конфигурации гистонов, некодирующие рибонуклеиновые кислоты. Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной сердечной аритмией в общей популяции, и поэтому постоянно предпринимаются большие усилия для понимания молекулярных субстратов, лежащих в ее основе. Эпигенетическая регуляция фибрилляции предсердий постепенно расшифровывается: в ближайшие годы намечается бурный рост исследований, раскрывающих вклад эпигенетических механизмов в субстраты, связанные с этой аритмией, такие, как генные регуляторные сети, связывающие метилирование ДНК и / или модификации гистонов, регуляция транскрипции ключевых факторов, связанных с аритмией, таких как PITX2, TBX5 и ZFH3, или сложные генные регуляторные сети lncRNA-микроРНК-мРНК, влияющие на электрофизиологические субстраты и субстраты структурного ремоделирования, лежащие в основе аритмии. **Заключение.** Эпигенетические факторы играют важную роль в процессе развития фибрилляции предсердий наряду с генетическими факторами. Их изучение имеет важное значение для выявления биологических маркеров развития данного заболевания и мишеней для фармакотерапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, эпигенетика, метилирование ДНК, модификация гистонов, некодирующие РНК.

Для цитирования: Садыкова А.Р., Раков К.А., Храмов М.Е., [и др.]. Роль генетических и эпигенетических факторов в развитии фибрилляции предсердий // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 1. – С. 124–131. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).124-131.

Role of the genetic and epigenetic factors in the development of atrial fibrillation

Aida R. Sadykova¹, Kirill A. Rakov¹, Matvei E. Khramov¹, Maxim A. Makarov¹, Alsu M. Sadykova², Svetlana Sh. Krivonosova³

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia

²City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuykova Str., 420132 Kazan, Russia

³City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov Str., 420127 Kazan, Russia

Abstract. Aim of this review is to analyze the results of modern studies on the epigenetic factors influencing the development of atrial fibrillation. **Materials and Methods.** The most modern literature was reviewed, discussing the genetic and epigenetic factors influencing the development of atrial fibrillation. Sources: PubMed, ResearchGate, eLibrary, Cyberleninka. **Results and Discussion.** The main epigenetic mechanisms are DNA methylation, histone configurations, and non-coding RNAs. Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia in the general population, and therefore, significant efforts are being made to understand the molecular substrates underlying AF. The epigenetic AF regulation is gradually being deciphered. Thus, in the upcoming years, there is a significant chance of rapid growth in research revealing the contribution of epigenetic mechanisms to the AF-associated substrates, such as genetic regulation networks linking DNA methylation and/or histone modifications in the regulation of transcription of AF-associated key factors, such as PITX2, TBX5, and ZFH3, among others, or complex gene regulatory networks of lncRNA-microRNA-mRNA, affecting the electrophysiological substrates and structural remodeling substrates underlying AF. **Conclusions.** Epigenetic factors, along with genetic ones, play an important role in the development of atrial fibrillation. Studying them is important to identify the biological markers of this disease development and targets for its pharmacotherapy.

Keywords: atrial fibrillation, epigenetics, DNA methylation, histone modifications, non-coding RNAs

For citation: Sadykova, A.R.; Rakov, K.A.; Khramov, M.E.; et al. Role of the genetic and epigenetic factors in the development of atrial fibrillation. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (1), 124-131. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).124-131.

Введение. Известно, что фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной наджелудочковой аритмией, поражающей до 1% населения в целом. Ее распространенность экспоненциально увеличивается с возрастом и

может достигать 8% пожилого населения (возраст старше 80 лет), представляя, таким образом, одно из наиболее серьезных последствий для здоровья во всем мире. Наличие ФП вносит существенный вклад в заболеваемость и смертность, существенно

вливая на качество жизни пациентов и повышая риск эмболического инсульта и сердечной недостаточности. Помимо возраста, существует множество типов сердечных заболеваний, которые повышают риск развития ФП. К ним относятся артериальная гипертензия, кардиомиопатии, обструктивное апноэ сна или клапанная дисфункция. В течение многих лет ФП не считалась генетическим заболеванием. Однако, обнаружение первого одиночного случая ФП в семье с аутосомно-доминантным типом наследования стало доказательством генетического вклада в развитие ФП. Впоследствии несколько исследований дополнительно продемонстрировали, что ФП, и, в частности, одиночная ФП, имеют существенную генетическую основу. Семейные исследования, наряду с популяционными общегеномными ассоциативными исследованиями (GWAS), пролили свет на генетические мутации и полиморфизмы, которые ассоциируются с ФП и частично объясняют ее наследуемость. Метаанализ GWAS при ФП выявил более 100 локусов риска развития ФП. Однако идентификация локусов риска – это только начало длительного процесса, направленного на выявление механизмов, с помощью которых эти варианты повышают риск ФП.

Генетические варианты могут вносить вклад в патофизиологию ФП, изменяя структуру и, следовательно, экспрессию и функцию белков, ответственных за различные клеточные активности. Признано, что гетерогенность в экспрессии генов среди клеток и отдельных людей частично обусловлена взаимодействием множества факторов окружающей среды и индивидуального образа жизни, но связь между этими внешними факторами риска и внутренними генетическими механизмами была неясной. Открытие эпигенетики помогло научному сообществу объяснить связь между генами и окружающей средой [1].

Цель исследования.

Провести анализ результатов современных исследований по проблеме эпигенетических факторов, влияющих на развитие фибрилляции предсердий.

Материалы и методы.

Анализ данных современных исследований по проблеме генетических и эпигенетических факторов, влияющих на развитие фибрилляции предсердий.

Результаты и их обсуждения.

