

ՀՏԴ 616.12-008.313

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.1-18

Արտամկանի ֆիբրոզի դերը նախասրտերի շողացման ախտաձագման մեջ

Լ.Գ. Հազարապետյան^{1,2}, Տ.Վ. Մուրադյան¹, Ս.Վ. Գրիգորյան^{1,2},
Պ.Հ. Զելվեյան³

¹«Երևան» բժշկագիտական կենտրոն
0014, Երևան, Հր. Ներսիսյան փ., 7

²Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

³Թիվ 2 բուժմիավորում, Կանխարգելիչ սրտաբանության կենտրոն
0002, Երևան, Արամի փ., 54

Բանալի բառեր. նախասրտերի շողացում, արտամկանի ֆիբրոզ, սրտի ռեմոդելավորում, բորբոքային մարկերներ, նեյրոհումորալ մարկերներ

Նախասրտերի շողացումը (ՆՇ) ժամանակակից սրտաբանության մեջ համարվում է ամենաքննարկվող առողջապահական հիմնախնդիրներից մեկը և պարունակում է բավականին չլուծված խնդիրներ ինչպես ախտաձագման տեսանկյունից, այնպես էլ կանխարգելման և բուժման հարցերում [15, 21]: ՆՇ-ն հանգեցնում է հեմոդինամիկայի նշանակալի խանգարման և այնպիսի ծանրագույն բարդությունների, ինչպիսին թրոմբոէմբոլիաներն են համապատասխան սիրտ-անոթային պատահարներով, սրտային անբավարարությունը, որոնք առաջացնում են հաշմանդամություն՝ զգալիորեն բարձրացնելով մահացությունը [12, 15]: Սակայն հարկ է արձանագրել, որ չնայած բազմաթիվ ձեռքբերումներին՝ դեռևս լիարժեք չեն իրականացվում ՆՇ-ի հիվանդների մոտ արդյունավետ հակառեցիդիվային մոտեցումները, որոնք կնպաստեն ՆՇ-ի առաջխաղացման կանխարգելմանը և կկանխեն հնարավոր բարդությունների առաջացումը [21]:

Փաստված է, որ ՆՇ-ի առաջացման և ռեցիդիվների դրսևորման ախտաֆիզիոլոգիայի հիմքում ընկած է նախասրտերի ռեմոդելավորման գործընթացը, որը դրա առաջացման հիմքն է և «արատավոր օղակ» է, որն ավելի շատ դժվարություններ է առաջացնում ՆՇ-ի բուժման մեջ: Այդ գործընթացն ազդում է նախասրտերի էլեկտրական և կծկողական ֆունկցիաների վրա, ինչը հետագայում հանգեցնում է նաև նրանց մորֆոլոգիական փոփոխությունների [5, 8]:

Բազմաթիվ ախտաբանական վիճակներ և գործոններ կարող են ներգրավվել առիթմոգենեզում, ներառյալ սրտամկանի կառուցվածքային ռեմոդելավորումը և իշեմիան, նյարդահումորալ ակտիվացումը, էլեկտրոլիտների և հորմոնալ անհավասարակշռությունը, ինչպես նաև բորբոքային գործընթացները աուտոիմուն բաղադրիչներով [3, 9, 10, 22]:

ՆՇ-ի ախտածագման մեջ զգալի դերակատարություն ունի նաև նախասրտերի հեմոդինամիկ ծանրաբեռնվածության արդյունքում ներնախասրտային ճնշման բարձրացումը, ինչը բերում է նախասրտերի ռեմոդելավորման, էներգիայի քրոնիկ անբավարարության, սրտամկանի կծկվող բջիջների քանակի նվազման և նախասրտերում դիֆուզ սկլերոզի զարգացման, ֆիբրոզ հյուսվածքի տեսակարար կշռի նշանակալի բարձրացման [5, 16, 18, 22]: ՆՇ-ի ժամանակ նկատվում են ոչ միայն նախասրտերի գերաճ, այլ նաև ողջ սրտամկանի զգալի փոփոխություններ՝ պրոլիֆերատիվ գործընթացի ակտիվացում, ֆիբրոզի զարգացում և իմպուլսների փոխանցման դանդաղում: Ենթադրվում է, որ նախասրտերի ֆիբրոզի զարգացումը պայմանավորված է մի շարք պատճառներով, մասնավորապես.

- կրած բորբոքային գործընթացի առկայությամբ («նախասրտերի միոկարդիտ») [6, 10],
- ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի (ՌԱԱՀ) հիպերակտիվացմամբ՝ անգիոտենզինի և ալդոստերոնի հավելյալ արտազատման բացասական հետևանքներով [1, 4, 23],
- այլ կենսաբանական ակտիվ նյութերի սինթեզի ակտիվացմամբ, օրինակ՝ գալեկտին-3 և այլն [2, 18, 24]:

Հայտնի է, որ նախասրտերում ֆիբրոզի գործընթացը բնութագրվում է ֆիբրոբլաստների և միոֆիբրոբլաստների պրոլիֆերացիայով և տարբերակմամբ, որին հաջորդում է կոլագենային մանրաթելերի սինթեզի աճը՝ ֆիբրոտիկ հյուսվածքի ձևավորմամբ: Կոլագենի I և III տիպերը սինթեզվում են պրոկոլագենի նախածանցներից (PIP, TIMP-1), որոնք պարունակում են C-տերմինալ պրոպեպտիդ I տիպի (PICP) և N-տերմինալ պրոպեպտիդ III տիպի պրոկոլագեններ (PIIINP), [19, 22]: Տարբերում են սրտամկանի ստրոմալ ֆիբրոզի սուբէնդոկարդիալ, միջմկանային և պերիկարդիալ տեսակներ: Նախասրտերի ինտերստիցիալ ֆիբրոզը փորձներում և նախասրտերում ներկայացված է երկու տեսակով՝ պերիմիզիալ (կոլագենի մատրիցայով շրջապատված մկանային մանրաթելերի խմբեր) և էնդոմիզիալ (յուրաքանչյուր մկանային մանրաթել շրջապատված է կոլագենի մատրիցայով): Նախասրտերում առավել զերակշռում է էնդոմիզիալ ինտերստիցիալ ֆիբրոզը [5]:

Նախասրտերի կառուցվածքային ռեմոդելավորումը հետազայում հանգեցնում է սրտամկանի էլեկտրաֆիզիոլոգիական հատկությունների

զգալի փոփոխությունների, մասնավորապես հաղորդչական ուղիների խաթարումների և ռեֆրակտեր ժամանակահատվածի կարճացման, որի հիմքում ընկած բջջային հիմնական մեխանիզմներն են՝ L-տիպի ուղիներով կալցիումի իոնների մուտքի ընկճումը և կալիումի իոնների մուտքային հոսքի ավելացումը: Այս էլեկտրաանատոմիական սուբստրատը առաջացնում է զրգռման խաթարված բազմաթիվ փոքր օջախներ, որոնք հիմք են ՆՇ-ի առաջացման համար [9, 22]:

ՆՇ-ի սկզբից հետո՝ առաջին մի քանի օրվա ընթացքում, եթե սինուսային ռիթմը վերականգնվում է, ապա բարձր հավանականությամբ հնարավոր է նախասրտերի ռեֆրակտեր շրջանի կայունացում, եթե ոչ, ապա նկատվում է էլեկտրական վերափոխման խորացում, որը նպաստում է ՆՇ-ի կայունության բարձրացմանը և պահպանմանը, քանզի ՆՇ-ի ժամանակ տեղի են ունենում նշանակալի փոփոխություններ նախասրտերի էլեկտրաֆիզիոլոգիական հատկությունների, ուլտրակառուցվածքի և մեխանիկական ֆունկցիայի մեջ, որոնցից յուրաքանչյուրը բնութագրվում է ժամանակի տարբեր ընթացքով և տարբեր ախտաֆիզիոլոգիական հետևանքներով [22]:

Ինչ գիտենք այսօր նախասրտերի ֆիբրոզի մասին: Մի շարք, այդ թվում փորձարարական հետազոտություններում հաստատվել է նախասրտերում ֆիբրոզի դիֆուզ բնույթը [5, 16]: Սակայն ՆՇ հիվանդների մոտ մագնիսառեզոնանսային շերտագրությամբ փաստվել է, որ ֆիբրոզը հիմնականում տեղային է, և հետին պատում տեղակայումը հանդիպում է ՆՇ հիվանդների գերակշիռ մասի մոտ [11]:

Հյուսվածքների ֆիբրոզն առաջանում է ֆիբրիլային կոլազենի կուտակումից, որն առավել հաճախ առաջանում է սրտամկանի դեգեներատիվ պարենխիմալի վերականգնողական փոխարինման գործընթացի հետևանքով, որն ուղեկցվում է ռեակտիվ ֆիբրոզով: Ֆիբրոզը բնութագրվում է որպես կոլազենի ֆրակցիայի մակարդակի 2–3-անգամյա ավելացում, որը պայմանավորված է կոլազենի սինթեզի գերակշռմամբ դրա քայքայման նկատմամբ [5, 16]: Նախասրտերի ֆիբրոզը բազմագործոն գործընթաց է, որն առաջանում է նյարդահորմոնալ և բջջային մեղիատորների բարդ փոխազդեցության արդյունքում և համարվում է օրգանիզմի ծերացման, ինչպես նաև մի շարք ախտաբանական գործընթացների՝ սրտի դիսֆունկցիայի, միտրալ փականի ախտահարումների, սրտամկանի իշեմիայի վերջնարդյունքը: Հայտնի է փոխկապակցվածություն տարիքի և սրտամկանի ֆիբրոզի զարգացման միջև: A. Goette-ի և համահեղինակների կողմից իրականացված հետազոտության ընթացքում կատարվել է ֆիբրոզի ծավալի և տարիքի փոխկապակցվածության ռեզոնանսային վերլուծություն, և բացահայտվել է այդ ցուցանիշների հավաստի գծային կախվածությունը: Ավելին, դիտվել է ձախ նախասրտում ֆիբրոզի ծավալի և

սրտի վիրահատությունից հետո ՆՇ դեպքերի առաջացման միջև հավաստի կապի առկայություն: Հետվիրահատական շրջանում ՆՇ զարգացել է մինչև 15% ֆիբրոզի ծավալ ունեցող հիվանդների 16%-ի մոտ, 15-23%՝ ֆիբրոզի ծավալ ունեցող հիվանդների 21%-ի մոտ, 23% և ավելի՝ ֆիբրոզի ծավալ ունեցող հիվանդների 32%-ի մոտ [7]:

ՆՇ հիվանդների նախասրտերի կառուցվածքային փոփոխությունները հայտնաբերվում են ինչպես կարդիոմիոցիտներում, այնպես էլ արտաբջջային մատրիցայում: Արտաբջջային մատրիցան հիմնականում ներառում է I և III տիպի կոլագեններ, ֆիբրոնեկտին, լամինին, էնտակտին և ֆիբրոմոդուլին [19]: Արտաբջջային մատրիցայի հոմեոստազն ապահովվում է մատրիցային մետալոպրոտեինազայի հյուսվածքային ինհիբիտորի (TIMMP) և մատրիցային մետալոպրոտեինազների (MMPs) նույն հավասարակշռությամբ, իսկ նրա ախտաբանական վերափոխումը ոչ համարժեք պատասխան է սիրտ-անոթային հիվանդության հարաճման ընթացքում սրտի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխություններին [18]: Հարկ է նշել նաև ՌԱԱՀ, բորբոքման, օքսիդատիվ սթրեսի դերը, ինչպես նաև պրոֆիբրոտիկ ազդանշանային ուղիների ազդեցությունը մատրիցային մետալոպրոտեինազների հավասարակշռության կարգավորման հարցում [3, 4, 18, 22, 23]:

Պրոֆիբրոտիկ ազդանշանային ուղիները մեխանիզմներ են, որոնք ապահովում են պրոֆիբրոտիկ մոլեկուլների և միջնորդների միջոցով ֆիբրոզի առաջացումը: Անգիոտենզին II-ը, փոխակերպող աճի գործոնը (TGF- β 1), շարակցական հյուսվածքի աճի գործոնը (CTGF) և թրոմբոցիտար աճի գործոնը ևս համարվում են կարևոր միջնորդներ ֆիբրոպրոլիֆերատիվ գործընթացներում [1, 10, 14, 22]:

Անգիոտենզին II-ը, որը գործում է՝ կապվելով ընկալիչների 2 տարբեր՝ I և II ենթատիպերի հետ, հայտնի պրոֆիբրոտիկ մոլեկուլ է, կենտրոնական դերակատարություն ունի կոլագենի առաջացման հարցում: ՌԱԱՀ գերակտիվացումը, մասնավորապես 1-ին տիպի անգիոտենզինային II տիպի ընկալիչների ակտիվացումը, հարակից մեդիատորների մասնակցությամբ խթանում է ինչպես կարդիոմիոցիտների հիպերտրոֆիան և ապոպտոզը, այնպես էլ ֆիբրոբլաստների պրոլիֆերացիան, որը հանգեցնում է արտաբջջային մատրիցայում սպիտակուցների և ֆիբրոզի կուտակման, ինչն էլ նպաստում է նախասրտերի ֆիբրոզի առաջընթացին և որոշիչ դեր է խաղում կառուցվածքային վերափոխման հարցում: Հարկ է նշել, որ անգիոտենզին II-ի ազդեցությունն արտաբջջային մատրիցայի և կոլագենի էքսպրեսիայի վրա մասնակիորեն պայմանավորված է TGF- β 1 ցիտոկինի տեղային (լոկալ) սինթեզով [1, 4, 22, 23]:

TGF- β 1-ը բազմաֆունկցիոնալ «պրոֆիբրոտիկ ցիտոկինին» է, որը վերահսկում է արտաբջջային մատրիցայի արտադրությունն ու կազմը:

Այն արտազատվում է ինչպես կարդիոմիոցիտների, այնպես էլ ֆիբրոբլաստների կողմից և ծառայում է որպես անգիոտենզին II կարգավորող ազդանշանային համակարգի հիմնական միջնորդ՝ ավտոկրին (ազդեցություն անգիոտենզին II արտադրող բջջի վրա) և պարակրին (ազդեցություն հարակից բջջերի վրա) կարգավորման մեխանիզմների համար [1, 10]: TGF- β 1-ը կարևոր դեր է խաղում սիրտ-անոթային համակարգում՝ մասնակցելով սրտամկանի վնասումից հետո սպիական հյուսվածքի ձևավորմանը և աթերոսկլերոտիկ վահանակի կայունացմանը: Սակայն կարող է հանդիսանալ նաև ախտաբանական օղակ, մասնավորապես հայտնի է, որ ՆՇ հիվանդների մոտ TGF- β 1-ի մակարդակն ավելի բարձր է, քան սինուսային ռիթմով հիվանդների մոտ, ուստի արյան մեջ նրա բարձր կոնցենտրացիան կարող է հանդիսանալ ոչ փականային ՆՇ ձախ նախասրտի էլեկտրաանատոմիական ռեմոդելավորման պոտենցիալ ոչ ինվազիվ կանխորոշիչ:

TGF- β 1-ը նպաստում է նախասրտերի ֆիբրոզի առաջընթացին՝ ազդելով ներբջջային ազդանշանային համակարգի վրա (SMAD2 ֆոսֆորիլացման ինդուկցիա) [14]: TGF- β 1-ի չափազանց արտահայտվածությունն ուժեղացնում է արտաբջջային մատրիցայի սինթեզը և խթանում օրգանների ֆիբրոզի առաջընթացը: Բացի այդ, TGF- β 1 ընկալիչների ակտիվացումը բերում է նաև շարակցական հյուսվածքի աճի գործոնի լուրջ արտազատման, որն էլ իր հերթին հավելյալ խթան է նախասրտերի ֆիբրոզի առաջընթացի համար, որի արդյունքում ֆիբրիլային և ոչ ֆիբրիլային կոլագենի կուտակումը հանգեցնում է նախասրտերի ֆիբրոզի առաջընթացի: Մշտապես ակտիվ TGF- β 1-ի հիպերարտահայտումը սրտամկանում հանգեցնում է նախասրտերի սելեկտիվ ֆիբրոզի, նախասրտերի էլեկտրաֆիզիոլոգիական հատկությունների զգալի փոփոխությունների, մասնավորապես հաղորդչական ուղիների զգալի խաթարումների, գրգիռների անցկացման տարասեռության՝ այդպիսով նպաստելով ՆՇ-ի զարգացմանը, ռեցիդիվների առաջացմանը և մշտական ձևի անցմանը: Հարկ է նշել, որ ՆՇ հիվանդների մոտ TGF- β 1-ով միջնորդված նախասրտերի ֆիբրոզենեզին բնորոշ է երկֆազ պատասխան. սկզբում տեղի է ունենում աճի խթանում, իսկ հետո՝ TGF- β 1-ին արձագանքելու ունակության անկում և կորուստ [1]: Հետաքրքրական է անգիոտենզին II-ի և TGF- β 1-ի փոխազդեցությունը, հայտնի է, որ ֆիբրոբլաստների ակտիվության հզոր խթանիչ անգիոտենզին II-ը խթանում է TGF- β 1-ի սինթեզը, սակայն միևնույն ժամանակ TGF- β 1-ը փոխադարձաբար ուժեղացնում է անգիոտենզին II-ի և լրացուցիչ պրոֆիբրոգեն գործոնների արտադրությունը՝ այդպիսով ձևավորելով դրական հետադարձ կապ [1, 14, 22]:

Նախասրտերի ֆիբրոզի ախտածագման հարցում վերոնշյալ մեխանիզմներից գատ ակտիվ ներգրավվածություն ունեն նաև մի շարք այլ մե-

խանիզմներ: Կան հավաստի տվյալներ այդ գործընթացում օքսիդատիվ սթրեսի և բորբոքումների մասնակցության մասին [3, 18]: ՆՇ հիվանդների մոտ արձանագրվում է բորբոքային մարկերների մակարդակի նշանակալի բարձրացում ինտերլեյկինների (IL-6, IL-8, IL-10), ուռուցքային նեկրոզի գործոնի (TNF- α), մոնոցիտային քիմոտակտիկ սպիտակուցի (MCP-1), անոթային էնդոթելային աճի գործոնի (VEGF), ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդի (NTproBNP) մակարդակի [10, 13, 18, 20, 22]: Առկա է տեսակետ, որ բորբոքային բջիջների ինֆիլտրացիան և կալցիումի ծանրաբեռնվածությունը նպաստում են նախասրտերի հյուսվածքի օքսիդատիվ վնասմանը՝ խթանելով նախասրտերի ֆիբրոզի առաջացումը: Մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել սերոտոնինի ակտիվ մասնակցությունն էնդոթելիոցիտների և անոթային հարթ մկանային բջիջների պրոլիֆերացիայի գործընթացներին [3, 18]: Պարզվել է նաև, որ ՆՇ հիվանդների մոտ նախասրտերի ֆիբրոզի մոլեկուլային հիմքը մատրիցային մետաղապրոտեինազի ընտրովի վերակարգավորումն է և նախասրտում մետաղապրոտեինազների հյուսվածքային ինհիբիտորների նվազեցումը, որն իր հերթին հանգեցնում է I տիպի կոլագենի սինթեզի ակտիվացման [10, 22]:

ՆՇ ռեցիդիվների ռիսկի գործոնների բազմակողմանի վերլուծությունը (զարկերակային գերճնշման, սրտային անբավարարության, շաքարային դիաբետի և սրտի արատների առկայությունը, տարիքը, սեռը, ձախ նախասրտի ծավալը) ցույց է տվել, որ ՆՇ էպիզոդների կրկնության առավել հավաստի պատճառը ֆիբրոզի սկզբնական ծավալն է: Փաստվել է, որ ֆիբրոզի աճը մեծացնում է ՆՇ-ի կրկնության ռիսկը: Առավել ցայտուն ինտերստիցիալ ֆիբրոզ է նկատվել մշտական ՆՇ-ի դեպքում, ինչը հաստատում է այն ենթադրությունը, որ ֆիբրոզը առիթմիայի հիմնական սուբստրատն է [5, 17]:

Այժմ տարածված տեսակետ կա, որ «ՆՇ-ն առաջացնում է ՆՇ», և հաճախ կա ՆՇ-ի առաջխաղացման օրինաչափություն այն հիվանդների մոտ, ովքեր սկզբում ունեցել են պարոքսիզմալ ՆՇ, այնուհետև անցել են պերսիստենտ ձևի և, ի վերջո, ՆՇ պերմանենտ ձևի: Հաստատվել է, որ ինչպես էլեկտրաֆիզիոլոգիական փոփոխությունները, այնպես էլ անատոմիական սուբստրատը որոշիչ նշանակություն ունեն ՆՇ մեկնարկի և պահպանման համար [12]: «Էլեկտրական վերափոխում» տերմինը վերաբերում է իոնային անցուղիների գեների էքսպրեսիայի փոփոխություններին, որոնք հանգեցնում են հարմարվողականության արագության կորստի՝ դրանով իսկ նպաստելով բազմակի վերականգնվող ալիքների առաջացմանը և մեծացնելով ՆՇ-ի մեկնարկի և պահպանման հավանականությունը [8, 9]: Այնուամենայնիվ, զուտ էլեկտրական վերափոխումը չի կարող լիովին բացատրել ՆՇ-ի կայուն ձևի զարգացումը: Ամենայն հավանականությամբ առիթմիայի կայունացման համար պետք է ներգրավվեն

նան այլ գործոններ, և դա ենթադրում է, որ կառուցվածքային, այլ ոչ թե իոնային վերափոխումը կարող է լինել նախասրտային առիթմիայի կայունացման հիմնական գործոնը [5, 17]: Հաշվի առնելով այն փաստը, որ ֆիբրոզը ներքջային մատրիցային սպիտակուցների ավելցուկային նստվածք է, ինչպես կոլագենի սինթեզի ավելացման, այնպես էլ մեխանիկական ծանրաբեռնվածության կամ հյուսվածքների վնասման արդյունքում կոլագենի ոչնչացման բացակայության կամ նվազման պատճառով: Նորմալ և հիվանդ նախասրտերի մանրաթելերի համակցությունն առաջացնում է տարասեռ տեղային հաղորդունակության խանգարումներ՝ նպաստելով էքտոպիկ ռիթմավարների և ուշ պոտենցիալների առաջացմանը՝ անմիատարր զրգոյիչների անցկացման հետևանքով, ինչպես նաև կարող է հանգեցնել մեմբրանի պոտենցիալի տատանումների: Այսպիսով, նախասրտերի ֆիբրոզը կարող է փոխել նախասրտերի միատարր ակտիվությունը, իսկ ինտերստիցիալ ֆիբրոզի տարածումը կարող է մեծացնել ՆՇ-ի նկատմամբ զգայունությունը՝ խանգարելով, զգալիորեն դանդաղեցնելով նախասրտերի հաղորդչականությունը, ինչը հանգեցնում է էլեկտրական իմպուլսի տարածման ակտերնատիվ հաղորդման ուղիներով:

Եզրափակելով կարող ենք արձանագրել, որ նախասրտերի շողացման առաջացման ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմների ճշգրիտ իմացությունը կօգնի առավել արդյունավետ կանխարգելելու նրա առաջացումն ու առաջխաղացումը: Այդ իսկ պատճառով խիստ արդիական են նոր կանխորոշիչ գործոնների նույնականացումը, մասնավորապես նախասրտերի ֆիբրոզի առաջացման մեխանիզմների լիարժեք բացահայտումը և հատկապես այդ ախտաբանական գործընթացի կասեցման մեթոդների, նոր բուժական մոտեցումների մշակումը:

Ընդունված է 24.09.24

Հոդվածը պատրաստվել է ՀՀ գիտության կոմիտեի ֆինանսական աջակցությամբ՝ 21T-3B328 ծածկագրով գիտական թեմայի շրջանակներում:

Роль миокардиального фиброза в патогенезе фибрилляции предсердий

Л.Г. Азарпетян, Т.В. Мурадян, С.В. Григорян, П.А. Зелвеян

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее обсуждаемых медицинских проблем в современной кардиологии и содержит множество нерешенных проблем, как с точки зрения патогенеза, так и в вопросах про-

филактики и лечения. На ФП приходится около 33% всех аритмий, составляя в общей популяции 0,3–0,4%, а старше 60 лет – 21%. ФП приводит к значительным гемодинамическим нарушениям и тяжелым осложнениям, таким как тромбоэмболии с сопутствующими сердечно-сосудистыми событиями, сердечная недостаточность, которые способствуют инвалидизации, значительно увеличивая смертность. Однако следует отметить, что, несмотря на многие достижения, эффективные противорецидивные подходы еще не реализованы в полной мере у больных с ФП, что будет способствовать предупреждению прогрессирования ФП и возникновению возможных осложнений. В связи с этим представляется весьма актуальным выявление новых предрасполагающих факторов, в частности механизмов фиброза предсердий и особенно разработка новых подходов к остановке этого патологического процесса с целью профилактики возможных рецидивов ФП.

The Role of Myocardial Fibrosis in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation

L. G. Hazarapetyan, T. V. Muradyan, S. V. Grigoryan, P. H. Zelveian

Atrial fibrillation (AF) is one of the most discussed medical problems in modern cardiology and contains many unresolved problems both in terms of pathogenesis, and in matters of prevention and treatment. AF accounts for about 33% of all arrhythmias, accounting for 0,3-0,4% in the general population, and 21% over 60 years of age. AF leads to significant hemodynamic disturbances and severe complications, such as thromboembolism with concomitant cardiovascular events, heart failure, which contribute to disability, significantly increasing mortality. However, it should be noted that, despite many achievements, effective anti-relapse approaches have not yet been fully implemented in patients with AF, which will help prevent the progression of AF and prevent the occurrence of possible complications. In this regard, it seems very relevant to identify new predisposing factors, in particular, to identify the mechanisms of atrial fibrosis and especially the development of new approaches to stop this pathological process in order to prevent possible recurrences of AF.

Գրականություն

1. *Chen K., Mehta JL., Li D. et al.* Transforming growth factor beta receptor endoglin is expressed in cardiac fibroblasts and modulates profibrogenic actions of angiotensin II. *Circ Res.*, 2004, 10:95(12):1167-73. doi: 10.1161/01.RES.0000150369.68826.2f.
2. *da Silveira M., Cabral J., Souza B. et al.* How Can Galectin-3 as a Biomarker of Fibrosis Improve Atrial Fibrillation Diagnosis and Prognosis? *J Clin Med Res.*, 2020, 12(10):647-654. doi: 10.14740/jocmr4313.

3. Deng Y., Liu F., Yang X., Xia Y. The Key Role of Uric Acid in Oxidative Stress, Inflammation, Fibrosis, Apoptosis, and Immunity in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med.*, 2021, 8:641136. doi: 10.3389/fcvm.2021.641136.
4. Drapkina OM., Drapkina YuS. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system activity. Reality and future prospects. *Arterial Hypertension*, 2012, 18(5):449-458. doi: 10.18705/1607-419X-2012-18-5-449-458.
5. Drapkina OM., Emelyanov AV. Atrial fibrosis is a morphological basis of atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013, 9(4):417-419. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-4-417-419.
6. Ghareghani A., Abbaszadeh S., Takhshid MA. The role of systemic inflammatory indices in predicting atrial fibrillation and its complications: a narrative review. *Curr Med Res Opin.*, 2024, 2:1-10. doi: 10.1080/03007995.2024.2397074.
7. Goette A., Juenemann G., Peters B. et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. *Cardiovascular Research*, 2002, 54(2):390-6. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00251-1.
8. Grigoryan SV., Azarapetyan LG., Adamyan KG. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*, 2018, (9):71-76. doi: 10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.
9. Gwanyanya A., Mubagwa K. Emerging role of transient receptor potential ion channels in cardiac fibroblast pathophysiology. *Front Physiol.*, 2022, 13:968393. doi: 10.3389/fphys.2022.968393.
10. Hazarapetyan L., Zelveian PH., Grigoryan S. Inflammation and coagulation are two interconnected pathophysiological pathways in atrial fibrillation pathogenesis. *J Inflamm Res.*, 2023, 16:4967-4975. doi: 10.2147/JIR.S429892.
11. Hollowell M., Banno J., Marsy D. et al. Ventricular late gadolinium enhancement by cardiac MRI as a predictor of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.*, 2024, 15:411:132263. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.132263.
12. Kim HD., Cho DH., Kim MN. et al. Left Atrial dysfunction, fibrosis and the risk of thromboembolism in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Int J Heart Fail.*, 2022, 4(1):42-53. doi: 10.36628/ijhf.2021.0043.
13. Li X., Wu X., Chen X. et al. Selective blockade of interleukin 6 trans-signaling depresses atrial fibrillation. *Heart Rhythm.*, 2023, 20(12):1759-1770. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.08.026.
14. Lijnen PJ., Petrov VV., Fagard RH. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta(1). *Mol Genet Metab.*, 2000, 71(1-2):418-35. doi: 10.1006/mgme.2000.3032.
15. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*, 2021, 16(2):217-221. doi: 10.1177/1747493019897870.
16. López B., Ravassa S., Moreno MU. et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol.*, 2021, 18(7):479-498. doi: 10.1038/s41569-020-00504-1.
17. Mitrofanova LB., Lebedev DS., Antonova IV., Platonov P.G. Comparative morphometric study of different areas of atria in paroxysmal and chronic atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*, 2010, 62(62):32-36.

18. *Pauklin P., Zilmer M., Eha J. et al.* Markers of inflammation, oxidative stress, and fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Oxid Med Cell Longev.*, 2022, 2022:4556671. doi: 10.1155/2022/4556671.
19. *Querejeta R., Varo N., López B. et al.* Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation*, 2000, 11:101(14):1729-35. doi: 10.1161/01.cir.101.14.1729.
20. *Schmalstieg-Bahr K., Gladstone DJ., Hummers E. et al.* Biomarkers for predicting atrial fibrillation: An explorative sub-analysis of the randomised SCREEN-AF trial. *Eur J Gen Pract.*, 2024, 30(1):2327367. doi: 10.1080/13814788.2024.2327367.
21. *Schnabel RB.* Can we predict the occurrence of atrial fibrillation? *Clin Cardiol.*, 2012, 35 Suppl 1:5-9. doi: 10.1002/clc.20963.
22. *Sygitowicz G., Maciejak-Jastrzębska A., Sitkiewicz D.* A Review of the molecular mechanisms underlying cardiac fibrosis and atrial fibrillation. *J Clin Med.*, 2021, 10(19):4430. doi: 10.3390/jcm10194430.
23. *Weber KT., Brilla CG., Campbell SE. et al.* Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. *Basic Res Cardiol.*, 1993, 88 Suppl 1:107-24. doi: 10.1007/978-3-642-72497-8_8.
24. *Zhao L., Li M., Zhang Y. et al.* The correlation between ultrasonographic morphology and structure of the left atrial appendage, blood flow velocity, and plasma galectin-3 levels with thrombus formation in the left atrial appendage of patients with atrial fibrillation. *J Med Biochem.*, 2024, 15:43(4):587-596. doi: 10.5937/jomb0-48509.