

УДК 616.12-008.46:616.126.4-092

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.1.5463>

Патогенетичні механізми розвитку кардіофіброзу при фібриляції передсердь

Є.О. Перепека, В.В. Лазоришинець

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», Київ

Вивчення патогенезу та патоморфології кардіофіброзу відносять до важливих проблем сучасної кардіології. В оглядовій роботі представлені дані про різні етапи розвитку кардіофіброзу при фібриляції передсердь (ФП). Її суттєва перевага полягає в дослідженні молекулярних механізмів виникнення зазначеного захворювання від початкових до завершальних її етапів. Встановлено, що суттєву роль у патогенезі кардіофіброзу відіграє ціла низка активованих внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і профібротичних чинників. Їх взаємодія призводить до індукції та прогресування цього патологічного процесу. В роботі докладно та послідовно розглянуто також цитологічні аспекти кардіофіброзу при ФП. Важливими умовами, що викликають активацію фібробластів і прискорення фібротичного процесу, є зміна стану сполучнотканинних клітин, кардіоміоцитів та інших типів резидентних клітин серця. Вони безпосередньо беруть участь у регуляції експресії генів, необхідних для синтезу специфічних білків, які залучені до утворення фіброзної тканини при ФП. Показано, що на етапах структурних гістопатологічних змін, які слідують за періодом функціонально-метаболічних порушень у передсердях при ФП, надалі спостерігається проліферація сполучнотканинного матриксу, запальний процес, розвиток оксидативного стресу, некрозу кардіоміоцитів, прогресування фіброзу та патологічне ремоделювання. Таким чином, слід очікувати, що в майбутньому результати проведених відповідних кардіологічних досліджень створять наукові передумови для розробки інноваційних лікарських засобів і технологій. Це дасть змогу не лише ефективно лікувати ФП, а й впливати на процеси її розвитку та формування серцевої недостатності в пацієнтів.

Ключові слова: кардіофіброз, фібриляція передсердь, серцева недостатність, фібробласти, міофібробласти, кардіоміоцити, молекулярні механізми.

Фібриляція передсердь (ФП) є важливою патологією серця, патогенетичні механізми якої лежать в основі розвитку кардіофіброзу та серцевої недостатності (СН). Водночас у фаховій літературі існує й інша думка про те, що прогресування кардіофіброзу може супроводжуватися збільшенням періодів ФП. Кардіофіброз виникає та прогресує внаслідок депонування деяких білків у міжклітинному матриксі, а також у результаті збільшення кількості активованих резидентних фібробластів. Переважно цю функцію виконують трансформовані клітини – міофібробласти [1].

Вважається, що фібротичний процес пов'язаний із компенсаторним заміщенням загиблих кардіоміоцитів передсердь і шлуночків серця. Основну роль у формуванні фіброзної тканини відіграють окремі білкові молекули, що різко порушують просторову організацію міжклітинного матриксу та клітин стінок міокарда серця. Було встановлено, що міофібробласти, крім продукції колагену та певних типів білків, мають також і інші функції, які наближають їх до великої групи лімфоїдних клітин. Водночас ці сполучнотканинні клітини важко ідентифікувати через відсутність селективних маркерних молекул

Перепека Євген Олександрович, доктор філософії, пров. наук. співр. відділення електрофізіології та рентгенхірургічних методів лікування аритмій серця
ORCID ID: 0000-0001-9755-8825
E-mail: eugeneperepeka@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 21 грудня 2024 року

Perepeka Yevhen, PhD, Leading Research Fellow of the Department of Electrophysiology and X-Ray Surgical Methods for the Treatment of Cardiac Arrhythmias
ORCID ID: 0000-0001-9755-8825
E-mail: eugeneperepeka@gmail.com

Received 21.12.2024

на їх поверхні [1]. Фібробласти та міофібробласти контролюють гомеостаз міжклітинного простору, а їх активація та кількісне збільшення спостерігаються при деяких захворюваннях. До цієї групи належать патології серцево-судинної системи (ССС), а саме ФП, артеріальна гіпертензія (АГ), інфаркт міокарда, СН та інші. Активація зазначених клітин супроводжується суттєвим посиленням синтезу колагенів різних типів і початком формування кардіофіброзу, що призводить до розвитку СН [2].

Останнім часом все більше авторів схиляються до думки, що кардіофіброз виникає на тлі ФП та масової загибелі кардіоміоцитів. При цьому спостерігається не лише підвищення функціонування активованих сполучнотканинних клітин, а й різке їх кількісне збільшення. Це може вплинути на розвиток фіброзу, особливо, за умов виникнення запалення та ішемічного пошкодження тканин серця [3]. У зв'язку з цим вивчення ролі фібробластів і міофібробластів у механізмах прогресування фіброзу може стати в майбутньому підґрунтям для розроблення інноваційних протифіброзних лікарських засобів і клітинних технологій.

Важливими рисами формування кардіофіброзу є процеси активації різних типів фібробластів, які змінюються за умов впливу стресових чинників. У клітинах серця це призводить до індукції різних сигнальних систем. Найбільше впливають на синтез та депонування білків у міжклітинному матриксі деякі молекули, зокрема трансформівний чинник росту β (TGF- β). При цьому спостерігається проліферація міофібробластів, активація їх міграції та біосинтетичних процесів у цих клітинах [2].

Цей період можна схарактеризувати як час утворення фібрилярних колагенових волокон і їх поступове депонування та накопичення в міжклітинному матриксі передсердь. Цей патологічний процес відбувається в результаті активного синтезу низки молекул (наприклад, колагенів I та III типів, EDA+-Fn (cellular fibronectin containing extra domain A)) різними типами фібробластів. У прикінцевому результаті в міжклітинному матриксі з цих молекул утворюються структури фібрилярного колагену, який своєю чергою формує фіброзні структури, а пізніше фібротичні маси, що складаються з різних білків [4]. У механізмах кардіофіброзу активну участь беруть також і інші типи клітин серця. Насамперед ендотеліоцити, резидентні макрофаги, а також опасисті клітини. В умовах патології ССС та при переважанні процесу загибелі кардіоміоцитів з останніх виділяються речовини (аларміни), які активно впливають на процеси фібротизації та розвитку кардіофіброзу. Це відбувається завдяки одночасному впливу деяких інтерлейкінів (IL-4, IL-13), профібротичних

цитокінів і чинника росту фібробластів (FGF) [5]. Необхідно підкреслити важливу роль активованих ендотеліоцитів у цих патологічних умовах, які сприяють перетворенню фібробластів у міофібробласти. Останні активують процеси фібротизації та прогресування кардіофіброзу. Ці зміни призводять до ремоделювання міжклітинного матриксу на тлі активації протеаз [6]. У фіброзоутворенні беруть участь також і Т-лімфоцити. Вони сприяють заміщенню мертвих кардіоміоцитів фібротичною тканиною та розвитком фіброзу передсердь при ФП [6]. Причому ці функції активуються проліферативними або активованими фібробластами та макрофагами. Останні при кардіопатології реалізують функцію стресового та пошкоджувального чинників розвитку кардіофіброзу. Слід відзначити, що процес диференціації фібробластів відбувається при ФП, або при деструкції міокарда ішемічного генезу [7]. Була виявлена можливість трансформації фібробластів у міофібробласти. Молекулярними маркерами останніх є колаген I типу, проліл-4-гідроксилаза, фібробластоспецифічний протеїн-1, фібробласт-активуючий протеїн та інші чинники, що впливають на розвиток кардіофіброзу [5]. Роль фібробластів, на відміну від макрофагів і макрофаг-фібробластних перехідних типів клітин, добре вивчена. Вважається, що гальмування функцій зазначених типів фібробластів може забезпечувати пригнічення фібротизації серця при ФП, інфаркті міокарда, СН та кардіоміопатії. Розвиток кардіофіброзу також залежить від залучення в його патогенетичні механізми ендотеліальних клітин, але не через процеси клітинної трансдиференціації. Активовані фібробласти можуть демонструвати наявність маркерів ендотеліальних клітин [8]. Ці реакції були виявлені в дослідних тварин при моделюванні ішемічно-реперфузійних порушень у міокарді. Існують і протилежні погляди в представленій галузі знань [1].

Патогенетичне обґрунтування залучення внутрішньоклітинних сигнальних систем індукції фібробластів і міофібробластів

Під впливом TGF- β відбувається диференціація резидентних фібробластів серця в міофібробластні клітини при розвитку патологічного процесу. Цей молекулярний чинник синтезується та виділяється лімфоїдними клітинами в зоні тканинного пошкодження серця. Крім TGF- β , в ділянці кардіофіброзу залучаються активовані резидентні клітини, які здатні синтезувати не лише цитокіни, а й інтерлейкіни, молекулярні патерни, що пов'язані з пошкодженням (DAMPs), та інші молекули [1]. Вони сприяють диференціації фібробластів у функціонально

активні та секретуючі міофібробласти. Це свідчить про важливість застосування протизапальних лікарських засобів з метою гальмування функцій активованих міофібробластів при фіброзі серця. Протизапальні засоби є гіпотетичними чинниками, що можуть гальмувати розвиток фіброзу [9].

Показано, що прозапальні цитокіни впливають на стан фібробластів, регулюють характер структурно-функціональних міжклітинних перебудов і ремоделювання міжклітинного матриксу [1]. Інтерлейкіни прозапального типу взаємодіють зі специфічними рецепторами фібробластів. У випадку блокади рецепторів IL-11 та IL-17 відбувається гальмування дисфункціональних процесів сполучнотканинних клітин та розвитку кардіофіброзних порушень [10]. Отримані результати свідчать, що біосинтетична активність фібробластів необхідна для фібротизаційних процесів та значною мірою залежить від функції лімфоїдних клітин. Вони виявляються в різних відділах серця при ФП або в ділянці пошкодження кардіоміоцитів. Дія зазначених чинників реалізується через активну інтерлейкінову сигналізацію серцевих фібробластних клітин. У цій реакції беруть участь такі типи клітин, як макрофаги, моноцити та інші лімфоїдні клітини. Вони посилюють процес фіброзоутворення при різних патологічних процесах, зокрема, ФП. Це призводить до погіршення провідної та скоротливої функцій серця в умовах індукції запальних реакцій і впливу на фібробласти прозапальних інтерлейкінів. Ці процеси супроводжуються активацією диференціації клітин та накопиченням у серці міофібробластів [11].

Встановлено, що механізм дії TGF- β пов'язаний з активацією внутрішньоклітинних білків Smad 2/3 і мітоген-активуючих протеїнкіназ (МАРКs). У результаті взаємодії зі специфічними рецепторами фібробластів утворюється сигнальний комплекс – TGF- β /Smad 2/3. Останній є основним індуктором розвитку кардіофіброзу при різних хронічних захворюваннях ССС. Блокування специфічних рецепторів TGF- β не лише гальмує виникнення гіпертрофії міокарда, а й порушує систему фібробласт-кардіоміоцитарних та фібробласт-міофібробластних взаємодій [12].

Іншим важливим молекулярним чинником, що сприяє диференціації фібробластів у міофібробласти, є лізофосфатидилова кислота [13]. Фібротичний ефект цієї сполуки спостерігається в досліджах *in vitro*. Це відбувається завдяки активації MRTF-SRF-сигнального шляху, а також через систему ROCK-залежного фосфорилування молекул мономерних форм клітинного актину. Разом із MRTF ці чинники активують процеси транскрипції генів. Вони гальмуються у випадку використання інгібіторів, які сприяють інактивації MRTF-SRF-

сигнального шляху. Останній своєю чергою сприяє розвитку фіброзу в тканинах дослідних тварин. Блокування рецепторів TGF- β дає змогу реалізувати супресію активованих фібробластів і пригнічувати розвиток кардіофіброзу [14].

Одна з основних внутрішньоклітинних сигнальних систем пов'язана з активацією G-білка. Блокада або генетична мутація GRK2 (G protein-coupled receptor kinase 2) фібробластів і кардіоміоцитів захищає серце в умовах розвитку різних дисфункцій і прогресування фіброзного процесу. Такий ефект спостерігається в дослідних мишей із розвитком СН при моделюванні у них інфаркту міокарда. Це відбувається в результаті пригнічення синтезу специфічних білкових молекул колагену 1 α 2 та супроводжується редукцією експресії й інших профібротичних чинників. В умовах гальмування активності різних типів фібробластів спостерігається суттєве поліпшення роботи серця в результаті нормалізації його функцій. Блокування GRK2-системи, що здійснює протекторний вплив на кардіоміоцити, є позитивним чинником в умовах ураження серця при одночасній дії стресу та ішемії [15].

Іншою клітинною системою, залученою до розвитку кардіофіброзу, вважається канал транз'єнтного рецепторного потенціалу 6 (TRPC6). Зазначена складна білкова структура активується ангіотензином II (Ang II) та іншими агоністами. За цих умов спостерігається різке зростання вмісту іонів Ca²⁺ в клітинах серця. Це своєю чергою викликає активацію резидентних фібробластів і їх конверсію в міофібробласти та індукує процес активного фіброгенезу. В регуляції TRPC6 беруть участь молекули TGF- β . Останні можуть блокуватися впливом p38 мітоген-активуючої протеїнкінази (p38МАРК). Це перешкоджає доступу іонів Ca²⁺ в цитоплазму фібробластів. Ця реакція запобігає активації відповідного сигнального шляху, а також процесам трансформації фібробластів у міофібробласти за умов дії Ang II або TGF- β . Таким чином, молекула TRPC6 в комбінації з іонами Ca²⁺ впливають на процеси індукції сигнальних клітинних систем, що ведуть до фіброзу передсердь при ФП [16].