Термин “эпигенетика” определяется как изменения в экспрессии генов, которые не могут быть объяснены изменениями в последовательности ДНК, а скорее являются результатом изменений, связанных с упаковкой и/или трансляцией генетической информации. Множество разнообразных эпигенетических процессов, включая экспрессию некодирующих молекул РНК, метилирование ДНК и модификацию гистонов, влияют на экспрессию генов, которые, в свою очередь, приводят к радикальным изменениям в клеточной структуре и функциях, влияя, таким образом, на реакцию организма на заболевания. Эпигенетические механизмы могут быть приобретенными или унаследованными и представляют собой средство, с помощью которого сердечно-сосудистый транскрипт контролируется

хорошо скоординированным образом во время развития и заболевания [1].

Идентификация некодирующих регуляторных элементов, обуславливающих риск развития ФП, подразумевает важность транскрипционных регуляторов при ФП, что подтверждается идентификацией сигналов риска развития ФП во многих локусах факторов транскрипции. Существуют сотни подтвержденных и предполагаемых факторов транскрипции, некоторые из которых обладают тканеспецифичной экспрессией или состоянием, специфичным для регуляции дифференцировки клеток и программ развития (обзор представлен в исследовании Lambert et al.). Связывание доступных регуляторных элементов зависит как от доступности, так и от активности (включая аффинность связывания) факторов транскрипции. Кроме того, доза фактора транскрипции имеет решающее значение для регуляции транскрипции. Например, мутации или гаплоидостаточность экспрессируемых при развитии факторов транскрипции, таких как TBX5, NKX2-5, PRRX1, HAND2 и PITX2, приводят к генетическим синдромам, которые имеют множество симптомов, включая врожденные дефекты сердца и других тканей и нарушения проводимости. Многие распространенные варианты, связанные с ФП и сердечной проводимостью, близки к этим и другим генам, кодирующим факторы транскрипции, что позволяет предположить, что различия в их регуляции могут влиять на предрасположенность к ФП.

Пример важности дозировки транскрипционного фактора при ФП обнаружен в локусе PITX2. PITX2 экспрессирует 3 изоформы – PITX2A, PITX2B и PITX2C последняя экспрессируется независимым промотором и представляет основную изоформу сердца. Исследования на мышах показали, что PITX2C необходим для асимметричного развития сердца, придания левосторонней идентичности левому предсердию и синусовой вене (включая подавление развития синоатриального узла с левой стороны) и для правильного развития миокарда легочной вены. Кроме того, сердечная экспрессия PITX2 почти исключительно ограничена левым предсердием в нормальном сердце взрослого человека, и его экспрессия увеличивается после повреждения миокарда в неонатальном левом желудочке. Как левое предсердие, так и рукава легочной вены являются потенциальными субстратами для развития ФП, и легочная вена часто является источником эктопических очагов у пациентов с ФП. В то время как гомозиготные мыши с мутацией PITX2C демонстрируют эмбриональную летальность, сниженная экспрессия PITX2C в процессе развития приводит к индуцируемости ФП при стимуляции, что указывает на роль этого гена в развитии восприимчивости к ФП. Одним из ключевых выводов исследований экспрессии генов является то, что PITX2 является одним из наиболее дифференциально экспрессируемых генов левого предсердия в сердце здорового взрослого человека. Кроме того, гены, связанные с фенотипом правого предсердия, такие, как BMP10 (костный морфогенный белок 10), по-видимому, подавляются PITX2, таким образом

связывая PITX2 с левосторонней идентичностью левого предсердия. Были предложены различные возможные механистические объяснения дефицита PITX2, приводящего к ФП. Было замечено, что снижение PITX2 приводило к нарушению регуляции генов калиевых и кальциевых каналов, что в конечном итоге приводило к сокращению потенциала действия предсердий, деполяризации мембранного потенциала покоя и предрасположенности к ФП. PITX2 также может регулировать miR-17-92 и miR-106b-25 (семейство кластеров микроРНК); при удалении из генома мыши возникала восприимчивость к ФП. Анализ экспрессии генов при специфичном для предсердий нокауте PITX2 продемонстрировал сходные транскрипционные изменения в гомеостазе кальция и микроРНК, связанных с ФП. Кроме того, благодаря использованию рыбок данио и мышиных моделей дефицита PITX2, изменения длины саркомеров и метаболическая дисфункция в кардиомиоцитах были связаны с ФП. Эти данные свидетельствуют о том, что, хотя у мышей с дефицитом PITX2 и предрасположенностью к ФП, по-видимому, морфологически нормальное левое предсердие, помимо ионных каналов существуют критические мишени для PITX2, которые имеют важное значение для электрофизиологии. Постнатальная функция PITX2 была исследована с использованием методов условной делеции, что привело к изменению экспрессии генов, кодирующих ионные каналы, белки клеточных соединений, гены, ответственные за кальций, и факторы транскрипции, некоторые из которых ранее были задействованы GWAS. Важно отметить, что у этих мышей наблюдаются отклонения на ЭКГ, указывающие на дисфункцию синусового узла, но, как ни странно, не индуцируемые ФП. Эти исследования условной делеции на мышцах, по-видимому, указывают на то, что PITX2 также играет важную роль в постнатальном левом предсердии, необходимом для поддержания нормального синусового ритма, в дополнение к его более устоявшимся функциям в процессе развития. Продолжение изучения различных ролей PITX2 как в развивающемся, так и в постнатальном сердце углубит наше понимание этого важнейшего фактора сердечной транскрипции.

TBX5 – еще один хорошо изученный пример дозозависимого фактора транскрипции, который находится в центре сети факторов транскрипции сердца. Мутации *TBX5*, приводящие к гаплоиндефициту, вызывают синдром врожденной верхней конечности (кисти) и пороки сердца. Напротив, мутация “усиления функции” в большой голландской семье вызывает атипичный синдром Холта-Орама без явных структурных дефектов сердца, но более чем у 65% пострадавших членов семьи наблюдается раннее начало ФП. Участки вблизи *TBX5* были связаны с удлинением периода PR-интервал в дополнение к риску ФП. Мышиные модели спонтанной ФП встречаются редко, однако условная делеция *TBX5* в сердце взрослого человека привела к модели первичной спонтанной ФП. Эта модель идентифицировала *TBX5* как прямой активатор *PITX2*, при этом *TBX5* и *PITX2* антагонистически регулируют

экспрессию ключевых генов, кодирующих белок ионных каналов, таких как *Scn5a*, *Gja1*, *Ryr2* и *Atp2a2*. ФП у мышей с дефицитом *TBX5* была механистически связана с механизмом транспорта кальция и экспрессией *Atp2a2*, который кодирует главную Ca^{2+} -АТФазу сарко/эндоплазматического ретикулула сердца (*SERCA2*). Генетическая делеция фосфоламбана, ингибитора *SERCA2* (*Pln*), нормализовала функцию *SERCA* и спасла ФП, связанную с дефицитом *TBX5*. Интересно, что варианты вблизи *Pln* также были связаны с ФП. Более того, условная гаплонедостаточность *TBX5* у взрослых мышей вызывала снижение экспрессии предсказанных генов-мишеней и предрасположенность к ФП; дополнительная гаплонедостаточность *PITX2* спасла эти фенотипы, поддерживая концепцию регуляции антагонистических генов *in vivo*. Эти данные привели к модели, описывающей некогерентный цикл прямой связи, управляемый *TBX5* и модулируемый *PITX2*. Эта регуляторная сеть, управляемая *TBX5*, была дополнительно исследована с использованием секвенирования некодирующих РНК (нкРНК) для выявления регуляторных элементов, имеющих решающее значение для гомеостаза сердечного ритма. Этот дифференциальный метод глубокого секвенирования идентифицировал регуляторные элементы, связанные с *lncRNA* (длинная некодирующая РНК), которые контролируют экспрессию генов, отвечающих за усвоение кальция, включая *Ryr2* и *Atp2a2*. Эти данные прояснили важные аспекты регуляторной сети, управляющей физиологией усвоения кальция, а также идентифицировали *lncRNA*, необходимую для экспрессии *Ryr2*. Эта *lncRNA* также была тесно связана с хроматином и требовалась для стабилизации РНК PolIII у промотора *Ryr2*, что позволяет предположить, что она играет функциональную роль в экспрессии генов. Хотя транскрипты некодирующих РНК при ФП в целом не будут обсуждаться в этом обзоре, исследование функциональных *lncRNAs* в будущих исследованиях может дать инструментальное представление о поддержании экспрессии генов, отвечающих за сердечный ритм.

Кооперативные взаимодействия между факторами транскрипции *TBX5*, *GATA4* и *NKX2-5* являются ключевыми для надлежащего связывания в их соответствующих сайтах связывания и кооперативной регуляции экспрессии нижестоящих генов-мишеней и развития сердца. Напротив, было продемонстрировано, что *TBX5* и *Gata4* антагонистически взаимодействуют для регуляции контроля предсердного ритма. Фенотип гаплоиндуцированности *TBX5* для взрослых, восприимчивость к аритмии и пролонгированная продолжительность потенциала действия были снижены за счет гаплоиндуцированности *Gata4*, но не за счет гаплоиндуцированности *Nkx2-5*. Поскольку гаплоиндуцированность *Gata4* нормализует пониженную экспрессию генов кальциевых каналов *Ryr2* и *Atp2a2* у мышей с гаплоиндуцированностью *TBX5*, была выдвинута гипотеза, что благоприятный эффект был опосредован восстановлением гомеостаза кальция. В здоровых кардиомиоцитах ингибирующий эффект *Gata4* в

сочетании со стимулирующим эффектом TBX5 приводит к сбалансированной экспрессии *Atp2a2*. Однако у мышей с гаплонедостаточностью TBX5 *Gata4* превышает баланс, вызывая чрезмерное подавление экспрессии *Atp2a2*. Снижение экспрессии *Atp2a2* вызывает циклическую дисфункцию Ca^{2+} , приводящую к снижению Ca^{2+} -приток в SR. Следовательно, имеется избыток цитозольного Ca^{2+} , что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия и восприимчивости к аритмии. Гаплоиндуцированность *Gata4* у мышей с гаплоиндуцированностью TBX5 восстановила баланс доз транскрипционных факторов и синусовый ритм. Гаплоиндуцированность *Pln* также оказывала аналогичный спасительный эффект на гаплоиндуцированность TBX5, подтверждая участие SERCA. Это исследование иллюстрирует потенциальное взаимодействие транскрипционных факторов в сети, способствующей развитию ФП.

Для ряда генов, ассоциированных с ФП, включая TBX5, анализ eQTL (локуса количественного признака экспрессии) предсказывает, что повышенная, а не сниженная экспрессия приведет к повышенной восприимчивости к ФП. В соответствии с этим семейная мутация “усиления функции” в TBX5 вызывала раннее развитие ФП у людей с атипичным синдромом Холта-Орама. Последовательно, когда мышинные ортологи (ортология – это гомология между генами или белками, наблюдаемая между разными организмами, имеющими общего предка) интервала PR или областей, ассоциированных с ФП, были удалены из локусов *TBX3* и *TBX5*, соответственно, наблюдалось умеренное (< 2 раза) увеличение экспрессии соответствующих генов, что приводило к нарушению регуляции гена-мишени и нарушениям проводимости. Эти данные указывают на то, что уровни экспрессии этих факторов транскрипции строго сбалансированы в синусовом ритме, и что, подобно гаплоиндуцированности, слегка повышенная экспрессия факторов транскрипции может иметь физиологически значимые последствия. На сегодняшний день модели потери функции использовались для изучения роли определенных генов в развитии ФП, однако приведенные выше данные свидетельствуют о том, что необходимо рассмотреть физиологические модели избыточной экспрессии, чтобы надлежащим образом воспроизвести изменения экспрессии генов, связанные с риском развития ФП, и точно смоделировать молекулярные и клинические особенности ФП.

Транскрипция контролируется комбинацией активных и репрессивных факторов транскрипции в соответствии с эпигенетикой, то есть “молекулами и механизмами, которые могут увековечивать альтернативные состояния активности генов в контексте одной и той же последовательности ДНК”. Это определение включает метилирование ДНК, модификации гистонов, конформацию хроматина и (ядерные / некодирующие) РНК, все из которых участвуют в регуляции транскрипции генов [2].

ДНК метилирование

Метилирование – это ковалентная модификация молекулы ДНК без изменения нуклеотидной

последовательности, при которой происходит метилирование 5'-положение цитозина в реакции, катализируемой ДНК-метилтрансферазами (DNMTs), с S-аденозилметионином в качестве донора метила. Данный процесс происходит в богатых цитозинфосфо-гуанин динуклеотидах (CpG-динуклеотидах), известных как CpG-островки, и может катализироваться тремя ферментами: DNMT1, DNMT3a и DNMT3b. Активность метилтрансфераз регулируется переносом метильных групп на азотистое основание цитозина в составе ДНК, что ведет к последующим изменениям активности и функции генов, регулируемые соответствующей ДНК [3].

При ФП изменения в метилировании ДНК были исследованы с помощью геномного профилирования цельной крови у участников Framingham Heart Study [4]. Было обнаружено, что дифференциальное метилирование 2 сайтов CpG в значительной степени связано с распространенной ФП, а 5 других CpG были связаны с возникающей ФП. Поскольку эти участки были идентифицированы в крови, неясно, имеют ли они прямое отношение к структуре или функции предсердий. В ходе дальнейшего исследования левого предсердия пациентов с постоянной ФП было идентифицировано 417 дифференциально метилированных CpG, которые в основном локализованы в геномном теле и межгенных областях за пределами CpG-островков [5]. Было обнаружено, что биологическая функция этих дифференциально метилированных генов связана с воспалением, транспортом натрия и калия, фиброзом и липидным обменом.

Принято считать, что гипометилирование при заболеваниях встречается чаще, чем гиперметилирование [6]. Однако в контексте ФП глобальные уровни метилирования ДНК значительно повышены у пациентов с ФП, что имеет положительную корреляцию с возрастом [7]. Кроме того, было продемонстрировано, что метилирование ДНК играет важную роль в поддержании фиброза сердца, где ДНК-метилтрансферазы 3A (*DNMT3A*), вероятно, играют существенную роль в члене семейства ассоциативных доменов Ras 1A (*RASSF1A*), опосредованном активирующей регуляцией *ERK1/2* [8,9]. Более того, сердечная недостаточность индуцирует гиперметилирование промотора *Pitx2c*, и ангиотензин II может способствовать гиперметилированию при сердечной недостаточности [10]. Кроме того, фактор некроза опухоли- α (*TNF-\alpha*) снижает экспрессию *SERCA2* через DNMT1, который индуцирует метилирование промотора в кардиомиоцитах [11]. Лаборатория Etemia идентифицировала два сайта CpG, достоверно связанных с распространенной ФП, и пять сайтов CpG, ассоциированных с возникающей ФП, и четырнадцать ранее зарегистрированных в масштабах всего генома значимых SNP, связанных с ФП, каждый из которых был связан по крайней мере с одним сайтом CpG; наиболее значимой ассоциацией является rs6490029 в локусе *CUX2* и cg10833066 [12].

Гистоны

Модификация гистонов представляет собой важный механизм эпигенетической регуляции. N-конец

гистонов может претерпевать различные посттранскрипционные модификации, и наиболее распространенные модификации включают фосфорилирование, ацетилирование, метилирование и убиквитинирование, но происходят и другие [13]. Таким образом, такие посттранскрипционные модификации играют важную биологическую роль в широком спектре клеточных процессов, включая контроль клеточного цикла и метаболизма, репарацию ДНК и, что особенно важно, в транскрипции генов. На сегодняшний день сообщалось только о посттранскрипционной модификации путем ацетилирования, связанной с ФП.

Ацетилирование гистонов, модулируемое гистонацетилтрансферазами (HATs), обычно связано с открытыми конфигурациями хроматина и, следовательно, с активной транскрипцией генов, в то время как деацетилирование гистонов, катализируемое различными классами гистоновых деацетилаз (HDAC), связано с сайленсингом генов [14]. В настоящее время наше понимание функционального влияния HDAC на модификацию гистонов при ФП остается в значительной степени неизученным. Однако HDAC, помимо гистонов, регулирующих посттранскрипцию, и ядерного хроматина, также может транслоцироваться в цитоплазму, модулируя ацетилирование и деацетилирование других белков [15,16,17]. В этом контексте появляются новые данные, демонстрирующие ключевую роль HDAC, влияющих на посттранскрипционную регуляцию различных белков в кардиомиоцитах в контексте ФП [18,19], особенно на цитоскелетные и проводящие белки [20], в то время как их роль в сократительных и ионных каналах остается неясной [21]. Кроме того, ингибирование HDAC может значительно блокировать или останавливать прогрессирование ФП [22,23,24,25], что еще раз подтверждает важную роль HDAC в развитии ФП, однако молекулярные механизмы требуют дальнейшего изучения.

