

Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий

Олег Валерьевич Сапельников¹, Алексей Алексеевич Куликов^{1*},
Ольга Олеговна Фаворова^{1,2}, Наталия Алексеевна Матвеева^{1,2},
Дмитрий Игоревич Черкашин¹, Ольга Андреевна Николаева¹,
Ренат Сулейманович Акчурин¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Одной из самых распространенных аритмий, возникающих у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является фибрилляция предсердий (ФП). Врожденные формы ФП достаточно редки. Многие исследования показали, что генетические, эпигенетические факторы и факторы транскрипции могут играть важную роль в возникновении и прогрессировании ФП. В нашем обзоре проведено изучение работ, посвященных выявлению мутаций ионных и не ионных каналов, возможно, связанных с ФП. Эти мутации были обнаружены только в изолированных группах пациентов с ФП, и в целом моногенные формы ФП представляют собой редкий подтип заболевания. Исследования геномных ассоциаций помогли определить потенциальные связи между однонуклеотидными полиморфизмами и ФП. Риск развития ФП в общей популяции, вероятно, определяется взаимодействием между факторами среды и множеством аллелей. В последние годы появление полногеномного ассоциативного сканирования существенно расширило понимание генетических основ наследования ФП и привело к появлению новых доказательств важной роли генетических факторов в развитии ФП, в стратификации риска ФП и рецидиве ФП. Эпигенетические факторы также имеют большое значение при ФП. В настоящее время разрабатывается эпигенетическая терапия, направленная на лечение заболевания посредством воздействия на эпигеном. Недавно возникшая область аблатогеномики включает использование генетических профилей, позволяющих оценить возможность возникновения рецидива ФП после катетерной абляции. Результаты генетических исследований при ФП показывают, что, помимо роли в появлении врожденных патологий сердца, факторы транскрипции играют важную роль в патогенезе ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, генетика, ген, наследуемость, мутации, моногенные мутации, полногеномное ассоциативное сканирование, аллель, фармакогеномика.

Для цитирования: Сапельников О.В., Куликов А.А., Фаворова О.О., Матвеева Н.А., Черкашин Д.И., Николаева О.А., Акчурин Р.С. Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):407-415. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-407-415

Genetic, Epigenetic and Transcription Factors in Atrial Fibrillation

Oleg V. Sapelnikov¹, Aleksei A. Kulikov^{1*}, Olga O. Favorova^{1,2}, Natalia A. Matveeva^{1,2}, Dmitry I. Cherkashin¹, Olga A. Nikolaeva¹, Renat S. Akchurin¹
¹ National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia
² Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmia that occurs in patients with cardiovascular diseases. Congenital forms of AF are quite rare. Many studies have shown that genetic, epigenetic and transcription factors may play an important role in the development and the progression of AF. In our review, studies have been conducted on the identification of mutations in ionic and non-ionic channels, possibly associated with AF. These mutations were found only in isolated groups of patients with AF, and in general, monogenic forms of AF are a rare subtype of the disease. Genomic association studies have helped to identify potential links between single nucleotide polymorphisms and AF. The risk of AF in the general population is likely to be determined by the interaction between environmental factors and many alleles. In recent years, the emergence of a genome-wide associative studies has significantly expanded the understanding of the genetic basis for the inheritance of AF and has led to the emergence of new evidence of the important role of genetic factors in the development of AF, in the risk stratification of AF and the recurrence of AF. Epigenetic factors are also important in AF. Epigenetic therapy aimed at treating a disease through exposure to epigenome is currently under development. A newly emerged area of ablatogenomics includes the use of genetic profiles that allow assessing the likelihood of recurrence of AF after catheter ablation. The results of genetic studies in AF show that, in addition to their role in the appearance of congenital heart pathologies, transcription factors play an important role in the pathogenesis of AF.

Keywords: atrial fibrillation, genetics, gene, heritability, mutations, monogenic mutations, full-genome associative scanning, allele, pharmacogenomics.

For citation: Sapelnikov O.V., Kulikov A.A., Favorova O.O., Matveeva N.A., Cherkashin D.I., Nikolaeva O.A., Akchurin R.S. Genetic, Epigenetic and Transcription Factors in Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):407-415. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-407-415

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Zeart@mail.ru

Received / Поступила: 03.12.2018

Accepted / Принята в печать: 25.03.2019

Введение

Одной из самых распространенных аритмий, возникающих у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является фибрилляция предсердий (ФП). Хотя ФП возникает при различных заболеваниях, таких как клапанная болезнь сердца, кардиомиопатии, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ, сердечная недостаточность, общие ее факторы риска у пациентов на сегодняшний день не выявлены. Многие исследования показали, что генетические, эпигенетические факторы и факторы транскрипции могут играть важную роль в возникновении и прогрессировании ФП. Существование врожденных форм ФП было признано с 1940-х годов. [1]. За прошлое десятилетие исследователи выявили мутации в генах белков, кодирующих ионные каналы, а также в генах, не принимающих участия в формировании ионных каналов [2-10]. Однако эти мутации были обнаружены только в изолированных группах пациентов с ФП, и в целом моногенные формы ФП представляют собой редкий подтип заболевания [11].

Несколько исследований популяционного масштаба продемонстрировали, что ФП в общей популяции представляет собой не просто приобретенное заболевание, но имеет значительный наследственный компонент [12-15]. Возникновение ФП, вероятно, определяется взаимодействием между факторами среды и множеством аллелей, каждый из которых по отдельности оказывает небольшое влияние.

Наличие генетических полиморфизмов увеличивает риск развития ФП [16-23]. Недавнее появление методики полногеномного ассоциативного сканирования (Genome Wide Association Study; GWAS) существенно расширило понимание генетических основ наследования сложных признаков. GWAS в когортах с ФП позволил идентифицировать новые локусы, которые обуславливают повышенную восприимчивость к возникновению аритмии [24-28].

В нашем обзоре мы обсуждаем значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции при ФП, возможности применения в клинической практике терапии пациентов с ФП.

Клинические особенности при фибрилляции предсердий

ФП, являясь наиболее часто встречаемой аритмией, достигает эпидемического порога при старении популяции, приводя к значительной заболеваемости и смертности.

Существенная доля ФП в популяции не объясняется традиционными факторами риска.

Наиболее часто встречаемые и более редкие генетические варианты увеличивают восприимчивость к

ФП как при наличии индивидуальных, так и в присутствии этнических специфических факторов риска.

При исследовании одиночных форм ФП были выявлены моногенные формы заболевания.

Хотя некоторые менделеевские локусы были идентифицированы для типичных форм ФП, гены клонировать не удалось.

Редкие формы семейной ФП вызваны мутациями в генах натриевых каналов, существуют одиночные семьи с мутациями в генах ядерной поры и натрийуретического пептида.

В ассоциативных исследованиях кандидатных генов было идентифицировано большое количество генов, ассоциированных с ФП.

Общие локусы/варианты с небольшими эффектами были идентифицированы с идентифицированы с помощью GWAS.

Клиническое применение при фибрилляции предсердий

Продолжается трансляция исследований генетических вариантов ФП в клиническую практику и разработку новых терапевтических возможностей.

Комбинация общих генетических вариантов в шкале генетического риска ФП может привести к стратификации пациентов с ФП.

Данные генетических исследований могут помочь при контроле ФП, иметь прогностическое значение успешности кардиоверсии, ответа на антиаритмические препараты, рецидива ФП после абляции, инфаркта, внезапной сердечной смерти и формирования стратегии абляции при ФП (аблатогеномика).

Наследуемость фибрилляции предсердий

Популяционные исследования продемонстрировали, что наследуемость ФП не ограничивается редкими моногенными подтипами. В Фрамингемском исследовании было показано, что наличие ФП у родителей является независимым предиктором риска развития аритмии у потомков. Наличие родителя с ФП почти удваивает 4-летний риск заболевания аритмией [12]. В исландском исследовании сообщалось о схожих результатах относительно генетической предрасположенности к ФП [13]. В обоих исследованиях, если у родителя была выявлена ФП до 60-летнего возраста, риск развития аритмии у потомков увеличивался в пять раз. Исследователи из клиники Mayo и Massachusetts General Hospital показали, что у 15-40% пробандов с ФП есть семейный анамнез аритмии [14, 15].

Моногенные мутации, приводящие к фибрилляции предсердий

С использованием анализа сцепления в группах с ФП было выявлено несколько локусов подверженно-

сти ФП. Многие генетические мутации в этих локусах, являющиеся причиной заболевания, были успешно идентифицированы, хотя некоторые мутации остаются не выявленными [29-31].

Большинство мутаций расположено в генах, кодирующих ионные каналы. Первая выявленная мутация гена ионного канала была расположена в гене *KCNQ1*, который кодирует пороформирующую α -субъединицу канала I_{Ks} в сердце [2]. Две другие мутации находятся в гене *KCNQ1* [32, 33]. Также была выявлена мутация гена *SCN5A*, который кодирует основную пороформирующую α -субъединицу натриевого канала. У таких пациентов диагностируют ФП, дилатационную кардиомиопатию и нарушения проводимости и автоматизма сердца [34].

К мутациям генов, не участвующих в формировании ионных каналов, относится мутация гена, кодирующего нуклеопорин (*NUP155*) [9]. *NUP155* кодирует нуклеопорин, который является важным компонентом ядерного порового комплекса (кольцевой структуры, составленной 8 белковыми гранулами, окаймляющей поры в кариолемме). Ядерный поровый комплекс пронизывает перинуклеарное пространство, выстилая канал поры (через него осуществляется транспорт молекул из ядра в цитоплазму и обратно) [35]. Помимо этого была выявлена гетерозиготная мутация комплексного «сдвига рамки» (мутация типа «сдвига рамки» считывания, обусловливаемая двумя и более событиями, происходящими в разных кодонах) в *NPPA* – гене, кодирующем предсердный натрийуретический пептид [10].

Основываясь на результатах анализа сцепления, для секвенирования кандидатного гена большинство скрининговых исследований было сфокусировано на выявлении мутаций генов, кодирующих ионные каналы. Мутации калиевого канала были определены в *KCNQ1*, *KCNE2*, *KCNE5*, *KCNJ2* и *KCNA5* [3,5-7,36]. *KCNQ1* кодирует α -субъединицу канала I_{Ks} в сердце, в то время как *KCNE2* и *KCNE5* кодируют β -субъединицы. *KCNJ2* кодирует канал $K_{ir}2.1$, который участвует во входящем токе калия (I_{K1}) [37, 38]. *KCNA5* кодирует канал $K_v1.5$, который лежит в основе сверхбыстрого позднего калиевого тока I_{Kur} [39-41]. Мутации гена натриевого канала были выявлены в *SCN5A*, *SCN1B* и *SCN2B*. *SCN5A* кодирует главную пороформирующую α -субъединицу натриевого канала, в то время как *SCN1B* и *SCN2B* кодируют β -субъединицы.

До настоящего времени только одно исследование кандидатного гена выявило мутацию гена, не участвующего в формировании ионного канала. В маленькой когорте неродственных пациентов с ФП были определены четыре миссенс-мутации (мутация, приводящая к образованию миссенс-кодона) в гене *GJA5* [8]. *GJA5* кодирует белок межклеточных

щелевых контактов – коннексин-40, который опосредует последовательное проведение потенциала действия через электрические межклеточные контакты [42].

Анализ сцепления между генными локусами и ресеквенирование кандидатного гена позволили идентифицировать множество мутаций, большинство которых расположено в генах, кодирующих ионные каналы (табл.1). Но, хотя эти мутации и являются важной причиной редких семейных форм ФП, они не объясняют генетический базис ФП в популяции в целом.

Несмотря на редкую встречаемость, моногенные формы позволили глубже взглянуть на патогенез ФП. Большая часть мутаций гена, кодирующего калиевый канал, приводит к эффекту приобретения функции и увеличивает токи фазы реполяризации [2,3,5,32-33,36]. В результате происходит укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий и создаются условия для возникновения re-entry, что приводит к появлению благоприятного субстрата для фибрилляторной активности [46,47]. И наоборот, мутации по типу потери функции калиевого канала вызывают удлинения потенциала действия в предсердиях и появление ранних постдеполяризаций, что также провоцирует индукцию аритмий [48].

