

ГЕНОМИКА.
ТРАНСКРИПТОМИКА

УДК 577.21

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОМА В ОБЛАСТИ
2q32.1 С РАЗВИТИЕМ ВАЗОГАЛЬНЫХ ОБМОРОКОВ

© 2023 г. Н. А. Матвеева^{a, b, *}, Б. В. Титов^{a, b}, Е. А. Базылева^a, Е. А. Кучинская^a, М. С. Козин^{a, b},
А. В. Фаворов^c, А. В. Певзнер^a, О. О. Фаворова^{a, b}

^aНациональный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 121552 Россия

^bРоссийский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 117997 Россия

^cJohns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, 21205 USA

*e-mail: natalijamat@rambler.ru

Поступила в редакцию 28.04.2023 г.

После доработки 10.05.2023 г.

Принята к публикации 10.05.2023 г.

Вазовагальные обмороки (ВВО) – самая распространенная форма синкопальных состояний. Механизмы развития ВВО до конца не выяснены. Известно, что к этому заболеванию существует генетическая предрасположенность, однако данные о роли отдельных генов довольно противоречивы. Недавно на хромосоме 2 с помощью полногеномного поиска был идентифицирован локус 2q32.1, ассоциированный с объединенной группой заболеваний – обмороками и коллапсом. Среди однонуклеотидных полиморфизмов этого локуса самая значимая ассоциация наблюдалась для rs12465214. На однородной по диагнозу ВВО выборке пациентов мы проанализировали связь rs12465214, rs12621296, rs17582219 и rs1344706 из области 2q32.1 с этой формой обмороков и показали, что по отдельности с ВВО ассоциирован только rs12621296, тогда как ассоциация других однонуклеотидных полиморфизмов с заболеванием наблюдалась только в составе биаллельных сочетаний. Выявлено эпистатическое взаимодействие между компонентами сочетания rs12621296*А + rs17582219*А. Обсуждается возможная вовлеченность отдельных генов, локализованных в области 2q32.1, в формирование генетической архитектуры ВВО.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, генетическая предрасположенность, синкопальные состояния, вазовагальные обмороки

DOI: 10.31857/S0026898423050130, **EDN:** RLLOAN

ВВЕДЕНИЕ

Обмороки, или синкопе, представляют собой состояния, характеризующиеся транзиторной потерей сознания; их испытывает каждый третий человек хотя бы раз в жизни. Этиология обмороков весьма гетерогенна и до конца не ясна. К наиболее часто встречающимся синкопальным состояниям относятся вазовагальные обмороки (ВВО). Для этого многофакторного заболевания выявлена генетическая предрасположенность. Хотя выявление генетической составляющей ВВО затруднено из-за ряда факторов, таких как высокая распространенность, трудности дифференциальной диагностики различных видов обмороков и наличие

коморбидности, обнаружены полиморфные варианты генов, ассоциированные с этим заболеванием [1, 2]. Подавляющее большинство этих исследований проведено с применением подхода “ген-кандидат” на небольших выборках. Исключение составляют два исследования [3, 4]. В работе К. Hadji-Turdeghal и соавт. [3] с помощью полногеномного поиска ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS) на обширной выборке пациентов из ресурса Британского биобанка (The UK Biobank resource), страдающих, согласно Международной классификации заболеваний, обмороками или коллапсом (код 780.2 по МКБ-9 и код R55 по МКБ-10), была показана значимая на полногеномном уровне ($P < 5 \times 10^{-8}$) ассоциация этих состояний с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в области 2q32.1. Самой значимой оказалась ассоциация с rs12465214 ($P = 5.8 \times 10^{-15}$), что позже подтвердили в мета-анализе [4]. К. Hadji-Turdeghal и соавт. [3] предположили, что ассоци-

Сокращения: ВВО – вазовагальный обморок; FLINT (Fisher-like interaction numeric test) – точный трехфакторный тест, подобный критерию Фишера; GWAS (Genome-Wide Association Studies) – полногеномный поиск ассоциаций; SF (synergy factor) – фактор синергии; SNP (single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный(е) полиморфизм(ы).