МикроРНК

МикроРНК (miRNAs), которые принимают участие в структурном и электрическом ремоделировании в процессе развития ФП, являются важными генетическими элементами, которые необходимо учитывать.

Небольшие некодирующие РНК, известные как микроРНК, кодируются ядерной ДНК и транскрибируются РНК-полимеразой II. Их основная роль заключается в контроле посттранскрипционной экспрессии генов путем связывания с комплементарными последовательностями-мишенями в мессенджерной РНК (mRNA), что предотвращает трансляцию или деградацию транскрибируемой мишени. Другими словами, микроРНК играют роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии белка и принимают участие в патогенезе заболевания. Нарушенные микроРНК могут быть использованы в качестве нового биомаркера диагностики конкретного заболевания и мишени для лечения. Эффективность микроРНК в выявлении ряда сердечно-сосудистых заболеваний, включая острый инфаркт миокарда, сердечную недостаточность и инсульт, получила широкое признание [26].

Несколько микроРНК были идентифицированы как потенциальные участники регуляции фиброзного ремоделирования, происходящего во время ФП. микроРНК-21 подавляет антагонист 1 передачи сигналов sprouty RTK (*SPRY1*), негативный регулятор пути внеклеточной регулируемой сигналом киназы (*ERK*). При ФП активируется путь *ERK*, который опосредованно способствует фиброзу через miR-21 (**МикроРНК-21**)-индуцированное подавление *SPRY1* [27].

Кроме того, miR-21 также способствует развитию фиброза сердца через преобразователь сигнала фактора транскрипции и активатор сигнального пути транскрипции 3 (*STAT3*), снижая экспрессию молекулы клеточной адгезии 1 (*CADM1*) [28]. Наконец, в то же время, когда повышается регуляция miR-21, уровни экспрессии домена WW, содержащего убиквитин протеинлигазу 1 E3 (*WWP1*), понижаются, способствуя активации сигнального пути TGF- β 1/Smad2, который поддерживает пролиферацию фибробластов сердца у пациентов с ФП [29]. С другой стороны, сверхэкспрессия miR-23b и miR-27b усиливает повышающую регуляцию генов, связанных с фиброзом, путем нацеливания на рецептор 3 трансформирующего фактора роста бета (*TGFB3*) [30] и заднюю активацию передачи сигналов SMAD3. Кроме того, miR-26 модулирует Ca²⁺-проницаемый транзитный рецепторный потенциал белка canonical-3 (*TRPC3*). miR-26 подавляется при ФП, тем самым увеличивая экспрессию *TRPC3*, которая, в свою очередь, стимулирует пролиферацию, дифференцировку и активацию фибробластов [31]. miR-29 нацелена на множество генов внеклеточного матрикса, включая коллагены, фибриллины и эластин, эта miRNA подавляется, и ее экспрессия обратно пропорциональна уровням белка внеклеточного матрикса и развитию ФП [32]. В этом контексте повышающая регуляция miR-30a снижает фиброз миокарда, индуцированный ФП, путем воздействия на репрессор транскрипции семейства snail 1 (*SNAIL1*) [33], тогда как избыточная экспрессия miR-30c ослабляет фиброз предсердий, индуцированный TGF- β 1, путем воздействия на рецептор бета-трансформирующего фактора роста 2 (*TGFBR2*) [34], поскольку оба они подавляются у пациентов с ФП с увеличением фиброзной ткани. Кроме того, было продемонстрировано, что miR-30, miR-133 и miR-132 регулируют фактор роста соединительной ткани (*CTGF*), который является ключевой молекулой в процессе фиброза, и выработку коллагена, эти miR-РНК подавлены у пациентов с ФП, способствуя, таким образом, фиброзу предсердий [35,36]. Кроме того, было обнаружено, что никотин способствует развитию ФП, индуцируя структурное ремоделирование предсердий посредством подавления miR-133 и miR-590 TGF- β 1 и TGFBR2 [37]. Более того, miR-146b-5p, матриксная металлопептидаза 9 (*MMP-9*), участвующая в деградации внеклеточного матрикса и формировании фиброза, и содержание коллагена были повышены, тогда как тканевой ингибитор металлопротеиназы 4 (*TIMP-4*) был понижен у пациентов с ФП [38].

Другим уровнем регуляции анатомических / структурных компонентов микроРНК является апоптотическая гибель клеток, было продемонстрировано, что miR-122 активируется у пациентов с ФП, ингибируя активацию ERK, которая приводит к апоптозу. Напротив, miR-133 выполняет кардиопротекторную роль, зависящую от передачи сигналов АКТ серин/треонинкиназы (АКТ) в ситуации контроля, индуцируя апоптоз у пациентов с ФП из-за его понижающей регуляции [39,40].