Мутации по типу потери и приобретения функции (loss of function and gain of function) были также описаны для генов, кодирующих натриевые каналы. Мутации приобретения функции потенциально способны индуцировать триггерную активность по механизму, сходному с мутациями потери функции гена, кодирующего калиевый канал. Мутации по типу потери функции в калиевых каналах приводят к снижению скорости проведения по миокарду предсердий, удлиняя цикл потенциального re-entry, и тем самым облегчая его возникновение [49].

Механизмы развития ФП в случае генов, не кодирующих ионные каналы, менее понятны. Мутации гена *GJA5* приводят к нарушению электрического межклеточного взаимодействия, что приводит к развитию гетерогенности проведения электрического импульса по предсердиям, увеличивая риск развития ФП [8]. Мутации гена *NPPA* приводят к патологически высоким уровням предсердного натрийуретического пептида. В моделях на сердце у животных это проявляло себя укорочением потенциала действия миокарда предсердий, что создавало проаритмогенный субстрат [10]. Ген *NUP155* кодирует нуклеопорин, являющийся основным компонентом ионного канала, обеспечивающего транспорт через ядерную мембрану [35]. Связь между мембранным транспортом и ФП пока остается неясной.

Table 1. Monogenic mutations leading to atrial fibrillation

Таблица 1. Моногенные мутации, приводящие к ФП

Ген	Тип анализа	Продукт гена	Эффект мутаций
KCNQ1	Анализ сцепления	α -субъединица канала I_{Ks}	Мутация приобретения функции [2]
KCNQ1	Анализ сцепления	α -субъединица канала I_{Ks}	Мутация приобретения функции [33]
KCNQ1	Анализ сцепления	α -субъединица канала I_{Ks}	Мутация приобретения функции [32]
KCNE2	Ресеквенирование	β -субъединица канала I_{Ks}	Мутация приобретения функции [3]
KCNE5	Ресеквенирование	β -субъединица канала I_{Ks}	Мутация приобретения функции [36]
KCNJ2	Ресеквенирование	Канал $K_{ir}2.1$	Мутация приобретения функции [5]
KCNA5	Ресеквенирование	$K_v1.5$	Мутация потери функции [6]
SCN5A	Анализ сцепления	α -субъединица натриевого канала	Мутация потери функции [34]
SCN5A	Ресеквенирование	α -субъединица натриевого канала	Мутация потери функции [43]
SCN5A	Ресеквенирование	α -субъединица натриевого канала	Мутация приобретения функции [44]
SCN1B	Ресеквенирование	β -субъединица натриевого канала	Мутация потери функции [45]
SCN2B	Ресеквенирование	β -субъединица натриевого канала	Мутация потери функции [45]
NUP155	Анализ сцепления	Нуклеопорин	Снижение проницаемости ядерной мембраны [9]
GJA5	Ресеквенирование	Коннексин-40	Ослабление внутриклеточного транспорта [8]
NPPA	Анализ сцепления	Мутантный предсердный натрийуретический пептид	Повышен мутантный предсердный натрийуретический пептид [10]

Комплексная природа наследования ФП в общей популяции

Наиболее часто встречаемая в общей популяции форма ФП, скорее всего, имеет мультифакторную или комплексную природу наследования, и на риск ее возникновения влияют множество аллелей различных генов, которые взаимодействуют с факторами среды.

Эффективными являются исследования связи (сравнение генетических данных популяций со специфическим клиническим признаком и без него для определения, какие аллели связаны с этим признаком) ввиду своей высокой статистической способности в выявлении общих аллелей. Принято считать, что аллели являются общими, если выявляются с аллельной частотой более 1% в популяции. Несколько аллелей встречаются в геноме с такой частотой.

Обычно используются два метода: ресеквенирование кандидатного гена и полногеномный поиск ассоциаций (GWAS). Обе методики выполняются по дизайну исследований типа «случай-контроль» для сравнения частоты генотипа в популяции с заболеванием и здоровой контрольной группе.

Ресеквенирование кандидатного гена включает оценку связи между конкретным аллелем, выбранным за свою потенциальную способность играть роль в патогенезе заболевания, и самим заболеванием. Главным ограничением этого метода является необходимость заранее знать патофизиологию исследуемого процесса.

GWAS является более мощным инструментом в исследовании общих аллелей, существенно влияющих на развитие заболевания. Базовый подход в GWAS представляет собой использование технологий гено-

типирования с высокой пропускной способностью, позволяющих оценить распределение однонуклеотидных полиморфизмов во всем геноме.

Связь между однонуклеотидными полиморфизмами в геноме называют неравновесным сцеплением генов (Linkage disequilibrium). Неравновесное сцепление генов между миллионами однонуклеотидных полиморфизмов в геноме было исследовано международными консорциумами, такими, как HarMap [50]. Результаты этих исследований позволили ученым предсказывать поведение однонуклеотидных полиморфизмов и облегчили выбор минимального объема маркеров, могущих служить идентификаторами для еще неисследованных маркеров при GWAS.

В отличие от ресеквенирования кандидатного гена, GWAS является объективной методикой генетического картирования, при нем не требуется опираться на предположения о биологических процессах, свойственных конкретному заболеванию. По этой причине GWAS обладает потенциалом в выявлении новых локусов, ассоциированных с заболеванием [51].

Важно учитывать, что прогностическая ценность отдельного однонуклеотидного полиморфизма обычно относительно невелика. Таким образом, требуется большая экспериментальная выборка для выявления надежных ассоциаций. Второй трудностью является риск ложноположительных результатов, так как в геноме миллионы однонуклеотидных полиморфизмов, которые, в случае с GWAS, исследуются одновременно. Когда в одно и то же время выполняется множество анализов, велик шанс получения устойчивых ассоциаций случайным образом. Сформированы два подхода для преодоления этих трудностей. Первый заключается

Table 2. The results of the resequencing of the candidate gene in the cohort with atrial fibrillation

Таблица 2. Результаты ресеквенирования кандидатного гена в когорте с ФП

Ген	Полиморфизм	Раса	Величина p
<i>KCNE1 minK</i>	38G	Европеоид	0,004 [17]
<i>KCNE1 minK</i>	38G	Монголоид	0,024 [19]
<i>KCNE5</i>	97T	Европеоид	0,007 [20]
<i>KCNH2</i>	K897T	Европеоид	0,00033 [18]
<i>GNB3</i>	C825T	Европеоид	0,02 [21]
<i>eNOS</i>	2786C	Европеоид	0,01 [17]
<i>eNOS</i>	G894T	Европеоид	0,001 [54]
<i>SCN5A</i>	H558R	Европеоид	0,002 [16]
<i>GJA5</i>	-44AA/+71GG	Монголоид	<0,006 [22]
<i>AGT</i>	M235T	Монголоид	<0,001 [59]
<i>AGT</i>	G-6A	Монголоид	0,005 [59]
<i>AGT</i>	G-217A	Монголоид	0,002 [59]
<i>AGT</i>	T174M	Европеоид	0,05 [55]
<i>AGT</i>	20C/C	Европеоид	0,01 [55]
<i>ACE</i>	D/D	Европеоид	0,016 [54]
<i>ACE</i>	D/D	Европеоид	< 0,001 [56]
<i>MMP2</i>	C1306T	Монголоид	$1,26 \times 10^{-2}$ [57]
<i>IL10</i>	A-592C	Монголоид	$3,7 \times 10^{-3}$ [57]
<i>IL6</i>	G-174C	Европеоид	< 0,001 [58]
<i>SLN</i>	C-65G	Европеоид	0,011 [53]

ACE – ангиотензинпревращающий фермент, *AGT* – ангиотензиноген, *eNOS* – эндотелиальная синтаза оксида азота 3, *GNB3* – гетеротримерный G-белок, *GJA5* – коннексин 40, *IL6* – интерлейкин 6, *IL10* – интерлейкин 10, *MMP* – матриксная металлопротеиназа, *SLN* – ген саркопиллина

в увеличении порога статистической значимости таким образом, чтобы выявлять только действительно существующие ассоциации. Проще всего это решается введением поправки по методу Бонферрони, хотя возможны и другие статистические методы. Вторым подходом является валидация (проведение независимого исследования в попытке воспроизвести полученные результаты). В идеале эти два подхода должны комбинироваться [52].

Полиморфизмы кандидатных генов при фибрилляции предсердий

За прошедшее десятилетие несколько исследований по ресеквенированию кандидатного гена в когорте с ФП выявили полиморфизмы, которые могут влиять на риск ее развития. Примеры включают полиморфизмы генов ионного канала калия [17-20], ионного канала натрия [16], генов, кодирующих регуляторные белки ионных каналов [21, 53], коннексины [22], гормоны [54-56] и медиаторы воспаления [57, 58]. Результаты суммированы в табл. 2.

Table 3. Mutations in transcription factors underlying the onset of atrial fibrillation

Таблица 3. Мутации в факторах транскрипции, лежащие в основе ФП

Ген	Мутация	Эффект мутации
<i>TBX5</i>	G125R	Мутация приобретения функции
<i>GATA-4</i>	S70T	Мутация потери функции
<i>GATA-4</i>	S160T	Мутация потери функции
<i>GATA-4</i>	G16C	Мутация потери функции
<i>GATA-4</i>	H28D	Мутация потери функции
<i>GATA-4</i>	Y38D	Мутация потери функции
<i>GATA-4</i>	P103A	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	Y138F	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	C210G	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	W200G	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	G184V	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	K218T	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	A266P	Мутация потери функции
<i>GATA-5</i>	R187G	Мутация потери функции
<i>GATA-6</i>	Y235S	Мутация потери функции
<i>GATA-6</i>	G469V	Мутация потери функции

Была обнаружена ассоциация между развитием ФП и полиморфизмом *K897T* в гене *KCNH2* [18]. В 2007 г. первое исследование GWAS позволило выявить locus подверженности ФП на длинном плече хромосомы 4 (*4q25*). Два полиморфизма в этом локусе (*rs2200733* и *rs10033464*) были ассоциированы с ФП [24]. Результаты независимых исследований продемонстрировали связь между минорным T аллелем *rs2200733* локуса хромосомы *4q25* и ФП [62].

Генные мутации при фибрилляции предсердий – метод EWAS

Недавно разработанные методики высокопроизводительного секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) серьезно обогатили арсенал генетических исследований. Из всех методик секвенирования именно полноэкзомное секвенирование (exome-wide association study – EWAS), основанное на оценке всех кодирующих последовательностей генома, обладает наибольшими перспективами.

Суммарная протяженность участков ДНК, кодирующих белки, экзонов, составляет всего 1% генома. Тем не менее, подавляющее большинство клинически значимых мутаций локализуется именно в экзонах [63]. EWAS позволяет не только обнаруживать мутации в известных генах, но и дает возможность выявлять новые гены, приводящие к развитию ФП.

Крупное исследование (n=13166; 884 пациента с ФП и 12282 человек группа контроля) с использова-

нием полноэкзомного секвенирования для выявления SNP было закончено в Японии в 2017 г. [64]. Результаты показали, что имеется сильная статистическая связь между 122 SNP и ФП. После применения методики множественной логистической регрессии 8 SNP продемонстрировали прямую зависимость ($p < 0,01$) с развитием ФП.

Из них три полиморфизма: *rs11552708*, *s1r13710653* и *rs11231397* имели наибольшую корреляцию ($p < 1,02 \times 10^{-4}$). Минорный T аллель *rs113710653* и минорный C аллель *rs11231397* служили факторами риска развития ФП, тогда как минорный A аллель *rs11552708* наоборот, препятствовал развитию аритмии.

Полиморфизмы – предикторы эффективности изоляции легочных вен при фибрилляции предсердий

Несмотря на то, что электрическая изоляция устьев легочных вен признана эффективным стандартом в лечении ФП, рецидивы все равно остаются нередки. Исследовательские команды D. Nusser и соавт. [65] и M. B. Shoemaker и соавт. [66] обнаружили, что полиморфизмы в хромосоме *4q25* создают дополнительный риск рецидива после катетерной абляции. Этот результат свидетельствует о потенциальной роли генетических исследований в клиническом ведении пациентов перед проведением катетерного лечения ФП.

Полиморфизмы – показания к антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий

Тромбоэмболические события и инсульт являются самыми грозными осложнениями ФП. В настоящее время показания к антикоагулянтной терапии определяются по клиническим данным, в частности, используя шкалу CHA₂DS₂-VASc. Однако, согласно результатам K. Hayashi, H. Tada и соавт., «шкала генетического риска», состоящая из 12 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ФП, также может быть полезна в стратификации риска возникновения ФП, кардиоэмболических событий и ишемического инсульта [67,68].

Эпигенетические факторы при фибрилляции предсердий

Как генетические, так и эпигенетические факторы имеют большое значение при ФП. Эпигенетические факторы действуют на экспрессию гена эпигенетическими механизмами, связываясь с различными респонсивными элементами в промоторных участках таргетных генов, не затрагивая при этом последовательность ДНК. Эпигенетические факторы включают три

активно изучаемых в настоящее время фактора: метилирование ДНК, модификации гистонов и микроРНК [69]. Все большее количество данных свидетельствует о том, что эпигенетические модификации влияют на развитие ФП и являются важными регуляторами ФП [70].

Кардиальный фиброз участвует в патогенезе ФП [71], и метилирование ДНК играет центральную роль в поддержании кардиального фиброза [72]. ДНК метилирование осуществляется ДНК метилтрансферазами, ключевыми участниками в эпигенетическом сайленсинге регуляторных генов [73]. Сердечная недостаточность может увеличивать фибрилляцию предсердий и индуцировать кардиальное гиперметилирование. Функция метилирования заключается в активации/инактивации гена. В большинстве случаев, метилирование промоторных областей гена приводит к подавлению активности гена, даже незначительные изменения в степени метилирования ДНК могут существенно изменять уровни экспрессии генов.

Гистоновые модификации включают: фосфорилирование, убиквитирование, ацетилирование, метилирование, сумоилирование. Ацетилирование является наиболее изученной модификацией гистонов. Гистоновые диацетилазы осуществляют ацетилирование гистонов, контролируя регуляцию экспрессии генов [74,75]. Ацетилирование лизина меняет его положительный заряд на нейтральный, что делает невозможным его связь с негативно заряженными фосфатными группами в ДНК. В результате происходит отсоединение гистонов от ДНК, что приводит к посадке на «голую» ДНК транскрипционных факторов, которые запускают транскрипцию. Это – «цис»-модель эпигенетического регулирования. Гистоны способны поддерживать свое модифицированное состояние и выступать матрицей для модификации новых гистонов, которые связываются с ДНК после репликации.

Гистоновые изоформы и их пост-трансляционные модификации играют важную роль в контроле многих процессов, связанных с хроматином, включая транскрипцию и повреждение ДНК [76,77]. Посттрансляционные модификации хроматина, такие как различные типы ацетилирования гистонов, метилирования и фосфорилирования являются значимыми эпигенетическими процессами при ФП. Гистоновые диацетилазы важны в гомеостазе кальция и возникновении ФП.

МикроРНК при ФП изучались во многих исследованиях, посвященных ФП [78], и результаты показали, что микроРНК экспрессируются по-разному при ФП, может происходить либо их апрегуляция, либо даунрегуляция. Была выяснена потенциальная роль микроРНК 1, микроРНК 26, микроРНК 133, микроРНК 328 и микроРНК 99 в электрическом ремоделирова-

нии при ФП и роль микроРНК 30, микроРНК 133, микроРНК 206, микроРНК 590, микроРНК 21 в структурном ремоделировании при ФП.

Факторы транскрипции при фибрилляции предсердий

Результаты генетических исследований при ФП показывают, что, помимо роли в появлении врожденных патологий сердца, факторы транскрипции играют важную роль в патогенезе ФП. Данные о роли факторов транскрипции в ФП были получены на животных моделях с индуцированной ФП и на моделях трансгенных животных [79]. Эти исследования продемонстрировали, что факторы транскрипции являются важными модуляторами предсердного ремоделирования.

Мутации в транскрипционных факторах семейной формы ФП были выявлены с использованием анализа сцепления между генными локусами и скрининг кандидатных генов. На сегодняшний день обнаружены мутации в 5 генах кардиальных факторов транскрипции TBX5, GATA-4, -5, -6 и NKX2-5.

В то время как семейные формы ФП вызваны редкими и приводящими к выраженным клиническим эффектам мутациями, ФП в общей популяции может быть вызвана более общей генетической изменчивостью с менее выраженным действием. GWAS является мощным инструментом для исследования того, как общая генетическая изменчивость влияет на риск возникновения болезни. Кроме данных о мутациях в факторах транскрипции при моногенной ФП, GWAS показывает, что факторы транскрипции вносят потенциально важный вклад в возникновение ФП в общей популяции [80].

Механистическая точка зрения на возникновение фибрилляции предсердий

Современная парадигма ФП основывается на том, что аритмия возникает благодаря сложному взаимодействию между фокальными триггерами и восприимчивым субстратом предсердия [81]. Вероятно, факторы транскрипции играют важную роль в генерации эктопических триггеров легочных вен и в формировании субстрата для предсердного re-entry. Факторы транскрипции, идентифицированные в генетических исследованиях ФП, регулируют экспрессию генов, которые могут играть роль в поддержании электрической стабильности в предсердии.

Регуляция экспрессии генов является сложным комплексным процессом, требующим взаимодействия между многими компонентами, и главными участниками в этих процессах являются факторы транскрипции [82]. В последние годы исследования в области генетики ФП привели к пониманию того, что факторы транскрипции могут быть важны в возникновении ФП, и что факторы транскрипции вовлечены в моногенные формы ФП и в более сложные формы ФП. Необходимы дальнейшие исследования для полной оценки связи между факторами транскрипции и возникновением аритмии. Эти исследования могут привести к развитию более эффективных терапевтических вмешательств для лечения этого тяжелого заболевания.