ация rs12465214 с ВВО определяется непосредственной близостью этого SNP к гену *ZNF804A*. Кодированный этим геном транскрипционный фактор C2H2-типа, содержащий цинковый палец 804A (*ZNF804A*), может играть центральную роль в сети белок-белковых взаимодействий, участвуя в различных регуляторных и сигнальных путях, вовлеченных в процессы развития обмороков и коллапса. Однако прямых данных, свидетельствующих о роли гена *ZNF804* в патогенезе обмороков и коллапса, нет.

Представляет несомненный интерес провести анализ ассоциации исследованных в работе [3] SNP в области 2q32.1 в подгруппах индивидов, страдающих различными типами синкопе. Мы провели анализ ассоциации rs12465214 с риском возникновения ВВО – самой распространенной формой обмороков – на однородной выборке таких больных и включили в анализ еще два SNP: rs12621296 и rs17582219, – которые расположены в области 2q32.1 рядом с rs12465214. Эти SNP также были исследованы К. Hadji-Turdeghal и соавт. [3] на объединенной группе пациентов с обмороками и коллапсом. Исходя из предположения авторов о роли гена *ZNF804* в патогенезе этой группы заболеваний, мы добавили в панель также SNP rs1344706, локализованный в интроне 2 гена *ZNF804A*. Ассоциацию этих SNP с ВВО анализировали по отдельности и в составе биаллельных сочетаний друг с другом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Объект исследования. Исследование генетической предрасположенности к ВВО проводили методом “случай–контроль”. В исследование были включены пациенты Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова” Минздрава России: 175 неродственных больных ВВО (средний возраст 34.5 ± 15.7 лет), из них 63 мужчины (средний возраст 34.5 ± 15.5 лет) и 117 женщин (средний возраст 36 ± 15.9 лет). Диагноз ВВО ставили на основе комплексного исследования, включающего анализ клинических данных и результаты инструментального обследования. Во всех случаях были исключены иные (кардиальные, неврологические и метаболические) причины приступов потери сознания.

Контрольная группа включала 200 индивидов (средний возраст 36.7 ± 13.7 лет) без обмороков в анамнезе, из них 108 мужчин (средний возраст 36.1 ± 12.9 лет) и 92 женщины (средний возраст 37.4 ± 14.6 лет). Эту группу составили 72 человека, у которых при проведении обследования не было выявлено каких-либо заболеваний, и 128 пациентов, проходивших стационарное обследование и лечение либо в связи с различными нарушениями ритма сердца (редкие пароксизмы атриовентрику-

лярной узловой реципрокной тахикардии, трепетания или фибрилляции предсердий), либо по поводу транзиторной артериальной гипертензии. При их обследовании ни в одном случае не было обнаружено признаков органического поражения миокарда, а также других соматических или неврологических заболеваний. От всех участников исследования было получено информированное согласие.

Генотипирование. Выделение геномной ДНК из периферической крови проводили с использованием коммерческого набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (“QIAGEN”, Германия). Геномное типирование полиморфных участков rs12465214, rs12621296, rs17582219 и rs1344706 в области 2q32.1 проводили методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени с применением соответствующих коммерческих наборов TaqMan® SNP Genotyping Assay (“Applied Biosystems”, США) по инструкциям производителя на приборе StepOnePlus™. Для подтверждения правильности анализа проводили повторное генотипирование случайно выбранных проб в количестве 10% от исходной выборки.

Статистический анализ. Оценку отклонения наблюдаемых частот генотипов от равновесия Харди–Вайнберга по критерию χ^2 и анализ неравновесия по сцеплению (LD) проводили с помощью алгоритма максимизации математического ожидания (expectation maximization, EM) с использованием программного обеспечения (ПО) Haploview 4.2 (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/index.php>). Значению $D' = 1$ и $LOD \geq 2$ соответствует сильное сцепление между локусами, $D' < 1$ и $LOD > 2$ – значительное сцепление, $D' < 1$ и $LOD < 2$ – слабое сцепление (где D' – стандартизованная мера неравновесия по сцеплению, LOD – логарифм отношения шансов за и против наличия сцепления). Ассоциацию носительства выбранных SNP и их биаллельных сочетаний с ВВО оценивали с помощью ПО APSampler (<http://apsampler.sourceforge.net/>) [5]. APSampler выявляет ассоциации, используя метод Монте-Карло марковскими цепями и байесовскую непараметрическую статистику, а затем для оценки значимости найденных ассоциаций использует значения p_f , определяемые согласно точному критерию Фишера, и значения отношения шансов (ОШ) и его 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Сочетание отнесли к позитивному или негативному фактору генетического риска, если оба входящих в его состав аллеля/генотипа характеризуются меньшей значимостью ассоциации, чем само сочетание. Отдельные SNP и их сочетания считали значимо ассоциированными с ВВО, если различия сравнимых частот характеризовались значением $p_f < 0.05$, при условии, что 95% ДИ для ОШ не пересекает 1.

