

Роль SNP-маркеров хромосомы 10 в развитии фибрилляции предсердий

А.Р. Садыкова¹, Д.А. Рязанова¹, Р.И. Юсупова¹, М.А. Макаров¹, Р.В. Гатауллин², Н.Ф. Марданова²

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

²ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», Россия, 420127, Казань, ул. Максимова, 34/24

Реферат. Введение. Исследование генетических факторов, способствующих развитию фибрилляции предсердий, не только расширяет наши знания о причинах возникновения заболевания, но и открывает возможности для индивидуализированного прогнозирования его развития. Повышенное внимание к генетическим аспектам развития фибрилляции предсердий обусловлено, в первую очередь, недостаточностью знаний об этиологии и патогенезе развития фибрилляции предсердий и ежегодным увеличением количества пациентов с данным диагнозом. **Цель исследования.** Проведение анализа результатов исследований по теме влияния SNP-маркеров хромосомы 10 на патогенез фибрилляции предсердий. **Материалы и методы.** Анализ статей и научной литературы по теме влияния SNP маркеров 10 хромосомы на патогенез фибрилляции предсердий. **Результаты и обсуждение.** При изучении генетической составляющей в патологии фибрилляции предсердий было выявлено, что большая часть (более 10) SNP-маркеров расположены на хромосоме 10. Каждый из них кодирует белки, участвующие в процессе сокращения и/или передачи импульса. Наиболее хорошо изученными генами являются гены: MYOZ1, кодирующий белок миозенин 1, участвующий в передаче сигнала кальциневрина и взаимодействующего с белками на Z-диске сердечного саркомера, включая α-актинин и γ-филамин, и SYNPO2L – данный ген кодирует последовательность белка – синаптоподина 2, играющего роль белка-концентратора, который вовлечен в организацию и закрепление актина в клетке и может быть необходим для правильной локализации α-актинина. Также в развитии фибрилляции предсердий участвуют гены NEURL, связанные с PITX2, VCL, также Cav1 и Syne2, функциональная роль которых остается неясной по сей день. **Выводы.** Одним из этиологических факторов развития фибрилляции предсердий является генетическая предрасположенность, связанная с генами, расположенными на 10 хромосоме, которые кодируют белки, входящие в состав саркомеров или являющиеся сигнальными молекулами в процессе передачи импульсов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, гены, SNP-маркеры.

Для цитирования: Садыкова А.Р., Рязанова Д.А., Юсупова Р.И., [и др.]. Роль SNP-маркеров хромосомы 10 в развитии фибрилляции предсердий // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 2. – С. 122–129. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(2).122-129.

Role of SNP markers on chromosome 10 in the pathogenesis of atrial fibrillation

Aida R. Sadykova¹, Darya A. Ryazanova¹, Regina I. Yusupova¹, Maxim A. Makarov¹, Ramil V. Gataoullin², Nailya F. Mardanova²

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

²City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov str., 420127 Kazan, Russia

Abstract. Introduction. Studying genetic factors favoring atrial fibrillation not only contributes to the expansion of our knowledge about the causes of the disease, but also opens up opportunities for the individualized prediction of its development. Increased attention to the genetic aspects of atrial fibrillation is primarily due to the lack of knowledge about the etiology and pathogenesis of atrial fibrillation and the annual increase in the number of patients diagnosed with this disease. **Aim.** Analyzing the studies on the influence of SNP markers on chromosome 10 upon the pathogenesis of atrial fibrillation. **Materials and Methods.** Analysis of scientific publications on the influence of SNP markers on chromosome 10 upon the pathogenesis of atrial fibrillation. **Results and Discussion.** When studying the genetic component in the pathology of atrial fibrillation, it was found that most (more than 11) SNP markers are located on chromosome 10. Each of them encodes proteins involved in the process of contraction and/or impulse transmission. The most well-studied genes are MYOZ1 encoding the protein myozenin 1 involved in calcineurin signal transduction and interacting with proteins on the Z-disc of the cardiac sarcomere, including α-actinin and γ-filamin; and SYNPO2L, a gene that encodes the protein sequence synaptopodin 2 acting as a hub protein involved in arranging and anchoring actin in the cell, and potentially necessary for the correct localization of α-actinin. Genes NEURL, associated with PITX2, VCL, and Cav1 and Syne2, the functional role of which remains unclear to this day, are also involved in the development of atrial fibrillation. **Conclusions.** One of the etiological factors in the development of atrial fibrillation is a genetic predisposition associated with genes located on chromosome 10, which encode proteins that are part of sarcomeres or represent signaling molecules in impulse transmission in the heart.

Keywords: atrial fibrillation, genes, SNP markers.

For citation: Sadykova, A.R.; Ryazanova, D.A.; Yusupova, R.I.; et al. Role of the SNP markers on chromosome 10 in the pathogenesis of atrial fibrillation. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (2), 122-129. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(2).122-129.

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) – это наиболее распространенная аритмия, наблюдаемая в клинической практике [1]. ФП представляет собой непредсказуемую активацию предсердий, вызывающую нерегулярную реакцию желудочков, характеризующуюся нерегулярными волнами на электрокардиограмме (ЭКГ), которая клинически проявляется в виде пульсовой фибрилляции. Несмотря на то, что медицина за последние десятилетия шагнула далеко вперед, риск смерти у лиц с ФП почти вдвое выше по сравнению с населением в целом. Кроме того, она является причиной более 1/3 всех кардио-эмболических эпизодов, в частности кардио-эмболических инсультов (механизм данной патологии объясняется возникновением стаза с последующим образованием тромба) [2]. По последним статистическим данным ФП является причиной до 15% общего числа инсультов, нарушения сердечной функции, снижения качества жизни и двукратного увеличения смертности. Исследование [3] показало, что в США распространенность инсультов превышает 75 000 случаев в год.

В масштабах планеты данное заболевание затрагивает до 1% населения. Кроме того, с возрастом распространенность ФП возрастает экспоненциально, то есть рост случаев заболевания прямо пропорционален возрасту населения, достигая около 8% среди пожилых людей [4]. По оценкам экспертов, число лиц с ФП во всем мире в 2010 году составило 33,5 миллиона человек, среди которых 20,9 миллионов мужчин и 12,6 миллионов женщин [5]. В связи с ускорением процесса старения населения и улучшением выживаемости пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями распространенность ФП, исходя из статистических данных, увеличится в 5 раз к 2050 году [6].

Исходя из этиологии ФП выделяются: ФП, вызванная внешними факторами риска; врожденная ФП и генетическая ФП. В первом случае ФП «износа» возникает в связи с истощением ресурсов организма и старением. Ключевыми факторами риска, которые провоцируют и ускоряют появление заболевания, являются сахарный диабет как первого так, и второго типа, ишемическая болезнь сердца, ожирение, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, а также врожденные пороки сердца.

Наибольший интерес в изучении влияния генетической составляющей в патогенезе фибрилляции предсердий представляет именно врожденная ФП, которая характеризуется более ранним возникновением и быстрым переходом от персистирующей формы к постоянной. По последним данным примерно у 15% пациентов с врожденной ФП присутствует генетическая предрасположенность.

На сегодняшний день, на пути к раскрытию генетической основы ФП исследователи продвинулись от идентификации генов, ассоциированных с семейной ФП, к клиническим наблюдениям, демонстрирующим наследственность распространенной ФП, к исследованиям общегеномных ассоциаций (GWAS), которые уже идентифицировали 14 генетических локусов, ассоциированных с ФП.

Цель исследования.

Провести анализ результатов исследований по теме влияния SNP маркеров 10 хромосомы на патогенез фибрилляции предсердий.

Материалы и методы.

Осуществлен анализ результатов исследований по теме влияния SNP маркеров 10 хромосомы на патогенез фибрилляции предсердий. Источники: PubMed, ResearchGate, E-library, CiberLeninka.

Результаты и их обсуждение.

Предрасполагающие факторы, которые были перечислены нами ранее, не всегда способны провоцировать развитие ФП, в 2-16% случаев патология развивается без факторов риска. Однако, в большинстве случаев многие кардиальные и некардиальные заболевания являются факторами риска. Несмотря на достижения медицины последних десятилетий, отмечается ограниченная эффективность профилактических стратегий и методов лечения ФП. Точная патофизиология заболевания так и осталась неизвестной, однако в ходе проведенных исследований было установлено, что для проявления ФП необходимым условием является наличие анизотропии – электрической неоднородности в возбудимой структуре миокарда предсердий, а также эпикардимальная и эндокардимальная диссоциация электрофизиологических параметров кардиомиоцитов. Перечисленные факторы приводят к структурным изменениям. Для возникновения устойчивой ФП необходимо наличие двух составляющих: триггерных факторов аритмии и/или аритмогенного субстрата аритмии, обеспечивающего самостоятельное поддержание ФП. Патологическая высокочастотная электрическая активность в легочных венах в большинстве случаев указывается как триггерный фактор ФП. Данная ситуация на ЭКГ отображается в виде ранних предсердных экстрасистол, нестабильной предсердной тахикардии. Более редкие триггерные факторы ФП – экстрасистолы из полых вен. Электрофизиологическими механизмами очаговой активности легочных и полых вен является триггерная активность в мышечных структурах, выстилающих места их впадения в предсердия.

Данные полученные в ходе исследований дали четкое представление о положении генетической составляющей в патофизиологической цепи.

Так, исследование генетической основы заболевания берет начало в 1936 года. В Испании были обследованы несколько семей, представителей которых страдали фибрилляцией предсердий в нескольких поколениях. Генетический анализ членов семьи дал понять, что наследование заболевания было аутосомно-доминантным [7].

Еще одним исследованием, которое подтвердило наличие генетической составляющей, стало исследование монозиготных близнецов, по данным, которые получили исследователи, наследуемость ФП была оценена на уровне 62%, что указывает на сильный генетический компонент [8]. В совокупности, в этих исследованиях постоянно отмечается повышенный риск развития ФП, особенно при поражении члена семьи первой степени тяжести и среди лиц с ранними формами аритмии [9].

Гораздо позднее было установлено, что большинство генов, которые ответственны за развитие фибрилляции предсердий, локализованы в 10 хромосоме. А именно, менее 11 SNP. Эти данные были получены благодаря методу ассоциации геномных регионов (GWAS). У каждого человека проводится генетический дактилоскопический анализ с использованием недорогого высокопроизводительного набора генотипирования. Эти массивы используются для определения статуса сотен тысяч генетических вариантов или однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) по всему геному. Хотя отдельные SNP содержат относительно мало информации, в совокупности использование сотен тысяч маркеров может охватить большую часть генетического разнообразия между индивидуумами. Чтобы сравнить данные одной платформы генотипирования с другой, данные вносятся или гармонизируются с общей справочной панелью, состоящей из миллионов генетических маркеров [10]. Затем проводятся сравнения всех генетических маркеров между пациентами и контрольной группой для выявления регионов, связанных с заболеванием. Такое исследование методом ассоциации геномных регионов (GWAS) для фибрилляции предсердий было впервые проведено в 2007 году и, что удивительно, началось со всего нескольких сотен случаев ФП в начальной стадии открытия [11].

Однако, задолго до этого, результаты исследований о кандидатных генах, участвующих в возникновении ФП, были представлены ещё в конце XX века. Учеными была высказана гипотеза о ведущей роли в развитии ФП следующих генов: ADRA2 и ADRB1 (гены α - и β -адренорецепторов соответственно), GRKs (G-белок сцепленная рецепторная киназа). Все они оказались расположены также на 10 хромосоме. Но с начала 2000х вектор исследований был смещен в сторону SNP (однонуклеотидного полиморфизма) rs10824026 гена SYNPO2L [12].

SNP rs10824026, присутствующий в генетическом локусе 10q22, расположен на 5 и 20 кб выше по течению от генов SYNPO2L (идентификатор гена 79933) и MYOZ1 (идентификатор гена 58529) соответственно. Ген SYNPO2L кодирует синаптоподин 2-подобный белок, который, как предполагается, имеет структурное сходство с геном SYNPO2, название которого происходит от его присутствия в почечных подоцитах, постсинаптической плотности и дендритных шипиках [13].

Синаптоподин 2-подобный белок был обнаружен в ткани сердца и скелетных мышц и более известен под названиями тритоподин или SHAP. Синаптоподин 2 обладает свойствами белка-концентратора. Концентраторы связываются со многими партнерами и имеют множество соединений в сигнальных каскадах. Гибкость слабо структурированных белков может позволить им адаптироваться к различным сайтам связывания. Такая гибкость обычно приводит к легко обратимому связыванию. Одним из белков, с которым связывается синаптоподин 2-подобный белок, является α -актинин. Синаптоподин 2 и α -актинин совместно локализованы в плотных телах и Z-линиях попереч-

нополосатой и сердечной мышцы. Представители семейства синаптоподинов могут быть вовлечены в организацию и закрепление актина в клетке и могут быть необходимы для правильной локализации α -актина. Нарушения функции гена SYNPO2L, вероятно, ведет к запуску механизма re-entry и развитию ФП [14]. Механизм re-entry (блокада проведения) основан на циркулярном проведении с множественным повторением возбуждения ткани с присутствием диастолического интервала. Одним из условий возникновения механизма re-entry является наличие однонаправленной блокады, которая может быть анатомической или функциональной. При нарушении структуры синаптоподина – 2 возникает функциональная блокада, так как это белок, который имеет большое количество соединений в сигнальных каскадах. Следовательно, дисфункция тритоподина приводит к развитию механизма re-entry, который является не только иницирующим фактором, но и поддерживающим фактором фибрилляции.

GTE_x (Genotype-Tissue Expression) – проект, целью которого является создание всеобъемлющего атласа и открытой базы данных экспрессии генов и регуляции генов в различных тканях человека. Он создан Общим фондом Национальных институтов здравоохранения. С помощью геномного РНК-секвенирования были изучены 53 ткани 1000 человек, данные исследования позволяют изучить генетические основы заболеваний человека. База данных содержит данные о SNP и РНК-транскриптах по всему геному, что позволяет оценивать статус SNP по отношению к уровням транскрипции близлежащих генов в конкретных тканях.

Результаты исследований в рамках проекта позволяют предположить, что, хотя SNP rs10826024 расположен ближе к гену SYNPO2L, его биологический эффект на самом деле опосредован измененными уровнями экспрессии гена MYOZ1 [15].

В анализах, ограниченных тканью предсердий, SNP rs10824026 был связан со значительным изменением уровней транскрипта MYOZ1. Белок миозин 1, кодируемый MYOZ1, по-видимому, влияет на передачу сигналов кальциневрина (цитоплазматическая фосфатаза, которая активирует факторы транскрипции Т-клеток) и взаимодействует с белками на Z-диске сердечного саркомера, включая α -актинин и γ -филамин [16]. При кратковременном повышении до критических значений или длительном повышении, превышающим референсные значения, Ca^{2+} для кальциневрин-опосредованного дефосфорилирования ядерного фактора необходимы Т-клетки (передача сигналов кальциневрина впервые была определена в Т-лимфоцитах как регулятор транслокации и активации ядерного фактора активированных Т-клеток). Кальциневрин – кальмодулин-зависимый, активируемая кальцием протеинфосфатакиназа, состоящая из каталитических и регуляторных белков. Ингибирование, мутация или вынужденная экспрессия приводит к тому, что появляются дефекты или изменения в созревании кардиомиоцитов и переключении типов волокон. Поэтому нарушение активации механизма передачи

посредством данного пути может способствовать развитию ФП.

Миозенин 1 преимущественно экспрессируется в скелетных мышцах, но присутствует на более низком уровне в ткани сердца. Белок обеспечивает стабильность структур саркомеров мышечных клеток [17].

Помимо этого, известно, что с MYOZ1 сильно связан SNP rs3740293. SNP находится в неравновесии с высокой степенью сцепления с rs10824026, который также ассоциировался с ФП [18]. Основываясь на результатах eQTL, возможно, выявленная между rs3740293 и ФП взаимосвязь обусловлена изменением экспрессии MYOZ1 у носителей минорных аллелей, что приводит к изменению механики саркомера и гомеостаза кальция, способствующих возникновению ФП [19]. Миозины могут служить внутриклеточными связывающим белками, которые участвуют в связывании белков Z-дисков, таких как альфа-актинин, гамма-филамин, телетонин. Также играет роль в миофибриллогенезе. Риск ФП, судя по всему, увеличивается ввиду снижения экспрессии MYOZ1 в правом предсердии [20].

Следующим SNP, вероятно играющим роль в патогенезе ФП, является rs12415501, который наиболее значимо ассоциирован с геном NEURL, локализованным на хромосоме 10q24.33 [21].

Ген NEURL кодирует E3 убиквитин лигазу типа RING-finger. E3 убиквитин лигаза – это часть системы убиквитинзависимой деградации белка эукариот. Правильное функционирование этой системы требуется в различных клеточных процессах, таких как клеточный цикл, передача сигнала, контроль качества белка [22, 23]. Было показано, что E3 убиквитин лигазы взаимодействуют с несколькими типами факторов транскрипции [24]. Поскольку ряд локусов, обнаруженных посредством GWAS и ассоциированных с ФП, располагаются на факторах транскрипции или вблизи них, было проведено исследование взаимодействия NEURL со следующими транскрипционными факторами: PITX2, ZFXH3, PRRX1, TBX5 и CUX2. NEURL совместно с вышеуказанными факторами транскрипции экспрессировали в клетках линии COS7. Данные клетки получены из почек африканских зеленых обезьян. Они являются жизненно важным ресурсом в исследованиях особенно из-за их высокой трансфекции (процесс преднамеренного введения очищенных нуклеиновых кислот в эукариотические клетки), что делает их популярным выбором в экспрессии рекомбинантных белков. В ходе исследования была обнаружена высокая вероятность взаимодействия E3 убиквитин лигазы и PITX2. Связь с ZFXH3, PRRX1, TBX5 и CUX2 не была обнаружена.

Помимо связи гена NEURL с PITX2, важно отметить также, что нокаут ортологического (гомологичного у филогенетически родственных организмов) гена NEURL у рыбок данио специфически изменяет продолжительность потенциала действия предсердий, не влияя на сократительную функцию сердца или частоту сердечных сокращений [25].

Как известно, наиболее постоянными клеточными аномалиями, отмечаемыми при ФП, являются состояние перегрузки кальцием и сокращение про-

должительности потенциала действия предсердий [26]. Хотя и не ясно, увеличивают или уменьшают ассоциированные с ФП SNP экспрессию гена NEURL, беря во внимание вышеизложенные факты, можно говорить о роли NEURL в реполяризации предсердий, и следовательно, в патогенезе ФП.

Как было сказано ранее, E3 убиквитин лигаза взаимодействует с геном PITX2, что повышает риск возникновения ФП. Дело в том, что ген NEURL взаимодействует с геном PITX2 через пути Wnt, Notch [27]. Путь Wnt индуцирует различные клеточные реакции от клеточной пролиферации до определения судьбы клеток и терминальной дифференцировки [28]. Примечательно, что, как сообщалось, Pitx2 является геном-мишенью в пути Wnt/Dvl2/бета-катенина и действует в определенных типах клеток для контроля пролиферации путем регуляции экспрессии генов, контролирующих рост, Ccnd1, Ccnd2 и c-Мус. Эти авторы установили, что N-концевой домен PITX2 необходим для его влияния на пролиферацию в клеточной линии миобластов [29].

Pitx2 является гомеодоменным фактором, связанным с бикоидами. Бикоиды – это разновидность гена материнского воздействия, функция которых заключается в кодировании продуктов используемых для установления нормального рисунка головы и грудной клетки эмбриона. Эти гомеодоменные факторы необходимы для эффективной пролиферации клеток определенного типа, непосредственно активируя специфический ген, регулирующий рост, циклин D2 [30].

За последнее десятилетие Pitx2 превратился в ключевой элемент, участвующий в механизме тонкой настройки, который регулирует развитие скелетных мышц, а также дифференцировку и клеточную судьбу клеток-сателлитов в мышцах взрослого человека [31].

Важно отметить, что ген Pitx2 кодирует три изоформы: Pitx2a, Pitx2b и Pitx2c. Изоформа Pitx2c играет критическую роль в качестве позднего эффектора левосторонней асимметрии, фундаментального компонента морфогенеза органов у позвоночных. Сердечная-сосудистая система демонстрирует левостороннюю асимметрию, например, нормальное скоординированное сердцебиение генерируется синоатриальными узловыми кардиостимуляторами в правом предсердии. Развитие специфических характеристик левого и правого отделов сердца, таких как ограничение синоатриального узла правым предсердием, критически зависит от асимметричного морфогенеза органа [32,33].

Сигнальные пути, регулирующие левостороннюю асимметрию, инициируются у эмбриона и в значительной степени опосредуются узловой передачей сигналов. Pitx2c является основным нижестоящим эффектором узлового пути [34].

Pitx2c экспрессируется в постнатальном периоде в левом предсердии и легочной вене. В других тканях, включая правое предсердие, экспрессия PITX2 практически не обнаружена.

Эксперименты по чипированию, которые представляли собой иммунопреципитацию хроматина с массово-параллельным секвенированием ДНК,

проводили с целью идентификации сайтов связывания ДНК ассоциированных белков. Также метод трансфекции *In vivo* показал, что Pitx2 напрямую связывается с Shox2, подтверждая идею о том, что Pitx2 напрямую ингибирует специфичную для синотриального узла генетическую программу в левом предсердии [35].

К тому же, экспериментальным путем было выявлено, что дефицит PITX2 в левом предсердии приводит к электрическому и структурному ремоделированию и нарушению восстановления сердца в моделях на мышах [36].

Принимая во внимание вышесказанное, можно утверждать, что Pitx2 является истинным геном предсердной аритмии. Причем было обнаружено, что как избыточная экспрессия, так и ингибирование PITX2 связаны с ФП человека [37].

Помимо непосредственного участия гена PITX2 в установлении левосторонней асимметрии сердца и воздействия на миогенез, важно упомянуть, что он также модулирует экспрессию генов Zfhx3, Il6r, Cav1, Syne2, Wnt8a и Tbx5 [38].

Роль Zfhx3 в развитии ФП до сих пор является предметом споров. Вовлечение же гена Il6r может быть связано с воспалительным процессом в предсердиях, повреждение ткани которых может быть связан с развитием ФП [39].

Сообщалось о вариантах риска, связанных с Cav1 и Syne2, при других электрофизиологических заболеваниях сердца, но их функциональная роль до сих пор неясна. Cav1, структурный белок кавеол, его NH₂- и COOH-терминалы направлены внутрь клетки, а гидрофобный участок молекулы встроен в мембрану, скорее всего два его соседних региона удерживают кавеоллин в мембране, согласно исследованиям, нокаут Cav-1 вызывает полную потерю кавеол в поперечнополосатых мышцах. К функциям кавеолинов относят везикулярный транспорт, сигнальную трансдукцию и липидный обмен. Также он влияет на активность и биогенез оксида азота и регулирует пути передачи сигнала, которые опосредуют воспаление и окислительный стресс [40].

Основная роль кавеолина-1 в функционировании сердца заключается в его функции в поддержании клеток сердца (фибробластов и эндотелиальных клеток) [41].

Генетического нарушения кавеолина-1 достаточно, чтобы вызвать тяжелую бивентрикулярную гипертрофию с признаками как систолической, так и диастолической сердечной недостаточности [42]. Известно, что хроническая сердечная недостаточность создает условия для возникновения ФП [43]. При сердечной недостаточности происходят дезадаптивные физиологические изменения, такие как увеличение пред- и постнагрузки на сердце вследствие уже существующего нейрогормонального дисбаланса и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). РААС активно участвует в процессе ремоделирования миокарда предсердий и желудочков. Особую роль играет ангиотензин II, стимулирующий развитие интерстициального фиброза, что приводит к разобщению электрических контактов

между кардиомиоцитами и к локальной неоднородности проведения, способствующей развитию ФП и повышению устойчивости ее течения [44].

Рассмотрим SNP rs6480708, находящийся в интроне гена VCL (локус 10q22.2). Ген VCL кодирует белок винкулин. Винкулин – это актин связывающий и мембраносвязанный белок, обнаруживаемый как в соединениях клетка–матрикс, так и в соединениях клетка–клетка [45].

Щелевые соединения обеспечивают быструю передачу потенциалов действия и, следовательно, электрически связывают кардиомиоциты [46]. Они также обеспечивают межклеточный транспорт ионов и небольших биологически активных молекул, тем самым координируя физиологические процессы, такие как дифференцировка клеток, регуляция роста и клеточная гибель [47]. Дефекты экспрессии VCL могут приводить к аномальному кардиогенезу, нарушению сокращения миокарда, ухудшение адаптации к перегрузке давлением. В целом, снижение экспрессии винкулина приводит к уменьшению связи между щелевыми соединениями, повреждению клеток. Кроме того, поскольку винкулин связывает сарколемму с актиновым цитоскелетом, его дефицит также мог привести к структурной нестабильности мембраны кардиомиоцитов. Поскольку винкулин изменяет оба этих важнейших свойства миоцитов, его потеря приводит к клеточной дисфункции и некрозу [48].

Кроме того, винкулин функционально взаимодействует с белком SCN5A [49]. Сердечный натриевый канал человека отвечает за быстрое повышение уровня деполяризации сердечного потенциала действия и является молекулярной мишенью для антиаритмических препаратов, некоторые из которых могут быть эффективными при лечении предсердных аритмий. Мутации в гене сердечных натриевых каналов человека (SCN5A) были связаны с наследственной предрасположенностью к желудочковым аритмиям (LQTS, синдром Бругада [BS] или идиопатическая фибрилляция желудочков), синдромом внезапной детской смерти (СВДС), нарушением сердечной проводимости, фибрилляцией предсердий [50].

Заключение.

В современном медицинском сообществе наблюдается увеличенное внимание к генетическим аспектам фибрилляции предсердий (ФП). Это обусловлено не только неполнотой понимания патогенеза данного заболевания и многочисленными факторами риска, но и сложностью его прогнозирования. С каждым годом количество пациентов с подтвержденным диагнозом ФП увеличивается, что подчеркивает актуальность систематического выявления генетических основ этого состояния.

Исследование генетических факторов, способствующих развитию ФП, не только способствует расширению наших знаний о причинах возникновения заболевания, но и открывает возможности для индивидуализированного прогнозирования его развития. При этом возникает база данных, необходимая для разработки новых методов диагностики и терапии.

Изучение одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) в 10 хромосоме имеет ключевое значение из-за наличия в этой области множества локусов, содержащих гены, важных для развития сердечно-сосудистой системы. Эти гены, связанные с проведением импульсов по кардиомиоцитам, играют существенную роль в эмбриогенезе и функционировании сердца.

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах SYNPO2L и MYOZ1 могут оказывать значительное воздействие на структуру кодируемых ими белков. Изменения в этих белках могут привести к серьезным нарушениям в сигнальных каскадах, ответственных за передачу сигналов между кардиомиоцитами. Это, в свою очередь, может стать одной из причин развития ФП.

Кроме того, SNP в гене NEURL способен не только изменить структуру Е3 убиквитин лигазы, что приводит к дефектам в передаче сигналов между клетками и контролю качества белка, но также может оказывать влияние на экспрессию гена PITX2. PITX2 играет важную роль в формировании левосторонней асимметрии сердца и может определять правильное функционирование сердца в целом. PITX2 также влияет на ряд других генов (Cav1, Syne2), являющихся звеньями в цепи передачи сигналов от клетки к клетке. Таким образом, изменения в гене NEURL могут иметь далеко идущие последствия для сердечной деятельности и здоровья.

Хотя отдельные SNP обычно связаны лишь с небольшим относительным риском развития ФП, использование сотен тысяч SNP в совокупности может помочь выявить обширное генетическое разнообразие между людьми и позволить оценить генетический риск для каждого отдельного индивида. На сегодняшний день методом GWAS выявлено 140 SNP, ассоциированных с ФП.

Большинство известных SNP оказывают незначительное влияние на фенотип, однако их взаимодействие может привести к серьезным нарушениям проводимости кардиомиоцитов, что в конечном итоге способно спровоцировать развитие ФП.

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

- Gutierrez A, Chung MK. Genomics of Atrial Fibrillation. Curr Cardiol Rep. 2016 Jun;18 (6): 55. DOI: 10.1007/s11886-016-0735-8
- Campuzano O, Perez-Serra A, Iglesias A, Brugada R. Genetic basis of atrial fibrillation. Genes Dis. 2016;3(4):257-62. DOI:10.1016/j.gendis. 2016.09.003
- Volders Paul G A, Zhu Qian, Timmermans Carl, et al. Mapping a novel locus for familial atrial fibrillation on chromosome 10p11-q21. Heart Rhythm. 2007 Apr;4(4):469-75. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.12.023
- Искендеров Б.Г. Семейная фибрилляция предсердий как полигенное заболевание со структурными аномалиями сердца: оценка генетического риска и возможности генной терапии // Вестник аритмологии. – 2023. – № 30 (3). – С.е1-е10. [Iskenderov BG. Semejnaya fibrillyaciya predserdij kak poligennoe zabolevanie so strukturnymi anomalijami serdca: ocenka geneticheskogo riska i vozmozhnosti gennoj terapii [Familial atrial fibrillation as a polygenic disease with structural abnormalities of the heart: assessment of genetic risk and the possibility of gene therapy]. Vestnik aritmologii. [Bulletin of Arrhythmology]. 2023; 30 (3): e1-e10. (in Russ.). DOI:10.35336/VA-1184
- Chugh S, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2011; 129 (8): 837-847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001; 18: 2370-2375. DOI: 285: 2370–2375
- Никулина С.Ю., Шишкова К.Ю., Шульман В.А., [и др.]. Роль SNP-маркеров хромосомы 10 в патогенезе фибрилляции предсердий // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26(7). – С.41-48. [Nikulina SYU, SHishkova KYU, SHul'man V, et al. Rol' SNP-markerov hromosomy 10 v patogeneze fibrillyacii predserdij [The role of SNP markers of chromosome 10 in the pathogenesis of atrial fibrillation]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. [Russian Journal of Cardiology]. 2021; 26 (7): 41-48. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4148
- Christophersen IE, Ravn LS, Budtz-Joergensen E, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in danish twins. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009; 2:378–383. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.786665
- Alzahrani Z, Ornelas-Loredo A, Darbar SD, et al. Association between family history and early-on set atrial fibrillation across racial and Ethnic Groups. JAMA Netw Open. 2018; 1:e182497. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.2497
- Kowalski MH, Qian H, Hou Z, et al. Use of >100,000 NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) consortium whole genome sequences improves imputation quality and detection of rare variant associations in admixed African and Hispanic/Latino populations. PLOS Genet. 2019; 15:e1008500. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008500
- Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadottir A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. Nature. 2007; 448:353–357. DOI: 10.1038/nature06007
- Шишкова К.Ю. Ассоциации полиморфизмов rs10824026, rs3740293 10 хромосомы с развитием фибрилляции предсердий: специальность 3.1.20 «Кардиология»: Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук / Шишкова К.Ю.; «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Красноярск, 2022. – 24 с. [Shishkova KYu. Assotciatcia polymorfizma rs10824026, rs3740293 10 hromosomi s razvitiem firillyatcii predserdij: spetsial'nost' "Kardiologiya"; Dissertatcia na soiskaiye stepeni kadidata meditsinskih nauk [Associations of polymorphisms rs10824026, rs3740293 chromosome 10 with the development of atrial fibrillation: specialty "Cardiology"; Dissertation for a degree of candidate of medical sciences]. Krasnoyarsk: Krasnoyarskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet

- imeni professora VF Voyno-Yasenetskogo [Krasnoyarsk: Krasnoyarsk State Medical University named after Professor VF Voyno-Yasenetsky]. 2022; 24 p. (in Russ.).
13. Roberts JD, Hu D, Heckbert SR, et al. Genetic Investigation Into the Differential Risk of Atrial Fibrillation Among Black and White Individuals. *JAMA Cardiol.* 2016; 1(4):442-50. DOI:10.1001/jamacardio.2016.1185
14. Chalovich Joseph M, Schroeter Mechthild M. Synaptopodin family of natively unfolded, actin binding proteins: physical properties and potential biological functions. *Biophys Rev.* 2010 Dec; 2(4): 181–189. DOI: 10.1007/s12551-010-0040-5
15. GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat Genet.* 2013 Jun;45(6):580-5. DOI: 10.1038/ng.2653. PMID: 23715323; PMCID: PMC4010069
16. Takada F, Vander Woude DL, Tong H-Q, et al. Myozenin: an α -actinin- and γ -filamin-binding protein of skeletal muscle Z lines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(4):1595-1600.
17. Lin H, Dolmatova EV, Morley MP, et al. Gene expression and genetic variation in human atria. *Heart Rhythm.* 2014;11(2):266-71. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.10.051
18. Sigurdsson MI, Saddic L, Heydarpour M, et al. Post-operative atrial fibrillation examined using whole-genome RNA sequencing in human left atrial tissue. *BMC Med Genomics.* 2017;10(1):25. DOI:10.1186/s12920-017-0270-5
19. Ter Keurs HE, Shinozaki T, Zhang YM, et al. A. Sarcomere mechanics in uniform and nonuniform cardiac muscle: a link between pump function and arrhythmias. *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1123:79–95.
20. Martin RI, Babaei MS, Choy MK, et al. Genetic variants associated with risk of atrial fibrillation regulate expression of PITX2, CAV1, MYOZ1, C9orf3 and FANCC. *J Mol Cell Cardiol.* 2015 Aug; 85:207-14. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.06.005
21. Feghaly J, Zakka P, London B, et al. Genetics of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(20): e009884. DOI:10.1161/JAHA.118.009884
22. Pavlopoulos E, Trifilieff P, Chevaleyre V, et al. Neuralized1 activates cpeb3: A function for nonproteolytic ubiquitin in synaptic plasticity and memory storage. *Cell.* 2011; 147(6):1369-1383. DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.056
23. Segref A, Hoppe T, et al. Think locally: control of ubiquitin-dependent protein degradation in neurons. *EMBO Reports.* 2008; 10(1):44–50. DOI:10.1038/embor.2008.229
24. Zou W, Chen X, Shim JH, et al. The e3 ubiquitin ligase wwp2 regulates craniofacial development through monoubiquitylation of gooseoid. *Nat Cell Biol.* 2011; 13(1):59-65. DOI: 10.1038/ncb2134
25. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, et al. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation.* 2014; 130(15):1225-35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009892
26. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 2002; 415(6868):219-226. DOI: 10.1038/415219a
27. Szirák K, Soltész B, Hajas O, et al. PITX2 and NEURL1 SNP polymorphisms in Hungarian atrial fibrillation patients determined by quantitative real-time PCR and melting curve analysis. *J Biotechnol.* 2019; 299: 44-49. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2019.04.022
28. Cadigan KM, Nusse R. Wnt signaling: a common theme in animal development. *Genes Dev.* 1997;11:3286–3305. DOI: 10.1101/gad.11.24.3286
29. Kioussi C, Briata P, Baek S H, et al. Identification of a Wnt/Dvl/beta-Catenin -Pitx2 pathway mediating cell-type-specific proliferation during development. *Comparative Study.* 2002; 111(5): 673–685. DOI:10.1016/S0092-8674(02)01084-X
30. Baek S, Kioussi C, Briata P, et al. Regulated subset of G1 growth-control genes in response to derepression by the Wnt pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(6):3245–3250. DOI:10.1073/pnas.0330217100
31. Hernandez-Torres F, Rodríguez-Outeiriño L, Franco D, Aranea AE. Pitx2 in Embryonic and Adult Myogenesis. *Front. Cell Dev Biol.* 2017; 5:46. DOI:10.3389/fcell.2017.00046
32. Mommersteeg MT, Brown NA, Prall OW, et al. Pitx2c and Nkx2-5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. *Biol.* 2007; 101(9):902–909. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.107.161182
33. Galli D, Dominguez JN, Zaffran S, et al. Atrial myocardium derives from the posterior region of the second heart field, which acquires left-right identity as Pitx2c is expressed. *Development.* 2008; 135(6): 1157–1167. DOI: 10.1242/dev.014563
34. Hamada H, Meno C, Watanabe D, Saijoh Y. Establishment of vertebrate left-right asymmetry. *Nat Rev Genet.* 2002; 3:103–113. DOI: 10.1038/nrg732
35. Wang J, Klysik E, Sood S, et al. Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(21):9753-8. DOI: 10.1073/pnas.0912585107
36. Syeda F, Kirchhof P, Fabritz L. PITX2-dependent gene regulation in atrial fibrillation and rhythm control. *J Physiol.* 2017;595(12):4019-26. DOI:10.1113/JP273123
37. Reyat J, Chua W, Cardoso V, et al. Reduced left atrial cardiomyocyte PITX2 and elevated circulating BMP10 predict atrial fibrillation after ablation. *JCI Insight.* 2020; 5:16. DOI: 10.1172/jci.insight.139179
38. Lozano-Velasco E, Hernández-Torres F, Daimi H, et al. Pitx2 impairs calcium handling in a dose-dependent manner by modulating Wnt signalling. *Cardiovasc. Res.* 2016; 109(1):55-66. DOI: 10.1093/cvr/cvv207
39. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T, et al. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6: a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295
40. Tian J, Popal M, Huang R, et al. Caveolin as a Novel Potential Therapeutic Target in Cardiac and Vascular Diseases: A Mini Review. *Aging Dis.* 2020; 11(2):378-389. DOI: 10.14336/AD.2019.09603
41. Gratton JP, Bernatchez P, Sessa WC, et al. Caveolae and caveolins in the cardiovascular system. 2004; 94(11):1408-1417. DOI: 10.1161/01.RES.0000129178.56294.17
42. Wunderlich C, Schober K, Lange SA, et al. Disruption of caveolin-1 leads to enhanced nitrosative stress and severe systolic and diastolic heart failure. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 340(2):702-708. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.12.058
43. Гяглоева Д.А., Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., [и др.]. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению // Кардиологический вестник. – 2021. – №16 (2). – С.5–14. [Gagloeva DA, Mironov NYu, Layovich Lyu, et al. Vzaimisvyaz' fibrillyatcii predserdiy i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Relationship between atrial fibrillation and heart failure]. *Kardiologicheskii vestnik [Cardiological Bulletin].* 2021; 16(2): 5–14. (in Russ)]. DOI:10.17116/Cardiobulletin2021160215
44. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *European Heart Journal.* 2015; (36):3250-3257.
45. Gilmore A. P., Burrridge K. Regulation of vinculin binding to talin and actin by phosphatidylinositol-4-5-bisphosphate. *Nature.* 1996; 381(6582): 531-535. DOI: 10.1038/381531a0
46. Rhett JM, Jourdan J, Gourdie RG. Connexin 43 connexon to gap junction transition is regulated by zonula

- occludens-1. *Mol Biol Cell*. 2011; 22 (9): 1516–1528. DOI: 10.1091/mbc.E10-06-0548
47. Decrock E, Vinken M, De Vuyst E, et al. Connexin-related signaling in cell death: to live or let die? *Cell Death Differ*. 2009; 16 (4): 524–536. DOI: 10.1038/cdd.2008.196
48. Zemljic-Harpf AE, Godoy JC, Platoshyn O, et al. Vinculin directly binds zonula occludens-1 and is essential for stabilizing connexin-43-containing gap junctions in cardiac myocytes. *J Cell Sci*. 2014; 127 (Pt 5): 1104–16. DOI:10.1242/jcs.143743
49. Zheng J, Zhou F, Su T, et al. The biophysical characterization of the first SCN5A mutation R1512W identified in Chinese sudden unexplained nocturnal death syndrome. *Medicine*. 2016; 95 (23): e3836. DOI:10.1097/md.0000000000003836
50. Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation*. 2008; 117 (15): 1927–1935. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.757955

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. Бултерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03.

РЯЗАНОВА ДАРЬЯ АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0009-0006-8726-3998, e-mail: dr.42.08.07@gmail.com; студентка ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49.

ЮСУПОВА РЕГИНА ИЛЬНУРОВНА, ORCID ID: 0009-0006-3878-8042, e-mail: regina.yu71003@mail.ru; студентка ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49.

МАКАРОВ МАКСИМ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4014-4098, канд. мед. наук, e-mail: maks.vfrfjd2011@yandex.ru; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, тел.: +7 (843) 236-93-03. (Автор, ответственный за переписку).

ГАТАУЛЛИН РАМИЛЬ ВАСИЛОВИЧ, ORCID ID: 0009-0009-9115-1464, e-mail: manytu@bk.ru; главный врач ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», 420127, Россия, Казань, ул. Максимова, 34/24.

МАРДАНОВА НАИЛЯ ФАНИЛЕВНА, ORCID ID: 0009-0005-0262-5746, e-mail: fanilma@mail.ru; врач-терапевт терапевтического отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница №11», Россия, 420127, Казань, 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; Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia.

DARYA A. RYAZANOVA, ORCID ID: 0009-0006-8726-3998, e-mail: dr.42.08.07@gmail.com; Student of the Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia.

REGINA I. YUSUPOVA, ORCID ID: 0009-0006-3878-8042, e-mail: regina.yu71003@mail.ru; Student of 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.vfrfjd2011@yandex.ru; Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia.

RAMIL V. GATAOULLIN, ORCID ID: 0009-0009-9115-1464, e-mail: manytu@bk.ru; Chief Physician of City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov str., 420127 Kazan, Russia.

NAILYA F. MARDANOVA, ORCID ID: 0009-0005-0262-5746, e-mail: Fanilma@mail.ru; Internist at the Therapeutic Department of City Clinical Hospital No. 11, 34/24 Maximov str., 420127 Kazan, Russia.