Додатково необхідно відзначити роль і іншого сигнального шляху (Wnt/ β -катеніну) у процесах фібротизації серця та нормалізації його функцій на тлі редукції патологічного процесу різного генезу. Ця корекція пояснюється гальмуванням синтезу та вивільненням у міжклітинний матрикс різних протеїнів. Ця реакція активується TGF- β міофібробластів. При цьому спостерігається індукція проліферації сполучнотканинних клітин, їх міграція в ділянку тканинного ураження та загибелі кардіоміоцит. Зростає також структурно-функціональна активність та взаємовідношення між різними

типами клітин передсердь [17]. Саме TGF- β у комплексі із Smad3 викликають посилення синтезу протеїнів для міжклітинного матриксу на тлі процесів диференціації фібробластів у міофібробласти при ФП. Це також призводить до кардіального ремоделювання на тлі гострих серцево-судинних патологічних процесів (наприклад, при інфаркті міокарда). Отримані дані підкреслюють важливу роль у патогенетичних механізмах прогресування фіброзу, гіпертрофії міокарда та кардіоміопатії [18]. Таким чином, було доведено, що TGF- β індукуює частковий розвиток кардіофіброзу внаслідок індукованої диференціації міофібробластів.

У цей механізм патогенезу також були залучені білки теплового шоку (HSPs), які індукують прогресування кардіофіброзу. Передусім це стосується HSP 17, який вважається колагеновим специфічним шапероном та суттєво погіршує стан діастолічної дисфункції після періоду гіпертонічного перенавантаження серця [19]. У результаті різкої зміни посилюється активація процесу колагеноутворення. При цьому розвивається порушення ССС та життєдіяльності організму з інфарктом міокарда [2]. У зоні ураження клітин спостерігається утворення постінфарктної рубцевої тканини. Отже, вплив сигнальних молекул активує різні шляхи формування фібротичної тканини. Це відбувається через модуляцію стану фібробластів і міофібробластів, що супроводжується розвитком кардіофіброзу.

На відміну від TGF- β , інша сигнальна молекула – Ang II вважається тригером прогресування кардіофіброзу активованими кардіальними фібробластами. Ця сполука є природним агоністом I і II типів ангіотензинових рецепторів. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, як відомо, використовуються для лікування АГ і СН. Ang II діє через рецептори мембран клітин, асоційованих з G-білками (GPCR). Активація Ang рецепторів I типу з одночасним залученням G-білків та іонів Ca²⁺ супроводжується індукцією окремих протеїнкіназ і транскрипційних чинників клітин, що викликають розвиток фібротичного процесу в серці. Насамперед йдеться про активацію SRF (serum response factor) та інших сигнальних систем клітин. До цієї групи чинників відносять активні форми кисню (ROS). Ці молекули здатні викликати не лише прогресування фібротизації стінок передсердь, а й процеси гіпертрофічного ремоделювання серця. Продукти пероксидації виникають внаслідок стимуляції Ang рецепторів I типу [20]. Молекули ROS (супероксиди, гідроксильні радикали і деякі продукти пероксидації (H₂O₂)) також викликають модифікацію білків у цитоплазмі фібробластів. Вони впливають на активність ядерного чинника

NF- κ B, MAP-кіназ, miRNAs тощо. ROS компоненти є ефективними регуляторами перебігу REDOX-сигналіну. Ці чинники викликають суттєві порушення структури та функції різних білкових молекул цитомембран і сприяють розвитку активного фібротичного кардіального ремоделювання [21].

При активації Ang рецепторів I типу посилюється функціональна активність клітин, особливо, при додатковому залученні TGF- β -сигнального шляху [22]. Ці процеси різко гальмуються у TGF- β нокаутних тварин, що не виключає можливості цього чинника самостійно індукувати процес розвитку кардіофіброзу. За умов активації та одночасного впливу обох систем цей патологічний процес розвивається більш стрімко. Вони суттєво посилюють ефекти один одного, а також впливають на активацію Wnt/ β -катенінової сигнальної системи клітин [23]. Останній внутрішньоклітинний шлях є надзвичайно важливим та відіграє суттєву роль у системі клітинно-клітинних взаємовідносин між фібробластами, ендотеліоцитами та кардіоміоцитами. Wnt/ β -катенінова сигнальна система своєю чергою потенціює активність транскрипційних чинників T-клітин (TCF/LEF). Останні здатні регулювати клітинний цикл фібробластів і суттєво впливають на процеси клітинної адгезії. Індукційний вплив цієї сигнальної системи реалізується завдяки Wnt-білкам (Wnt5a та Wnt11), тирозинкіназним орфанним рецепторам, з одночасною активацією молекул Rho, Rac, ROCK, c-jun-N-термінальної кінази та інших [24]. Ці процеси призводять до експресії відповідних колаген-продукуючих клітинних програм і функцій на тлі активації G-білків, а також впливу на гомеостаз Ca²⁺ у клітинах серця. Різке підвищення вмісту цього іону супроводжується стимуляційним впливом на функцію різних клітин серця. Саме тому сигнальний шлях Wnt/ β -катенін є важливим тригером розвитку такого патологічного стану, як кардіофіброз. Він розвивається при цілій низці кардіоваскулярних захворювань, що було підтверджено на відповідних моделях, відтворених у дослідних тварин [24].

На процеси диференціації та активування фібробластів суттєво впливають і певні чинники міжклітинного матриксу шляхом перетворення резидентних фібробластів в активовані фібробласти, а пізніше в міофібробласти. При цьому ефект зростає в стресових умовах при гіпертрофії та інфаркті міокарда, а також ФП. У зазначених патологічних умовах міофібробласти синтезують колагенові білкові молекули, необхідні для розвитку фіброзу. При цьому спостерігається утворення агрегатів колагенових і неколагенових молекул у міжклітинному матриксі. Для активованих сполуч-

нотканинних клітин властивий значний біосинтетичний потенціал. Це було показано в експериментах на D2 та D3 культурах фібробластних клітин, на які не впливали чинники міжклітинного мікросередовища. Водночас активація фібробластів за умов розвитку ФП, як і при інших серцево-судинних захворюваннях, додатково має ефект ремоделювання на серце. Останні можуть суттєво корегуватись при використанні фармакотерапії або в умовах застосування кріоабляційного кардіохірургічного лікування. При цьому було доведено, що за умов кількісного зростання міофібробластів підвищується можливість виявлення маркерів сполучнотканинних клітин у D3-клітинній культурі гетерогенної групи фібробластів [25]. Ці процеси суттєво впливають на розвиток фіброзу передсердь при ФП. Вони відбуваються із залученням у патологічну реакцію молекул інтегрину, внутрішньоклітинного актину, що призводить до транслокації р38МАРК в ядра цих клітин. Активація сигнальних шляхів відіграє значну роль у ремоделюванні фібробластів. Інтегрин-актиновий сигнальний комплекс здатний індукувати молекули тирозинкіназ (Fyn, Src та інших). Ці ферменти своєю чергою стимулюють ГДФ-ГТФ-залежні функції клітин, які залучені у фібротичний процес. Відбувається системна цитологічна реакція залучення в патологічний процес сигнального шляху Rho-Rock-MRTF-A, який активує процес транскрипції генів на тлі додаткового впливу SRF, а також YAP/TAZ (Yes-associated protein/WW-domain-containing transcription regulator 1) систему транскрипційних коактиваторів та Ніро-сигнальний шлях [26].

Останній активно впливає на активність чинника проліферації кардіоміоцитів. Ці клітинні сигнальні системи разом із YAP/TAZ змінюють реактивність кардіальних фібробластів, процеси їх активації, проліферації та інтенсивність біосинтетичних процесів (наприклад, утворення молекул колагенів). Особливо чітко це спостерігається у присутності молекул Ang II, що реалізують свою дію через YAP-систему фібробластів. Встановлено порушення функціонування сигнальних систем MRTF-A у YAP-нокаутних мишей. Система YAP має відношення до регуляції MRTF-A фібробластів і міофібробластів у відповідь на дію різних патогенетичних чинників (ішемія міокарда). YAP-клітинна система необхідна для значущого зростання активності фібротичного процесу та розвитку кардіофіброзу, але її чинники здатні також захищати кардіоміоцити від ішемічного впливу або гемодинамічного перевантаження [27].

Необхідно додатково підкреслити, що окремі сигнальні системи LATS1 (Large Tumor Suppressor Kinase 1) та LATS2 індукують процес фосфорилування YAP при активації Ніро-сигнального шляху.

Останні впливають на транскрипційні процеси Ніро-шляху за умов його інактивації. Це також викликає активацію диференціації та проліферації міофібробластів. Це свідчить про зростання індукції фібротичного процесу та інтенсивності розвитку кардіофіброзу. Таким чином, LATS1 та LATS2 регулюють процеси активації фібробластів при ФП. Ці реакції відбуваються за участі актинових молекул та чинників системи Rho. Останній разом з іншими чинниками впливає на транскрипційні процеси, реалізуючи фібротичну реакцію та викликаючи перебудову, тобто ремоделювання міжклітинного матриксу стінки передсердь завдяки комбінованій індукції цього патологічного процесу. Він підсилюється дією різних молекулярних чинників лімфоїдних клітин. Вони активують фібробласти в умовах хронічного стресу та викликають пошкодження клітин серця. Це своєю чергою призводить до ремоделювання не лише кардіоміоцитів, а й міжклітинного матриксу, його зміни статусу від прозапального до прорепаративного в умовах тривалоного фіброзу [28].

Основні молекулярні чинники розвитку кардіофіброзу при фібриляції передсердь

Фосфатидилінозитол-3-кіназа p110 α (PI3K(p110 α))

Ця ізоформа має безпосереднє відношення до розвитку структурно-функціональних порушень передсердь при атріофіброзі. При цьому спостерігається не лише загибель кардіоміоцитів, а і їх гіпертрофічні зміни. Одночасно відзначається розвиток електрофізіологічних альтерацій ритму. Зазначені зміни лежать в основі виникнення деяких захворювань, зокрема ФП.

Встановлено, що чинник росту сполучної тканини (CTGF) впливає на проліферацію та характер біосинтетичних процесів резидентних фібробластів [29]. В результаті зв'язування цього чинника з рецепторами клітин відбувається активація PI3K(p110 α). При цьому спостерігається підвищення синтезу PIP3 та внутрішньоклітинне переміщення цих молекул. Це призводить до трансформаційних перебудов цитомембран клітин у результаті фосфорилування значної кількості молекул, а саме Akt та Ras. Завдяки цим реакціям та участі PI3K і відповідних ефекторів (Akt, PIP3) відзначаються процеси росту та проліферації активованих фібробластів [30]. Особливо це стосується впливу PI3K при одночасному гальмуванні сигнал-регуляторних кіназ MAPK-ERK/JNK [31]. Останній чинник регулює і Wnt-канонічну сигнальну систему та активацію β -катеніну. Він транслокується в ядра клітин, що

забезпечує диференціацію фібробластів та сприяє фіброзу. Останній асоціюється зі структурно-функціональними змінами кардіоміоцитів [28].

РІЗК(p110 α) впливає не лише на кардіоміоцити, а й на функції фібробластів, особливо, при комбінованій дії з Ang II. Він своєю чергою є важливим тригером і активатором TGF- β . Зазначені сигнальні чинники покращують взаємодію різних типів клітин серця. Цей паракринний ефект їх дії є надзвичайно важливим для виникнення та прогресування кардіофіброзу. Так, Ang II здатний активувати вивільнення з різних типів клітин TGF- β , що викликає не лише гіпертрофію кардіоміоцитів, а і їх загибель. Для фібробластів притаманний інший тип дії цього чинника – активні процеси проліферації, що призводять до прогресивного перебігу фіброзу передсердь при ФП.

Важливим аспектом патологічної дії РІЗК(p110 α) є виражена атріодилаторна дія, тобто розширення порожнин передсердь при ФП. Ці дані важливі для усвідомлення ролі різних сигнальних систем у розвитку цього захворювання та розробки різних, зокрема і генетичних, варіантів (векторів, наночастинок та плазмід) для інноваційного лікування ФП та її ускладнень і наслідків.

Встановлено, що відсутність кардіопротекторної дії РІЗК(p110 α) лежить в основі розвитку порушень кардіальних функцій, а саме дилатацій передсердь, при ФП та інших серцево-судинних захворюваннях. Дія РІЗК(p110 α) значною мірою залежить від накопичення в ядрах клітин GSK-3. Вона своєю чергою гальмує дію зазначеного молекулярного чинника [32].

