



Кондратьев Ф.В.¹ ✉, Кондратьева К.А.², Булгак А.Г.³, Пристром А.М.⁴, Лемеш В.А.⁵, Кипень В.Н.⁵, Добыш О.И.⁵, Зарадей И.И.¹, Гайшун Е.И.¹

¹ 1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

³ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

⁴ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

⁵ Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Роль микроРНК в механобиологии и иммунопатогенезе фибрилляции предсердий: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кондратьев Ф.В. – написание текста, подготовка текста к печати, обработка, обзор литературы; Кондратьева К.А. – обработка, обзор литературы; Булгак А.Г. – обработка, подготовка текста к печати; Пристром А.М. – обработка; Лемеш В.А., Кипень В.Н., Добыш О.И., Зарадей И.И., Гайшун Е.И. – обработка, обзор литературы.

Финансирование: обзор выполнен при финансовой поддержке БРФФИ в рамках научного проекта М25-102 «Вероятность развития рисков тромбоза ушек предсердий и необратимой атриопатии у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий на основании молекулярно-генетического анализа циркулирующих микроРНК», № гос. регистрации 20251007 от 08.07.2025.

Искусственный интеллект: в генерации текста не использовался.

Подана: 11.08.2025

Принята: 29.12.2025

Контакты: kondratsuev@rambler.ru

Резюме

МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК средней длиной в 22 нуклеотида, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Связываясь с нетранслируемой областью матричной РНК, микроРНК вызывает ее деградацию или репрессию трансляции, регулируя таким образом экспрессию белков. Нарушения микроРНК-регуляции вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых, психоневрологических, онкологических заболеваний. Данные молекулы являются не только перспективными биологическими маркерами заболеваний, но и потенциальными терапевтическими мишенями. Накоплены и требуют систематизации сведения, указывающие на участие микроРНК в процессах предсердного ремоделирования, инициации, прогрессирования и персистенции фибрилляции предсердий. Ввиду старения населения прогнозируется увеличение заболеваемости данной аритмией. В связи с этим являются перспективными исследования, направленные на изучение фундаментальных механизмов аритмогенеза, позволяющие индивидуализировать лечебно-диагностическую тактику, снизить риск системных тромбоэмболий, число госпитализаций и свести к минимуму количество ресурсоемких лечебно-диагностических манипуляций.

Ключевые слова: микроРНК, фибрилляция предсердий, тромбозмболические осложнения, предсердная кардиомиопатия, эндотелиально-мезенхимальный переход

Kondratiev F.¹ ✉, Kondratieva K.², Bulgak A.³, Prystrom A.⁴, Lemesh V.⁵, Kipen V.⁵, Dobysh O.⁵, Zaradey I.¹, Gaishun E.¹

¹ 1st City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

³ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

⁴ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

⁵ Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Role of MicroRNA in Mechanobiology and Immunopathogenesis of Atrial Fibrillation: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kondratiev F. – text writing and preparing for printing, processing, literature review; Kondratieva K. – processing, literature review; Bulgak A. – processing, preparing text for printing; Prystrom A. – processing; Lemesh V., Kipen V., Dobysh O., Zaradey I., Gaishun E. – processing, literature review.

Funding: the review was carried out with the financial support of the BRFFR within the framework of the scientific project M25-102 "Probability of atrial auricular thrombosis and irreversible atrioopathy risks in patients with persistent atrial fibrillation by molecular genetic analysis of circulating micro-RNA", state registration number 20251007, dated 07/08/2025.

Artificial intelligence: it was not used in text generation.

Submitted: 11.08.2025

Accepted: 29.12.2025

Contacts: kondratsuev@rambler.ru

Abstract

MicroRNAs are small non-coding RNAs with an average length of 22 nucleotides that regulate gene expression at the post-transcriptional level. By binding to the untranslated region of messenger RNA, microRNA causes its degradation or translation repression, thereby regulating protein expression. MicroRNA regulation disorders are involved in the pathogenesis of cardiovascular, psychoneurological, and oncological diseases. These molecules are not only promising biological markers of diseases, but also potential therapeutic targets. The information indicating the involvement of microRNA in the processes of atrial remodeling, initiation, progression, and persistence of atrial fibrillation has been accumulated, and requires systematization. Due to the population ageing, the incidence of this arrhythmia is predicted to increase. In this regard, studies aimed at investigating fundamental mechanisms of arrhythmogenesis are promising, allowing individualizing therapeutic and diagnostic tactics, reducing the risk of systemic thromboembolism and the number of hospitalizations, and minimizing resource-intensive therapeutic and diagnostic manipulations.

Keywords: microRNA, atrial fibrillation, thromboembolic complications, atrial cardiomyopathy, endothelial to mesenchymal transition



■ ВВЕДЕНИЕ

После завершения международного научно-исследовательского проекта «Геном человека» (1990–2003 гг.) стала очевидной несостоятельность концепции «один ген – один белок» [1]. По имеющимся данным, около 75% дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в геноме человека транскрибируется (служит матрицей) для синтеза рибонуклеиновой кислоты (РНК), однако лишь ~3% ДНК кодирует РНК, с которой в дальнейшем могут синтезироваться белки. Таким образом, на некодирующую РНК приходится около 97% всей РНК [2–4]. К основным видам некодирующей РНК относят: транспортные, рибосомные, малые ядерные, малые ядрышковые, длинные некодирующие, микро- и короткие интерферирующие РНК [5]. МикроРНК (microRNA, miRNA, miR) является одной из активно изучаемых разновидностей некодирующих РНК. Впервые она была идентифицирована у нематоды *Caenorhabditis elegans* в 1993 г. Виктором Эмбросом и Гэри Равканом [6]. Спустя почти 30 лет с момента открытия насчитывается более 48 тыс. зрелых микроРНК (биогенез микроРНК называют созреванием), из них более 2,5 тыс. – в организме человека [7]. Клинический интерес к данным молекулам обусловлен их способностью регулировать экспрессию от 30 до 60% генов человека и участием практически во всех физиологических процессах: от первых стадий эмбриогенеза до старения и смерти, а нарушение регуляции экспрессии генов микроРНК вовлечено в патогенез онкологических, психоневрологических, сердечно-сосудистых, иммуновоспалительных и других заболеваний [2–9]. В области сердечно-сосудистых заболеваний, в частности при фибрилляции предсердий (ФП), накоплены теоретические, экспериментальные и клинические данные, указывающие на участие микроРНК во всех этапах аритмогенеза, включая тромботические осложнения [10–13]. Получены экспериментальные результаты микроРНК-терапии ишемического инсульта, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Также изучаются перспективы микроРНК-терапии предсердной кардиомиопатии и ФП [8–13].

■ БИОГЕНЕЗ МИКРОРНК И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК средней длиной в 22 нуклеотида, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Связываясь с нетранслируемой областью (3'-UTR) матричной РНК (мРНК), микроРНК вызывает ее деградацию или репрессию трансляции, регулируя таким образом экспрессию белков. [2]. Кроме посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, обнаружены и другие, «нетипичные» свойства микроРНК: регуляция созревания ядерных некодирующих РНК, синтез белков, кодируемых митохондриальной ДНК, а также способность непосредственно активировать транскрипцию и Toll-подобные рецепторы (TLRs) [14, 15].

Первым этапом биогенеза микроРНК является транскрипция с ДНК с образованием РНК-транскрипта, называемого «первичная микроРНК» [2, 3, 16]. Наиболее часто гены микроРНК закодированы в интронах (участках ДНК, не содержащей информации о последовательности аминокислот белка), реже – в экзонах (зонах, кодирующих белок) [3, 16]. Наиболее распространенный путь биогенеза

микроРНК – канонический, реже – альтернативный (отличается спектром белков, принимающих участие в биогенезе). При каноническом пути результатом процессинга первичной микроРНК является предшественник микроРНК длиной 60–70 нуклеотидов [3]. В дальнейшем предшественник микроРНК экспортируется из ядра в цитоплазму клетки, где посредством воздействия РНКаз образуется микроРНК-дуплекс, который связывается с белками семейства Ago [2, 16]. Ведущая цепь дуплекса формирует комплекс с белками – РНК-индуцированный комплекс выключения гена (miRISC, miRNA-associated RNA-induced silencing complex), в то время как другая цепь гидролизует. После созревания часть молекул микроРНК остается в цитоплазме, где регулирует синтез белка, а другая часть экспортируется в межклеточное пространство и системный кровоток [2, 16]. Внеклеточная зрелая микроРНК (90%) циркулирует в крови в комплексе с белками семейства Ago, оставшаяся часть – с липопротеинами высокой плотности [2]. В то же время предшественники микроРНК могут секретироваться в кровяное русло в составе экзосом и/или мультивезикулярных тел, которые переносят их из клетки в клетку. В цитоплазме клеток осуществляется процессинг в зрелую микроРНК [2]. Циркулирующие микроРНК обнаруживаются в моче, слезах, слюне, грудном молоке, бронхиальном лаваже, перитонеальной и спинномозговой жидкостях, выделяются из клеток при некрозе и апоптозе, стабильны при высоких значениях pH и температуры, устойчивы к деградации. Поскольку микроРНК могут регулировать трансляцию нескольких мРНК-мишеней, ряд авторов предлагают оценивать диагностическую способность не одной определенной микроРНК, а набора микроРНК (сигнатур), который будет более специфичным для заболевания [2, 3, 7].

Некоторые первичные микроРНК могут кодировать регуляторные пептиды (miPEPs – пептиды, кодируемые микроРНК). В большинстве случаев функция miPEPs заключается в усилении транскрипции их собственных первичных микроРНК, что впоследствии увеличивает накопление соответствующих зрелых микроРНК [15, 17]. Однако установлено, что не все подобные первичные микроРНК задействованы в положительной ауторегуляторной петле, и их функция остается не до конца изученной [17].

Наиболее исследованным способом регуляции синтеза белка является взаимодействие микроРНК (в составе RISC-комплекса) с мРНК в цитоплазме клетки путем связывания со специфическими сайтами связывания микроРНК [3]. Данные сайты обнаруживаются преимущественно в 3'-UTR мРНК, т. е. непосредственно после белоккодирующей части [2, 3, 15, 16]. Такие 3'-UTR часто содержат как сайты связывания микроРНК, так и регуляторные белки [2, 15]. Полное комплементарное связывание микроРНК с мРНК приводит к разрезанию и деградации последней. При неполной комплементарности трансляция мРНК подавляется на стадиях инициации или элонгации, мРНК дестабилизируется и направляется в Р-тельца (processing bodies) [2]. Vasudevan S. с соавт. (2007) установили, что направление влияния микроРНК на экспрессию белка может зависеть от стадии клеточного цикла. Так, определенные микроРНК индуцируют трансляцию мРНК-мишеней при остановке клеточного цикла и подавляют в пролиферирующих клетках [18]. Также имеются редкие исключения, когда микроРНК, напротив, может активировать трансляцию и регулировать транскрипцию (за счет реорганизации хроматина) [2, 14]. МикроРНК имеют в среднем около 400 целевых мРНК,

влияющих на экспрессию нескольких сотен генов. Эксперименты показывают, что одна микроРНК может снизить стабильность сотен уникальных мРНК и подавить продукцию сотен белков (схематичное изображение биогенеза и механизма действия микроРНК представлено на рис. 1) [15]. Таким образом, микроРНК формируют сложную регуляторную сеть, которая характеризуется избыточностью и плейотропностью, что затрудняет ее изучение [2].

МикроРНК нумеруют последовательно в порядке их открытия. Зрелым микроРНК присваивают номер, который присоединяется к префиксу «miR» через дефис (miR-1). Перед miR может стоять трехбуквенное сокращение, указывающее на вид (*Homo sapiens* – hsa) [7]. К одинаковым по последовательности микроРНК, считываемым с разных областей генома, добавляют числовой суффикс с порядковым номером, например hsa-miR-219-1 и hsa-miR-219-2. К названиям микроРНК, последовательности которых отличаются незначительно (на 1–2 нуклеотида), прибавляют буквенный суффикс, например hsa-miR-130a и hsa-miR-130b; они формируют семейства. МикроРНК, гены которых расположены недалеко друг от друга и зачастую транскрибируются как единое целое, объединяют в кластеры, которые именуют либо по наименьшему номеру микроРНК в кластере (например, кластер miR-17), либо по наименьшему и наибольшему номерам микроРНК через дефис (кластер miR-17-92, состоящий из miR-17, miR-91, miR-18, miR-19, miR-19b, miR-20 и miR-92) [7].

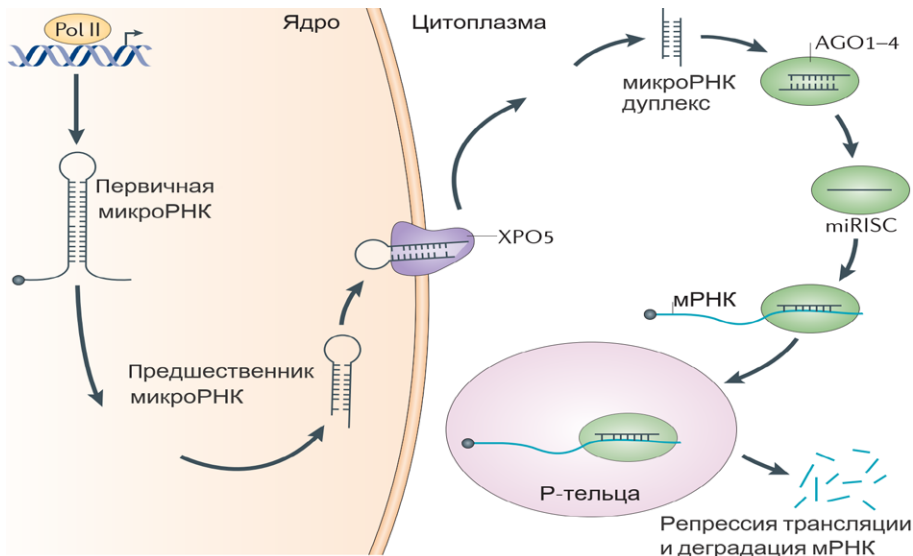


Рис. 1. Биогенез микроРНК. Адаптировано из: Lin S. с соавт. (2015) [16]. Pol II – РНК-полимераза II, фермент, катализирующий транскрипцию ДНК в РНК; XPO5 – экспортин-5 отвечает за транспорт предшественника микроРНК из ядра в цитоплазму клетки; miRISC – микроРНК-индуцированный комплекс выключения генов; AGO 1–4 – ключевые компоненты miRISC-комплекса

Fig. 1. Biogenesis microRNA. Adapted from: Lin S. et al. (2015) [16]. Pol II – RNA polymerase II is an enzyme that catalyzes the transcription of DNA into RNA; XPO5 – exportin-5 is responsible for transport of the pre-microRNA precursor from the nucleus to the cell cytoplasm; miRISC – miRNA-induced silencing complex; AGO 1–4 is a key component of the miRISC complex

■ МЕХАНИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Патогенез ФП можно охарактеризовать как сложное взаимодействие генетических факторов (полиморфизм генов, кодирующих белки ионных каналов, коннексинов, нейрогуморальных, иммунных систем, а также эпигенетические факторы – некодирующие РНК, ДНК, метилирование ДНК, модификация гистонов), традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, непосредственно самих сердечно-сосудистых заболеваний ишемического/неишемического генеза и экстракардиальной патологии. Данное взаимодействие патологических стимулов приводит к автономному, электрическому и структурному ремоделированию миокарда и эндокарда предсердий (предсердной кардиомиопатии), что формирует субстрат для возможного развития ФП [10–13, 19–32]. Среди многочисленных патогенетических факторов микроРНК является одной из перспективных терапевтических мишеней при лечении ФП, что связано с прямым/опосредованным влиянием на функционирование ионных каналов, иммунореактивность, процессы системного и локального воспаления, сосудистый тонус, фиброзирование тканей предсердий, ремоделирование эндокарда и процессы механоэлектротрансдукции [10–13, 20, 33, 34].

В инициации и персистенции ФП важными являются 2 механизма:

- 1) наличие множественных фокусных очагов эктопической активности, иницирующих ФП;
- 2) наличие участков миокарда с нарушением электропроводимости и/или аномальной реполяризацией.

Источниками триггерной активности служат эктопические очаги, располагающиеся в большинстве случаев в области верхних легочных вен [23, 24, 26]. Анатомическими и гемодинамическими предпосылками могут служить такие факторы, как повышенное трансмуральное напряжение верхней стенки («крыши») левого предсердия (ЛП) (согласно закону Лапласа, напряжение прямо пропорционально радиусу), особенности пространственной ориентации притоков легочных вен и турбулентный ток крови в области их устьев, способствующие апоптозу эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, развитию очагового субэндокардиального, а впоследствии трансмурального фиброзного ремоделирования и электрической нестабильности (рис. 2) [20, 25, 26, 28, 31]. Различные факторы, приводящие к повышению внутрипредсердного давления, также могут запускать процессы фиброирования предсердий: клапанные пороки, систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия, выраженная брадикардия, гиподинамия / высокоинтенсивная физическая активность, почечная недостаточность с ретенцией жидкости, приводящая к перегрузке объемом. В качестве одного из ведущих механизмов развития фиброза рассматривается трансформация эндотелиоцитов в миофибробласты (эндотелиально-мезенхимальный переход) с последующей активацией NLRP3-инфламмосомы (перед активацией иницируется ее сборка широким спектром стимулов, в том числе от эндокарда) с дальнейшим потенцированием локальных воспалительных реакций [21, 25, 32–42].

Установлено, что характер потока крови (сдвиговое напряжение, профиль потока) и давление в сердечных камерах регулируют работу ионных каналов, иммунных клеток-резидентов (органоспецифических макрофагов, дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов), сердечных фибробластов, а также влияют

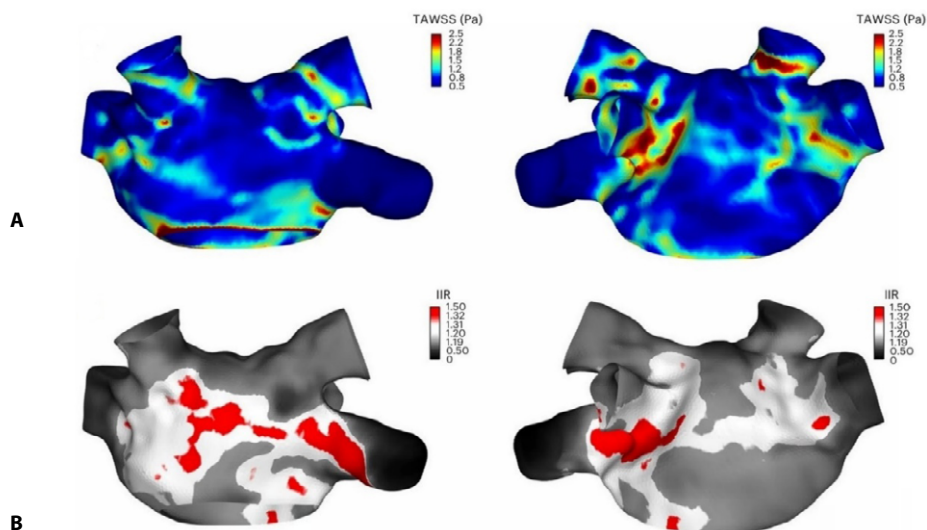


Рис. 2. Ассоциация турбулентного тока крови с зонами фиброза в области устьев легочных вен. Адаптировано из: Adamopoulos D. с соавт. (2025) [26]. А – красным и темно-желтым цветами указаны зоны с турбулентным током крови; В – красным и белым цветами указаны участки фиброза. TAWSS (Pa) – усредненное по времени напряжение сдвига (Паскаль); IIR – коэффициент интенсивности изображения (магнитно-резонансная томография с гадолинием)
Fig. 2. Association of turbulent blood flow with fibrosis in the area of pulmonary vein orifices. Adapted from: Adamopoulos D. et al. (2025) [26]. A – red and dark yellow colors indicate areas with turbulent blood flow; B – red and white colors indicate areas of fibrosis. TAWSS (Pa) – time-averaged wall shear stress (Pascal); IIR – the image intensity ratio (magnetic resonance imaging with gadolinium)

на межклеточное взаимодействие [37–44]. Одним из важнейших соединений, влияющим на процессы механоэлектрической трансдукции (трансформацию механического сигнала механорецепторами эндокарда в электрический) является оксид азота (NO), участвующий в регуляции ионных токов, Ca^{2+} -гомеостаза, сократимости, энергетического обмена, межклеточного взаимодействия (экспрессия коннексинов), ремоделирования цитоскелета кардиомиоцитов, процессов пролиферации и выживания клеток [30, 37–40]. В кардиомиоцитах, эндотелиоцитах и фибробластах сердца NO синтезируется преимущественно с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, ген NOS3) и в меньшей степени посредством нейрональной NO-синтазы (nNOS, ген NOS1) путем конверсии L-аргинина в L-цитруллин в ответ на различные механические воздействия [40].

Исследованы микроРНК, регулирующие продукцию NO и ассоциированные с нарушением процессов нормальной механоэлектрической трансдукции, что вызывает повышение рисков возникновения и рецидивирования ФП (в том числе после абляции субстрата аритмии), а также нарушение синтеза белков цитоскелета (рис. 3) [40, 45–47]. Так, гиперэкспрессия miR-155-5p и miR-24-3p приводит к репрессии трансляции мРНК NOS3, а miR-31 и miR-1202 – к репрессии трансляции мРНК NOS1, что снижает продукцию NO в тканях предсердий [40, 45–47].

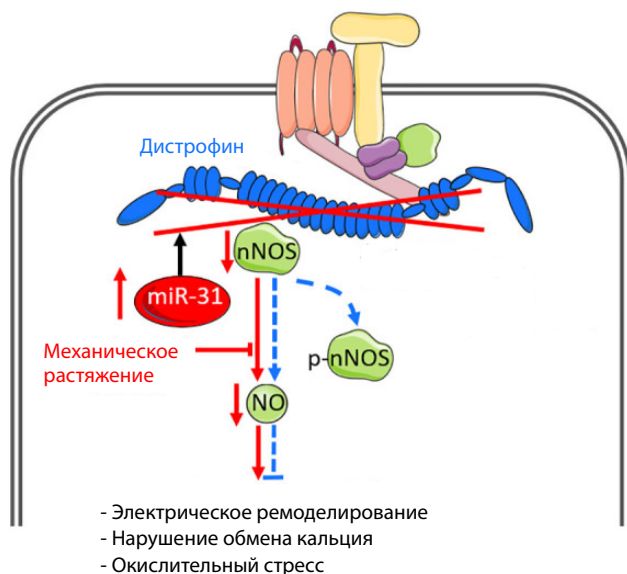


Рис. 3. Нарушение NO-сигналинга. Адаптировано из: **Boycott H.E. с соавт. (2020) [40].** В нормальных кардиомиоцитах, где дистрофин интактен (обозначено синими пунктирными линиями), механическое растяжение увеличивает продукцию NO посредством усиления фосфорилирования nNOS (p-nNOS). Потеря дистрофина вследствие гиперэкспрессии miR-31 приводит к диссоциации nNOS от дистрофин-гликопротеинового комплекса, нарушению продукции NO в том числе при механических воздействиях и потенцирует предсердное ремоделирование

Fig. 3. NO-signaling disturbances. Adapted from: **Boycott H.E. et al. (2020) [40].** In normal cardiomyocytes in which dystrophin is intact (indicated by dashed blue lines), mechanical stretch enhances NO production via activation and phosphorylation of nNOS (p-nNOS). Loss of dystrophin, via upregulation of microRNA-31, leads to disassociation of nNOS from the dystrophin-glycoprotein complex, impairs NO production and potentiates atrial remodeling

Сердечные фибробласты в ответ на механическое растяжение способны модулировать функциональную активность механосенсорных каналов PIEZO-1, а также каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRPC3, TRPC6, TRPM7, TRPV4 и др., оказывающих влияние на процессы пролиферации, апоптоза и сократимости кардиомиоцитов, проницаемость эндотелия и продукцию медиаторов воспаления) и обладают феноменом механической памяти [42]. Путем повышения экспрессии молекул адгезии на эндокарде и фактора активации фибробластов сердечные фибробласты стимулируют миграцию моноцитов крови в ткани сердца [42]. Наряду с кардиомиоцитами предсердий и желудочков, они могут синтезировать мозговой натрийуретический пептид в ответ как на механические стимулы, так и на повышение уровня провоспалительных цитокинов [43, 44].

Кроме гемодинамических и механических факторов, интенсивность процессов фиброобразования определяют: уровень гликемии, концентрации модифицированных липопротеинов, а также провоспалительных цитокинов и факторов роста на фоне инфекционной и аутовоспалительной патологии (рис. 4). Одними из исследованных эпигенетических регуляторов эндотелиально-мезенхимального перехода являются miR-21, miR-29, miR-145 и miR-181b [25, 33]. Сниженная экспрессия miR-29

потенцирует синтез целого ряда профибротических белков, а miR-145 – синтез рецепторов к трансформирующему фактору роста-β (TGF-β) и их внутриклеточных белков-посредников путем активации трансляции специфических мРНК. Активация TGF-β-сигналинга индуцирует экспрессию miR-181b, которая, в свою очередь, вызывает репрессию трансляции мРНК семафора 3А (выполняет протективную функцию, блокируя TGF-β-сигналинг) [33]. В экспериментальных работах ингибирование miR-181b способствует обратному субэндокардиальному ремоделированию [33].

С течением времени (иногда десятилетий) субэндокардиальные очаги фиброза распространяются на всю толщу стенки ЛП, сливаются с увеличением общей площади фиброза, вовлекая все большие отделы ЛП, включая ушко, и, вероятно, могут затрагивать правое предсердие (ПП) [20, 25–29]. При высокой гемодинамической нагрузке на ПП (типичный пример – легочная гипертензия) ПП и его ушко могут иметь более быстрые темпы патоморфологических изменений [25, 34, 48]. Нарушение механических свойств предсердий (иммобилизирующий фиброз) потенцирует возникновение участков стаза, рециркуляции крови и снижение показателей напряжения сдвига (shear stress – сила, влияющая на эндотелий скользящим действием кровотока). Установлено, что низкие значения напряжения сдвига перепрограммируют эндотелиоциты на провоспалительный и протромботический фенотипы, а высокие значения индуцируют апоптоз эндотелиоцитов и кардиомиоцитов. В то же время как низкие, так и высокие значения напряжения сдвига потенцируют эндотелиально-мезенхимальный переход. В областях с дисфункцией эндокарда отмечается повышенная экспрессия молекул клеточной адгезии, фактора фон Виллебранда и снижение

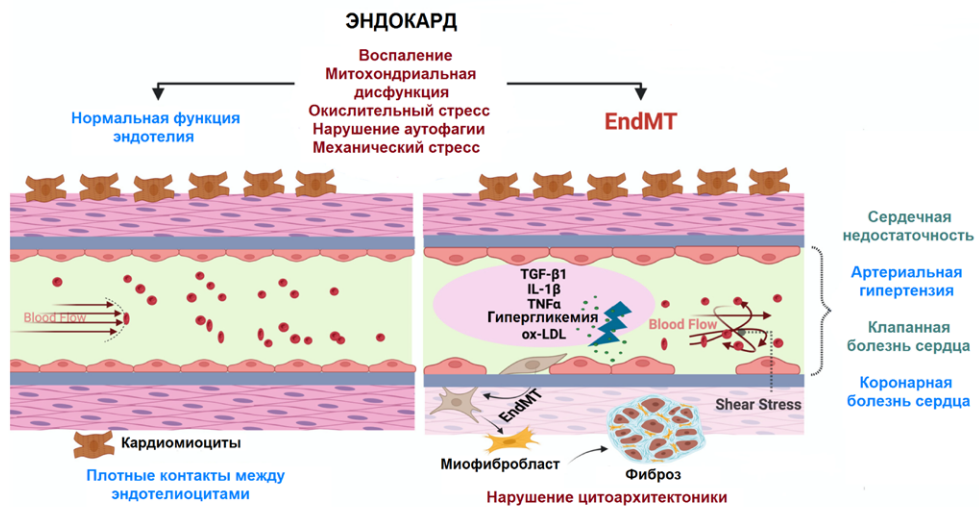


Рис. 4. Эндотелиально-мезенхимальный переход. Адаптировано из: Singh A. с соавт. (2024) [25]. EndMT – эндотелиально-мезенхимальный переход; Blood Flow – поток крови (справа ламинарный, слева турбулентный); TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IL-1β – интерлейкин-1β; ox-LDL – окисленные липопротеины низкой плотности; Shear Stress – напряжение сдвига
Fig. 4. Endothelial to mesenchymal transition. Adapted from: Singh A. et al. (2024) [25]. EndMT – endothelial to mesenchymal transition; Blood Flow – laminar on the right, turbulent on the left; TNF-α – tumor necrosis factor; IL-1β – interleukin-1β; ox-LDL – oxidized low-density lipoproteins

продукции NO, что может приводить к тромботическим осложнениям, ускоряет процессы фиброобразования и способно становиться очагами эктопической активности [20, 26–31, 34, 37, 39, 40].

Ввиду тесной взаимосвязи процессов фиброобразования и тромбогенеза при ФП можно предполагать, что многие микроРНК, ответственные за структурное ремоделирование предсердий, способны быть потенциальными предикторами кардиоэмболического инсульта. В качестве таких предикторов при ФП рассматриваются miR-27a-3p и miR-27b-3p, которые осуществляют посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов PDZK1IP1 и ZFNХ3 (отвечают за дифференцировку фибробластов и нейронов, NF-κβ (ядерный фактор транскрипции-κβ) и TLR-сигналинг), а также miR-494-3p – осуществляет посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов PITX2 и ZFNХ3 (отвечают за дифференцировку фибробластов, нейронов и кардиомиоцитов) [13].

■ ФЕНОТИП СЕРДЕЧНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Рядом авторов отмечаются фенотипические сходства активированных сердечных миофибробластов, находящихся под длительным воздействием патологических факторов (перегрузки давлением, воспаления), и опухоль-ассоциированных фибробластов, а именно: способность к миграции, инвазии и формированию доступа к сосудистой сети, а также измененный клеточный метаболизм, геномная нестабильность, эпигенетическое перепрограммирование и активная пролиферация [49–67]. Химиотерапевтические препараты, направленные на снижение продукции провоспалительных цитокинов, факторов роста и фибриллярного коллагена, а также вызывающие индукцию апоптоза опухоль-ассоциированных фибробластов, могут быть эффективны в отношении сердечных миофибробластов [54, 59]. На животных моделях показали свою эффективность миметики и ингибиторы определенных микроРНК, что может изменять фенотип сердечных фибробластов и потенцировать процессы обратного ремоделирования камер сердца. Подробнее эпигенетические регуляторы и свойства сердечных миофибробластов и опухоль-ассоциированных фибробластов описаны в табл. 1.

■ ВОСПАЛЕНИЕ

Важным фактором в инициации и поддержании воспаления при ФП является активация NLRP3-инфламмосомы с последующей продукцией ИЛ-1β (интерлейкин-1β), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-18 и активных форм кислорода (рис. 5) [68, 69]. В экспериментальной работе установлена роль гиперэкспрессии miR-135a в ингибировании внутриклеточной Ca²⁺-опосредованной активации NLRP3-инфламмосомы при ФП. У мышей, которым индуцировали гиперэкспрессию miR-135a (agomir-135a), практически в 2 раза была ниже вероятность инициации ФП, а также уровень ИЛ-1β в тканях предсердий (по данным иммуногистохимии). Кроме того, отмечалось снижение уровня экспрессии белков NLRP3-инфламмосомы: апоптоз-ассоциированного спекк-подобного белка и каспазы-1 [70].

Уровень окислительного стресса в миокарде контролируется посредством miR-let-7a, miR-let-7e и miR-133a, miR-135a, miR-146-5p, miR-206, miR-939, которые

Таблица 1

Опухоль-ассоциированные фибробласты и малигнизованный фенотип сердечных фибробластов. Роль эпигенетического перепрограммирования

Table 1

Cancer-associated fibroblasts and the malignant phenotype of cardiac fibroblasts. Role of epigenetic reprogramming

Малигнизованный фенотип сердечных фибробластов		
Признак	Описание	
Поддержание пролиферативного сигналинга [49]	TGF- β bFGF – основной фактор роста фибробластов PDGFR – рецепторы фактора роста тромбоцитов	
Воспаление, способствующее росту [49]	ИЛ-1 – потенцирование секреции других цитокинов, гипертрофия миокарда ИЛ-1 α – пролиферация фибробластов, потенцирование секреции других цитокинов ИЛ-6 – повышение продукции фибробластами FAP (фактора активации фибробластов) и TGF- β Фибронектин А – повышение продукции TGF- β	
Активация миграции и инвазии [49, 57]	Экспрессия α SMA – контрактильный белок α -актин (обеспечивает подвижность) TGF- β и bFGF – стимуляция экспрессии α SMA Фибронектин А – повышение продукции TGF- β Дегградация и ремоделирование внеклеточного матрикса: фактор активации фибробластов, матриксные металлопротеиназы (MMP), PDGFR, фибронектин А, тенасцин С, периостин, ИЛ-1 β – продукция MMP, ИЛ-18 – избыточная продукция фибриллярного коллагена	
Доступ к сосудистой сети [42, 49]	Фактор активации фибробластов – привлечение иммунокомпетентных клеток крови через эндокард	
Геномная нестабильность [50, 52]	Повреждение и нарушение репарации ДНК Укорочение теломер	
Сопrotивление апоптозу [49, 57–59]	Продукция ИЛ-4 Снижение экспрессии и дегградация белка p53 (онкосупрессор) Экспрессия BCL-2 (регулятор апоптоза)	
Изменение клеточного метаболизма [51, 54, 55]	Эффект Варбурга – резкое повышение уровня поглощения глюкозы с повышенным выделением лактата, даже при условии аэробного гликолиза и функционирующих митохондрий, со следующими последствиями: ускорение биосинтетических путей, снижение pH, нарушение цитоархитектоники ткани, усиление межклеточного сигналинга (в том числе аденозинтрифосфат (АТФ)-сигналинга и модуляции хроматина), активация иммунных тканеспецифичных клеток	
Фенотипическая пластичность [60, 62, 63]	Трансформация предсердных фибробластов в миофибробласты Трансформация эндотелиоцитов в миофибробласты (при патологии до 35% всех фибробластов сердца могут иметь эндокардиальное происхождение) Трансформация макрофагов в миофибробласты Миграция циркулирующих фиброцитов в ткани предсердий с последующей трансформацией в миофибробласты	
Влияние полиморфных микроорганизмов [64–67]	Трансформация сердечных фибробластов в миофибробласты под влиянием ТМАО (триметиламин N-оксид) и циркулирующих липополисахаридов кишечной микробиоты Трансформация сердечных фибробластов в миофибробласты вследствие гематогенной диссеминации бактерий, ассоциированных с периодонтитом (<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>)	
Эпигенетическое перепрограммирование фибробластов посредством микроРНК [54, 61]		
МикроРНК	Опухоль-ассоциированные фибробласты, ген/сигналинг	Малигнизованный фенотип сердечных фибробластов, ген/сигналинг
\downarrow miR-1	\uparrow CCL2 (хемокин) / VEGFA (фактор роста эндотелия сосудов) \uparrow GLIS1 (фактор транскрипции, изменение фенотипа клеток)	\uparrow CCND2 (циклин-D2 – регулирует клеточный цикл и белки – супрессоры опухолей)

Окончание таблицы 1

↑miR-21	↓Smad7* ↑TGF-β Эффект Варбурга	↓SPRY (кодируют белки, регулирующие рост и дифференцировку) / ↑MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) – интеграция широкого перечня биохимических сигналов ↓Ингибиторы MMP ↓STAT3 (многофункциональный фактор транскрипции)
↓miR-26b	↑CPSF7 (кодируют белки, необходимые для образования зрелой микроРНК) ↑COL12A1 (кодирует α-2 цепь коллагена 12-го типа)	↑CTGF (фактор роста соединительной ткани) ↑COLIA2 (кодирует α-2 цепь коллагена 1-го типа)
↓miR-29	↑CCL11 и CXCL14 (хемокины)	↑TGF-β/↓SMAD3*
↑miR-34a	↓TP53	↑TGF-β/↓Smad4*
↑miR-125b	↓TP53	↓TP53
↑miR-155	↓TP53	↑TGF-β ↓SMAD3
↓miR-205	↑YAP1 (регулятор транскрипции – активирует пролиферацию и ингибирует апоптоз) / ↓STAT3 (многофункциональный фактор транскрипции)	↑P4HA3 (кодирует фермент, необходимый для синтеза коллагена)
↓miR-338	↑CCND1 (циклин-D1 – регулирует клеточный цикл и белки – супрессоры опухолей)	↑FGFR2 (рецептор фактора роста фибробластов)

Примечания: ↓/↑ – снижение/повышение экспрессии/транскрипции или активация сигнального пути; *SMAD – кодирует белки посредников TGF-β-сигналинга (Smad): ↑Smad2 – потенцирование процессов фиброобразования; ↑Smad3, Smad4, Smad7 – ингибирование процессов фиброобразования.

регулируют экспрессию широкого спектра специфических мРНК, вовлеченных в патологический процесс (табл. 2) [71–75]. Гиперэкспрессия miR-let-7a, miR-let-7e и miR-133a ингибирует активность JNK-сигнального пути и продукцию коллагена в ответ на гипоксию, а гиперэкспрессия miR-135a, напротив, способствует развитию митохондриальной дисфункции и депозиции коллагена за счет репрессии трансляции мРНК SIRT1 (кодирует сиртуин-1 – протекцию от широкого спектра патологических стимулов, в том числе окислительного стресса) [73]. Установлена роль индуцибельной NO-синтазы (iNOS, ген NOS2), вырабатываемой активированными эндотелиальными клетками, макрофагами и сердечными фибробластами, в патогенезе ФП [37, 71]. С уровнем экспрессии индуцибельной NO-синтазы коррелирует miR-939, однако механизм посттранскрипционной регуляции NOS2 остается предметом дискуссий [72].

У пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП отмечается повышение уровня экспрессии паттерн-распознающих рецепторов, в частности TLRs [76, 77]. Конечным итогом активации TLRs являются: увеличение экспрессии NF-κB, интерферонов и активация NLRP3-инфламмосомы. Ключевая роль состоит в усилении экспрессии коstimуляторных молекул на антигенпрезентирующих клетках и перенаправлении иммунного ответа по клеточному или гуморальному пути [78, 79]. Повышение уровня экспрессии TLR2 и TLR4 циркулирующими моноцитами и

Таблица 2

Перечень микроРНК, которые задействованы в нарушении процессов механоэлектрической трансдукции, эндотелиально-мезенхимальном переходе, воспалении и окислительном стрессе
Table 2

List of microRNAs involved in disruption of mechanoelectric transduction processes, endothelial-mesenchymal transition inflammation and oxidative stress

miR	↑/↓	Субъект исследования	Эффект
Нарушение механоэлектротрансдукции [45–47]			
miR-155-5p, miR-24-3p	↑	Человек (кровь), свинья (кровь, ткани предсердий)	↓Экспрессии eNOS и ↓образования NO
miR-31, miR-1202	↑	Человек (ткани предсердий и ушек) Клеточная культура сердечных фибробластов человека	↓Экспрессии nNOS, ↓образования NO
Эндотелиально-мезенхимальный переход [25, 33]			
miR-21	↑	Клеточная культура эндотелиоцитов мыши	↑Экспрессии TGF-β, фиброз
miR-29	↓	Человек, мышь (ткани желудка)	↑Экспрессии широкого спектра профибротических белков
miR-145	↓	Человек (клетки – предшественники эндотелиоцитов)	↑Экспрессии TGF-β-рецепторов и белков – посредников TGF-β-сигналинга, фиброз
miR-181b	↑	Человек (ткани ушек предсердий)	↓Экспрессии семафорина 3A (блокирует TGF-β-путь), субэндокардиальный фиброз
Воспаление, окислительный стресс [70–75]			
miR-let-7a, miR-let-7e, miR-133a	↓	Культура предсердных кардиомиоцитов	↑COL1A*, ↑COL3A*, активация JNK-пути (регулирует апоптоз, дифференцировку, пролиферацию, продукцию активных форм кислорода), ↑окислительный стресс
miR-135a	↑	Мышь (кровь, ткани предсердий)	↓Экспрессии белков, необходимых для сборки NLRP3-инфламмосомы
miR135a	↑	Культура сердечных фибробластов мышей и человека	↓SIRT1 (кодирует сиртуин-1 – фактор транскрипции, регулирующий процессы адаптации к стрессовым воздействиям), окислительный стресс, дисфункция митохондрий
miR-146b-5p	↓	Культура сердечных фибробластов человека	↑NF-kβ, продукция провоспалительных цитокинов
miR-206	↑	Собака (ганглионарное сплетение предсердий)	↓SOD1 (кодирует супероксиддисмутазу-1), окислительный стресс
miR-929	↑	Человек (ткани левого желудочка)	↑Экспрессии iNOS

Примечания: ↑/↓ – уровень экспрессии, повышение/снижение; *COL1A – α-1 цепь коллагена, тип 1; COL3A – α-1 цепь коллагена, тип 3.

тромбоцитами является независимым предиктором возникновения ФП у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда [80], а высокий уровень экспрессии TLR4 – независимым предиктором рецидива ФП после процедуры криоабляции легочных вен [76, 77, 80]. Вероятный проаритмический механизм активации TLR4 – снижение амплитуды I_{To} (кратковременный выходящий калиевый ток) за счет снижения экспрессии белков потенциалзависимых K^+ -каналов ($K_{v4.3}$) с увеличением интервала QT, развитием поздней постдеполяризации и повышением триггерной активности кардиомиоцитов [81]. Кроме того, активация TLR4 лежит в основе доксирубин-индуцированной кардиотоксичности [82]. Также в аритмогенезе задействованы TLR3-,

TLR7- и TLR8-рецепторы [83–85]. Gao X. с соавт. (2019) указывали на способность TLR3, располагающегося в эндоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, стабилизировать белки ионных каналов $K_{v}4.2/4.3$. Дефект TLR3-гена провоцировал протеасомную деградацию данных белков и снижал амплитуду I_{To} тока, что увеличивало риск предсердных и желудочковых аритмий [83]. Активация TLR7/8 сердечных макрофагов антинуклеарными аутоантителами приводила к выраженной локальной воспалительной реакции с развитием фиброза и атриовентрикулярных блокад различной степени [84, 85]. В экспериментальных работах установлена роль TLR4 в возникновении дисфункции эндокарда и тромботических осложнений при ФП за счет снижения продукции NO, повышенной экспрессии ингибитора активатора плазминогена и молекул адгезии эндотелиоцитами [86]. Краткий перечень микроРНК, задействованных в регуляции TLR-сигнального пути, указан в табл. 3 [14, 87].

Таблица 3
Роль микроРНК в регуляции TLR-сигналинга
Table 3
Role of microRNA in the regulation of TLR signaling

Экспрессии микроРНК при активации TLRs [87]		
TLR	Стимул	↑/↓ МикроРНК
TLR2, TLR3, TLR4	Бактериальные липополисахариды, TNF-α, ИЛ-1β, H ₂ O ₂ , ox-LDL, герпесвирус 8-го типа, <i>Helicobacter pylori</i>	↑miR-146a ↑miR-147 ↑miR-155
TLR4	Бактериальные липополисахариды, <i>Cryptosporidium parvum</i> , никотин	↑miR-7e ↑miR-21 ↑miR-27b ↑miR-223
TLR4	Бактериальные липополисахариды, TNF-α, <i>Cryptosporidium parvum</i>	↓miR-29b ↓miR-125b ↓let-7i
МикроРНК, напрямую* активирующие TLRs [14]		
miR-21, miR-29a	TLR7, TLR8	
miR-let-7	TLR7	
МикроРНК, влияющие на экспрессию TLRs [87]		
мРНК-мишени	микроРНК	
TLR2	miR-105, miR-19a/b, miR-143, miR-146a	
TLR3	miR-223, miR-26a	
TLR4	let-7i, let-7e, miR-223, miR-146a, miR-146b, miR-511	
МикроРНК, влияющие на экспрессию функциональных цитокинов [87]		
ИЛ-6	miR-16, miR-365, miR-142-3p, miR-187	
ИЛ-8	miR-146a, miR-16	
TNF	miR-125b, miR-187, miR-16, miR-221, miR-579, miR-369-3, miR-155	
IFN-α	miR-466l	
IFN-β	let-7b, miR-26a, miR-34a, miR-145	
IFN-γ	miR-9, miR-21	

Примечания: ↑/↓ – уровень экспрессии; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; ox-LDL – окисленные липопротеины низкой плотности; IFN – интерферрон; * данные требуют подтверждения.

■ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Под влиянием провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, механического растяжения и низких значений напряжения сдвига первоначально происходит гиперфосфорилирование RyR2-рецепторов. Как следствие, нарушается закрытие RyR2-рецепторов в диастолу, происходит перегрузка клетки Ca^{2+} , что приводит к буферизации Ca^{2+} в митохондриях, активации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника и образованию еще большего количества активных форм кислорода [88]. Дисфункция RyR2 является ведущим механизмом в развитии поздней постдеполяризации кардиомиоцита. Установлено, что гиперэкспрессия miR-1 снижает синтез белка регуляторной субъединицы фосфатазы PP2A B56 α и приводит к гиперфосфорилированию RyR2 с повышением риска возникновения ФП [88]. В исследовании Wei X.L. с соавт. (2015) сниженный уровень экспрессии miR-126, диссоциирующей фосфатазную активность RyR2-канала, ассоциируется с ФП при наличии/отсутствии сердечной недостаточности [89]. Подобные данные на животной модели аритмии получены и в отношении miR-106b-25, уровень экспрессии которой обратно пропорционально коррелировал с уровнем экспрессии белков RyR2-канала [90]. В инициации и персистенции ФП также задействовано нарушение функциональной активности потенциалзависимого Ca^{2+} -канала ($\text{Ca}_v1.2$). Транскрипты генов *CACNA1C* и *CACNB1* (кодируют $\alpha1C$ и $\beta1$ субъединицы $\text{Ca}_v1.2$ соответственно) являются мишенью для miR-328 [14]. Гиперэкспрессия miR-328 ассоциирована с дисфункцией $\text{Ca}_v1.2$, перегрузкой клетки Ca^{2+} и укорочением рефрактерного периода предсердий, что увеличивает риск возникновения ФП у животных (собаки и мыши). Применение антагониста (antagomir-328) снижает риск иницирования ФП [14]. Клинические данные также подтверждают ассоциацию гиперэкспрессии miR-328 с повышением риска возникновения и рецидива ФП [14]. По мере прогрессирования процессов электрического ремоделирования постепенно происходит ослабление I_{NA} (быстрый Na^+ -ток) и I_{TO} , а также усиление I_{K1} (K^+ -ток внутреннего выпрямления) и I_{KACH} (ацетилхолин-активируемый K^+ -ток) [19, 35, 88]. Все перечисленное приводит к ускорению фазы реполяризации, укорочению плато потенциала действия и гиперполяризации мембраны кардиомиоцитов. Установлены мРНК-мишени, кодирующие белки различных ионных каналов, таких как потенциалзависимого Na^+ -канала ($\text{Na}_v1.5$, ген *SCN5A*), K^+ -канала внутреннего выпрямления (*Kir2.1*, ген *KCNJ2*), K^+ -канала, активируемого ионами Ca^{2+} (ген *KCNN3*), быстро активирующегося K^+ -канала (ген *KCNH2*), управляемого циклическими нуклеотидами K^+ -канала (ген *HCN4*) и пр., дисфункция которых способствует персистенции ФП [10, 19, 74, 91–93]. Имеющиеся сведения показывают, что miR-1 осуществляет посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов *KCNJ2*, *KCNE1/KCNB2* (гены, кодирующие субъединицы потенциалзависимого K^+ -канала – *Kv2.2*); miR-21 – *CACNA1C*; miR-26 – *KCNJ2*; miR-155 – *CACNA1C*; miR-192-5p – *SCN5A* [10, 74, 91–93]. Сводные сведения о микроРНК, задействованных в электрическом ремоделировании, представлены в табл. 4.

Электрической гетерогенности тканей предсердий способствует изменение уровня экспрессии коннексинов, в частности *Cx40* и *Cx43*, которые участвуют в нормальном внутрипредсердном проведении. В экспериментальных работах установлена роль циркулирующих miR-1, miR-23a, miR-133a, miR-206, miR-208a, miR-27b и miR-17-92 в регуляции экспрессии белков *Cx40* и *Cx43* [10]. Так, гиперэкспрессия miR-1 способствует посттранскрипционной репрессии *GJA1* (гена, кодирующего *Cx43*),

Таблица 4

Перечень miR, задействованных в процессах автономного и электрического ремоделирования. Адаптировано из: Yang D. с соавт. (2022) [10]

Table 4

List of miR involved in atrial autonomic and electrical remodeling. Adapted from: Yang D. et al. (2022) [10]

miR	↑/↓	Субъект исследования	Заболевание	Транскрипт гена (канал)
miR-423-5p	↑	Человек, мышь	Брадикардия, индуцированная физическими тренировками	HCN4 (I_f)
miR-370-3p	↑	Человек, мышь	Синусовая брадикардия	HCN4 (I_f)
miR-1	↓	Человек	ФП	KCNJ2 ($K_{ir2.1}$, I_{K1})
	↑	Кролик	Высокочастотная стимуляция предсердий	KCNE1/KCNB2 ($K_{V2.2}$, I_{Ks})
	↑	Человек, кролик	Хроническая ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда	KCNJ2 ($K_{ir2.1}$, I_{K1}) / GJA1 (Cx43)
	↑	Мышь	Вирусный миокардит	GJA1 (Cx43)
	↑	Свинья	Индуцированное увеличение QT (оксид мышьяка)	KCNJ2 ($K_{ir2.1}$, I_{K1})
	↓↓	Мышь	Индуцированная желудочковая аритмия	$K_{ir2.1}$ (I_{K1})
miR-448	↑	Человек, мышь	Аритмия, индуцированная гипоксией	SCN5A ($Na_v1.5$, I_{Na})
miR-328	↑	Человек, собака, мышь	ФП	CACNA1C ($Ca_v1.2$) / CACNB1 (I_{CaL})
miR-21	↑	Человек	Перманентная ФП	CACNA1C ($Ca_v1.2$) / CACNB2 (I_{CaL})
miR-499	↑	Человек, мышь	ФП	CACNB2 (I_{CaL})
miR-155	↑	Человек, мышь	Пароксизмальная ФП	CACNA1C ($Ca_v1.2$, I_{CaL})
miR-1976	↑	Человек, кролик, мышь	Слабость синусового узла	CACNA1C ($Ca_v1.2$, I_{CaL})
miR-135b	↓	Мышь	Гипертрофия миокарда	CACNA1C ($Ca_v1.2$, I_{CaL})
miR-301a	↑	Мышь	Дистрофия миокарда (сахарный диабет)	KCND2 ($K_{V4.2}$, I_{To})
miR-233-3p	↑	Кролик	Инфаркт миокарда	KCND2 ($KV4.2$, I_{To})
miR-133-a/b	↑	Свинья	Индуцированное удлинение QT (оксид мышьяка)	ERG (I_{Kr})
miR-26	↓	Человек, собака, мышь	ФП	KCNJ2 ($K_{ir2.1}$, I_{K1})
miR-34	↑	Человек	Сердечная недостаточность	SCN5A ($Na_v1.5$) SCN1B (I_{Na}) KCND3 ($K_{V4.3}$)
miR-206	↑	Мышь	Аритмия, ассоциированная с ишемией миокарда / реперфузионным повреждением	GJA1 (Cx43)
miR-23a	↑	Крыса	Ишемия миокарда / реперфузионное повреждение	GJA1 (Cx43)
miR-27b	↑	Мышь	Предсердная аритмия, индуцированная потреблением большого количества жиров	GJA5 (Cx40)
miR-192-5p	↑	Человек	ФП	SCN5A ($Na_v1.5$, I_{Na})
miR-133a	↓	Мышь	Гипертрофия миокарда	*KCNP2 (KChIP2, I_{ToF})
miR-208a	↑	Мышь	ФП	GJA5 (Cx40)

Примечания: ↑ – гиперэкспрессия; ↓ – снижение экспрессии; ↓↓ – дефицит. * Кодирован белок, взаимодействующий с калиевыми потенциалзависимыми каналами 2.



■ ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Ранняя постдеполяризация реже выступает в роли пускового механизма ФП, но особое значение приобретает при нарушениях вегетативной регуляции. Это было подчеркнуто в работах Шарифова О.Ф. с соавт. (1997), Зайцева А.В. с соавт. (1994) и Шусслера Р.Б. и соавт. (1996) [96–98]. Так, введение ацетилхолина или электрическая стимуляция правого блуждающего нерва способствует появлению многофокусных предсердных экстрасистол и возникновению ФП. При этом риск возникновения ФП линейно возрастал по мере увеличения частоты вагусной стимуляции [96–98]. Моделирование повышенного тонуса парасимпатической нервной системы путем ежедневной высокоинтенсивной нагрузки также способствовало развитию пароксизма ФП [99]. Высокочастотная электрическая стимуляция предсердий в экспериментальных работах инициировала и поддерживала ФП, а также приводила к повышению концентрации норадреналина в тканях предсердий, их расширению с ускоренным развитием фиброза. Работы некоторых авторов показывают, что введение ацетилхолина в перикард свиньи, а затем адреналина внутривенно в 100% случаев вызывало пароксизм ФП [99]. В результате изменение вегетативной регуляции в совокупности с дисфункцией внутрисердечного ганглионарного аппарата под влиянием множества факторов может вызывать автономное ремоделирование, способствовать развитию и прогрессированию ФП [75, 99, 100]. Среди микроРНК с процессами автономного ремоделирования обнаружена ассоциация уровня экспрессии miR-206 [75]. Мишенью miR-206 является транскрипт гена SOD1 (фермент супероксиддисмутазы-1). Основная функция SOD1 в сердце – элиминация активных форм кислорода и замедление ремоделирования ганглионарного аппарата. Гиперэкспрессия miR-206 снижает продукцию SOD1, способствует увеличению концентрации активных форм кислорода в тканях предсердий, нейрогенезу и автономному ремоделированию (miR-206 преимущественно экспрессируется в нервной ткани) [75]. Клинические данные, полученные Sustri F. с соавт. (2024), показывают предиктивную ценность miR-206 в отношении рецидивов ФП у пациентов после процедуры катетерной абляции [101]. Установлена роль miR-370p, miR-423-5p, miR-486-3 в посттранскрипционной регуляции генов, кодирующих автоматизм клеток синусового узла, и miR-1, miR-133 – рабочих кардиомиоцитов [10].

Нарушение регуляции вегетативной нервной системы и повышенный риск развития ФП отмечается у пациентов с психическими расстройствами, особенно с шизофренией и биполярным расстройством. Кроме того, патофизиологические механизмы, лежащие в основе психических заболеваний (нейровоспаление, оксидативный стресс, дисфункция ионных каналов, гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушение сна и серотонинового сигналинга, а также генетические/эпигенетические факторы) нарушают нормальные электрофизиологические свойства предсердий. Установлено, что изменение профиля экспрессии miR-21, miR-24, miR-27, miR-29, miR-30, miR-31, miR-34, miR-106, miR-432, miR-499, которые задействованы в процессах воспаления, оксидативного стресса и гомеостаза Ca²⁺, является общим в патогенезе психических заболеваний и ФП [102].

Среди всех рассмотренных микроРНК в табл. 5 представлены те, которые в настоящее время могут использоваться в клинической практике в качестве биомаркеров различных форм ФП [92].

Таблица 5
Использование микроРНК в качестве биомаркеров различных форм ФП. На основе: Balan A.I. с соавт. (2025) [92]

Table 5
Use of microRNAs as biomarkers for various forms of AF. Based on: Balan A.I. et al. (2025) [92]

miR	Субъект исследования / биологический материал	Стадия заболевания	↑/↓
miR-1	Собаки (ткани ушка ЛП)	Хроническая ФП	↑
miR-1-3p	Пациенты с криптогенным инсультом (плазма)	Субклиническая ФП	↑
miR-21	Пациенты с ФП (плазма)	Пароксизмальная ФП Персистирующая ФП	↑
miR-29b	Собаки (ткани предсердий)	ФП, ассоциированная с хронической сердечной недостаточностью	↓
	Пациенты с ФП и хронической сердечной недостаточностью (плазма)	Персистирующая ФП	↓
	Пациенты с ФП (ткани предсердий)	Персистирующая ФП	↓
miR-150	Плазма	Пароксизмальная ФП Персистирующая ФП	↓
miR-499	Собаки (ткани ушка ЛП)	Хроническая ФП	↑
	Пациенты с ФП (плазма)	Пароксизмальная ФП	↑
miR-328	Кролики (цельная кровь из ушка ЛП)	Пароксизмальная ФП	↑
	Пациенты с ФП (цельная кровь)	Пароксизмальная, персистирующая и постоянная формы ФП	↑
miR-483	Пациенты с ФП (сыворотка)	Постоперационная ФП	↑
miR-30	Собаки (ткани предсердий)	Учащенная предсердная стимуляция	↓
miR-133	Собаки (ткани предсердий)	Учащенная предсердная стимуляция	↓
miR-208b	Пациенты с ФП (сыворотка)	Пароксизмальная и персистирующая ФП	↑
	Пациенты с ФП (предсердные миоциты)	Хроническая ФП	↑

Примечания: ↑/↓ – уровень экспрессии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МикроРНК – потенциальные биомаркеры риска возникновения, прогрессирования, а также развития осложнений ФП. Выделение наиболее значимых в развитии заболевания микроРНК будет способствовать разработке новых подходов к лекарственной терапии и контролю ее эффективности. Для достижения данных целей клиническим специалистам требуется уделять больше внимания фундаментальным дисциплинам с целью формирования универсальной профессиональной компетентности, систематизации знаний и понимания организации живой материи на высоких уровнях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Scriver C.R. After the genome – the phenotype? *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(3):305–17. doi: 10.1023/B:BOLI.0000031100.26546.6e
2. Baulina N.M., Kulakova O.G., Favorova O.O. MicroRNAs: The Role in Autoimmune Inflammation. *Acta Naturae.* 2016 Apr 29;8(1). (In Russian)
3. Aushhev V.N. MicroRNA: Small Molecules of Great Significance. *Clinical oncology.* 2015;8(1):1–12. (In Russian)
4. Komina A.V., Lavrentiev S.N., Ruksha T.G. MicroRNAs and small interfering RNAs as tools for the directed regulation of cellular processes for cancer therapy. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(1):160–171. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-160-171> (In Russian)
5. Paralkar V.R., Weiss M.J. Long noncoding RNAs in biology and hematopoiesis. *Blood.* 2013 Jun 13;121(24):4842–6. doi: 10.1182/blood-2013-03-456111
6. Sandberg R. Scientific background. For the discovery of microRNA and its role in post transcriptional gene regulation. 2024. Available at: <https://www.nobelprize.org/prize/medicine/2024/advanced-information> (accessed 22 June 2025)
7. Pisklova M.V., Baulina N.M., Matveeva N.A., et al. miRNA biogenesis and functioning: 30 years since their discovery. *Bulletin of RSMU.* 2025;(1):4–10. doi: 10.24075/brsmu.2025.001 (In Russian)
8. Gareev I.F., Novikova L.B., Beylerli O.A. Application of microRNA in the therapy of ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(5):66–73. doi: 10.15829/1728-8800-2019-5-66-73 (In Russian)
9. Mironova O.I., Berysheva M.V., Deeva E.S., et al. MicroRNA: a clinician's view of the state of the problem. Part 3: MicroRNA and approaches to the treatment of cardiovascular diseases. *Eurasian heart journal.* 2023;(3):82–88. doi: 10.38109/2225-1685-2023-3-82-88 (In Russian)
10. Yang D., Deschênes I., Fu J.D. Multilayer control of cardiac electrophysiology by microRNAs. *J Mol Cell Cardiol.* 2022 May;166:107–115. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.02.007
11. Vardas E.P., Theofilis P., Oikonomou E., et al. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Mechanisms, Vascular Implications, and Therapeutic Potential. *Biomedicines.* 2024 Apr 6;12(4):811. doi: 10.3390/biomedicines12040811
12. Menezes Junior A.D.S., Ferreira L.C., et al. Circulating MicroRNAs as Specific Biomarkers in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Noncoding RNA.* 2023 Feb 9;9(1):13. doi: 10.3390/ncrna9010013
13. Zou R., Zhang D., Lv L., et al. Bioinformatic gene analysis for potential biomarkers and therapeutic targets of atrial fibrillation-related stroke. *J Transl Med.* 2019 Feb 13;17(1):45. doi: 10.1186/s12967-019-1790-x
14. Dragomir M.P., Knutsen E., Calin G.A. SnapShot: Unconventional miRNA Functions. *Cell.* 2018 Aug 9;174(4):1038–1038. e1. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.040
15. Chirkin A.A. Gene Expression: From F. Crick (1958) to Nikitin (2023). *Biology and Chemistry.* 2023;2:3–16. (In Russian)
16. Lin S., Gregory R.I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2015 Jun;15(6):321–33. doi: 10.1038/nrc3932
17. Prel A., Dozier C., Combier J.P. Evidence That Regulation of Pri-miRNA/miRNA Expression Is Not a General Rule of miPEPs Function in Humans. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 26;22(7):3432. doi: 10.3390/ijms22073432
18. Vasudevan S., Tong Y., Steitz J.A. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science.* 2007 Dec 21;318(5858):1931–4. doi: 10.1126/science.1149460
19. Dzeshka M., Snezhitskiy V. (2021) Pathogenesis of atrial fibrillation. In: *Clinical arrhythmology.* 2nd ed. Moscow: Medpractica. Vol. 4, pp. 338–354. (In Russian)
20. Karakasis P., Theofilis P., Vlachakis P.K., et al. Atrial Cardiomyopathy in Atrial Fibrillation: Mechanistic Pathways and Emerging Treatment Concepts. *J Clin Med.* 2025 May 7;14(9):3250. doi: 10.3390/jcm14093250
21. Tao S.M., Yang M. Immune Regulation in Atrial Cardiomyopathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2025 Apr 30;26(5):26897. doi: 10.31083/RCM26897
22. Goette A., Corradi D., Dobrev D., et al. Atrial cardiomyopathy revisited-evolution of a concept: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, the Heart Rhythm Society (HRS), the Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Eurpace.* 2024 Aug 30;26(9):euae204. doi: 10.1093/europace/euae204
23. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998 Sep 3;339(10):659–66. doi: 10.1056/NEJM199809033391003
24. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation.* 2000;102:2463–2465.
25. Singh A., Bhatt K.S., Nguyen H.C. Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2024 Jun 4;25(11):6180. doi: 10.3390/ijms25116180
26. Adamopoulos D., Rovas G., Johnner N., et al. Left atrial wall shear stress correlates with fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Nat Cardiovasc Res.* 2025 Jun;4(6):677–688. doi: 10.1038/s44161-025-00651-z
27. Paliwal N., Park H.C., Mao Y., et al. Slow blood-flow in the left atrial appendage is associated with stroke in atrial fibrillation patients. *Heliyon.* 2024;10(5):e26858. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26858
28. Grigoriadis G.I., Sakellarios A.I., Kosmidou I., et al. Wall shear stress alterations at left atrium and left atrial appendage employing abnormal blood velocity profiles. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2020 Jul;2020:2565–2568. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175235
29. Duenas-Pamplona J., Rodriguez-Aparicio S., Gonzalo A., et al. Reduced-order models of wall shear stress patterns in the left atrial appendage from a data-augmented atrial database. *ArXiv.* 2024 Apr 8;arXiv:2310.05443v2. doi: 10.1016/j.apm.2024.03.027
30. Khan A.A., Thomas G.N., Lip G.Y.H., et al. Endothelial function in patients with atrial fibrillation. *Ann Med.* 2020 Feb-Mar;52(1–2):1–11. doi: 10.1080/07853890.2019.1711158
31. Chua W., Khashaba A., Canagarajah H., et al. Disturbed atrial metabolism, shear stress, and cardiac load contribute to atrial fibrillation after ablation: AXAFA biomolecule study. *Eurpace.* 2024 Feb 1;26(2):euae028. doi: 10.1093/europace/euae028
32. Li L., Coarfa C., Yuan Y., et al. Fibroblast-specific inflammasome activation predisposes to atrial fibrillation. *bioRxiv.* 2023 May 22:2023.05.18.541326. doi: 10.1101/2023.05.18.541326
33. Lai Y.J., Tsai F.C., Chang G.J., et al. miR-181b targets semaphorin 3A to mediate TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition related to atrial fibrillation. *J Clin Invest.* 2022 Jul 1;132(13):e142548. doi: 10.1172/JCI142548
34. Yang J., Tan H., Sun M., et al. Single-cell RNA sequencing reveals a mechanism underlying the susceptibility of the left atrial appendage to intracardiac thrombogenesis during atrial fibrillation. *Clin Transl Med.* 2023 Jun;13(6):e1297. doi: 10.1002/ctm2.1297
35. Grune J., Yamazoe M., Nahrendorf M. Electroimmunology and cardiac arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Aug;18(8):547–564. doi: 10.1038/s41569-021-00520-9
36. Swirski F.K., Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018 Dec;18(12):733–744. doi: 10.1038/s41577-018-0065-8

37. Bonilla I.M., Sridhar A., Gyorke S., et al. Nitric oxide synthases and atrial fibrillation. *Front Physiol.* 2012 Apr 23;3:105. doi: 10.3389/fphys.2012.00105
38. Li G., Yang Q., Yang Y., et al. Laminar shear stress alters endothelial KCa2.3 expression in H9c2 cells partially via regulating the PI3K/Akt/p300 axis. *Int J Mol Med.* 2019 Mar;43(3):1289–1298. doi: 10.3892/ijmm.2019.4063
39. Shen P., Ferdous M., Wang X., et al. A Detailed Study to Discover the Trade between Left Atrial Blood Flow, Expression of Calcium-Activated Potassium Channels and Valvular Atrial Fibrillation. *Cells.* 2022;11:1383. doi: 10.3390/cells11091383
40. Boycott H.E., Nguyen M.N., Vrellaku B., et al. Nitric Oxide and Mechano-Electrical Transduction in Cardiomyocytes. *Front Physiol.* 2020 Dec 15;11:606740. doi: 10.3389/fphys.2020.606740
41. Khan A.A., Thomas G.N., Lip G.Y.H., et al. Endothelial function in patients with atrial fibrillation. *Ann Med.* 2020 Feb-Mar;52(1–2):1–11. doi: 10.1080/07853890.2019.1711158
42. Pesce M., Duda G.N., Forte G., et al. Cardiac fibroblasts and mechanosensation in heart development, health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2023 May;20(5):309–324. doi: 10.1038/s41569-022-00799-2
43. Inoue S., Murakami Y., Sano K., et al. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail.* 2000 Jun;6(2):92–6. doi: 10.1016/s1071-9164(00)90010-1
44. Tsuruda T., Boerrigter G., Huntley B.K., et al. Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res.* 2002 Dec 13;91(12):1127–34. doi: 10.1161/01.res.0000046234.73401.70
45. Wang M., Sun L., Ding W., et al. Ablation alleviates atrial fibrillation by regulating the signaling pathways of endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide via miR-155-5p and miR-24-3p. *J Cell Biochem.* 2019 Mar;120(3):4451–4462. doi: 10.1002/jcb.27733
46. Reilly S.N., Liu X., Carnicer R., et al. Up-regulation of miR-31 in human atrial fibrillation begets the arrhythmia by depleting dystrophin and neuronal nitric oxide synthase. *Sci Transl Med.* 2016 May 25;8(340):340ra74. doi: 10.1126/scitranslmed.aac4296
47. Xiao J., Zhang Y., Tang Y., et al. MiRNA-1202 promotes the TGF- β 1-induced proliferation, differentiation and collagen production of cardiac fibroblasts by targeting nNOS. *PLoS One.* 2021 Aug 24;16(8):e0256066. doi: 10.1371/journal.pone.0256066
48. Hiram R., Naud P., Xiong F. Right Atrial Mechanisms of Atrial Fibrillation in a Rat Model of Right Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):1332–1347. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.066
49. Oatmen K.E., Cull E., Spinale F.G. Heart failure as interstitial cancer: emergence of a malignant fibroblast phenotype. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Aug;17(8):523–531. doi: 10.1038/s41569-019-0286-y
50. Huang Y., Zhao J., Zhou Z., et al. Persistent hypertension induces atrial remodeling and atrial fibrillation through DNA damage and ATM/CHK2/p53 signaling pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2025 Jan;1871(1):167534. doi: 10.1016/j.bbdis.2024.167534
51. Chen Z., Liu M., Li L. Involvement of the Warburg effect in non-tumor diseases processes. *J Cell Physiol.* 2018 Apr;233(4):2839–2849. doi: 10.1002/jcp.25998
52. Rath S.K., Nyamuren G., Tampe B. Loss of tet methyl cytosine dioxygenase 3 (TET3) enhances cardiac fibrosis via modulating the DNA damage repair response. *Clin Epigenetics.* 2024 Aug 27;16(1):119. doi: 10.1186/s13148-024-01719-6
53. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022 Jan;12(1):31–46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059
54. Nicolini G., Balzan S., Forini F. Activated fibroblasts in cardiac and cancer fibrosis: An overview of analogies and new potential therapeutic options. *Life Sci.* 2023 May 15;321:121575. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121575
55. Liu Y., Bai F., Liu N., et al. The Warburg effect: A new insight into atrial fibrillation. *Clin Chim Acta.* 2019 Dec;499:4–12. doi: 10.1016/j.cca.2019.08.029
56. Chua S.K., Wang B.W., Yu Y.J. Cyclic stretching boosts microRNA-499 to regulate Bcl-2 via microRNA-208a in atrial fibroblasts. *J Cell Mol Med.* 2021 Mar;25(6):3113–3123. doi: 10.1111/jcmm.16373
57. Brown R.D., Jones G.M., Laird R.E., et al. Cytokines regulate matrix metalloproteinases and migration in cardiac fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Oct 12;362(1):200–205. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.08.003
58. Burke R.M., Lighthouse J.K., Quijada P., et al. Small proline-rich protein 2B drives stress-dependent p53 degradation and fibroblast proliferation in heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018 Apr 10;115(15):E3436–E3445. doi: 10.1073/pnas.1717423115
59. Liu X., Burke R.M., Lighthouse J.K., et al. p53 Regulates the Extent of Fibroblast Proliferation and Fibrosis in Left Ventricular Pressure Overload. *Circ Res.* 2023 Jul 21;133(3):271–287. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.320324
60. Leiva O., Abdel Hameid D., Connors J.M., et al. Common Pathophysiology in Cancer, Atrial Fibrillation, Atherosclerosis, and Thrombosis: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2021 Nov 16;3(5):619–634. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.011
61. Sinyayeva A.S., Shcherbakova S.A. The role of the molecular pathway of transforming growth factor β in the progression of myocardial fibrosis. *The Clinician.* 2024;18(3):21–28. doi: 10.17650/1818-8338-2024-18-3-K709 (In Russian)
62. Tang P.C., Chung J.Y., Xue V.W., et al. Smad3 Promotes Cancer-Associated Fibroblasts Generation via Macrophage-Myofibroblast Transition. *Adv Sci (Weinheim).* 2022 Jan;9(1):e2101235. doi: 10.1002/advs.202101235
63. Ban J.Q., Ao L.H., He X., et al. Advances in macrophage-myofibroblast transformation in fibrotic diseases. *Front Immunol.* 2024 Oct 9;15:1461919. doi: 10.3389/fimmu.2024.1461919
64. Suga N., Ikeda Y., Yoshikawa S., et al. Non-Coding RNAs and Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiac Arrhythmias: The Latest Update. *Genes (Basel).* 2023 Aug 30;14(9):1736. doi: 10.3390/genes14091736
65. Miyauchi S., Nishi H., Ouhara K. Relationship Between Periodontitis and Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation: Histological Evaluation of Left Atrial Appendages. *JACC Clin Electrophysiol.* 2023 Jan;9(1):43–53. doi: 10.1016/j.jacep.2022.08.018
66. Yang W., Zhang S., Zhu J., et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide accelerates fibroblast-myofibroblast differentiation and induces cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2019 Sep;134:119–130. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.07.004
67. Miyauchi S., Kawada-Matsuo M., Furusho H., et al. Atrial Translocation of Porphyromonas gingivalis Exacerbates Atrial Fibrosis and Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2025 May 27;151(21):1527–1540. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071310
68. Yao C., Veleva T., Scott L. Jr, et al. Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammasome Signaling Promotes Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2018 Nov 13;138(20):2227–2242. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202
69. Dobrev D., Heijman J., Hiram R., et al. Inflammatory signalling in atrial cardiomyocytes: a novel unifying principle in atrial fibrillation pathophysiology. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Mar;20(3):145–167. doi: 10.1038/s41569-022-00759-w
70. Chen H., Qiao H., Zhao Q., et al. microRNA-135a-5p regulates NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammasome-mediated hypertensive cardiac inflammation and fibrosis via thioredoxin-interacting protein. *Bioengineered.* 2022 Mar;13(3):4658–4673. doi: 10.1080/21655979.2021.2024956
71. Han W., Fu S., Wei N., et al. Nitric oxide overproduction derived from inducible nitric oxide synthase increases cardiomyocyte apoptosis in human atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2008 Nov 12;130(2):165–73. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.02.026

72. Wilmes V., Mildeberger L., Verhoff M.A., et al. Influence of microRNAs on iNOS expression in postmortem human infarction hearts. *Forensic Sci Int.* 2024 Jan;354:111892. doi: 10.1016/j.forsciint.2023.111892
73. Lo C.H., Li L.C., Yang S.F., et al. MicroRNA Let-7a, -7e and -133a Attenuate Hypoxia-Induced Atrial Fibrosis via Targeting Collagen Expression and the JNK Pathway in HL1 Cardiomyocytes. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 25;23(17):9636. doi: 10.3390/ijms23179636
74. Popat A., Jnaneswaran G., Yerukala Sathipati S., et al. MicroRNAs in cardiac arrhythmias: Mechanisms, biomarkers, and therapeutic frontiers. *Heart Rhythm.* 2025 May 29;S1547-5271(25)02512-3. doi: 10.1016/j.hrthm.2025.05.052
75. Zhang Y., Zheng S., Geng Y., et al. MicroRNA profiling of atrial fibrillation in canines: miR-206 modulates intrinsic cardiac autonomic nerve remodeling by regulating SOD1. *PLoS One.* 2015 Mar 27;10(3):e0122674. doi: 10.1371/journal.pone.0122674
76. Gurses K.M., Kocyyigit D., Yalcin M.U., et al. Monocyte Toll-Like Receptor Expression in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2016 May 1;117(9):1463–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.02.014
77. Gurses K.M., Kocyyigit D., Yalcin M.U., et al. Platelet Toll-like receptor and its ligand HMGB-1 expression is increased in the left atrium of atrial fibrillation patients. *Cytokine.* 2018 Mar;103:50–56. doi: 10.1016/j.cyto.2017.12.007
78. Filatov O.U., Nazarov V.A. Image-recognizing receptors of the innate immunity and their role in immunotherapy. *Patogenez.* 2020;18(4):4–15. doi: 10.25557/2310-0435.2020.04.4-15 (In Russian)
79. Generalov I., Novikov N. (2020) *Basic of immunology.* Vitebsk: VSMU. Vol. 1, pp. 219. (In Russian)
80. Zhang P., Shao L., Ma J. Toll-Like Receptors 2 and 4 Predict New-Onset Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction Patients. *Int Heart J.* 2018;59(1):64–70. doi: 10.1536/ihj.17-084
81. Monnerat-Cahli G., Alonso H., Gallego M., et al. Toll-like receptor 4 activation promotes cardiac arrhythmias by decreasing the transient outward potassium current (I_{to}) through an IRF3-dependent and MyD88-independent pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2014 Nov;76:116–25. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.08.012
82. Yarmohammadi F., Karbasforooshan H., Hayes A.W., et al. Inflammation suppression in doxorubicin-induced cardiotoxicity: natural compounds as therapeutic options. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2021 Oct;394(10):2003–2011. doi: 10.1007/s00210-021-02132-z
83. Gao X., Gao S., Guan Y., et al. Toll-like receptor 3 controls QT interval on the electrocardiogram by targeting the degradation of Kv4.2/4.3 channels in the endoplasmic reticulum. *FASEB J.* 2019 May 1;33(5):6197–6208. doi: 10.1096/fj.201801464R
84. Clancy R.M., Halushka M., Rasmussen S.E., et al. Siglec-1 Macrophages and the Contribution of IFN to the Development of Autoimmune Congenital Heart Block. *J Immunol.* 2019 Jan 1;202(1):48–55. doi: 10.4049/jimmunol.1800357
85. Clancy R.M., Markham A.J., Reed J.H., et al. Targeting downstream transcription factors and epigenetic modifications following Toll-like receptor 7/8 ligation to forestall tissue injury in anti-Ro60 associated heart block. *J Autoimmun.* 2016 Feb;67:36–45. doi: 10.1016/j.jaut.2015.09.003
86. Katoh S., Honda S., Watanabe T., et al. Atrial endothelial impairment through Toll-like receptor 4 signaling causes atrial thrombogenesis. *Heart Vessels.* 2014 Mar;29(2):263–72. doi: 10.1007/s00380-013-0369-3
87. He X., Jing Z., Cheng G. MicroRNAs: new regulators of Toll-like receptor signalling pathways. *Biomed Res Int.* 2014;2014:945169. doi: 10.1155/2014/945169
88. Dridi H., Kushnir A., Zalk R., et al. Intracellular calcium leak in heart failure and atrial fibrillation: a unifying mechanism and therapeutic target. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Nov;17(11):732–747. doi: 10.1038/s41569-020-0394-8
89. Wei X.J., Han M., Yang F.Y., et al. Biological significance of miR-126 expression in atrial fibrillation and heart failure. *Braz J Med Biol Res.* 2015 Nov;48(11):983–9. doi: 10.1590/1414-431X20154590
90. Chiang D.Y., Kongchan N., Beavers D.L., et al. Loss of microRNA-106b-25 cluster promotes atrial fibrillation by enhancing ryanodine receptor type-2 expression and calcium release. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Dec;7(6):1214–22. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001973
91. Verduci L., Tarantino E., Strano S., et al. CircRNAs: role in human diseases and potential use as biomarkers. *Cell Death Dis.* 2021 May 11;12(5):468. doi: 10.1038/s41419-021-03743-3
92. Balan A.I., Scridon A. MicroRNAs in atrial fibrillation – have we discovered the Holy Grail or opened a Pandora's box? *Front Pharmacol.* 2025 Feb 12;16:1535621. doi: 10.3389/fphar.2025.1535621
93. