

© Г.А. ЮРКУЛИЕВА, С.А. ДОНАКАНЯН, Л.А. БОКЕРИЯ, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.125-008.313.2

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.2.6

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ И СОХРАНЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Тип статьи: обзор литературы

Г.А. Юркулиева, С.А. Донаканян, Л.А. Бокерия

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Юркулиева Гюльсуна Абдулвагабовна, канд. мед. наук, кардиолог; orcid.org/0000-0003-2467-2613, e-mail: yurkulieva1991gulya@mail.ru

Донаканян Сергей Агванович, доктор мед. наук, профессор кафедры, заведующий отделением, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0003-0942-2931

Бокерия Лео Антонович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, президент; orcid.org/0000-0002-6180-2619

Фиброз является одним из наиболее изученных механизмов развития фибрилляции предсердий (ФП). Поддерживается данный механизм посредством как электрического, так и структурного ремоделирования предсердий. В последние годы окислительный стресс также был исследован как потенциально важный механизм развития ФП. Активные формы кислорода представляют собой продукты, образующиеся в результате метаболизма кислорода. Было доказано, что эти молекулы оказывают многогранное воздействие на клетки, присутствующие в сердечной ткани.

Кроме того, воспаление способствует ремоделированию предсердий, включающему как структурные, так и электрофизиологические изменения, которые формируют основу заболевания. Связывая воспаление с возникновением ФП, важно упомянуть роль ишемической болезни сердца, которая была связана с развитием ФП через различные механизмы. После перенесенной ишемии миокарда возникает как местное, так и системное воспаление, вызывающее высвобождение различных факторов воспаления, таких как IL-6 и C-реактивный белок.

Как известно, системное воспаление оказывает протромботический эффект, что в сочетании с ФП повышает риск тромбозов. Таким образом, в данной статье представлен современный взгляд кардиолога на патофизиологические причины развития и поддержания ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, фиброз, ремоделирование сердца, воспаление, окислительный стресс

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT AND MAINTENANCE OF ATRIAL FIBRILLATION

G.A. Yurkulieva, S.A. Donakanyan, L.A. Bockeria

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Gyulsuna A. Yurkulieva, Cand. Med. Sci., Cardiologist; orcid.org/0000-0003-2467-2613, e-mail: yurkulieva1991gulya@mail.ru

Sergey A. Donakanyan, Dr. Med. Sci., Professor of Chair, Head of Department, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0003-0942-2931

Leo A. Bockeria, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of RAS, President; orcid.org/0000-0002-6180-2619

Fibrosis is one of the most studied mechanisms of development of atrial fibrillation (AF). This mechanism is supported by electrical and structural remodeling of the atria. In recent years, oxidative stress has also been investigated as a potentially important mechanism for the development of AF. Reactive oxygen species are products formed as a result of oxygen metabolism. It has been proven that these molecules have a multifaceted effect on the cells present in the heart tissue.

In addition, inflammation contributes to atrial remodeling, which includes both structural and electrophysiological changes that form the basis of the disease. Linking inflammation with the occurrence of AF, it is important to mention the role of coronary heart disease. Coronary heart disease has been associated with the development of AF through various mechanisms. After myocardial ischemia, both local and systemic inflammation occurs, which causes the release of various inflammatory factors, such as IL-6 and C-reactive protein.

As is known, systemic inflammation has a prothrombotic effect, which in combination with AF increases the risk of thromboembolic events. Thus, this article presents the modern view of a cardiologist on the pathophysiological causes of the development and maintenance of AF.

Keywords: atrial fibrillation, fibrosis, heart remodeling, inflammation, oxidative stress

Введение

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции достигает 10–12% у лиц в возрасте 80 лет и старше. С возрастом частота ее встречаемости только увеличивается [1, 2]. Известно, что фиброз предсердий стал важным патофизиологическим компонентом, связанным с рецидивами ФП [3]. В настоящее время многие исследователи проводят глубокое изучение гистологических и электрофизиологических аспектов заболевания, что привело к его лучшему пониманию, улучшению терапевтических возможностей и, следовательно, качества жизни пациентов [1]. С каждым годом появляются новые данные, связывающие окислительный стресс и воспаление с неблагоприятным структурным и электрическим ремоделированием предсердий [4, 5]. Более того, эпидемиологически доказано, что ФП коррелирует с несколькими факторами, которые либо по отдельности, либо в комбинации способствуют первоначальному развитию аритмии и эпизодов, характеризующих заболевание [6].

Фиброз левого предсердия

Фиброз является одним из наиболее изученных механизмов развития ФП. Поддерживается данный механизм посредством как электрического, так и структурного ремоделирования предсердий.

Фиброз можно разделить на два типа: репаративный и интерстициальный. При репаративном «заместительном» фиброзе происходит замена некротизированных клеток миокарда фиброзной тканью. Данный процесс необходим для предотвращения разрыва сердечной мышцы (например, при инфаркте миокарда) и считается необратимым.

Реактивный интерстициальный фиброз указывает на отложение внеклеточного матрикса (ВКМ) в интерстициальном и периваскулярном пространстве без замены некротизированных клеток и считается обратимым при должном своевременном лечении. Инфильтративный интерстициальный фиброз относится к отложению гликофинголипидов или нерастворимых белков в интерстициальном пространстве [7].

При развитии фиброза происходит повышенное отложение белков внеклеточного матрикса в интерстициальной ткани миокарда из-за чрезмерной пролиферации фибробластов в ответ на патологические состояния. В здоровом миокарде среди немышечных клеток преобладают фибробласты, которые выступают в роли опорных структур. Продуцируя коллаген, эластин, гликопротеины и протеогликаны, фибробласты выполняют репаративную функцию. С помощью ферментов, разрушающих коллаген (коллагеназ) фибробласты способны разрушать коллаген и создавать новый, способствуя перестройке соединительной ткани в месте повреждения при инфаркте миокарда. Однако фибробласты обладают способностью дифференцироваться в миофибробласты в процессе образования фиброза. Миофибробласты снижают скорость проведения в миокарде, способствуя образованию аритмогенного субстрата [7]. Установлено, что фибробласты являются основными клеточными субстратами фиброза предсердий [8]. Фибробласты представляют собой маленькие веретенообразные клетки мезенхимального происхождения, на долю которых приходится до 20% всех клеток сердечной ткани. Они являются метаболически активными клетками, регулирующими синтез и оборот внеклеточного матрикса, тем самым сохраняя архитектурную целостность сердечной ткани.

Известно множество путей связи между фибробластами и кардиомиоцитами, изменяющими электрофизиологические свойства последних. При различных патологических состояниях и показателях стресса происходит фенотипическое превращение фибробластов в специализированные клетки, содержащие гладкомышечный альфа-актин. Эти специализированные клетки являются миофибробластами [8]. Фибробласты также способны воспринимать механическое напряжение с помощью механочувствительных рецепторов и ионных каналов. Таким образом, перегрузка давлением может приводить к дилатации левого желудочка и систолической дисфункции [4].

Кроме того, было установлено, что ангиотензин II (АТII) и эндотелин-1 (ЭТ-1) также являются медиаторами фиброза посредством актива-

ции сигнального каскада, который способствует транскрипции фиброзных генов [9]. Активация и дифференцировка фибробластов дополнительно усиливаются при приложении механических усилий, которые создают более растяжимую и жесткую основу. Механизмы, которые запускаются в процессе образования миофибробластов в результате растяжения миокарда и цитоскелета основаны на активации каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (ТРП), чувствительных к растяжению, которые дополнительно активируют такие факторы, как ТФβ [10].

Процесс активации фибробластов требует дальнейшего изучения. Так, относительно недавние исследования выявили компоненты (митохондриальные и метаболические), которые также способствуют образованию миофибробластов в сердечной мышце. Митохондрии уменьшают вход кальция в клетку, таким образом выступая регуляторами в образовании миофибробластов. Кроме того, профибротические триггеры индуцируют выработку митохондриальных активных форм кислорода (АФК), которые активируют факторы, усиливающие транскрипцию фиброзных генов [11].

В дополнение к фибробластам было показано, что в процессе развития фиброза участвуют многочисленные воспалительные клетки. Исследования продемонстрировали роль, которую макрофаги играют в регуляции фиброза. Макрофаги, происходящие из эритромиелоидных предшественников, «заселяют» здоровый миокард, способствуя его гомеостазу. В случае повреждения сердца множественные переносимые кровью моноциты проникают в миокард и дифференцируются в макрофаги. Макрофаги, происходящие из моноцитов, проявляют широкую гетерогенность, что позволяет им выполнять различные функции, такие как выработка множества профиброзных факторов роста провоспалительных цитокинов, которые способствуют ремоделированию матрикса [12].