Помимо электрического и структурного ремоделирования, связанного с ФП, другие микроРНК участвуют в ФП, нацеливаясь на родственные пути, т.е. miR-21 модулирует сигнальный путь фосфатазы и гомолога тензина (*P TEN*) / фосфоинозитид-3-киназы (*PI3K*), преобразователя сигналов транскрипции 3 (*STAT3*) и *Smad7*, способствующих фиброзу предсердий; miR-31 вызывает аритмию за счет истощения дистрофина и нейрональной синтазы оксида азота (*nNOS*); miR-34a активируется у пациентов с ФП, играя важную роль в ранних электрофизиологических изменениях и развитии ФП посредством регуляции экспрессии анкирина-В (*ANK 2*); и, наконец, понижающая регуляция miR-199a индуцирует сиртуин 1 (*SIRT-1*), кардиопротекторный белок, в качестве компенсаторного механизма ингибирования процесса окислительного стресса, который способствует патогенезу ФП [41,42,43,44,45,46]. Наконец, у пациентов с ФП наблюдалось резкое повышение уровня белка тяжелой цепи миозина 7 (*MYH7*), что является признаком гипертрофии сердца. Предполагается, что повышенная экспрессия miR-208a/b при ФП способствует повышению уровня белка *MYH7* посредством ингибирования экспрессии транскрипционного фактора *SRY-box 5 (SOX5)* и *SOX6*, однако механистические последствия *MYH7* при ФП остаются неясными [47]. Все эти данные подтверждают роль микроРНК в патофизиологии ФП. Функциональные исследования, нацеленные на микроРНК, необходимы для изучения терапевтического потенциала этих молекул при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, хотя существует множество опасений относительно безопасности микроРНК-терапии, поскольку способность микроРНК воздействовать на множество путей в ткани-мишени или в различных органах, и необходимы дальнейшие исследования для подтверждения безопасности микроРНК [48,49,50].

Выводы.

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной сердечной аритмией, в возникновении и прогрессировании которой играют роль как генетические, так и эпигенетические факторы, в частности: метилирование ДНК, транскрипция некодирующих последовательностей РНК, модификация гистонов. Изучение данных факторов имеет важное значение для выявления биологических маркеров развития данного заболевания, а также мишеней для фармакотерапии.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lozano-Velasco E, Franco D, Aranega A, Daimi H. Genetics and Epigenetics of Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 10; 21 (16): 5717. DOI: 10.3390/ijms21165717
2. Van Ouwerekerk AF, Hall AW, Kadow ZA, et al. Epigenetic and Transcriptional Networks Underlying Atrial Fibrillation. *Circ Res.* 2020; 127 (1): 34–50. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316574. Epub 2020 Jun 18. Erratum in: *Circ Res.* 2020 Aug 28; 127(6): e143–e146. DOI: 10.1161/RES.0000000000000429
3. Miranda TB, Jones PA. DNA methylation: The nuts and bolts of repression. *J Cell Physiol.* 2007; 213: 384–390. DOI: 10.1002/jcp.21224
4. Lin H, Yin X, Xie Z, et al. Methylome-wide Association Study of Atrial Fibrillation in Framingham Heart Study. *Sci Rep.* 2017; 7: 40377. DOI: 10.1038/srep40377
5. Zhao G, Zhou J, Gao J, et al. Genome-wide DNA methylation analysis in permanent atrial fibrillation. *Mol Med Rep.* 2017; 16 (4): 5505–5514. DOI: 10.3892/mmr.2017.7221
6. Movassagh M, Choy MK, Knowles DA, et al. Distinct epigenomic features in end-stage failing human hearts. *Circulation.* 2011 Nov 29; 124 (22): 2411–22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040071
7. Shen K, Tu T, Yuan Z, et al. DNA methylation dysregulations in valvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2017 Sep; 40(9): 686–691. DOI: 10.1002/clc.22715
8. Tao H, Yang JJ, Shi KH, et al. DNA methylation in cardiac fibrosis: new advances and perspectives. *Toxicology.* 2014 Sep 2; 323: 125–9. DOI: 10.1016/j.tox.2014.07.002
9. Tao H, Yang JJ, Chen ZW, et al. DNMT3A silencing RASSF1A promotes cardiac fibrosis through upregulation of ERK1/2. *Toxicology.* 2014 Sep 2; 323: 42–50. DOI: 10.1016/j.tox.2014.06.006
10. Kao, Yu-Hsun; Chen, Yao-Chang; Chung, Chen-Chih; et al. Heart failure and angiotensin II modulate atrialPitx2cpromotor methylation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2013; 40(6): 379–384. DOI:10.1111/1440–1681.12089
11. Kao, Yu-Hsun; Chen, Yao-Chang; Cheng, Chen-Chuan; et al. Tumor necrosis factor- α decreases sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase expressions via the promoter methylation in cardiomyocytes*. *Critical Care Medicine*, 2010; 38(1): 217–222. DOI: 10.1097/ccm.0b013e3181b4a854
12. Lin H, Yin X, Xie Z, et al. Methylome-wide Association Study of Atrial Fibrillation in Framingham Heart Study. *Sci Rep.* 2017 Jan 9; 7: 40377. DOI: 10.1038/srep40377
13. Tingare, Asmita; Thienpont, Bernard; Roderick, H. Llewelyn. Epigenetics in the heart: the role of histone modifications in cardiac remodelling. *Biochemical Society Transactions*, 2013; 41(3), 789–796. DOI: 10.1042/BST20130012
14. Tao H, Shi KH, Yang JJ, Li J. Epigenetic mechanisms in atrial fibrillation: New insights and future directions. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 May; 26(4): 306–18. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.08.006
15. Sucharov CC, Langer S, Bristow M, Leinwand L. Shuttling of HDAC5 in H9C2 cells regulates YY1 function through CaMKIV/PKD and PP2A. *AJP: Cell Physiology.* 2006; 291(5): C1029–C1037. DOI:10.1152/ajpcell.00059.2006

16. Tetsuro Ago, Yanfei Yang, Peiyong Zhai, Junichi Sadoshima. Nifedipine Inhibits Cardiac Hypertrophy and Left Ventricular Dysfunction in Response to Pressure Overload. 2010; 3(4): 304–313. DOI:10.1007/s12265-010-9182-x
17. Zhang D, Wu C-T, Qi X, et al. Activation of Histone Deacetylase-6 Induces Contractile Dysfunction Through Derailment of Tubulin Proteostasis in Experimental and Human Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014; 129(3): 346–358. DOI:10.1161/circulationaha.113.005300
18. Zhang D, Hu X, Henning RH, Brundel BJ. Keeping up the balance: role of HDACs in cardiac proteostasis and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2016 Apr 1; 109(4): 519–26. DOI: 10.1093/cvr/cvv265
19. Zhang D, Hu X, Li J, et al. Converse role of class I and class IIa HDACs in the progression of atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2018 Dec; 125: 39–49. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.09.010
20. Fang Liu, Mark D Levin, Nataliya B Petrenko, et al. Histone-deacetylase inhibition reverses atrial arrhythmia inducibility and fibrosis in cardiac hypertrophy independent of angiotensin. 2008; 45(6): 0–723. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.08.015
21. Brundel BJM, Li J, Zhang D. Role of HDACs in cardiac electropathology: Therapeutic implications for atrial fibrillation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2020 Mar; 1867(3): 118459. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.03.006
22. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, et al. Suppression of Oxidative Stress by γ -Hydroxybutyrate, an Endogenous Histone Deacetylase Inhibitor. *Science*. 2013; 339(6116): 211–214. DOI:10.1126/science.1227166
23. Lkhagva Baigalmaa, Chang Shih-Lin, Chen Yao-Chang, et al. Histone Deacetylase Inhibition Reduces Pulmonary Vein Arrhythmogenesis through Calcium Regulation. *International Journal of Cardiology*, 2014; 177(3): 982–989. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.175
24. Seki M, LaCanna R, Powers JC, et al. Class I Histone Deacetylase Inhibition for the Treatment of Sustained Atrial Fibrillation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016 Sep; 358(3): 441–9. DOI: 10.1124/jpet.116.234591
25. Scholz Beatrix, Schulte Jan Sebastian, Hamer Sabine, et al. HDAC (Histone Deacetylase) Inhibitor Valproic Acid Attenuates Atrial Remodeling and Delays the Onset of Atrial Fibrillation in Mice. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2019; 12(3): e007071. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.007071
26. Rizal A, Waranugraha Y, Wikananda AP, Yuniadi Y. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Apr 28; 10: 1128708. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1128708
27. Cardin S, Guasch E, Luo X, et al. Role for MicroRNA-21 in Atrial Profibrillatory Fibrotic Remodeling Associated With Experimental Postinfarction Heart Failure. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012; 5(5): 1027–1035. DOI:10.1161/CIRCEP.112.973214
28. Cao Wei, Shi Peng, Ge Jian-Jun. MiR-21 enhances cardiac fibrotic remodeling and fibroblast proliferation via CADM1/STAT3 pathway. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017; 17(1): 88. DOI:10.1186/s12872-017-0520-7
29. Tao H, Zhang M, Yang JJ, Shi KH. MicroRNA-21 via Dysregulation of WW Domain-Containing Protein 1 Regulate Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ*. 2018 Jan; 27(1): 104–113. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.01.022
30. Yang Z, Xiao Z, Guo H, et al. Novel role of the clustered miR-23b-3p and miR-27b-3p in enhanced expression of fibrosis-associated genes by targeting TGFBR3 in atrial fibroblasts. *J Cell Mol Med*. 2019 May; 23(5): 3246–3256. DOI: 10.1111/jcmm.14211
31. Harada M, Luo X, Qi XY, et al. Transient Receptor Potential Canonical-3 Channel-Dependent Fibroblast Regulation in Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2012; 126(17): 2051–2064. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121830
32. Dawson K, Wakili R, Ordög B, et al. MicroRNA29: a mechanistic contributor and potential biomarker in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013 Apr 9; 127(14): 1466–75, 1475e1–28. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001207
33. Yuan CT, Li XX, Cheng QJ, et al. MiR-30a regulates the atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis by targeting snail 1. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Dec 1; 8(12): 15527–36.
34. Xu J, Wu H, Chen S, et al. MicroRNA-30c suppresses the pro-fibrogenic effects of cardiac fibroblasts induced by TGF- β 1 and prevents atrial fibrosis by targeting TGF β RII. *J Cell Mol Med*. 2018 Jun; 22(6): 3045–3057. DOI: 10.1111/jcmm.13548
35. Duisters RF, Tijssen AJ, Schroen B, et al. MiR-133 and miR-30 Regulate Connective Tissue Growth Factor: Implications for a Role of MicroRNAs in Myocardial Matrix Remodeling. *Circulation Research*. 2009; 104 (2): 170–178. DOI:10.1161/circresaha.108.182535
36. Qiao Gang, Xia Dongsheng, Cheng Zhaoyun, Zhang Guobao. MiR-132 in atrial fibrillation directly targets connective tissue growth factor. *Molecular Medicine Reports*, 2017; 16(4): 4143–4150. DOI: 10.3892/mmr.2017.7045
37. Shan H, Zhang Y, Lu Y, et al. Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodeling in canines. *Cardiovascular Research*. 2009; 83(3): 465–472. DOI: 10.1093/cvr/cvp130
38. Wang J, Wang Y, Han J, et al. Integrated analysis of microRNA and mRNA expression profiles in the left atrium of patients with nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation: Role of miR-146b-5p in atrial fibrosis. *Heart Rhythm*. 2015 May; 12(5): 1018–26. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.01.026
39. Zhang X, Jing W. Upregulation of miR-122 is associated with cardiomyocyte apoptosis in atrial fibrillation. *Mol Med Rep*. 2018 Aug; 18(2): 1745–1751. DOI: 10.3892/mmr.2018.9124
40. Tsoporis JN, Fazio A, Rizos IK, et al. Increased right atrial appendage apoptosis is associated with differential regulation of candidate MicroRNAs 1 and 133A in patients who developed atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Mol Cell Cardiol*. 2018 Aug; 121: 25–32. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.06.005
41. Zhang K, Zhao L, Ma Z, et al. Doxycycline Attenuates Atrial Remodeling by Interfering with MicroRNA-21 and Downstream Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN)/Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Signaling Pathway. *Med Sci Monit*. 2018 Aug 11; 24: 5580–5587. DOI: 10.12659/MSM.909800
42. Huang Zhengrong, Chen Xiao-jun, Qian Cheng, et al. Signal Transducer and Activator of Transcription 3/MicroRNA-21 Feedback Loop Contributes to Atrial Fibrillation by Promoting Atrial Fibrosis in a Rat Sterile Pericarditis Model. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016; 9(7): e003396. DOI:10.1161/CIRCEP.115.003396
43. He Xuyu, Zhang Kunyi, Gao Xiuren, et al. Rapid atrial pacing induces myocardial fibrosis by down-regulating Smad7 via microRNA-21 in rabbit. *Heart and Vessels*. 2016; 31(10): 1696–1708. DOI:10.1007/s00380-016-0808-z
44. Reilly SN, Liu X, Carnicer R, et al. Up-regulation of miR-31 in human atrial fibrillation begets the arrhythmia by depleting dystrophin and neuronal nitric oxide synthase. *Science Translational Medicine*. 2016; 8 (340): 340ra74–340ra74. DOI:10.1126/scitranslmed.aac4296
45. Zhu Y, Feng Z, Cheng W, Xiao Y. MicroRNA-34a mediates atrial fibrillation through regulation of Ankyrin-B

- expression. *Mol Med Rep.* 2018; 17(6): 8457–8465. DOI: 10.3892/mmr.2018.8873
46. Yamac AH, Kucukbuzcu S, Ozansoy M, et al. Altered expression of micro-RNA 199a and increased levels of cardiac SIRT1 protein are associated with the occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Pathol.* 2016 May–Jun; 25 (3): 232–236. DOI: 10.1016/j.carpath.2016.02.002
47. Cañón S, Caballero R, Herraiz-Martínez A, et al. A. miR–208b upregulation interferes with calcium handling in HL–1 atrial myocytes: Implications in human chronic atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Oct; 99: 162–173. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.08.012
48. Doñate Puertas R, Arora R, Rome S, et al. Epigenetics in atrial fibrillation: A reappraisal. *Heart Rhythm.* 2021 May; 18(5): 824–832. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.01.007
49. Probst V, Kyndt F, Allouis M, et al. Aspect génétique des troubles de la conduction cardiaque [Genetic aspects of cardiac conduction defects. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2003 Nov; 96 (11): 1067–73.
50. Sun X, Fu X, Li J, et al. Heterozygous deletion of *Atbf1* by the Cre-loxP system in mice causes preweaning mortality. *Genesis.* 2012 Nov; 50(11): 819–27. DOI: 10.1002/dvg.22041

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

САДЫКОВА АИДА РИФГАТОВНА, ORCID ID: 0000–0001–8324–2424, канд. мед. наук, доцент, e-mail: aidasad@mail.ru; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236–93–03.

РАКОВ КИРИЛЛ АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0009–0001–5540–0162, e-mail: r_kirill_03@mail.ru; студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236–93–03.

ХРАМОВ МАТВЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0009–0009–7077–6019, e-mail: matveiev131@gmail.com; студент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236–93–03.

МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000–0002–4014–4098, канд. мед. наук, доцент, e-mail: Maks.vfrfhjd2011@yandex.ru; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 236–93–03.

САДЫКОВА АЛСУ МАРАТОВНА, ORCID ID: 0009–0001–1485–466X, e-mail: alsiwise@gmail.com; врач отделения ультразвуковой диагностики ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, 420132, Россия, Казань, ул. Чуйкова, 54.

КРИВОНОСОВА СВЕТЛАНА ШАМИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0009–0006–2482–1761, e-mail: krivonosova.s2017@yandex.ru; заведующая терапевтическим отделением ГАУЗ «Городская клиническая больница №11» г. Казани, 420127, Россия, ул. Максимова, 34/24.

ABOUT THE AUTHORS:

AIDA R. SADYKOVA, ORCID ID: 0000–0001–8324–2424, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: aidasad@mail.ru; Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

KIRILL A. RAKOV, ORCID ID: 0009–0001–5540–0162, e-mail: r_kirill_03@mail.ru; Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

MATVEI E. KHRAMOV, ORCID ID: 0009–0009–7077–6019, e-mail: matveiev131@gmail.com; Student, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

MAXIM A. MAKAROV, ORCID ID: 0000–0002–4014–4098, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: maks.vfrfhjd2011@yandex.ru; Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russia.

ALSU M. SADYKOVA, ORCID ID: 0009–0001–1485–466X, e-mail: alsiwise@gmail.com; Sonographer, City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuykova Str., 420132 Kazan, Russia.

SVETLANA SH. KRIVONOSOVA, ORCID ID: 0009–0006–2482–1761, e-mail: krivonosova.s2017@yandex.ru; Head of the Therapeutic Department, City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov Str., 420127 Kazan, Russia.