Ці молекули одночасно з p38 MAPK регулюють активність β -катеніну та клітинний цикл фібробластів, рівень ДНК, а також викликають різке порушення функцій мітохондрій клітин. Ці процеси відбуваються внаслідок інактивації РІЗК у відповідних трансгенних тварин. Зазначена кіназа також корегує експресію генів, які забезпечують реалізацію різних процесів, в тому числі і фенотипові прояви кардіофіброзу при ФП. Дилатація передсердь відбувається за безпосередньої участі Ang II та TGF- β . При цьому виявляється збільшення розмірів кардіоміоцитів у результаті активації їх внутрішньоклітинних сигнальних систем. Слід відзначити, що провідною сигнальною системою є РІЗК, яка впливає на кардіальні фібробласти. Відзначається проліферація сполучнотканинних клітин, а також порушення структури та функцій клітин інших типів серця при ФП [28].

Трансформівний чинник росту β

TGF- β є основним чинником, який стимулює розвиток кардіофіброзу [33]. Цей ендогенний регулятор впливає на структурні утворення міжклі-

тинного матриксу. Він взаємодіє лише з активованими рецепторними комплексами на мембранах клітин, а також із матриксними металопротеїназами-2 і -9. Цей механізм різко активується при індукції ROS-процесів і порушенні рН тканин у різних екстремальних умовах. Після взаємодії TGF- β зі специфічним рецептором спостерігається фосфорилування SMAD і утворення SMAD2 та SMAD3 молекул. Вони транслокуються в ядра клітин та викликають модифікацію процесів транскрипції. На відміну від чинників, що активують, гальмівні молекули SMAD6 та SMAD7 нейтралізують дію SMAD4, а також відповідний сигнальний шлях. Відповідні реакції відбуваються із залученням транскрипційних молекулярних механізмів з одночасним утворенням проколагену, фібронектину, MMPs, PDGF та альфа-актину гладкої мускулатури (alpha smooth muscle actin, α -SMA). Було встановлено, що молекула TGF- β здатна активувати й інші сигнальні шляхи із залученням MAPKs, Akt та Rho. Останні впливають на f-актинову систему клітин різних типів [1].

Основною дією TGF- β на серце є стимулювання впливу на фібробласти, в результаті якого вони набувають фенотипу профібротичних сполучнотканинних клітин, а саме міофібробластів із підвищеною здатністю до утворення і секреції молекул колагену та інших фіброзоутворювальних білків. Таким чином, TGF- β є ключовим медіатором кардіофіброзу. Це відбувається шляхом синтезу профібротичних протеїнів, а також чинників різних сигнальних шляхів. У деяких випадках спостерігається гіпертрофія кардіоміоцитів при супутній активації клітин Ang II. При цьому розвивається фіброз при моделюванні у тварин різних захворювань серця (інфаркту міокарда, АГ, кардіоміопатій). Водночас TGF- β реалізує і кардіопротекторну дію при ішемічному пошкодженні міокарда або реперфузійних змінах у серці. Такі розбіжності дії TGF- β пояснюються впливом його різних концентрацій на фібробласти та кардіоміоцити, що супроводжується порушенням їх функціонального стану. Доведено, що саме високий рівень TGF- β викликає поглиблення кардіоміопатії та розвитку фібротичних змін у серці. Важливо підкреслити, що після впливу TGF- β відбувається активація двох сигнальних систем – p38 α MAPK та SMAD. Останні реалізують загальну дію на різні клітини серця у напрямку активації фібротизації передсердь. Це підкреслює важливість існування канонічного та неканонічного шляхів TGF- β -сигналізації клітин [34].

Ангіотензин II

Молекули цього чинника взаємодіють переважно з рецепторами I типу Ang (AT1R), викликаючи активацію деяких молекул фібробластів, таких

як Ras-білки, янус кінази (JAK) тощо. Після цього спостерігається залучення в реакцію ферментів сімейства MAPK, зокрема, кінази, що регулюється позаклітинним сигналом ERK1/2 (ERK1/2), c-Jun N-термінальної кінази (JNK), p38MAPK та транскрипційні чинники родини STAT (signal transducer and activator of transcription). Останні стимулюють біосинтетичні процеси в ядрах. При цьому клітинна відповідь полягає в залученні в системну реакцію кардіальних фібробластів, інших типів клітин на тлі індукції профібротичних реакцій. Спостерігають збільшення кількості та якості білкових молекул, необхідних для синтезу фіброзних компонентів, що активно депонуються в міжклітинному матриксі, а саме колагенових мономерів (субодиниць) разом із молекулами протеогліканів. Встановлено, що дія цього чинника та розвиток кардіофіброзу поєднується із процесом експресії TGF- β 1. Ці процеси відбуваються в результаті стимуляції Ang II синтезу TGF- β у кардіальних фібробластах статевозрілих щурів, а також залученням TRPC6 та активації кальциневрин-ядерного чинника активованих T-клітин (CN-NFAT) [1].

Ендотелін-1

Цей чинник впливає на клітини завдяки зв'язуванню зі специфічними рецепторами типу А та В. Встановлено, що він активно діє на синтез молекул колагену фібробластами, розвиток кардіофіброзу при ФП та старінні організму. Також було показано, що ендотелін-1 посилює мітогенну активність фібробластів. Такий процес відбувається за умов активного накопичення ROS-продуктів [1, 35].

Сполучнотканинний чинник росту

Наступним за потужністю фібротичної дії вважається сполучнотканинний чинник росту (CTGF). Останній пов'язаний із розвитком кардіофіброзу в дослідних тварин. Він також відіграє важливу роль у виникненні цього патологічного стану в пацієнтів із ФП [1]. CTGF стимулює фібробласти передсердь, які під його впливом трансформуються в міофібробласти, активують синтез колагенів різних типів, що своєю чергою призводить до процесів ремоделювання в передсердях. Встановлена аналогічна його дія і на кардіоміоцити. Профібротична та фіброзоутворювальна дія CTGF суттєво посилюється в присутності TGF- β . Блокування дії цієї молекули специфічними моноклональними антитілами суттєво покращує стан ССС дослідних тварин, попереджає розвиток процесів ремоделювання і виникнення інтерстиціального фіброзу після відтворення у тварин інфаркту міокарда. Таким чином, отримані дані свідчать про важливу роль CTGF та TGF- β у розвитку кардіофіброзу. Ця компліментарна дія

на фібробласти здійснюється в результаті активації таких внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, як SRC, MAPK, JNK, p38, SMAD2/3 та SMAD4 [18].

Катехоламіни

Важливим стимулятором виникнення та подальшого прогресування гіпертрофії серця, загибелі кардіоміоцитів або їх відповідного ремоделювання під час розвитку АГ є реакція на тривалу активацію симпатoadреналової системи. При цьому відбувається взаємодія молекул катехоламінів із β -2-адренергічними рецепторами фібробластів. Це своєю чергою різко активує дію й інших профібротичних молекулярних чинників. Зазначений фібротичний ефект реалізується за участі аденілатциклазної системи та 3',5'-цАМФ. В умовах тривалої β -2-адренергічної стимуляції фібробластів катехоламінами активуються також G-залежні кінази 2. Ці процеси призводять до індукції фібробластів і розвитку кардіофіброзу, особливо, на тлі ішемічної хвороби серця. Активація окремих молекулярних шляхів підсилюється TGF- β -активованими молекулами SMADs. Це супроводжується посиленням утворення α -SMA, залученням у реакцію молекул колагенів та їх полімеризації. Відбуваються зазначені процеси в результаті транскрипції відповідних генів фібробластів і міофібробластів [36]. Ці клітини забезпечують секрецію та накопичення колагенових молекул при ФП у міжклітинному матриксі. Крім сполучнотканинних клітин, у зазначених процесах беруть активну участь епітеліально-мезенхімальні перехідні клітини (ЕМПК), прозапальні лімфоїдні клітини, періцити, інфільтративні фіброцити (CD34+, CD45+), деякі прогеніторні клітини кісткового мозку, а також макрофаги. Вони залучені в механізми розвитку фіброзу при ФП та деяких інших патологіях, відтворених у дослідних тварин [37]. Міофібробласти при деструкції клітин серця, зокрема при ФП, синтезують транскрипційні чинники, які виявляються і в інших типах клітин. При моделюванні кардіальних захворювань зростає колаген-продукувальна біосинтетична активність міофібробластів, резидентних сполучнотканинних клітин та клітин інших типів, що активно залучаються до процесу патологічного ремоделювання серця.

Роль чинників запалення в індукції фібриляції передсердь і кардіофіброзу

У механізмах індукції та довготривалого прогресування кардіофіброзу в пацієнтів суттєве значення належить деяким клітинам, що беруть участь у запальних реакціях. Зазначену групу становлять резидентні кардіальні макрофаги, а також моно-

цити, нейтрофіли, макрофаги, які проникають у товщу серця при моделюванні різних захворювань. Такі клітини здатні не лише викликати розвиток запалення та загибель кардіоміоцитів, а й брати активну участь у перебігу відновних процесів, тобто виконувати дивергентні функції. Доведена важлива роль лімфоїдних клітин у розвитку кардіофіброзу і пов'язаного з цим патологічним процесом ремоделювання та дилатації передсердь. Це спостерігається при різних захворюваннях ССС. Вказані зміни були виявлені в досліджах із використанням Ang II та при взаємодії фібробластів і прозапальних лімфоїдних клітин. Проліферація та експансія фібробластів, їх накопичення в тканинах передсердь і шлуночків разом із прозапальними клітинами супроводжується атріальним ремоделюванням, запаленням та розвитком оксидативного стресу. Ці процеси спостерігаються внаслідок накопичення ROS у випадку тривалого перебігу ФП та фіброзного процесу [38].

Вплив лімфоїдних клітин на проліферацію та функціональну активність фібробластів доповнюється дією тих чинників, які вони самі синтезують і секретують у міжклітинний матрикс. До цієї групи можна віднести різні прозапальні цитокіни, зокрема TNF- α . Вони підвищують чутливість фібробластів до стимулювальної дії Ang II. Клітини, що індукують запальний процес, суттєво посилюють розвиток кардіофіброзу, особливо, його репаративний тип. Останній спостерігається у випадку масової загибелі кардіоміоцитів, що не супроводжується порушенням діастолічної функції серця. Ці клітини беруть також участь в індукції ФП. Зазначені реакції були показані при таких запальних захворюваннях і процесах, як перикардити, міокардити, і навіть, пневмонії. Додатково до цитокінів, із прозапальною дією, інші чинники впливають на гени, що кодують участь фібробластів у біосинтезі молекул колагенів (наприклад, miRNA-296). Цей чинник ефективно впливає на біосинтез фібрoneктину, еластину, регулює активність синтезу у фібробластах колагенів I та III типів та контролює процеси ремоделювання в міжклітинному матриксі [39].

При цьому розглядається роль і інших miRNAs у механізмах розвитку фіброзу передсердь при ФП. У реалізації цих реакцій можна виділити не лише про-, а й антифібротичні ефекти. Ці молекули контролюють перебіг процесів атріального фіброзу в результаті корекції сигнальних шляхів, що безпо-

середньо активують фіброзоутворення. Такі зміни спостерігаються при дії miRNA-21, miRNA-208a/b при розвитку патологічного передсердного варіанту фіброзу. Це відбувається із залученням профібротичних генів фібробластів. Останні мають виражену специфічну дію та реалізують механізми складних ефектів, що посилюють прогресування кардіофіброзу. Вони характеризуються накопиченням молекул відповідних білків у міжклітинному матриксі, синтезованих активованими фібробластами, що є критичним і для розвитку ФП, а пізніше хронічної СН [40].

Отже, лімфоїдні запальні клітини причетні до активації фібробластів і міофіробластів. Ці типи клітин підвищують синтез колагенів, контрактильних чинників (наприклад, α -SMA), експресії фібрoneктину для утворення фібротичної тканини. Продукція міофіробластами α -SMA підвищує своєю чергою виділення молекул колагену в певній ділянці передсердь. Лімфоїдні клітини безпосередньо впливають на активацію фібробластів із залученням наведених механізмів клітинного функціонування та патологічного ремоделювання.

Висновки

Процес передсердної фібротизації є надзвичайно складним і відбувається в результаті взаємодії різних типів клітин серця (фібробластів, міофіробластів, кардіоміоцитів та інших), медіаторів та активації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Останні беруть участь у регуляції експресії генів, необхідних для синтезу специфічних білків, які залучені до утворення фіброзної тканини при фібриляції передсердь.

Фіброз передсердь не лише супроводжується розвитком різних структурних змін у всіх відділах серця, а й доповнюється суттєвими гемодинамічними порушеннями. Важливу роль у виникненні цього патологічного процесу відіграють молекулярні чинники запалення. Крім того, спостерігається порушення метаболічних процесів (активація системи матриксних металопротеїназ та їх ендогенних інгібіторів), розвиток оксидативного стресу, індукція проліферації фібробластів, а також різка перебудова міжклітинного матриксу.

Кардіофіброз є важливою передумовою патологічного ремоделювання різних відділів серця при фібриляції передсердь та прогресивного розвитку серцевої недостатності.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: проєкт і дизайн роботи, редагування статті – В.Л.; огляд літератури, написання та оформлення рукопису статті – Є.П.