Другой компонент врожденного иммунитета, тучные клетки, зарекомендовали себя как модуляторы фиброза сердца. Исследования показали, что в условиях ишемии сердца и перегрузки давлением тучные клетки размножаются и дегранулируют с высвобождением предварительно сформированных воспалительных и фиброзных медиаторов (например, TGF-β1, TNF, IL-1). Тучные клетки, присутствующие в сердечной ткани, представляют собой фенотип соедини-

тельной ткани и содержат как химазу, так и триптазу.

Многочисленные исследования доказали профиброзный эффект повышенной активности химазы при ремоделировании сердца, способствующий образованию ангиотензина II. Было показано, что повышенные уровни триптазы в фиброзных сердцах опосредуют пролиферацию фибробластов и дифференцировку в миофибробласты. [13]. Была тщательно изучена роль гистамина, вырабатываемого тучными клетками, что установило его значение при фиброзе сердца.

Кроме того, значительный вклад в понимание патофизиологии, подчеркивающей взаимосвязь между фиброзом предсердий и аритмогенезом, внесли исследования, направленные на изучение влияния интерстициального фиброза на скорость проводимости импульсов в сердце. Доказано, что развитие фиброза в сердечной мышце было непосредственно связано с увеличением продольной и зигзагообразной проводимости в ней. Увеличение количества миофибробластов и повышенное отложение внеклеточного матрикса нарушают непрерывность пучков миокарда, что приводит к нарушениям проводимости, замедляя скорость проводимости [14]. Это исследование указывает на то, что фиброзная ткань влияет на формирование аритмогенного субстрата аритмии, в то время как механизм риентри сохраняет ФП [15].

В процесс аритмогенеза могут быть вовлечены различные патофизиологические и нейрогуморальные факторы. Нельзя исключить, что в основе вышеперечисленных механизмов лежат воспалительный и аутоиммунный процессы. Многофакторность процессов, влияющих на развитие и сохранение аритмии, диктует необходимость их более глубокого изучения [10].

В последние годы окислительный стресс был исследован как потенциальный важный механизм развития ФП. Активные формы кислорода представляют собой продукты, образующиеся в результате метаболизма кислорода. Данные молекулы оказывают многогранное воздействие на клетки, присутствующие в сердечной ткани. АФК могут индуцировать снижение общего тока Na^+ , что способствует образованию цепей повторного входа. АФК могут непосредственно усиливать ток Ca^{2+} L-типа, изменяя внутриклеточный баланс кальция. Недавние экспериментальные данные свидетельствуют о том, что окисление рецептора RYR2 индуцирует внутри-

клеточное высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, способствуя возникновению ФП [16, 17]. Образование АФК в миокарде было приписано многим ферментативным источникам. Среди них доказано, что NADPH-оксидаза (NOX) играет решающую роль в прогрессировании ФП. В экспериментальных исследованиях на животных супероксид и H_2O_2 , образующиеся из активированных изоформ NADPH-оксидазы 2 и NADPH-оксидазы 4, приводили к апоптозу миоцитов, фиброзу и воспалению, которые в дальнейшем способствовали развитию и поддержанию ФП. Одним из предложенных механизмов, с помощью которого АФК могут проявлять свою проаритмическую функцию, является окисление кальмодулин-зависимой протеинкиназы II. Окисленные кальмодулин-зависимые протеинкиназы II опосредуют фосфорилирование рецептора RYR2, что приводит к перегрузке кальцием и образованию множественных волн, вызывающих возникновение ФП [18]. В дополнение к электрическому ремоделированию, стимулируемому описанными механизмами, было также продемонстрировано, что АФК способствуют структурному ремоделированию предсердий.

Согласно накопившимся данным, воспаление было связано с возникновением и поддержанием ФП. Воспаление способствует ремоделированию предсердий, включающему как структурные, так и электрофизиологические изменения, которые формируют основу заболевания.

Известно, что после хирургических вмешательств на открытом сердце развитие и сохранение ФП связано с системным и местным воспалением. В метаанализе, проведенном в Центре Бакулева О.Л. Бокерия и др., выявлено повышение уровня маркеров воспаления, в том числе и лейкоцитов после кардиохирургических операций. Применение статиноterapiи в качестве профилактики послеоперационной ФП оказалось эффективным методом предупреждения развития аритмии. Антиаритмическое действие статинов объяснялось их противовоспалительным свойством [19].

В крупномасштабном проспективном исследовании, в котором принимали участие исключительно женщины, изучалась связь маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген и молекула межклеточной адгезии 1 с частотой ФП. Результаты показали, что воспаление является показателем, влияющим на частоту развития ФП [20].

Достижения в области кардиологии за последние годы привели к выявлению многих клеточных и молекулярных механизмов, которые предполагают, что воспаление ответственно за патогенез ФП. При воспалительном стрессе ангиотензин II стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (например, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли α (TNF- α)) и рекрутирование иммунных клеток. Также была установлена роль AT II в фиброзе и структурном ремоделировании сердечной ткани последующей экспрессии профиброзного TGF β 1, который способствует дифференцировке фибробластов. Кроме того, повышенная перегрузка давлением, а также несколько полиморфизмов генов ренина и ангиотензина опосредуют образование ангиотензина II и активацию рецепторов ангиотензина II. Ангиотензин II был связан с активацией NADPH-оксидазы и последующими нарушениями, связанными с окислением кальция, что приводит к электрическому ремоделированию предсердий. Кроме того, NADPH-оксидаза является мощным стимулятором фактора транскрипции nuclear factor- κ B, который непосредственно воздействует на натриевые каналы, что приводит к понижению их регуляции и стимулированию механики ФП [21]. Системный механизм ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), лежащий в основе развития ФП, отражает теорию о том, что фибрилляция предсердий порождает фибрилляцию предсердий. Это представление может быть оправдано недавними данными, свидетельствующими о том, что AT II не только вызывает воспаление, но воспаление может способствовать выработке AT II через высокочувствительный СРБ и TNF- α [22].

Связывая воспаление с возникновением ФП, важно упомянуть роль ишемической болезни сердца, которая была связана с развитием ФП через различные механизмы [23]. Среди них воспаление – наиболее важный фактор, определяющий возникновение ФП. После перенесенной ишемии миокарда возникает как местное, так и системное воспаление, которое вызывает высвобождение различных факторов воспаления, связанных с развитием ФП. При этом воспаление, вызванное инфарктом миокарда, может способствовать ремоделированию предсердий посредством активации факторов врожденной иммунной системы.

Как известно, системное воспаление оказывает протромботический эффект, что в сочетании с ФП повышает риск тромбозмболических

событий. Высокий уровень СРБ был связан с образованием тромбов в левом предсердии (ЛП). Исследования установили механизмы тромбогенеза при воспалении. При воспалительном процессе активация врожденных иммунных клеток и высвобождение воспалительных лигандов повышаются. Продукция IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α усиливается активированными иммунными клетками, что приводит к синтезу тканевого фактора, фактора Виллебранда и Р-селектина. Эти молекулы опосредуют агрегацию тромбоцитов, а также прикрепление моноцитов к эндотелиальным клеткам. Это событие в сочетании с повреждением эндотелия, вызванным в предсердии пациента, страдающего ФП, серьезно увеличивает риск образования тромба [24].

M. ElMaghawry, S. Romeih получили результаты о возможном влиянии миокардиального фиброза на неблагоприятные результаты радиочастотной абляции (РЧА) аритмогенных участков сердца. Авторы пришли к выводу, что РЧА приводила к успешному излечению в случаях окружных антральных рубцов при легкой степени фиброза ЛП, в то время как при умеренном фиброзе успешность вмешательства определяли задние и перегородочные рубцы [25].

Таким образом, эффективность РЧА находится в прямой зависимости от выраженности фиброза ЛП [26, 27].

В связи с этим было предложено выполнять магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием для выявления предсердного фиброза, однако ввиду дороговизны и трудоемкости исследования появились альтернативные методы картирования ЛП.

Заключение

В настоящее время отмечается рост сердечно-сосудистых заболеваний. При этом фиброз миокарда выступает в качестве неблагоприятного фактора, влияющего на течение данных заболеваний. Своевременная верификация фиброза миокарда ЛП, его прогрессирования имеют важное прогностическое значение. Известно, что коррекция неблагоприятных стрессоров может привести к уменьшению размера предсердий и уменьшению электрофизиологических аномалий в сценарии установленного патологического увеличения предсердий из-за постоянного увеличения объема или нагрузки давлением. Таким образом, высокая осведомленность врачей в этой области является ключевым мо-

ментом для раннего выявления случаев ФП, в то время как разработка стратегий ранней профилактики и программ скрининга может быть организована для пациентов с плохим медицинским статусом. Несомненно, вышеупомянутые факторы риска, в первую очередь развивающееся ремоделирование предсердий, формируют благоприятный субстрат для развития нарушений проводимости в миокарде предсердий, фрагментации электрической активности и в конечном итоге развития ФП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список/References

1. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Хубулова Л.Н., Климчук И.Я., Фатулаев З.Ф., Санакоев М.К., Канаметов Т.Н., Испирян А.Ю. Особенности течения, факторы риска и отдаленные результаты различных методов хирургического лечения фибрилляции предсердий у женщин. *Анналы аритмологии*. 2022; 19 (2): 64–77. DOI: 10.15275/annaritmol.2022.2.1 Bockeria L.A., Bockeria O.L., Khubulova L.N., Klimchuk I.Ya., Fatulaev Z.F., Sanakoev M.K., Kanametov T.N., Ispiryan A.Yu. Features of appearance the course, risk factors and long-term results of various methods of surgical treatment of atrial fibrillation in women. *Annals of Arrhythmology*. 2022; 19 (2): 64–77 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2022.2.1
2. Тарашвили Э.Г., Ступаков С.И. Сравнение эффективности и безопасности применения криобаллонной и радиочастотной абляции при фибрилляции предсердий в зависимости от гендерной принадлежности. *Анналы аритмологии*. 2022; 19 (4): 245–51. DOI: 10.15275/annaritmol.2022.4.6 Tarashvili E.G., Stupakov S.I. Comparison of the efficacy and safety of cryoballoon and radiofrequency ablation in atrial fibrillation, depending on gender. *Annals of Arrhythmology*. 2022; 19 (4): 245–51 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2022.4.6
3. Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И., Проничева И.В. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: современные достижения и новаторские предложения. *Анналы аритмологии*. 2022; 19 (3): 140–50. DOI: 10.15275/annaritmol.2022.3.3 Serguladze S.Yu., Kvasha B.I., Pronicheva I.V. Surgical treatment of atrial fibrillation: modern advancements and pathbreaking proposals. *Annals of Arrhythmology*. 2022; 19 (3): 140–50 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2022.3.3
4. Хугаев Г.А. Клеточные и гуморальные механизмы интерстициального фиброза миокарда. *Креативная кардиология*. 2022; 16 (4): 470–82. DOI: 10.240022/1997-3187-2022-16-4-470-482 Khugaev G.A. Cellular and humoral mechanisms of interstitial myocardial fibrosis. *Creative Cardiology*. 2022; 16 (4): 470–82 (in Russ.). DOI: 10.240022/1997-3187-2022-16-4-470-482
5. Степанова Н.М., Сергуладзе С.Ю., Сопов О.В., Александрова С.А., Кваша Б.И. Интервенционное лечение фибрилляции предсердий у возрастной пациентки с выраженным фиброзом левого предсердия. *Креативная кардиология*. 2022; 16 (4): 533–40. DOI: 10.15275/annaritmol.2016.2.2 Stepanova N.M., Serguladze S.Yu., Sopov O.V., Aleksandrova S.A., Kvasha B.I. Intervention strategy in elderly patient with atrial fibrillation and severe left atrial fibrosis. *Creative Cardiology*. 2022; 16 (4): 533–40 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2016.2.2