Все большее количество данных демонстрирует важную роль генетики при ФП, при этом появляется возможность для осуществления новых терапевтических подходов в ее лечении. Катетерная абляция часто используется для лечения ФП, но, несмотря на значительное число пациентов, подвергшихся этой процедуре, преимущество этого вида лечения не всегда является доказанным из-за рецидива ФП после проведенной абляции. Генетические оценки риска могут помочь врачу в решении проводить или не проводить катетерную абляцию у пациентов, и это является частью новой появившейся области – аблатогеномики [83]. Было показано, что полиморфизмы в хромосомном локусе *4q25* модулируют риск рецидива ФП после катетерной абляции [83,84]

Заключение и перспективы

Количество данных о роли генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в возникновении и прогрессировании ФП постоянно увеличивается в последние годы. Современные методики GWAS и EWAS позволяют лучше понять связь между различными генами и ФП. Дальнейшее изучение уже известных генов и выявление новых генов позволит лучше понять механизмы наследования и генетическую основу развития ФП. Интеграция полученных знаний в клиническую практику даст возможности применения для прогнозирования, профилактики, стратификации риска и терапии пациентов с ФП.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Wolff L. Familial auricular fibrillation. *N Engl J Med.* 1943;229:396-7.
2. Chen Y.H., Xu S.J., Bendahhou S., et al. *KCNQ1* gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science.* 2003;299(5604):251-4. DOI:10.1126/science.1077771.
3. Yang Y., Xia M., Jin Q., et al. Identification of a *KCN2E* gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am J Hum Genet.* 2004;75(5):899-905. DOI:10.1086/425342.
4. Hong K., Bjerregaard P., Gussak I., Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in *KCNH2*. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(4):394-6. DOI:10.1046/j.1540-8167.2005.40621.x.
5. Xia M., Jin Q., Bendahhou S., et al. A $K_{ir2.1}$ gain-of-function mutation underlies familial atrial fibrillation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;332(4):1012-9. DOI:10.1016/j.bbrc.2005.05.054.
6. Olson T.M., Alekseev A.E., Liu X.K., et al. $K_{v1.5}$ channelopathy due to *KCN4A5* loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Hum Mol Genet.* 2006;15(14):2185-91. DOI:10.1093/hmg/ddl143.
7. Otway R., Vandenbergh J.L., Guo G., et al. Stretch-sensitive *KCNQ1* mutation A link between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atrial fibrillation? *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):578-86. DOI:10.1016/j.jacc.2006.09.044.
8. Gollob M.H., Jones D.L., Krahn A.D., et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (*GJA5*) in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2677-88. DOI:10.1056/NEJMoa052800.
9. Zhang X., Chen S., Yoo S., et al. Mutation in nuclear pore component *NUP155* leads to atrial fibrillation and early sudden cardiac death. *Cell.* 2008;135(6):1017-27. DOI:10.1016/j.cell.2008.10.022.
10. Hodgson-Zingman D.M., Karst M.L., Zingman L.V., et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2008;359(2):158-65. DOI:10.1056/NEJMoa0706300.
11. Ellinor P.T., Petrov-Kondratov V.I., Zakharaeva E., et al. Potassium channel gene mutations rarely cause atrial fibrillation. *BMC Med Genet.* 2006;7:70. DOI:10.1186/1471-2350-7-70.
12. Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B., et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA.* 2004;291(23):2851-5. DOI:10.1001/jama.291.23.2851.
13. Arnar D.O., Thorvaldsson S., Manolio T.A., et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J.* 2006;27(6):708-12. DOI:10.1093/eurheartj/ehi727.
14. Ellinor P.T., Yoerger D.M., Ruskin J.N., MacRae C.A. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Hum Genet.* 2005;118(2):179-84. DOI:10.1007/s00439-005-0034-8.
15. Darbar D., Herron K.J., Ballew J.D., et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2185-92. DOI:10.1016/S0735-1097(03)00465-0.
16. Chen L.Y., Ballew J.D., Herron K.J., et al. A common polymorphism in *SCN5A* is associated with lone atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(1):35-41. DOI:10.1038/sj.cpt.6100016.
17. Fatini C., Sticchi E., Genuardi M., et al. Analysis of *minK* and *eNOS* genes as candidate loci for predisposition to nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2006;27(14):1712-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehl087.
18. Sinner M.F., Pfeufer A., Akyol M., et al. The non-synonymous coding I_{Kr} -channel variant *KCNH2-K897T* is associated with atrial fibrillation: results from a systematic candidate gene-based analysis of *KCNH2* (*HERG*). *Eur Heart J.* 2008;29(7):907-14. DOI:10.1093/eurheartj/ehm619.
19. Lai L.P., Su M.J., Yeh H.M., et al. Association of the human *minK* gene 38G allele with atrial fibrillation: evidence of possible genetic control on the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2002;144(3):485-90. DOI:10.1067/mhj.2002.123573.
20. Ravn L.S., Hofman-Bang J., Dixon U., et al. Relation of 97T polymorphism in *KCN5E* to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2005;96(3):405-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.03.086.
21. Schreieck J., Dostal S., von Beckerath N., et al. C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the TT genotype with a reduced risk for atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2004;148(3):545-50. DOI:10.1016/j.ahj.2004.03.024.
22. Juang J.M., Chern Y.R., Tsai C.T., et al. The association of human connexin 40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2007;116(1):107-12. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.03.037.
23. Firouzi M., Ramanna H., Kok B., et al. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation. *Circ Res.* 2004;95(4):e29-33. DOI:10.1161/01.RES.0000141134.64811.0a.
24. Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadóttir A., et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature.* 2007;448(7151):353-7. DOI:10.1038/nature06007.
25. Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdóttir S., et al. A sequence variant in *ZFX3* on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet.* 2009;41(8):876-8. DOI:10.1038/ng.417.
26. Benjamin E.J., Rice K.M., Arking D.E., et al. Variants in *ZFX3* are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat Genet.* 2009;41(8):879-81. DOI:10.1038/ng.416.
27. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Glazer N.L., et al. Common variants in *KCNN3* are associated with lone atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2010;42(3):240-4. DOI:10.1038/ng.537.
28. Pfeufer A., van Noord C., Marcianti K.D., et al. Genome-wide association study of PR interval. *Nat Genet.* 2010;42(2):153-9. DOI:10.1038/ng.517.
29. Christophersen I.E., Ravn L.S., Budtz-Joergensen E., et al. Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in Danish twins. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(4):378-83. DOI:10.1161/CIRCEP.108.786665.
30. Brugada R., Tapscott T., Czernuszewicz G.Z., et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1997;336(13):905-11. DOI:10.1056/NEJM199703273361302.
31. Ellinor P.T., Shin J.T., Moore R.K., et al. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation.* 2003;107(23):2880-3. DOI:10.1161/01.CIR.0000077910.80718.49.
32. Das S., Makino S., Melman Y.F., et al. Mutation in the S3 segment of *KCNQ1* results in familial lone atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009;6(8):1146-53. DOI:10.1016/j.hrthm.2009.04.015.
33. Hong K., Piper D.R., Diaz-Valdecantos A., et al. De novo *KCNQ1* mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovasc Res.* 2005;68(3):433-40. DOI:10.1016/j.cardiores.2005.06.023.
34. Olson T.M., Michels V.V., Ballew J.D., et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *J Am Med Assoc.* 2005;293(4):447-54. DOI:10.1001/jama.293.4.447.
35. Zhang X., Yang H., Corydon M.J., et al. Localization of a human nucleoporin 155 gene (*NUP155*) to the 5p13 region and cloning of its cDNA. *Genomics.* 1999;57(1):144-51. DOI:10.1006/geno.1999.5741.
36. Ravn L.S., Aizawa Y., Pollevick G.D., et al. Gain of function in IKs secondary to a mutation in *KCN5E* associated with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008;5(3):427-35. DOI:10.1016/j.hrthm.2007.12.019.
37. Zobel C., Cho H.C., Nguyen T.T., et al. Molecular dissection of the inward rectifier potassium current (IK1) in rabbit cardiomyocytes: evidence for heteromeric co-assembly of $K_{ir2.1}$ and $K_{ir2.2}$. *J Physiol.* 2003;550(Pt 2):365-72. DOI:10.1113/jphysiol.2002.036400.
38. Lopatin A.N., Nichols C.G. Inward rectifiers in the heart: an update on IK1. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33(4):625-38. DOI:10.1006/jmcc.2001.1344.
39. Tamkun M.M., Knoth K.M., Walbridge J.A., et al. Molecular cloning and characterization of two voltage-gated K^+ channel cDNAs from human ventricle. *FASEB J.* 1991;5(3):331-7. DOI:10.1096/fasebj.5.3.2001794.
40. Wang Z., Fermini B., Nattel S. Delayed rectifier outward current and repolarization in human atrial myocytes. *Circ Res.* 1993;73(2):276-85.
41. Simard C., Drolet B., Yang P., et al. Polymorphism screening in the cardiac K^+ channel gene *KCN4A5*. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(3):138-44. DOI:10.1016/j.cpt.2004.10.008.
42. Kanno S., Saffitz J.E. The role of myocardial gap junctions in electrical conduction and arrhythmogenesis. *Cardiovasc Pathol.* 2001;10(4):169-77. DOI:10.1016/S1054-8807(01)00078-3.
43. Ellinor P.T., Nam E.G., Shea M.A., et al. Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008;5(1):99-105. DOI:10.1016/j.hrthm.2007.09.015.
44. Makiyama T., Akao M., Shizuta S., et al. A novel *SCN5A* gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(16):1326-34. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.013.
45. Watanabe H., Darbar D., Kaiser D.W., et al. Mutations in sodium channel beta1- and beta2-subunits associated with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(3):268-75. DOI:10.1161/CIRCEP.108.779181.
46. Moe G.K. Evidence for reentry as a mechanism of cardiac arrhythmias. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1975;72:55-81.
47. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 2002;415(6868):219-26. DOI:10.1038/415219a.
48. Ehrlich J.R., Zicha S., Couto P., et al. Atrial fibrillation-associated *minK38G/S* polymorphism modulates delayed rectifier current and membrane localization. *Cardiovasc Res.* 2005;67(3):520-8. DOI:10.1016/j.cardiores.2005.03.007.
49. Allessie M.A. Is atrial fibrillation sometimes a genetic disease? *N Engl J Med.* 1997;336(13):950-2. DOI:10.1056/NEJM199703273361310.
50. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature.* 2005;437(7063):1299-320. DOI:10.1038/nature04226.
51. Milan D.J., Lubitz S.A., Käb S., Ellinor P.T. Genome-wide association studies in cardiac electrophysiology: recent discoveries and implications for clinical practice. *Heart Rhythm.* 2010;7(8):1141-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.04.021.
52. Roberts J.D., Gollob M.H. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(8):705-12. DOI:10.1016/j.jacc.2009.12.005.
53. Nyberg M.T., Stoevring B., Behr E.R., et al. The variation of the sarcolipin gene (*SLN*) in atrial fibrillation, long QT syndrome and sudden arrhythmic death syndrome. *Clin Chim Acta.* 2007;375(1-2):87-91. DOI:10.1016/j.cca.2006.06.020.
54. Bedi M., McNamara D., London B., Schwartzman D. Genetic susceptibility to atrial fibrillation in patients with congestive heart failure. *Heart Rhythm.* 2006;3(7):808-12. DOI:10.1016/j.hrthm.2006.03.002.
55. Ravn L.S., Benn M., Nordestgaard B.G., et al. Angiotensinogen and ACE gene polymorphisms and risk of atrial fibrillation in the general population. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(6):525-33. DOI:10.1097/FPC.0b013e3282f3e3bd.
56. Fatini C., Sticchi E., Gensini F., et al. Lone and secondary nonvalvular atrial fibrillation: role of a genetic susceptibility. *Int J Cardiol.* 2007;120(1):59-65. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.08.079.
57. Kato K., Oguri M., Hibino T., et al. Genetic factors for lone atrial fibrillation. *Int J Mol Med.* 2007;19(6):933-9. DOI:10.3892/ijmm.19.6.933.
58. Gaudino M., Andreotti F., Zamparelli R., et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation.* 2003;108 Suppl 1:II195-9. DOI:10.1161/01.cir.0000087441.48566.0d.
59. Tsai C.T., Lai L.P., Lin J.L., et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation.* 2004;109(13):1640-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000124487.36586.26.
60. Käb S., Darbar D., van Noord C., et al. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2009;30(7):813-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehn578.
61. Shi L., Li C., Wang C., et al. Assessment of association of *rs2200733* on chromosome 4q25 with atrial fibrillation and ischemic stroke in a Chinese Han population. *Hum Genet.* 2009;126(6):843-9. DOI:10.1007/s00439-009-0737-3.

62. Lubitz S.A., Ozcan C., Magnani J.W., et al. Genetics of atrial fibrillation: implications for future research directions and personalized medicine. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(3):291-9. DOI:10.1161/CIRCEP.110.942441
63. Ng S.B., Buckingham K.J., Lee C., et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet.* 2010;42:30-35. DOI:10.1038/ng.499.
64. Yamada Y., Sakuma J., Takeuchi I., et al. Identification of TNFSF13, SPATC1L, SLC22A25 and SALL4 as novel susceptibility loci for atrial fibrillation by an exome-wide association study. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):5823-32. DOI:10.3892/mmr.2017.7334.
65. Husser D., Adams V., Piorowski C., et al. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:747-53. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.041.
66. Shoemaker M.B., Bollmann A., Lubitz S.A., et al. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:296-302. DOI:10.1161/CIRCEP.114.001909.
67. Tada H., Shiffman D., Smith J.G., et al. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. *Stroke.* 2014;45:2856-62. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.006072.
68. Hayashi K., Tada H., Yamagishi M., et al. The genetics of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32:10-6. DOI:10.1097/HCO.0000000000000356.
69. Gay M.S., Li Y., Xiong F., et al. Dexamethasone treatment of newborn rats decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart through epigenetic modifications. *PLoS One.* 2015;10:e0125033. DOI:10.1371/journal.pone.0125033.
70. Koutsis G., Siasos G., Spengos K. The emerging role of microRNA in stroke. *Curr Top Med Chem.* 2013;13:1573-88. DOI:10.2174/15680266113139990106.
71. Nattel S., Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2335-45. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.555.
72. Tao H., Yang J.J., Shi K.H., et al. DNA methylation in cardiac fibrosis: new advances and perspectives. *Toxicology.* 2014;323:125-9.
73. Tao H., Yang J.J., Chen Z.W., et al. DNMT3A silencing RASSF1A promotes cardiac fibrosis through upregulation of ERK1/2. *Toxicology.* 2014;323:42-50. DOI:10.1016/j.tox.2014.06.006.
74. Choi S.Y., Ryu Y., Kee H.J., et al. Tubastatin A suppresses renal fibrosis via regulation of epigenetic histone modification and Smad3-dependent fibrotic genes. *Vascul Pharmacol.* 2015;72:130-40. DOI:10.1016/j.vph.2015.04.006.
75. Zwergel C., Valente S., Jacob C., Mai A. Emerging approaches for histone deacetylase inhibitor drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2015;10:1-15. DOI:10.1517/17460441.2015.1038236.
76. Molden R.C., Bhanu N.V., Le Roy G., et al. Multi-faceted quantitative proteomics analysis of histone H2B isoforms and their modifications. *Epigenetics Chromatin.* 2015;8:15. DOI:10.1186/s13072-015-0006-8.
77. Muthurajan U.M., Hepler M.R., Hieb A.R., et al. Automodification switches PARP-1 function from chromatin architectural protein to histone chaperone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:12752-7. DOI:10.1073/pnas.1405005111.
78. Jalife J., Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med.* 2014;25:475-84. DOI:10.1016/j.tcm.2014.12.015.
79. Nattel S., Burstein B., Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:62-73. DOI:10.1161/CIRCEP.107.754564.
80. Wakili R., Voigt N., Kaab S., et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest.* 2011;121:2955-68. DOI:10.1172/JCI46315.
81. Natale A., Raviele A., Arentz T., et al. Venice chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:560-80. DOI:10.1111/j.1540-8167.2007.00816.x.
82. Mahida S. Transcription factors and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2014;101:194-202. DOI:10.1093/cvr/cvt261.
83. Roberts J.D., Marcus G.M. The burgeoning field of ablatogenomics. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:258-60. DOI:10.1161/CIRCEP.115.002890.
84. Husser D., Adams V., Piorowski C., et al. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:747-53.

About the Author:

Oleg V. Sapelnikov – MD, PhD, Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Aleksei A. Kulikov – Junior Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Olga O. Favorova – PhD (Biology), Professor, Head of Laboratory of Functional Genomics of Cardiovascular Diseases, National Medical Research Center of Cardiology; Head of Chair of Molecular Biology and Medical Biotechnology, Pirogov Russian National Research Medical University

Natalia A. Matveeva – PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Functional Genomics of Cardiovascular Diseases, National Medical Research Center of Cardiology; Researcher, Chair of Molecular Biology and Medical Biotechnology, Pirogov Russian National Research Medical University

Dmitry I. Cherkashin – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Olga A. Nikolaeva – Junior Researcher, Laboratory of Surgical and X-ray Surgery for the Treatment of Cardiac Arrhythmias, Department of Cardiovascular Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Renat S. Akchurin – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Cardiovascular Surgery, Deputy General Director for Surgery, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Сапельников Олег Валерьевич – д.м.н., н.с., отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии

Куликов Алексей Алексеевич – м.н.с., отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии

Фаворова Ольга Олеговна – д.б.н., профессор, руководитель лаборатории функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний, НМИЦ кардиологии; зав. кафедрой молекулярной биологии и медицинской биотехнологии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Матвеева Наталия Алексеевна – к.б.н., н.с., лаборатория функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний, НМИЦ кардиологии; н.с., кафедра молекулярной биологии и медицинской биотехнологии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Черкашин Дмитрий Игоревич – к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии

Николаева Ольга Андреевна – м.н.с., лаборатория хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца, отдел сердечно-сосудистой хирургии, НМИЦ кардиологии

Акчурин Ренат Сулейманович – академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, зам. генерального директора по хирургии, НМИЦ кардиологии