

<https://doi.org/10.35336/VA-1184><https://elibrary.ru/QRMAOO>

СЕМЕЙНАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ КАК ПОЛИГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ СО СТРУКТУРНЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА: ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА И ВОЗМОЖНОСТИ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Б.Г.Искендеров

Пензенский институт усовершенствования врачей - филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Пенза, ул. Стасова, 8А.

Рассматривается распространенность семейной фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции и в структуре ФП, а также анализируются генетические предикторы ФП и патогенетические механизмы ремоделирования предсердий. Обсуждается оценка генетического риска возникновения ФП, прогнозирования ее исходов и эффективности терапии ФП, а также перспективы генной терапии ФП.

Ключевые слова: антиаритмическая терапия; генетическое тестирование; катетерная абляция; предсердная кардиомиопатия; фибрилляция предсердий.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 12.03.2023 **Исправленная версия получена:** 17.05.2023 **Принята к публикации:** 25.05.2023

Ответственный за переписку: Бахрам Гусейнович Искендеров, E-mail: iskenderovbg@mail.ru

Б.Г.Искендеров - ORCID ID 0000-0003-3786-7559

Для цитирования: 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): e1-e10. <https://doi.org/10.35336/VA-1184>.

FAMILIAL ATRIAL FIBRILLATION AS A POLYGENIC DISEASE WITH STRUCTURAL CARDIAC ABNORMALITIES: ASSESSMENT OF GENETIC RISK AND POSSIBILITIES FOR GENE THERAPY

B.G.Iskenderov

Penza Institute of Advanced Training of Doctors - branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Penza, 8A Stasov str.

The prevalence of familial atrial fibrillation (AF) in the general population and in the structure of AF is considered, and genetic predictors of AF and pathogenetic mechanisms of atrial remodeling are analyzed. The assessment of the genetic risk of AF occurrence, the prediction of its outcomes and the effectiveness of AF therapy, as well as the prospects for AF gene therapy are discussed.

Key words: antiarrhythmic therapy; genetic testing; catheter ablation; atrial cardiomyopathy; atrial fibrillation

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 12.03.2023 **Revision received:** 17.05.2023 **Accepted:** 25.05.2023

Corresponding author: Bahram Iskenderov, E-mail: iskenderovbg@mail.ru

B.G.Iskenderov - ORCID ID 0000-0003-3786-7559

For citation: Iskenderov BG. Familial atrial fibrillation as a polygenic disease with structural cardiac abnormalities: assessment of genetic risk and possibilities for gene therapy. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3): e1-e10. <https://doi.org/10.35336/VA-1184>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией, поражающей до 1% населения во всем мире [1, 2]. Распространенность ФП экспоненциально увеличивается с возрастом и может достигать 8% у пожилого населения [3]. Эпидемиологические исследования подтвердили существенное значение генетического аспекта в патофизиологии ФП [4]. В настоящее время обнаружены более 160 генов, связанных с ФП [5]. Некоторые

из них идентифицированы с помощью классических исследований сцепления, однако большинство опирается на функциональные исследования или исследования ассоциаций на уровне всего генома [6]. Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies - GWAS) у лиц с документально подтвержденной семейной ФП выявили распространенные однонуклеотидные полиморфизмы, связанные с ФП [7, 8].

В зависимости от первопричины возникновения ФП выделяются: ФП, вызванная внешними факторами риска, так называемая ФП «износа» («wear and tear»); врожденная ФП и генетическая (семейная) ФП [2]. ФП «износа» связана с последствиями старения, а также факторами риска, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек. Примерно у 5% пациентов с врожденными пороками сердца ФП развивается вследствие сочетания пороков эмбриогенеза и пери- и послеоперационных факторов, связанных с коррекцией порока сердца [9, 10]. Врожденная ФП характеризуется началом ФП в более молодом возрасте и относительно быстрой трансформацией персистирующей ФП в постоянную [3, 11]. Примерно у 15% пациентов с врожденной ФП, она имеет семейный характер, что предполагает генетическую предрасположенность [12]. Также важно взаимодействие генетических предикторов и приобретенных факторов риска ФП [13].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕМЕЙНОЙ ФОРМЫ ФП

Наследуемость ФП была тщательно исследована с момента первого сообщения о семейной ФП в 1936 году [11]. Это объясняется высокой распространенностью изолированной ФП и различиями частоты ее выявления в зависимости от пола и этнических групп [1, 7]. Частота семейной формы ФП неизвестна, однако недавние исследования показывают, что до 30% пациентов с изолированной ФП, т.е. без известной сердечной патологии или факторов риска, имеют историю болезни в своей семье [6, 11]. L.C.Weng, et al. [8], на основе изучения общих генетических вариантов ФП, показали, что наследуемость ФП у лиц европейского происхождения составляет около 22% от всех случаев ФП. В исследовании Framingham Heart Study наличие семейного анамнеза ФП было связано с повышением риска ФП на 40% [2]. В регистре ФП клиники Мейо 5% всех пациентов и 15% пациентов с изолированной ФП имели семейный анамнез ФП [14].

Популяционное когортное исследование пациентов с ФП продемонстрировало значительную семейную агрегацию ФП и высокую вероятность наследственности среди пациентов с ФП. По данным I.E.Christophersen, et al. [5], среди 5000 исландцев родственники первой степени родства пациентов с ФП были в 1,8 раза более подвержены развитию ФП, чем в общей популяции, а у пациентов моложе 60 лет относительный риск ФП достигал 4,67. В исследовании датских близнецов риск развития ФП составлял 12% для монозиготных близнецов и 22% - для дизиготных близнецов [5]. При этом выявлено, что более 60% дисперсии ФП объясняется генетическими эффектами. Оставшаяся наследственность ФП может быть объяснена вариантами промотора, эпигенетикой, структурными вариантами и неоткрытыми генетическими механизмами [11]. Рекомендации по клиническому использованию генетического тестирования на семейную ФП описаны в Genetics Home Reference на сайте <https://medlineplus.gov/genetics/condition/familial-atrial-fibrillation> [16].

L.Staerk et al. [1] было показано, что коэффициент заболеваемости семейной ФП составил 3,48 у пациентов, у которых были поражены родственники первой степени родства, и 1,64 у тех, у кого были поражены родственники второй степени родства. Повышенный риск выявлен, особенно в случае наличия нескольких пораженных родственников и родственников с началом ФП в молодом возрасте. Реестр ORBIT-AF показал, что у пациентов с семейной ФП было больше симптомов, чем в других вариантах ФП [15]. Однако между двумя группами не было различий в отношении рецидивов ФП, частоты госпитализаций, осложнений и общей смертности.