6. Бокерия Л.А., Турдубаев А.К., Сергеев А.В. Структурное и функциональное ремоделирование предсердий у пациентов после катетерной и хирургической абляции фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2016; 13 (2): 73–9. DOI: 10.15275/annaritm.2016.2.2
Bockeria L.A., Turdubaev A.K., Sergeev A.V. Structural and functional atrial remodeling in patients after catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2016; 13 (2): 73–9 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2016.2.2
7. Spencer T.M., Blumenstein R.F., Pryse K.M., Lee S.-L., Glaubke D.A., Carlson B.E. et al. Fibroblasts slow conduction velocity in a reconstituted tissue model of fibrotic cardiomyopathy. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2017; 3: 3022–8. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.6b00576
8. Yao C., Veleza T., Scott L., Jr., Cao S., Li L., Chen G. et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation. *Circulation*. 2018; 138: 2227–42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202
9. Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis. *Circ. Res.* 2010; 106: 1675–80. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.217737
10. Григорян С.В., Азарапетян Л.Г., Адамян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (9): 71–6. DOI: 10/15829/1560-4071-2018-9-71-76
Grigoryan S.V., Azarapetyan L.G., Adamyan K.G. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23 (9): 71–6 (in Russ.). DOI: 10/15829/1560-4071-2018-9-71-76
11. Lu H., Tian A., Wu J., Yang C., Xing R., Jia P. et al. Danshensu inhibits β -adrenergic receptors-mediated cardiac fibrosis by ROS/p38 MAPK axis. *Biol. Pharm. Bull.* 2014; 37: 961–7. DOI: 10.1248/bpb.b13-00921
12. Kim P., Chu N., Davis J., Kim D.H. Mechanoregulation of myofibroblast fate and cardiac fibrosis. *Adv. Biosyst.* 2018; 2 (1): 1700172. DOI: 10.1002/adbi.201700172
13. McLarty J.L., Meléndez G.C., Brower G.L., Janicki J.S., Levick S.P. Tryptase/protease-activated receptor 2 interactions induce selective mitogen-activated protein kinase signaling and collagen synthesis by cardiac fibroblasts. *Hypertension*. 2011; 58: 264–70. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169417
14. Nattel S. How does fibrosis promote atrial fibrillation persistence: In silico findings, clinical observations, and experimental data. *Cardiovasc. Res.* 2016; 110: 295–7. DOI: 10.1093/cvr/cvw092
15. Krul S.P., Berger W.R., Smit N.W., van Amersfoort S.C., Driessen A.H., van Boven W.J. et al. Atrial fibrosis and conduction slowing in the left atrial appendage of patients undergoing thoracoscopic surgical pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015; 8: 288–95. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001752
16. Samman Tahhan A., Sandesara P.B., Hayek S.S., Alkholder A., Chivukula K., Hammadah M., Mohamed-Kelli H. et al. Association between oxidative stress and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017; 14: 1849–55. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.07.028
17. Xie W., Santulli G., Reiken S.R., Yuan Q., Osborne B.W., Chen B.-X., Marks A.R. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation. *Sci. Rep.* 2015; 5: 11427. DOI: 10.1038/srep11427
18. Shan J., Xie W., Betzenhauser M., Reiken S., Chen B.X., Wronska A., Marks A.R. Calcium leak through ryanodine receptors leads to atrial fibrillation in 3 mouse models of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ. Res.* 2012; 111: 708–17. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273342
19. Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Шварц В.А., Ахобеков А.А. Эффективность статинотерапии в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (3): 160–9. DOI: 10.15275/annaritm.2014.3.4
Bockeria O.L., Bazarsadaeva T.S., Shvartz V.A., Akhobekov A.A. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting. *Annals of Arrhythmology*. 2014; 11 (3): 160–9 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2014.3.4
20. Conen D., Ridker P.M., Everett B.M., Tedrow U.B., Rose L., Cook N.R. et al. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1730–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq146
21. Gao G., Dudley S.C., Jr. Redox regulation, NF- κ B, and atrial fibrillation. *Antioxid. Redox Signal.* 2009; 11: 2265–77. DOI: 10.1089/ars.2009.2595
22. Zile M.R., Baicu C.F., Ikonomidis J., Stroud R.E., Nietert P.J., Bradshaw A.D. et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015; 131: 1247–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215
23. Liang F., Wang Y. Coronary heart disease and atrial fibrillation: a vicious cycle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021; 320: H1–12. DOI: 10.1152/ajpheart.00702.2020
24. Marcus G.M., Whooley M.A., Glidden D.V., Pawlikowska L., Zaroff J.G., Olgin J.E. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Am. Heart J.* 2008; 155: 303–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.09.006
25. ElMaghawry M., Romeih S. DECAAF: Emphasizing the importance of MRI in AF ablation. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2015; 8. DOI: 10.5339/gcsp.2015.8
26. Goldberger J.J., Arora R., Green D., Greenland Ph., Lee D.C., Lloyd-Jones D.M. et al. Evaluating the atrial myopathy underlying atrial fibrillation: identifying the arrhythmogenic and thrombogenic substrate. *Circulation*. 2015; 132 (4): 278–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016795
27. Kosiuk J., Dinov B., Kornej J., Acou W.-J., Schönbauer R., Fiedler L. et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm*. 2015; 12 (11): 2207–12. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.07.003

Поступила 02.06.2023

Принята к печати 22.06.2023