Природу взаимодействия между компонентами сочетаний оценивали с помощью точного

трехфакторного теста, подобного критерию Фишера (the exact three-way Fisher-like interaction numeric test, FLINT), и фактора синергии (synergy factor, SF) [6], входящих в состав инструментов APSampler. Взаимодействие считали эпистатическим, если величина p_{FLINT} была менее 0.05, а значение 95% ДИ для SF не пересекало 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 175 неродственных больных ВВО и 200 индивидов контрольной группы проведено генотипирование следующих SNP: rs17582219, rs12621296, rs12465214 и rs1344706, — расположенных на хромосоме 2 в области 2q32.1.

Проведенный с использованием ПО Haploview 4.2 анализ не выявил отклонений от равновесия Харди–Вайнберга ($p > 0.01$) для всех исследуемых SNP ни у пациентов с ВВО, ни в контрольной группе.

Анализ возможного сцепления полиморфных участков, которые расположены в области 2q32.1 (табл. 1), обнаружил значительное сцепление ($D' < 1$, $LOD > 2$) между участками rs17582219, rs12621296 и rs12465214. Для участка rs1344706 выявлено очень слабое сцепление с rs12465214 ($D' < 1$, $LOD < 2$) и не наблюдалось сцепления с rs17582219 и rs12621296.

Мы сравнили частоты носительства аллелей и генотипов полиморфных участков rs17582219, rs12621296, rs12465214 и rs1344706 в области 2q32.1 у неродственных больных ВВО и индивидов контрольной группы как по отдельности, так и в составе биаллельных сочетаний друг с другом для оценки их возможного кумулятивного эффекта (табл. 2). Ассоциация с предрасположенностью к ВВО наблюдалась по отдельности для единственного SNP — rs12621296: носительство генотипа G/G оказалось фактором риска (ОШ = 1.80). С помощью мультилокусного анализа обнаружено четыре биаллельных сочетания, ассоциация каждого из которых с ВВО характеризуется большим уровнем значимости, чем любого входящего в это сочетание аллеля/генотипа; причем каждое из этих сочетаний включает по меньшей мере один SNP, не ассоциированный с ВВО сам по себе. Три из выявленных сочетаний: rs12621296*A + rs17582219*A, rs12621296*G/G + rs12465214*A и rs12621296*G/G + rs1344706*A — содержат SNP rs12621296, сам по себе значимо ассоциированный с ВВО, и по одному из трех остальных SNP. Эти биаллельные сочетания характеризуются значениями p_f , равными 0.00017, 0.0011 и 0.0011 соответственно, то есть имеют ассоциацию с ВВО с большим уровнем значимости, чем rs12621296 сам по себе ($p_f = 0.0078$). В зависимости от того, какой вариант rs12621296 входит в состав сочетания, эффект может быть протективным (для

Таблица 1. Анализ неравновесия по сцеплению исследованных SNP в области 2q32.1

Анализируемые SNP		D'	LOD
Значительное сцепление			
rs17582219	rs12621296	0.44	9.5
rs17582219	rs12465214	0.65	14.23
rs12621296	rs12465214	0.33	5.18
Слабое сцепление			
rs12465214	rs1344706	0.072	0.27

rs12621296*A + rs17582219*A, ОШ = 0.45) или предрасполагающим (для rs12621296*G/G + rs12465214*A, ОШ = 2.22, и rs12621296*G/G + rs1344706*A, ОШ = 2.24). Оба компонента четвертого обнаруженного сочетания, rs17582219*A + rs1344706*C ($p_f = 0.025$, ОШ = 0.64), по отдельности были незначимыми.

В табл. 2 представлены также результаты оценки природы кумулятивного эффекта между генетическими вариантами в составе ассоциированных с ВВО биаллельных сочетаний. Выявлено нелинейное (эпистатическое) взаимодействие между компонентами в сочетании rs12621296*A + rs17582219*A (SF = 0.039, 95% ДИ (0.00182–0.841), $p_{FLINT} = 0.016$), приводящее к усилению протективного эффекта. Для других ассоциированных с ВВО сочетаний взаимодействие между аллелями, скорее всего, носит аддитивный характер, то есть определяется суммой их независимых вкладов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ассоциация SNP rs17582219, rs12621296 и rs12465214 с обмороками или коллапсом (группой заболеваний с кодом R55 по МКБ-10) была первоначально показана на обширной выборке пациентов из ресурса Британского биобанка [3]. Эти результаты подтверждены нами на значительно меньшей, но однородной выборке пациентов, страдающих ВВО — самой распространенной формой обмороков. Контрольную группу в двух сопоставляемых работах формировали по принципу отсутствия у них исследуемого заболевания: у К. Hadji-Turdeghal и соавт. [3] в нее были включены пациенты Британского биобанка без диагноза “обмороки или коллапс”, у нас — индивиды без ВВО. Однако мы сочли нужным повысить однородность контрольной группы и включили в нее индивидов не только без ВВО, но и без органического поражения миокарда и других соматических или неврологических заболеваний в анамнезе.

rs12621296 — единственный из исследованных нами SNP, для которого выявлена ассоциация с ВВО по отдельности. С помощью мультилокус-

Таблица 2. Выявленные ассоциации с ВВО носительства отдельных аллелей и генотипов SNP в области 2q32.1 хромосомы 2, а также их биаллельных сочетаний

SNP	Частота носительства генетических вариантов		Значение p_f	ОШ (95% ДИ)	Анализ эпистатического взаимодействия между SNP в составе сочетаний	
	пациенты, $N = 175$ n (%)	контроль, $N = 200$ n (%)			значение P_{FLINT}	SF (95% ДИ)
Носительство отдельных аллелей и генотипов						
rs12621296*A ^a	116 (66)	156 (78)	0.0078	0.55 (0.35–0.88)	–	–
rs12621296*G/G	59 (34)	44 (22)	0.0078	1.80 (1.14–2.85)	–	–
Носительство биаллельных сочетаний аллелей и генотипов						
rs12621296*A + rs17582219*A	91 (52)	141 (70)	0.00017	0.45 (0.30–0.69)	0.016	0.039 (0.00182–0.841)
rs12621296*G/G + rs12465214*A	52 (30)	32 (16)	0.0011	2.22 (1.35–3.65)	0.24	6.12 (2.01–18.6)
rs12621296*G/G + rs1344706*A	51 (29)	31 (15)	0.0011	2.24 (1.35–3.71)	0.11	5.32 (0.74–38.4)
rs17582219*A + rs1344706*C	74 (42)	107 (53)	0.025	0.64 (0.43–0.97)	1.00	1.36 (0.28–6.60)

^aЗдесь и далее: носительство аллеля соответствует сумме его носительства в составе гомо- и гетерозиготного генотипов.

ного анализа, повышающего статистическую мощность исследования [7], нами выявлена связь с ВВО носительства аллелей rs17582219 и rs12465214 в составе биаллельных сочетаний с rs12621296. Кроме того, мы обнаружили биаллельные сочетания rs12621296*G/G + rs1344706*A и rs17582219*A + rs1344706*C, второй SNP в составе которых локализован в интроне-2 гена *ZNF804A* и не входил в панель SNP, исследованных авторами работы [3]. Таким образом, хотя мы и подтвердили ассоциацию SNP rs17582219, rs12621296 и rs12465214, находящихся на хромосоме 2 в значительном сцеплении между собой (см. табл. 1), с развитием обмороков, лидирующим SNP среди них в выборке пациентов, страдающих ВВО, оказался rs12621296. Для сравнения, в упоминаемых выше работах [3, 4] у пациентов с обмороками и коллапсом наиболее значимой была ассоциация с rs12465214. Показательно, что два сочетания: rs12621296*G/G + rs12465214*A и rs12621296*G/G + rs1344706*A – характеризуются практически одинаковыми значениями p_f и ОШ (см. табл. 2), при этом rs1344706 непосредственно локализован в гене *ZNF804A*.

На рис. 1 представлено схематичное изображение области 2q32.1 хромосомы 2 человека и известных транскриптов в этой области; указана локализация исследованных SNP, которая совмещена с полученными нами данными по ассоциации с ВВО носительства аллелей/генотипов rs12621296 (по отдельности), а также аллелей rs17582219, rs12465214 и rs1344706 (входящих в состав биаллельных сочетаний с rs12621296).

Как видно из рис. 1, полиморфизм rs12621296 находится внутри гена некодирующей РНК *LOC102724340* и расположен примерно на 30 т.п.н. выше старта транскрипции гена некодирующей

РНК *LOC105373777*, возможно, в участке, регулирующем его экспрессию. Два других полиморфизма, ассоциированных с ВВО в сочетании с rs12621296, а именно rs12465214 и rs17582219, также колокализованы с *LOC102724340* и *LOC105373777*: rs12465214 (как и rs12621296) лежит внутри *LOC102724340*, а rs17582219 примерно на 80 т.п.н. выше старта транскрипции *LOC102724340* и примерно на 30 т.п.н. ниже 3'-конца *LOC105373777* (лежащего на цепи, обратной референсной). Расположенный в *LOC105373777* rs7602025 ассоциирован с систолическим артериальным давлением [8], а расположенный в *LOC102724340* rs41434646 – с показателем максимальной вентиляции легких [9]. Кроме того, rs12465214 локализован в гене микроРНК *MIR548AE*; множество вариантов этого гена ассоциировано с самыми разными фенотипическими признаками (GWAS Catalog для гена *MIR548AE1*: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/genes/MIR548AE1>).

В целом, полученные нами результаты в большей степени соответствуют представлению, что установленные ассоциации определяются колокализацией этих SNP с генами некодирующих РНК, чем с геном *ZNF804A*, в отличие от более раннего предположения авторов работы [3]. Действительно, ген *ZNF804A* расположен намного дальше от рассматриваемых SNP (на расстоянии 260 т.п.н. до ближайшего из них – rs12465214), чем гены некодирующих РНК. Только один из исследованных нами SNP – rs1344706 – лежит внутри белоккодирующего гена *ZNF804A*, однако более значимой ассоциации с ВВО в сравнении с другими SNP локуса для rs1344706 не выявлено.

Обнаруженное нами эпистатическое взаимодействие вариантов локусов rs17582219 и rs12621296 может быть связано с тем, что один из

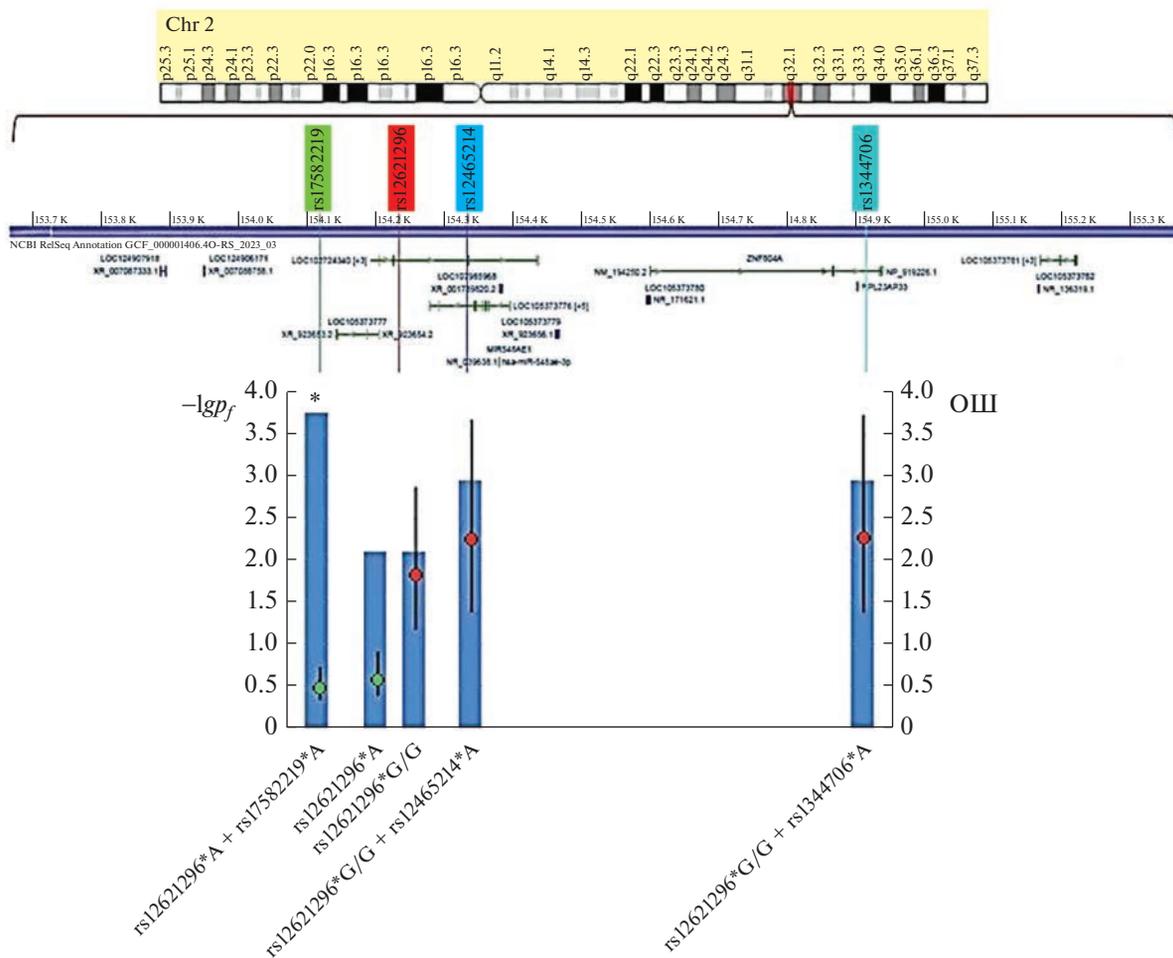


Рис. 1. Схематическое изображение области 2q32.1 хромосомы 2 человека, совмещенное с данными по ассоциации с ВВО аллелей/генотипов rs12621296 и аллелей других SNP, входящих в состав биаллельных сочетаний с rs12621296. Изображение области 2q32.1 создано на основе схемы, полученной с веб-сайта NCBI Sequence Viewer для Genomic Sequence: NC_000002.12 Chromosome 2 Reference GRCh38.p14 Primary Assembly (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/sviewer/?id=NC_000002). Локализация rs17582219 показана вертикальной зеленой линией, rs12621296 – красной, rs12465214 – голубой и rs1344706 – бирюзовой. Для ассоциированных с ВВО генетических вариантов (голубые столбцы) представлены значения $-lgp_f$ (левая шкала), а также значения ОШ и 95% ДИ (правая шкала). Красные точки соответствуют значениям ОШ для предрасполагающих к ВВО генетических вариантов, зеленые – для протективных; вертикальные отрезки – диапазон ДИ. Эпистатическое сочетание указано звездочкой (*).

них (rs17582219), находясь вне известных транскриптов, влияет на регуляцию экспрессии близлежащих генов (*LOC105373777* и *LOC102724340*) по энхансерному механизму. Если учесть, что SNP rs12621296 локализован в гене *LOC102724340*, то можно предположить, что энхансерное действие rs17582219 на этот ген проявляется в форме эпистаза.

В целом, проведенное нами исследование свидетельствует о том, что синкопальные состояния различных типов имеют отнюдь не идентичную генетическую составляющую. Следовательно, ассоциативные исследования, ценность которых для установления природы заболеваний и поиска их маркеров трудно переоценить, необ-

ходимо проводить на однородных выборках пациентов с использованием адекватных контрольных групп.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова” Минздрава России (№ 121031300196-1).