GWAS выявили более 100 генетических локусов, связанных с ФП [17]. Большинство из них указывают на ионные каналы, транскрипционные факторы и регуляторные гены, участвующие в механизмах, приводящих к развитию ФП (табл. 1). Консенсус GWAS подразумевает, что ФП является как полигенной, так и плеiotропной по своей природе [6]. С появлением секвенирования всего генома и всего экзона были идентифицированы как общие, так и редкие генетические варианты ФП, связанные с патогенетической основой семейной формы ФП [4].

Среди генов, участвующих в реализации различных патогенетических механизмов возникновения ФП выделяют гены, влияющие на калиевые каналы (*KCNA5*, *KCND3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE3*, *KCNE4*, *KCNE5*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNJ8*, *KCNN3*, *KCNQ1*, *ABCC9*), на натриевые/калиевые каналы (*HCN4*) и на натриевые каналы (*SCN1B-4B*, *SCN5A*, *SCN10A*); гены, вовлеченные в клеточный гомеостаз кальция (*RyR2*, *CACNB2*, *CACNA2D4*); гены, вовлеченные в развитие фиброза и ремоделирования внеклеточного матрикса (*NPPA*, *MMP3*, *COMP*, *COL12A1*, *COL23A1*, *COL21A1*, *ANGPTL2*, *COLQ*); гены, вовлеченные в морфогенез сердца (*GATA4*, *GATA5*, *GATA6*, *GREM2*, *NKX2-6*); гены, участвующие в межклеточном соединении (*GJA1*, *GJA5*) и гены, участвующие в ядерной структуре (*LMNA*, *NUP155*).

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ФП

Семейная ФП очень гетерогенна и может иметь аутосомно-доминантное или рецессивное наследование [4, 14]. Мета-анализ более чем 50 исследований с участием более 65 тыс. пациентов с ФП, проведенных в рамках GWAS, выявил более чем 3-кратное увеличение количества локусов, связанных с ФП [17]. Также выявлена связь между более ранним началом ФП и высоким генетическим риском вариантов ФП [18].

Показано, что наиболее значимо ассоциированный с семейной ФП однонуклеотидный полиморфизм расположен в некодирующей области хромосомы 4q25 гена *PITX2* (гена парного гомеодомена-2) [19]. Кроме того, экспрессия *PITX2* значительно снижена у пациентов с ФП, что предполагает связь между потерей функции в *PITX2* и ФП [14]. В эксперименте обнаружено, что потеря функции *PITX2* ассоциирована с нарушением саркомера, повышением уровня фиброза и увеличением более чем в 4 раза экспрессии пейсмекерного гена *HCN* [6, 19].

Другой значимый однонуклеотидный полиморфизм, идентифицированный с помощью GWAS, - это локус rs2106261, расположенный на хромосоме 16q22, интронной по отношению к гену фактора транскрипции *ZFHX3* [4]. Ген *ZFHX3* экспрессируется в сердце, и ассоциирован с миогенной и нейрональной дифференцировкой [8]. Также выявлена связь ФП с геном *KCNN3* (локус расположен на хромосоме 1q21), который кодирует активированный кальцием калиевый канал SK3 и участвует в реполяризации предсердий [17]. Блокирование этих каналов приводит к антиаритмическому эффекту за счет избирательного продления потенциала действия (ПД) в предсердиях [18].

Кроме того, два идентифицированных локуса были расположены рядом с генами, которые являются мишенями для антиаритмических препаратов - *SCN5A* и *KCNH2* [20]. Ген *SCN5A*, кодирующий канал Nav1.5, является мишенью для блокаторов натриевых каналов, и ген *KCNH2*, кодирующий канал Kv11.1, является мишенью для лекарств, ингибирующих калиевые каналы [13]. Варианты гена *KCNH2*, связанные как с потерей функции, так и с усилением функции канала Kv11.1, ассоциированы с частыми пароксизмами ФП.

Также сообщалось о связи ФП с двумя распространенными вариантами гена *RPL3L* на хромосоме 16 и одного варианта в гене *MYZAP* на хромосоме 15 [21]. Другой локус, связанный с ФП, был обнаружен на хромосоме 10q22, и расположен рядом с генами *SYNPO2L* и *MYOZ1*. Структурные белки, кодируемые этими генами, экспрессируются как в скелетных мышцах, так и в сердце, и тесно связаны с фенотипом предсердной кардиомиопатии (КМП) [8]. I.E.Christophersen, et al. [5] идентифицировали 12 новых локусов ФП с помощью GWAS, вовлеченных в гены, участвующие в структурном ремоделировании сердца. Наиболее значимая ассоциация наблюдалась в локусе 2q31, несущем семь высоко коррелированных миссенс-вариантов гена *TTN* (коннектин, кодирует белок титин), являющегося сильным геном-кандидатом ФП, который участвует в обеспечении структурной целостности и эластичности миокарда [22].

Показано, что факторы транскрипции играют важную роль в предрасположенности к семейной ФП [23]. Они связаны со специфическими последовательностями ДНК в промоторных областях генов и регулируют их экспрессию. Кардиоспецифичные факторы транскрипции вовлечены в регуляцию экспрессии генов (например, *GATA4*, *GATA6*, *MYH6*, *NKX2-5*, *PITX2*), участвующих в формировании структур сердца и проводящей системы, а также связаны с риском развития ФП [17].

Учитывая сложное полигенное происхождение семейной ФП, которое имеет важное значение для исходов заболевания и выбора тактики терапии, условно были выделены 4 фенотипа семейной ФП: фенотип А (гены, кодирующие различные пептиды и ферменты, например, *NPPA*, *PRKAG2*, ангиотензин-превращающий фермент - АПФ); фенотип В (различные транскрипционные факторы; например, *PITX2*, *TBX5*, *ZHX3*); фенотип С (гены, участвующие в формировании структурных компонентов сердца; например, *MYL4*, *TTN*) и

фенотип D (гены, кодирующие функции ионных каналов; например, *KCNQ1*, *SCN5A*).

РЕДКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ФП

Первая ассоциация между редкими вариантами в гене *KCNQ1*, кодирующем α -субъединицу медленного калиевого тока I_{Ks} , и семейной ФП была обнаружена в 2003 году [24]. β -субъединицы потенциал-зависимых калиевых каналов кодируются генами *KCNE1-KCNE5* и несут редкие варианты, ассоциированные с изолированной и семейной ФП [12]. Функциональные эффекты этих вариантов связаны с увеличением тока I_{Ks} и потенциальным влиянием на транзитный натриевый ток (I_{to}) и быстрый калиевый ток (I_{Kr}).

Редкий вариант гена *KCNH2*, который кодирует α -субъединицу канала быстрого калиевого тока I_{Kr} , был идентифицирован в семье с ФП и синдромом укороченного интервала QT, что предполагает перекрытие фенотипов [24]. Канал внутреннего выпрямления Kir2.1 опосредует аномальный калиевый ток I_{K1} , участвующий в реполяризации, и кодируется геном *KCNJ2*. Функциональный анализ продемонстрировал усиление функции канала, что предполагает роль этого гена в возникновении и/или поддержании ФП [12]. В когорте пациентов с ФП также были обнаружены редкие варианты в гене *KCNJ8*, кодирующем канал Kir6.1, и в гене *KCNJ2*, кодирующем α -субъединицу канала Kir3.4 [25].

Представляет особый интерес ген *KCNA5*, который кодирует специфический для предсердий канал Kv1.5, участвующий в реполяризации сердца. I.E.Christophersen, et al. [5] у пациентов с ранним началом изолированной ФП идентифицировали различные редкие варианты в гене *KCNA5* как с потерей функции, так и с усилением функции канала Kv1.5, обеспечивающий сверхбыстрый калиевый ток (I_{Kur}), что повышает восприимчивость к ФП.

Также выявлена связь ФП с генами, кодирующими потенциал-зависимые натриевые каналы. Так, у пациентов с ранним началом ФП были идентифицированы около 10 редких вариантов гена *SCN5A*, у большинства из них ранее диагностировался синдром удлиненного интервала QT [26]. Функциональные исследования выявили нарушения как транзитного тока натрия (I_{to}), так и увеличение постоянного натриевого тока.

Кроме того, у пациентов с семейной ФП были идентифицированы варианты в четырех β -субъединицах натриевых каналов, кодируемых генами *SCN1B-SCN4B*. Варианты этих генов вызывают изменения воротных свойств (gating) натриевых каналов и ослабление натриевого тока [25]. У пациентов с изолированной ФП также обнаружены 10 редких миссенс-вариантов гена *SCN10A*, кодирующего натриевый канал Nav1.8. Функциональные исследования выявили как усиление, так и потерю функции канала Nav1.8, что предполагает вовлеченность *SCN10A* в развитие семейной ФП.

Следует отметить, что усиленное диастолическое высвобождение ионов кальция (Ca^{2+}) из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму через рианодинные

рецепторы типа 2 (RyR2) является одним из механизмов развития ФП [27]. У пациентов с пароксизмальной ФП выявлена повышенная экспрессия гена *RYR2* в предсердиях [17]. Показано, что посттранскрипционная регуляция *RYR2*, опосредованная микро-РНК (miRNA), может быть основным механизмом развития ФП [23]. Полноэкзомное исследование в семьях с ранним началом ФП выявило редкие варианты в генах *CACNB2* и *CACNA2D4*, которые кодируют кальциевые каналы L-типа с перекрывающимися эффектами на Cav1.2, что подчеркивает важную роль этих генов в предрасположенности к ФП [28].

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о причастности структурных генов к развитию семейной ФП [13, 17, 21, 29]. Сообщалось также о повышенной роли фиброза и предсердной КМП в патогенезе ФП [4, 29]. Эти результаты ставят под сомнение традиционное представление о ФП как об электрическом заболевании, а также позволяют улучшить диагностику и лечение ФП в будущем [2, 4, 6, 10].

Обнаружен гомозиготный вариант, с.1172G>A в гене *NUP155*, который сегрегирован у членов семьи, страдающих ФП [17]. Ген *NUP155* кодирует нуклеопорин, который является основным компонентом ядерных пор, участвующих в цитоплазматическом транспорте. В семье с аутосомно-доминантным наследованием ФП идентифицирован вариант гена *NPPA* [20]. *NPPA* кодирует предсердный натрийуретический пептид, участвующий в регуляции артериального давления. Обнаружены редкие варианты генов *MYH7*, *MYBPC3*, *MYL4* и *TTN*, ассоциированные с предсердной КМП [30], которая характеризуется изменением саркомерной архитектуры, что способствует возникновению re-entry и ФП [22].

Установлено, что межклеточные щелевые соединения играют важную роль в аритмогенезе ФП. Так, коннексин-43 и коннексин-40, кодируемые генами *GJA1* и *GJA5* соответственно, являются белками щелевых соединений в миокарде предсердий [31]. Также сообщалось о повышенном риске ФП при полиморфизме генов системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), кодирующих ингибитор АПФ и ангиотензиноген [7, 32].

ФП как полигенное заболевание со структурным компонентом связана с различными вариантами генов, кодирующих цитоскелетные белки [4]. Так, наиболее распространены варианты генов *MYH7* и *MYBPC3* ассоциированные с гипертрофической КМП [33]. Также показано, что аритмогенная КМП правого желудочка связана с вариантами в генах интеркалированного диска, а пациенты с этим заболеванием имеют повышенный риск ФП и желудочковых аритмий [6].

О.В. Vad et al. [34] идентифицировали редкие варианты с потерей функции в трех различных генах дилатационной КМП (*DMD*, *PDLIM3*, *FKTN*), связанные с ранним появлением ФП, что, возможно, обусловлено развитием предсердной КМП. Кроме того, выявлена связь предсердной КМП с геном *MYL4* (ген легкой цепи миозина-4), который отвечает за электрическую, сократительную и структурную целостность предсер-

дий [34]. У пациента с предсердной КМП и рецессивной формой ФП выявлен вариант *MYL4*, ассоциированный с высоким риском инсульта [22]. H. Cochet et al. [35] обнаружили высокую степень активности re-entry в зоне фиброза в предсердии у пациентов с персистирующей ФП. Выявлено, что медикаментозная блокада РААС позволяет уменьшить фиброз предсердий и продолжительность ФП.

В ходе исследований GWAS были идентифицированы гены, ассоциированные с ФП, которые участвуют в различных наследственных аритмиях, заболеваниях проводимости и кардиомиопатиях [4]. Это подчеркивает плеiotропию этих генов, а также полигенную природу ФП. В частности, выявлены синдромы перекрытия ФП с другими фенотипами наследственной аритмии, такими как синдром Бругада, синдромы удлиненного и укороченного интервала QT [6]. Показано, что пациенты с врожденным синдромом удлиненного интервала QT имеют более высокий риск раннего начала ФП, чем в общей популяции [26]. У пациентов с синдромом Бругада частота изолированной ФП колеблется от 11% до 39%, являясь показателем неблагоприятного прогноза [36].

Также установлена повышенная экспрессия генов *MYH6* и *MYH7* в предсердиях. Показано, что ген *MYH6*, кодирующий α -субъединицу тяжелой цепи миозина (α -МуНС), ассоциирован с ФП и дисфункцией синусового узла, а ген *MYH7*, кодирующий β -субъединицу миозина (β -МуНС), ассоциирован с хронической ФП [33]. β -МуНС активируется при сердечной недостаточности и других сердечных заболеваниях, тогда как α -МуНС подавляется, что подтверждает роль изоформ МуНС в детерминации сократительной способности сердца. В другом исследовании выявлен вариант гена *PLEC*, кодирующего структурные компоненты кардиомиоцита, и был связан с повышением риска ФП на 55% и дисфункции синусового узла на 64% [21].

ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ И СТРУКТУРНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ - ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА ФП

Патогенез ФП изучен недостаточно, что в некоторой степени затрудняет разработку эффективных методов лечения. Как показано, варианты в генах, кодирующих ионные каналы, сигнальные молекулы, дополнительные субъединицы и щелевые соединения, связанные с ФП, могут привести к развитию ФП разными путями [7, 30].

Ремоделирование предсердий, скорее всего, начинается с электрического ремоделирования, характеризующегося сокращением рефрактерности предсердий, увеличением дисперсии реполяризации и замедлением проводимости [30]. Эти изменения происходят из-за нарушений токов ПД, вызванных избыточным притоком Ca^{2+} в кардиомиоциты и нарушением его последующего гомеостаза. Далее, изменения обменного цикла Ca^{2+} способствуют эктопической активности и диастолической утечке Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума через RyR2-рецепторы [27]. В итоге стабилизируется циркуляция re-entry в предсердиях и повышается уязвимость предсердий к ФП [13].

Вследствие структурных изменений предсердий, вызванных вариантами генов, кодирующих цитоскелетные белки миокарда, развиваются фиброз и предсердная КМП, что способствует увеличению объема миокардиального коллагена и уменьшению межклеточных щелевых контактов [29, 31]. В результате происходит замедление проводимости и увеличение дисперсии реполяризации в предсердиях, которые составляют структурный и/или электрический субстрат для возникновения и/или поддержания ФП [30].

Следует отметить, что ремоделирование предсердий относится к любым стойким изменениям в структуре и/или функции предсердий [13, 37]. Структурное ремоделирование предсердий включает воспаление, гипертрофию клеток, дилатацию предсердий, апоптоз и фиброз, которые в совокупности способствуют аномальному формированию и проведению электрических импульсов в качестве аритмогенного субстрата [3, 35]. Также известно, что гемодинамическая перегрузка предсердий при ФП вызывает активацию РААС, которая связана с повреждением эндотелия и рекрутированием цитокин-секретирующих воспалительных клеток [11].

Предполагается, что фиброз предсердий изменяет как общую экспрессию белков щелевых соединений, так и их распределение вдоль клеточной мембраны, вызывая снижение межклеточных связей [4]. Кроме того, приобретенные факторы риска ФП, особенно сердечно-сосудистые заболевания, также влияют на электрическое и/или структурное ремоделирование предсердий, доля которых составляет примерно 50% [13]. Наконец, ремоделирование предсердий может быть вызвано самой ФП, приводящей к электрофизиологическим, сократительным и структурным изменениям [10, 30].

В последние годы семейные и популяционные генетические исследования ФП привели к открытию факторов транскрипции как потенциально важных факторов, участвующих в ремоделировании предсердий, которое способствует предрасположенности к аритмиям. Факторы транскрипции могут создавать проаритмогенный субстрат в легочных венах и предсердиях. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью охарактеризовать связи между этими белками и патогенезом ФП, которые потенциально могут привести к разработке новых методов лечения аритмий.

ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА ФП

Генетическое тестирование полезно для подтверждения диагноза, а также для дифференциальной диагностики, расчета риска рецидива и пренатальной диагностики в семьях с известными генетическими вариантами ФП [5, 7]. Дифференциальная диагностика должна учитывать наличие у пациента обратимых причин ФП, особенно метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Согласно недавно принятому Консенсусу экспертов Европейской ассоциации сердечного ритма / Общества сердечного ритма / Азиатско-Тихоокеанского общества сердечного ритма

/ Латиноамериканского общества сердечного ритма [38], клиническое значение и применимость генетического тестирования при ФП, в первую очередь, рассматривается с прогностической позиции, и должно быть направлено на раннее выявление пациентов из группы высокого риска, что может способствовать снижению сердечно-сосудистых осложнений и смертности при использовании адекватных терапевтических стратегий. Критериями приемлемости для генетического тестирования при подозрении на семейную форму ФП являются [2, 38]: 1) наличие документированных на ЭКГ признаков ФП; 2) клиническая картина ФП как основное клиническое проявление (фенотип) с ранним началом (до 60 лет); 3) выявление семейного анамнеза, по крайней мере одного больного члена семьи первой или второй степени родства. В частности, генетическое тестирование вариантов SCN5A, KCNQ1, MYL4 и усекающих вариантов TTN может быть выполнено у всех пациентов моложе 60-ти лет с установленным диагнозом семейной ФП на основании изучения истории болезни пациента, семейного анамнеза и характеристики ЭКГ [38].

GWAS-исследования выявили общие варианты в более чем 100 генетических локусах, ответственных за развитие ФП. В нескольких исследованиях пытались внедрить генотип в модели прогнозирования ФП de novo [18]. В связи с этим в 2013 году была разработана шкала полигенного риска ФП - AF-PRS (atrial fibrillation polygenic risk score) с целью выявления лиц с высоким риском возникновения ФП, ее клинических исходов и прогнозирования терапии контроля ритма [17, 39].

Эта оценка состояла из 12 аллелей риска в девяти локусах, связанных с изолированной ФП. Хотя оценка AF-PRS рассчитывается на основе множества вариантов чтобы выявить популяцию с высоким риском развития ФП, необходимо выполнить ряд предварительных условий [5]. Во-первых, GWAS должен быть достаточно большим, чтобы идентифицировать все распространенные варианты, связанные с ФП. Во-вторых, должна быть достаточная мощность для воспроизведения AF-PRS в наборе данных проверки. Показано, что оценка AF-PRS более четко предсказывает возникновение ФП, чем ассоциация клинических факторов риска [8, 13].

Показано, что в случае добавления оценки AF-PRS к основной модели прогнозирования развития ФП у 20 000 женщин без сердечно-сосудистых заболеваний площадь под кривой прогностической ценности увеличилась до 0,74 [13]. PRS-анализ ФП с 6,6 миллионами вариантов у более чем 500 000 пациентов выявил, что у 6,1% населения в целом риск развития ФП в 3 раза выше [40]. Выявление лиц с 3-кратно повышенным риском развития ФП является потенциально «действующим» и может привести к усилению скрининга и более раннему терапевтическому вмешательству и предотвращению перехода к персистирующей или постоянной формам ФП [8].

Показано, что множественные однонуклеотидные полиморфизмы могут улучшить прогнозирование развития ФП, включая бессимптомную ФП, и ише-

мического инсульта [8]. Оценка AF-PRS также имеет потенциальную ценность в качестве индикатора антикоагулянтной терапии [40]. Кроме того, AF-PRS была такой же мощной, как артериальная гипертензия при оценке клинических исходов ФП [41]. При этом не было выявлено межгенного взаимодействия относительно предрасположенности к ФП.

Также оценивалась ценность AF-PRS в прогнозировании рецидива ФП после лечения ФП. Показано, что наличие любого из двух однонуклеотидных полиморфизмов - rs2200733 и rs10033464 на хромосоме 4q25 было независимым предиктором рецидива ФП у пациентов, перенесших электрическую кардиоверсию [20]. Аналогичным образом, у пациентов с ФП, перенесших катетерную абляцию (КА), наличие любого из тех же двух однонуклеотидных полиморфизмов увеличивало риск раннего рецидива ФП (через ≤ 7 дней) в 2 раза, а позднего рецидива ФП (спустя 3-6 месяцев) - в 4 раза [24].

Кроме того, расчет AF-PRS на основе анализа 127 генетических вариантов, выявил пациентов с 2-кратным увеличением вероятности кардиоэмболического инсульта [41]. В другом исследовании, расчет AF-PRS с 32 вариантами у более чем 50 000 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показал 4-кратное увеличение частоты инсульта у пациентов с высоким генетическим риском, по сравнению с относительно «низким риском» по шкале CHA₂DS₂-VASc - 2,57 [41].

Следует отметить, что модели прогнозирования развития ФП на основе генетической информации пока оцениваются недостаточно убедительными чтобы различать людей с низким и высоким риском ФП из-за тестирования небольшого количества вариантов, плейотропии генов ФП и взаимодействия этих генов с внешними факторами риска.

ЛЕЧЕНИЕ СЕМЕЙНОЙ ФОРМЫ ФП

Современные методы лечения для контроля ритма при ФП включают медикаментозную терапию и КА [35]. В данной работе рассматриваются генетический подход к терапии при семейной ФП и перспективы генной терапии ФП.

Общие принципы генной терапии ФП

Среди потенциальных сердечных аритмий, которые можно лечить с помощью генной терапии, ФП наиболее интенсивно изучается [2, 42]. Преимущества генной терапии ФП включают тканевую специфичность с меньшими побочными эффектами, а также, возможно, повышенную терапевтическую эффективность [42]. Для клинической практики большое значение имеют безопасность использования генной терапии, оптимальный способ доставки генетического материала в сердце и установление длительной экспрессии генов для модификации миокарда [43, 44]. Поэтому, эффективная и продолжительная генная терапия ФП требует разработки инновационных подходов для расширения терапевтических возможностей.

Доставка генов может быть осуществлена с помощью вирусных или невирусных векторов с различной степенью включения и экспрессии генов [20, 44]. Аденовирус и аденоассоциированные вирусы в настоящее

время являются наиболее часто используемыми вирусными векторами для кардиальной генной терапии [45]. Вирусные векторы представляют собой живые вирусы, и их преимущества заключаются во включении генетического материала в геном ткани-мишени, а также минимально инвазивная доставка через кровотоки. Основной невирусный вектор, непосредственно инъецируемый в миокард, состоит из плазмиды ДНК, содержащей интересующий ген, с другими покрывающими агентами или без них для улучшения поглощения ДНК клетками [44]. Преимущества введения плазмидной ДНК включают ограниченный клеточный и опосредованный антителами иммунный ответ, что позволяет проводить лечение повторно.

Существуют несколько способов доставки генов в левое предсердие: эпикардиальная инъекция плазмиды, несущей интересующий ген, в сочетании с электропорацией; доставка эпикардиального вирусного гена и окрашивание эпикардиального гена [6]. Техника окрашивания генов является оптимальным методом доставки генов-мишеней в легочные вены и левое предсердие. Успешное решение техники окрашивания эндокардиальных генов может стать для электрофизиологов наиболее подходящим способом проведения генной терапии [44]. Используя эту технику, почти 100% клеток, исследованных трансмурально, имели признаки переноса генов [42].

Несмотря на то, что не существует «идеального» вектора или метода доставки, который может нацеливаться, интегрировать и безопасно экспрессировать гены в миокарде «бесшовным» способом, продолжаются разработки как вирусных, так и невирусных векторов и создание более безопасных и эффективных методов генной терапии ФП.

Генотипический подход к терапии ФП

У пациентов с ФП установлена вариабельность ответа на фармакологическую и немедикаментозную терапию [20, 32]. Так, некоторые пациенты не имеют ФП в течение длительного времени при антиаритмической терапии, в то время как другим требуется повторная абляция ФП в течение нескольких недель [3]. Ограниченный успех терапии контроля ритма при ФП частично связан с неполным пониманием патофизиологических механизмов [10].

Признание того, что распространенные генетические варианты повышают предрасположенность к ФП, усиливает вероятность того, что они могут также модулировать ответ на терапию контроля ритма. Одно из первых фармакогенетических исследований изучало, был ли ответ на антиаритмическую терапию (ААТ) при симптоматической ФП, модифицированной полиморфизмом АПФ I/D [20]. Этот полиморфизм, связанный с повышенной активностью АПФ и сердечным фиброзом, был значимым предиктором неэффективности ААТ у пациентов с ранним началом ФП. У пациентов с генотипом АПФ I/I отмечалось выраженное снижение симптомов на фоне терапии, тогда как у пациентов с генотипом D/D реакция на ААТ была слабой. Кроме того, выявлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs10033464 на хромосоме 4q25 был независимым предиктором успешного контроля ритма у пациентов-но-

сителей предкового аллеля, имеющих четырехкратно повышенные шансы на сохранение синусового ритма. Также показано, что активность флекаинида повышается у пациентов с ФП и генотипом $\beta 1AR$ Arg389Arg, при этом контроль частоты сердечного ритма достигается в более низких дозах данного препарата [43].

F.Syeda et al. [19] показали, что вариабельная экспрессия PITX2 не только модулирует предсердный мембранный потенциал покоя, но также подтверждает клиническое наблюдение о том, что флекаинид более эффективен в подавлении ФП, чем соталол. Кроме того, пациенты, несущие вариантный аллель rs10033464, лучше реагировали на лечение с антиаритмическими препаратами класса I по сравнению с классом III.

В целом, исследования, посвященные изучению роли генетического риска AF-PRS для прогнозирования эффективности ААТ при ФП, скудны. Это частично обусловлено растущим значением катетерной аблации ФП и отсутствием необходимости оценки ответа на ААТ с помощью AF-PRS [2, 20]. В то же время, в связи с ожидаемым ростом потребности в проведении терапии контроля ритма с целью профилактики инсульта, существует огромный потенциал в применении оценки генетического риска ФП для управления ААТ в широкой популяции [10]. Важно подчеркнуть, что почти все фармакогенетические исследования, оценивающие реакцию на ААТ при ФП, не были воспроизведены, а их эффекты скромны, что усиливает необходимость в проведении рандомизированных клинических испытаний, прежде чем такие подходы будут внедрены в клиническую практику.

Прогнозирование рецидива ФП после КА на основе генетического тестирования может помочь выявить пациентов, которым показаны регулярные клиническое и электрокардиографическое наблюдения. Так, показано, что подобно риску впервые возникшей ФП, PITX2 был основным фактором рецидива ФП после КА [32]. В то время как клинические и эхокардиографические переменные не могли предсказать рецидив, любые вариантные аллели были связаны с ранним и поздним рецидивом предсердных аритмий после КА [46]. Другое исследование подтвердило предсказательную ценность полиморфизма ACE I/D в возникновении раннего рецидива ФП после КА [32]. Установлено, что генотип DD и увеличение левого предсердия в значительной степени связаны с рецидивом ФП. Эти исследования показали, что гены, участвующие в патогенезе ФП, могут не только предсказывать риск ФП, но и ответ на терапию.

Также показано, что вариант rs751141 в гене *EPHX2* (кодирует эпоксиэйкозатриеновые кислоты, которые участвуют в модуляции ионных каналов сердца) связан с повышенным риском рецидива ФП после КА [25]. Поскольку оксид азота был вовлечен в модуляцию сердечной активности блуждающего нерва и ремоделирование сердца, показано, что полиморфизм rs1799983 в гене *NOS3* также был связан с ранним рецидивом ФП после КА [24].

Однако ценность скрининга случайных редких вариантов как предикторов рецидива ФП после КА остается под вопросом. Например, редкие варианты в генах

сердечных натриевых каналов - *SCN5A* и *SCN1B-4B*, не были значимо связаны с исходом КА [25]. Несмотря на некоторые спорные положения, оценка AF-PRS является многообещающим подходом для прогнозирования эффективности лечения ФП в клинической практике.

Терапевтические мишени генной терапии ФП

Учитывая многофакторное происхождение ФП, определены различные терапевтические мишени для генной терапии ФП, в зависимости от их вклада в механизм re-entry [43]: укороченный ПД (ионные каналы, вегетативная модуляция) или замедленная проводимость (щелевые контакты, структурное ремоделирование).

Необходимо отметить, что генная терапия, направленная на модификацию электрического субстрата ФП путем снижения экспрессии быстрого калиевого тока I_{Kr} за счет ингибирования гена *KCNH2*, способствует удлинению предсердного ПД, повышению их рефрактерности и предотвращает ФП [43]. Также показано, что генная терапия, приводящая к увеличению экспрессии кальциевых каналов L-типа либо посредством повышающей регуляции, либо путем добавления высоко экспрессируемой копии гена может быть эффективной для предотвращения возникновения ФП. При этом блокаторы кальциевых каналов T-типа являются наиболее эффективными по сравнению с блокаторами натриевых, калиевых и кальциевых каналов L-типа.

Калиевые каналы Kv1.5 являются еще одной потенциальной мишенью для генной терапии ФП [42-44], которые регулирует ток I_{Kur} и приводят к избирательному удлинению предсердного ПД. Показано, что нокдаун или нокаут канала Kv1.5 может иметь терапевтические эффекты без необходимости повторного антиаритмического лечения. Показано, что некоторые препараты, которые действуют на уровне предсердий, например, препарат AVE 0118, влияет на ток I_{Kur} в ушках предсердий, сокращает длительность ПД при хронической ФП. Кроме того, ингибирование калиевого канала Task-1, представляющего собой предсердно-селективный регулятор длительности ПД, является привлекательной мишенью для антиаритмической терапии при ФП, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью [47]. Таким образом, терапевтические средства, нацеленные на ионные каналы, могут быть полезны в стратегии ранней кардиоверсии.

В эксперименте продемонстрировано, что восстановление структуры/функции коннексинов может быть полезным при лечении ФП [31, 44]. Показано, что перенос гена коннексина-40 и коннексина-43 с использованием метода эпикардимального окрашивания значительно улучшает экспрессию и локализацию белков, повышает концентрацию щелевых контактов, и тем самым, вызывает улучшение проводимости и снижение риска ФП [28, 29].

Одной из эффективных стратегий лечения семейной ФП является ослабление парасимпатической импульсации (сигналикации). Как известно, левое предсердие, особенно его задняя стенка, имеет более плотную парасимпатическую иннервацию по сравнению с другими областями предсердий [48]. В экспери-

менте продемонстрировано, что стимуляция шейного отдела левого блуждающего нерва вызывает укорочение предсердного рефрактерного периода и повышенную уязвимость к ФП, тогда как локальная фармакологическая блокада является защитной [31]. Также выявлено, что генная терапия ФП путем ингибирования первичных эффекторных молекул системы Gai/Gao ослабляет индуцированное блуждающим нервом укорочение рефрактерного периода предсердий и, тем самым, уменьшает индуцируемость ФП [43].

Генные стратегии модификации структурного субстрата ФП предусматривают подавление воспаления и окислительного стресса в предсердиях и, следовательно, клеточного фиброза и апоптоза [43]. Основным признаком возрастного фиброза является активация бета-трансформирующего фактора роста TGF- β [47]. A. Kunamalla et al. [49], в экспериментальной модели ФП пытались модулировать предсердный фиброз путем доставки доминантно-негативного рецептора TGF- β типа II в заднюю часть левого предсердия. Терапия нацеленная на TGF- β привела к уменьшению фиброза и снижению индуцируемости ФП по сравнению с контрольной группой.

Также показано, что трансдукция лентивируса против miRNA206 в верхнее левое ганглионарное сплетение вызвала подавление апоптоза, пролонгирование ПД и снижение индуцируемости ФП [44]. Генная терапия ФП, нацеленная на клеточный апоптоз, заключается в подавлении активности каспазы-3, который можно ингибировать с помощью малой или короткой интерферирующей РНК (siRNA). В эксперименте лечение вектором аденовируса, содержащим siRNA, приводило к подавлению апоптотической активности в предсердии и отсрочке начала персистирующей ФП [42].

Активные формы кислорода (АФК), образующиеся при окислительном стрессе, имеют множество взаимодействий с рядом известных пусковых механизмов ФП, модуляция которых обладает высоким терапевтическим потенциалом [37]. Показано, что у пациентов с ФП имеется более низкий уровень биодоступности оксида азота, чем при отсутствии ФП [43]. Кроме того, высокие уровни АФК связаны с усилением передачи сигналов TGF- β , и наличием фиброза предсердий [37]. АФК могут повреждать митохондриальную ДНК, вызывая перегрузку кальцием миоци-

тов и электрическое ремоделирование, что приводят к ФП. Наконец, высокие уровни АФК коррелируют с повышенным окислением кальмодулин-зависимой киназы II, что связано с изменением цикла (оборота) кальция и, следовательно, электрическим ремоделированием предсердий. Таким образом, АФК, вызванные окислительным стрессом, являются убедительной и многоуровневой мишенью терапии ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая относительно высокую распространенность семейной ФП в популяции, актуальна оценка потенциального риска возникновения ФП среди родственников пациента с изолированной ФП, и при наличии подозрения на генетическую предрасположенность целесообразно проведение генетического тестирования. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, в первую очередь, для проверки клинической полезности информации о семейном анамнезе ФП помимо установленных факторов риска развития ФП. Также представляется важным проведение исследования ассоциации «генотип-фенотип» независимо от частоты аллеля.

Как известно, ответ на антиаритмическую терапию и КА ФП частично модулируется общей генетической изменчивостью, поэтому разработка всеобъемлющей шкалы клинического и генетического риска позволит использовать генетические данные для ведения пациентов с ФП. Необходимо отметить, что одним из наиболее сложных аспектов лечения ФП являются гетерогенность генетических, структурных и электрических аномалий, которые приводят к развитию ФП. Поэтому использование целевых генетических изменений для персонализированной медикаментозной терапии ФП является актуальной проблемой. В настоящее время продолжают интенсивные экспериментальные исследования подходящих терапевтических мишеней для генной терапии ФП и имплементация их результатов в клиническую практику у пациентов с семейной ФП, а также разработка эффективных и безопасных методов генной терапии. Учитывая экономические последствия эпидемии ФП, даже небольшие изменения в терапевтической эффективности может привести к существенным улучшениям для пациентов и системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9): 1501-17. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
3. Ревিশвили АШ, Шляхто ЕВ, Попов СВ, и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М., 2017:156-76. [Revishvili AS, Shlyakhto EV, Popov SV, et al. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices. M., 2017:156-76. (In Russ.)]. Available from: vnoa.ru/literature.
4. Andersen JH, Andreassen L, Olesen MS. Atrial fibrillation - a complex polygenetic disease. *Eur J Human Genetics*. 2021;29(7): 1051-60. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00784-8>.
5. Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C, et al. Large-

- scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2017;49(6): 946-52. <https://doi.org/10.1038/ng.3843>.
6. Manoharan A, Sambandam R, Ballambattu VB. Genetics of atrial fibrillation - an update of recent findings. *Mol Biol Rep.* 2022;49(8): 8121-9. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07420-2>.
7. Голухова ЕЗ, Жолбаева АЗ, Аракелян МГ, и др. Генетические аспекты развития идиопатической фибрилляции предсердий у больных без структурных сердечных аномалий. *Вестник РАМН.* 2019; 74(4): 245-52. [Golukhova EZ, Zholbaeva AZ, Arakelyan MG, et al. Genetic aspects of lone atrial fibrillation in patients without structural heart disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019;74(4): 245-52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn1120>.
8. Weng LC, Preis SR, Hulme OL, et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation. *Circulation.* 2018;137(10): 1027-38. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031431>.
9. Waldmann V, Laredo M, Abadir S, et al. Atrial fibrillation in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2019;287: 148-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.079>.
10. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2021;26(7): 4594. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
11. Lozano-Velasco E, Franco D, Aranega A, et al. Genetics and epigenetics of atrial fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(16): 5717. <https://doi.org/10.3390/ijms21165717>.
12. Tucker NR, Clauss S, Ellinor PT. Common variation in atrial fibrillation: Navigating the path from genetic association to mechanism. *Cardiovasc Res.* 2016;109(4): 493-501. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv283>.
13. Young LJ, Antwi-Boasiako S, Ferrall J, et al. Genetic and non-genetic risk factors associated with atrial fibrillation. *Life Sci.* 2022;299: 120529. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120529>.
14. Ragab AAY, Sitorus GDS, Brundel BBJM, et al. The genetic puzzle of familial atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7: 14. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00014>.
15. Gundlund A, Fosbol EL, Kim S, et al. Family history of atrial fibrillation is associated with earlier-onset and more symptomatic atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J.* 2016;175: 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.01.020>.
16. Доступно из: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/familial-atrial-fibrillation> [Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/familial-atrial-fibrillation>].
17. Roselli C, Rienstra M, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation in 2020. GWAS, genome sequencing, polygenic risk, and beyond. *Circ Res.* 2020;127(1): 21-33. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316575>.
18. Nielsen JB, Fritsche LG, Zhou W, et al. Genome-wide study of atrial fibrillation identifies seven risk loci and highlights biological pathways and regulatory elements involved in cardiac development. *Am J Hum Genet.* 2018;102(1): 103-15.
19. Syeda F, Holmes AP, Yu TY, et al. PITX2 modulates atrial membrane potential and the antiarrhythmic effects of sodium-channel blockers. *JACC.* 2016;68: 1881-94. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.766>.
20. Kany S, Reissmann B, Metzner A, et al. Genetics of atrial fibrillation - practical applications for clinical management: if not now, when and how? *Cardiovasc Res.* 2021;117: 1718-31. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab153>.
21. Thorolfssdottir RB, Sveinbjornsson G, Sulem P, et al. Coding variants in RPL3L and MYZAP increase risk of atrial fibrillation. *Commun Biol.* 2018;1: 68. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0068-9>.
22. Choi SH, Weng L-C, Roselli C, et al. Association between titin loss-of-function variants and early-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2018;320: 2354-64. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18179>.
23. Zhou M, Liao Y, Tu X. The role of transcription factors in atrial fibrillation. *J Thorac Dis.* 2015;7(2): 152-8. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.2>.
24. Shoemaker MB, Andreas B, Steven AL, et al. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8: 296-302. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001909>.
25. Husser D, Ueberham L, Hindricks G, et al. Rare variants in genes encoding the cardiac sodium channel and associated compounds and their impact on outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *PLoS One.* 2017;12: e0183690.
26. Giudicessi JR, Wilde AAM, Ackerman MJ. The genetic architecture of long QT syndrome: A critical reappraisal. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(7): 453-64. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.03.003>.
27. Greiser M. Calcium signaling silencing in atrial fibrillation. *J Physiol.* 2017;595(12): 4009-17. <https://doi.org/10.1113/JP2730454009-17>.
28. Сапельников ОВ, Куликов АА, Фаворова ОО, и др. Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(3): 407-15. [Sapel'nikov OV, Kulikov AA, Favorova OO, et al. Genetic, epigenetic and transcription factors in atrial fibrillation. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2019;15(3): 407-15. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-407-15>.
29. Вайханская ТГ, Курушко ТВ, Персидских ЮА, и др. Предсердная кардиомиопатия - новая концепция с давней историей. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11): 3942. [Vaikhanskaya TG, Kurushko TV, Persianskikh YuA, et al. Atrial cardiomyopathy - a new concept with a long history. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2020;25(11): 3942. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3942>.
30. Понасенко АВ, Синицкий МЮ, Хуторная МВ. Молекулярно-генетические маркеры фибрилляции предсердий. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(1):180-9. [Ponassenko AV, Sinitskiy MYu,

- Khutornaya MV. Molecular genetic markers of atrial fibrillation. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2020;19(1): 180-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-180-189>.
31. Guo YH, Yang YQ. Atrial fibrillation: focus on myocardial connexins and gap junctions. *Biology (Basel)*. 2022;11(4): 489. <https://doi.org/10.3390/biology11040489>.
32. Wang Q, Hu X, Li S, et al. Association of the angiotensinogen M235T polymorphism with recurrence after catheter ablation of acquired atrial fibrillation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16: 888-97. <https://doi.org/10.1177/1470320315594315>.
33. Lee S-P, Ashley EA, Homburger J, et al. Incident atrial fibrillation is associated with MYH7 sarcomeric gene variation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11: e005191.
34. Vad OB, Paludan-Müller C, Ahlberg G, et al. Loss-of-function variants in cytoskeletal genes are associated with early-onset atrial fibrillation. *J Clin Med*. 2020;9(2): 372-83. <https://doi.org/10.3390/jcm9020372>.
35. Cochet H, Dubois R, Yamashita S, et al. Relationship between fibrosis detected on late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance and re-entrant activity assessed with electrocardiographic imaging in human persistent atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4: 17-29. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.07.019>.
36. Ghaleb R, Anselmino M, Gaido L, et al. Prevalence and clinical significance of latent Brugada syndrome in atrial fibrillation patients below 45 years of age. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7: 602536. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.602536>.
37. Dobrev D, Dudley SC. Oxidative stress: a bystander or a causal contributor to atrial remodelling and fibrillation? *Cardiovasc Res*. 2021;117: 2291-3. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab124>.
38. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Journal of Arrhythmia*. 2022;38(4): 491-553. <https://doi.org/10.1002/joa3.12717>.
39. Lazarte J, Dron JS, McIntyre AD, et al. Evaluating polygenic risk scores in "lone" atrial fibrillation. *CJC Open*. 2021;3(6): 751-7. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.02.001>.
40. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50: 1219-24. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>.
41. Pulit SL, Weng L-C, McArdle PF, et al. Atrial fibrillation genetic risk differentiates cardioembolic stroke from other stroke subtypes. *Neurol Genet*. 2018;4: e293. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000293>.
42. Hucker WJ, Hanley A, Ellinor PT. Improving atrial fibrillation therapy: Is there a gene for that? *JACC*. 2017;69(16): 2088-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.043>.
43. Trivedi A, Hoffman J, Arora R. Gene therapy for atrial fibrillation - how close to clinical implementation? *Int J Cardiol*. 2019;296: 177-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.057>.
44. Yoo S, Geist GE, Pfenniger A, et al. Recent advances in gene therapy for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(10): 2854-64. <https://doi.org/10.1111/jce.15116>.
45. Hu H, Wang L, Li H, et al. Long-term amelioration of an early-onset familial atrial fibrillation model with AAV-mediated in vivo gene therapy. *Fundamental Research*. 2022;6(2): 829-35. <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2022.05.002>.
46. Wu H, Xu J, Chen S, et al. Association of SCN10A polymorphisms with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population. *Sci Rep*. 2017;7: 44003. <https://doi.org/10.1038/srep44003>.
47. Ravens U. Atrial-selective K⁺ channel blockers: potential antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation? *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95(11): 1313-8. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0024>.
48. Pfenniger A, Geist GE, Arora R. Autonomic dysfunction and neurohormonal disorders in atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1): 183-90. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.11.012>.
49. Kunamalla A, Ng J, Parini V, et al. Constitutive expression of a dominant negative TGF- β type II receptor in the posterior left atrium leads to beneficial remodeling of atrial fibrillation substrate. *Circ Res*. 2016;119: 69-82. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307878>.