Література

- Kurose H. Cardiac Fibrosis and Fibroblasts. *Cells*. 2021 Jul 6;10(7):1716. <https://doi.org/10.3390/cells10071716>
- Nikolov A, Popovski N. Extracellular Matrix in Heart Disease: Focus on Circulating Collagen Type I and III Derived Peptides as Biomarkers of Myocardial Fibrosis and Their Potential in the Prognosis of Heart Failure: A Concise Review. *Metabolites*. 2022 Mar 28;12(4):297. <https://doi.org/10.3390/metabo12040297>
- Gourdie RG, Dimmeler S, Kohl P. Novel therapeutic strategies targeting fibroblasts and fibrosis in heart disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Sep;15(9):620-38. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.89>
- Cowling RT, Kupsky D, Kahn AM, Daniels LB, Greenberg BH. Mechanisms of cardiac collagen deposition in experimental models and human disease. *Transl Res*. 2019 Jul;209:138-55. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.03.004>
- Jiang W, Xiong Y, Li X, Yang Y. Cardiac Fibrosis: Cellular Effectors, Molecular Pathways, and Exosomal Roles. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Aug 16;8:715258. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715258>
- Sohns C, Marrouche NF. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. *Eur Heart J*. 2020 Mar 7;41(10):1123-31. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz786>
- McLellan MA, Skelly DA, Dona MSI, Squiers GT, Farrugia GE, Gaynor TL, Cohen CD, Pandey R, Diep H, Vinh A, Rosenthal NA, Pinto AR. High-Resolution Transcriptomic Profiling of the Heart During Chronic Stress Reveals Cellular Drivers of Cardiac Fibrosis and Hypertrophy. *Circulation*. 2020 Oct 13;142(15):1448-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045115>
- He L, Huang X, Kanisicak O, Li Y, Wang Y, Li Y, Pu W, Liu Q, Zhang H, Tian X, Zhao H, Liu X, Zhang S, Nie Y, Hu S, Miao X, Wang QD, Wang F, Chen T, Xu Q, Lui KO, Molkentin JD, Zhou B. Preexisting endothelial cells mediate cardiac neovascularization after injury. *J Clin Invest*. 2017 Aug 1;127(8):2968-81. <https://doi.org/10.1172/JCI93868>
- Horii Y, Nakaya M, Ohara H, Nishihara H, Watari K, Nagasaka A, Nakaya T, Sugiura Y, Okuno T, Koga T, Tanaka A, Yokomizo T, Kurose H. Leukotriene B4 receptor 1 exacerbates inflammation following myocardial infarction. *FASEB J*. 2020 Jun;34(6):8749-63. <https://doi.org/10.1096/fj.202000041R>
- Zhang Y, Zhang YY, Li TT, Wang J, Jiang Y, Zhao Y, Jin XX, Xue GL, Yang Y, Zhang XF, Sun YY, Zhang ZR, Gao X, Du ZM, Lu YJ, Yang BF, Pan ZW. Ablation of interleukin-17 alleviated cardiac interstitial fibrosis and improved cardiac function via inhibiting long non-coding RNA-AK081284 in diabetic mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2018 Feb;115:64-72. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.01.001>
- Hulsmans M, Schloss MJ, Lee IH, Bapat A, Iwamoto Y, Vinegoni C, Paccalet A, Yamazoe M, Grune J, Pabel S, Momin N, Seung H, Kumowski N, Pulous FE, Keller D, Bening C, Green U, Lennerz JK, Mitchell RN, Lewis A, Casadei B, Iborra-Egea O, Bayes-Genis A, Sossalla S, Ong CS, Pierson RN, Aster JC, Rohde D, Wojtkiewicz GR, Weissleder R, Swirski FK, Tellides G, Tolis G Jr, Melnitchouk S, Milan DJ, Ellinor PT, Naxerova K, Nahrendorf M. Recruited macrophages elicit atrial fibrillation. *Science*. 2023 Jul 14;381(6654):231-9. <https://doi.org/10.1126/science.abq3061>
- Saadat S, Nouredini M, Mahjoubin-Tehran M, Nazemi S, Shojaie L, Aschner M, Maleki B, Abbasi-Kolli M, Rajabi Moghadam H, Alani B, Mirzaei H. Pivotal Role of TGF- β /Smad Signaling in Cardiac Fibrosis: Non-coding RNAs as Effectual Players. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jan 25;7:588347. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.588347>
- Zmajkovicova K, Bauer Y, Menyhart K, Schnoebelen M, Freti D, Boucher M, Renault B, Studer R, Birker-Robaczewska M, Klenk A, Nayler O, Gattfield J. GPCR-induced YAP activation sensitizes fibroblasts to profibrotic activity of TGF β 1. *PLoS One*. 2020 Feb 13;15(2):e0228195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228195>
- Lisabeth EM, Kahl D, Gopallawa I, Haynes SE, Misek SA, Campbell PL, Dexheimer TS, Khanna D, Fox DA, Jin X, Martin BR, Larsen SD, Neubig RR. Identification of Pirin as a Molecular Target of the CCG-1423/CCG-203971 Series of Antifibrotic and Antimetastatic Compounds. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2019 Apr 12;2(2):92-100. <https://doi.org/10.1021/acspsci.8b00048>
- Woodall MC, Woodall BP, Gao E, Yuan A, Koch WJ. Cardiac Fibroblast GRK2 Deletion Enhances Contractility and Remodeling Following Ischemia/Reperfusion Injury. *Circ Res*. 2016 Oct 28;119(10):1116-27. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309538>
- Numaga-Tomita T, Nishida M. TRPC Channels in Cardiac Plasticity. *Cells*. 2020 Feb 17;9(2):454. <https://doi.org/10.3390/cells9020454>
- Villalobos E, Criollo A, Schiattarella GG, Altamirano F, French KM, May HI, Jiang N, Nguyen NUN, Romero D, Roa JC, Garcha L, Diaz-Araya G, Morselli E, Ferdous A, Conway SJ, Sadek HA, Gillette TG, Lavandero S, Hill JA. Fibroblast Primary Cilia Are Required for Cardiac Fibrosis. *Circulation*. 2019 May 14;139(20):2342-57. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028752>
- Khalil H, Kanisicak O, Vagnozzi RJ, Johansen AK, Maliken BD, Prasad V, Boyer JG, Brody MJ, Schips T, Kilian KK, Correll RN, Kawasaki K, Nagata K, Molkentin JD. Cell-specific ablation of Hsp47 defines the collagen-producing cells in the injured heart. *JCI Insight*. 2019 Aug 8;4(15):e128722. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.128722>
- Garvin AM, Khokhar BS, Czubyrt MP, Hale TM. RAS inhibition in resident fibroblast biology. *Cell Signal*. 2021 Apr;80:109903. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109903>
- Messina S, De Simone G, Ascenzi P. Cysteine-based regulation of redox-sensitive Ras small GTPases. *Redox Biol*. 2019 Sep;26:101282. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101282>
- Liang J, Wu M, Chen C, Mai M, Huang J, Zhu P. Roles of Reactive Oxygen Species in Cardiac Differentiation, Reprogramming, and Regenerative Therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Aug 28;2020:2102841. <https://doi.org/10.1155/2020/2102841>
- Czepiel M, Diviani D, Jaźwa-Kusior A, Tkacz K, Rolski F, Smolenski RT, Siedlar M, Eriksson U, Kania G, Błyszczuk P. Angiotensin II receptor 1 controls profibrotic Wnt/ β -catenin signalling in experimental autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Res*. 2022 Jan 29;118(2):573-84. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab039>
- Fu WB, Wang WE, Zeng CY. Wnt signaling pathways in myo-

- cardial infarction and the therapeutic effects of Wnt pathway inhibitors. *Acta Pharmacol Sin.* 2019 Jan;40(1):9-12. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0060-4>
24. Daskalopoulos EP, Blankesteyn WM. Effect of Interventions in WNT Signaling on Healing of Cardiac Injury: A Systematic Review. *Cells.* 2021 Jan 21;10(2):207. <https://doi.org/10.3390/cells10020207>
 25. Yu J, Seldin MM, Fu K, Li S, Lam L, Wang P, Wang Y, Huang D, Nguyen TL, Wei B, Kulkarni RP, Di Carlo D, Teitell M, Pellegrini M, Lusic AJ, Deb A. Topological Arrangement of Cardiac Fibroblasts Regulates Cellular Plasticity. *Circ Res.* 2018 Jun 22;123(1):73-85. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312589>
 26. Zhou Q, Li L, Zhao B, Guan KL. The hippo pathway in heart development, regeneration, and diseases. *Circ Res.* 2015 Apr 10;116(8):1431-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303311>
 27. Dasgupta I, McCollum D. Control of cellular responses to mechanical cues through YAP/TAZ regulation. *J Biol Chem.* 2019 Nov 15;294(46):17693-706. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.007963>
 28. Umbarkar P, Ejantkar S, Tousif S, Lal H. Mechanisms of Fibroblast Activation and Myocardial Fibrosis: Lessons Learned from FB-Specific Conditional Mouse Models. *Cells.* 2021 Sep 14;10(9):2412. <https://doi.org/10.3390/cells10092412>
 29. Aguado-Alvaro LP, Garitano N, Pelacho B. Fibroblast Diversity and Epigenetic Regulation in Cardiac Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2024 May 30;25(11):6004. <https://doi.org/10.3390/ijms25116004>
 30. Qin W, Cao L, Massey IY. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis. *Mol Cell Biochem.* 2021 Nov;476(11):4045-59. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04219-w>
 31. Zhang Z, Yang Z, Wang S, Wang X, Mao J. Targeting MAPK-ERK/JNK pathway: A potential intervention mechanism of myocardial fibrosis in heart failure. *Biomed Pharmacother.* 2024 Apr;173:116413. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116413>
 32. Ezeani M, Prabhu S. PI3K(p110 α) as a determinant and gene therapy for atrial enlargement in atrial fibrillation. *Mol Cell Biochem.* 2023 Mar;478(3):471-90. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04526-w>
 33. Methatham T, Nagai R, Aizawa K. A New Hypothetical Concept in Metabolic Understanding of Cardiac Fibrosis: Glycolysis Combined with TGF- β and KLF5 Signaling. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 13;23(8):4302. <https://doi.org/10.3390/ijms23084302>
 34. Broekmans K, Giesen J, Menges L, Koesling D, Russwurm M. Angiotensin II-Induced Cardiovascular Fibrosis Is Attenuated by NO-Sensitive Guanylyl Cyclase1. *Cells.* 2020 Nov 8;9(11):2436. <https://doi.org/10.3390/cells9112436>
 35. Duangrat R, Parichatanond W, Likitnukul S, Mangmool S. Endothelin-1 Induces Cell Proliferation and Myofibroblast Differentiation through the ETAR/G α q/ERK Signaling Pathway in Human Cardiac Fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 24;24(5):4475. <https://doi.org/10.3390/ijms24054475>
 36. Adu-Amankwaah J, Adzika GK, Adekunle AO, Ndzie Noah ML, Mprah R, Bushi A, Akhter N, Huang F, Xu Y, Adzraku SY, Nadeem I, Sun H. ADAM17, A Key Player of Cardiac Inflammation and Fibrosis in Heart Failure Development During Chronic Catecholamine Stress. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Dec 13;9:732952. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.732952>
 37. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2021 May 25;117(6):1450-88. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>
 38. Cooper STE, Lokman AB, Riley PR. Role of the Lymphatics in Cardiac Disease. *Arterioscler, Thromb Vascular Biology.* 2024 June;44(6):1181-90. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.319854>
 39. Thomas TP, Grisanti LA. The Dynamic Interplay Between Cardiac Inflammation and Fibrosis. *Front Physiol.* 2020 Sep 15;11:529075. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.529075>
 40. Gocer Z, Elek A, Caska H, Bozgeyik I. MicroRNAs and cardiac fibrosis: A comprehensive update on mechanisms and consequences. *Pathol Res Pract.* 2023 Nov;251:154853. <https://doi.org/10.1016/j.prr.2023.154853>

Pathogenetic mechanisms of the development of cardiofibrosis in atrial fibrillation

Ye.O. Perepeka, V.V. Lazoryshynets

Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The study of the pathogenesis and pathomorphology of cardiofibrosis can be referred to one of the important problems in modern cardiology. This review paper presents data on the different stages of development of cardiofibrosis in atrial fibrillation (AF). Its significant advantage lies in the study of the molecular mechanisms of the occurrence of the disease from its initial to its final stages. It has been established that a number of activated intracellular signaling pathways and profibrotic factors play a significant role in the pathogenesis of cardiofibrosis. Their interaction leads to the induction and progression of this pathological process. This work also includes consistent and detailed analysis of cytological aspects of cardiofibrosis development in AF. Important conditions that cause the activation of fibroblasts and the acceleration of the fibrotic process are changes in the state of connective tissue cells, cardiomyocytes and other types of resident heart cells. They are directly involved in the regulation of gene expression necessary for the synthesis of specific proteins involved in the formation of fibrous tissue in AF. It has been shown that proliferation of the connective tissue matrix, inflammation, development of oxidative stress, necrosis of cardiomyocytes, progression of fibrosis and pathological remodeling are subsequently observed at the stages of structural histopathological changes that follow the period of functional and metabolic disorders in atria in AF. Thus, it should be expected that in the future the results of relevant cardiological studies will create scientific prerequisites for the development of innovative drugs and technologies. This will allow not only to effectively treat patients with AF, but also influence processes of its development and the formation of heart failure.

Key words: cardiofibrosis, atrial fibrillation, heart failure, fibroblasts, myofibroblasts, cardiomyocytes, molecular mechanisms