От всех индивидов, принимавших участие в исследовании, было получено информированное согласие. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 года и одобрено этическим комитетом ФГБУ “НМИЦК им. академика Е.И. Чазова” Минздрава России (протокол № 252 от 12 сентября 2019 года).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Matveeva N., Titov B., Bazyleva E., Pevzner A., Favorova O. (2021) Towards understanding the genetic nature of vasovagal syncope. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 10316.
2. Sheldon R.S., Sandhu R.K. (2019) The search for the genes of vasovagal syncope. *Front. Cardiovasc. Med.* **6**, 175.
3. Hadji-Turdeghal K., Andreassen L., Hagen C.M., Ahlberg G., Ghouse J., Bækvad-Hansen M., Bybjerg-Grauholm J., Hougaard D.M., Hedley P., Haunso S., Svendsen J.H., Kanters J.K., Jepps T.A., Skov M.W., Christiansen M., Olesen M.S. (2020) Genome-wide association study identifies locus at chromosome 2q32.1 associated with syncope and collapse. *Cardiovasc. Res.* **116**(1), 138–148.
4. Aegisdottir H.M., Thorolfsson R.B., Sveinbjornsson G., Stefansson O.A., Gunnarsson B., Tragante V., Thorleifsson G., Stefansson L., Thorgeirsson T.E., Ferkingstad E., Sulem P., Norddahl G., Rutsdottir G., Banasik K., Christensen A.H., Mikkelsen C., Pedersen O.B., Brunak S., Bruun M.T., Erikstrup C., Jacobsen R.L., Nielsen K.R., Sørensen E., Frigge M.L., Hjorleifsson K.E., Ivarsdottir E.V., Helgadottir A., Gretarsdottir S., Steinthorsdottir V., Oddsson A., Eggertsson H.P., Halldorsson G.H., Jones D.A., Anderson J.L., Knowlton K.U., Ndauld L.D., DBDS Genomic Consor-
5. tium, Haraldsson M., Thorgeirsson G., Bundgaard H., Arnar D.O., Thorsteinsdottir U., Gudbjartsson D.F., Ostrowski S.R., Holm H., Stefansson K. (2023) Genetic variants associated with syncope implicate neural and autonomic processes. *Eur. Heart J.* **44**(12), 1070–1080.
6. Favorov A.V., Andreevski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani G., Ochs M.F. (2005) A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics.* **171**, 2113–2121.
7. Barsova R.M., Lvovs D., Titov B.V., Matveeva N.A., Shakhnovich R.M., Sukhinina T.S., Kukava N.G., Ruda M.Y., Karamova I.M., Nasibullin T.R., Mustafina O.E., Osmak G.J., Tsareva E.Y., Kulakova O.G., Favorov A.V., Favorova O.O. (2015) Variants of the coagulation and inflammation genes are replicably associated with myocardial infarction and epistatically interact in Russians. *PLoS One.* **10**, e0144190.
8. Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V. (2012) A polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae.* **4**(3), 59–71.
9. Kichaev G., Bhatia G., Loh P.R., Gazal S., Burch K., Freund M.K., Schoech A., Pasaniuc B., Price A.L. (2019) Leveraging polygenic functional enrichment to improve GWAS power. *Am. J. Hum. Genet.* **104**(1), 65–75.
10. Suh Y., Lee C. (2017) Genome-wide association study for genetic variants related with maximal voluntary ventilation reveals two novel genomic signals associated with lung function. *Medicine (Baltimore).* **96**(44), e8530.

Association of Polymorphic Genome Variants in the 2q32.1 Locus with the Development of Vasovagal Syncope

N. A. Matveeva^{1,2,*}, B. V. Titov^{1,2}, E. A. Bazyleva¹, E. A. Kuchinskaya¹, M. S. Kozin^{1,2}, A. V. Favorov³, A. V. Pevzner¹, and O. O. Favorova^{1,2}

¹National Medical Research Center for Cardiology named after academician E.I. Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 121552 Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 117997 Russia

³Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, 21205 USA

*e-mail: natalijamat@rambler.ru

Vasovagal syncope (VVS) is the most common form of syncope. The mechanisms of VVS development are not entirely clear. It is known that there is a genetic predisposition to this disease, but the data on the role of individual genes are quite contradictory. Recently, a genome-wide association study identified a locus at chromosome 2q32.1 associated with a united group of diseases – syncope and collapse; among the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of this locus, the most significant association was observed for rs12465214. In a homogeneous sample of patients according to the diagnosis of VVS, we analyzed the association of rs12465214, rs12621296, rs17582219 and rs1344706 located on chromosome 2q32.1, with this form of syncope. In the enrolled set, only rs12621296 was associated with VVS by itself, whereas associations of other SNPs were observed only in biallelic combinations. An epistatic interaction between the components of the combination rs12621296*A + rs17582219*A was revealed. The possible involvement of individual genes localized in the 2q32.1 locus in the genetic architecture of the VVS is discussed.

Keywords: genetic polymorphism, genetic predisposition, syncope, vasovagal syncope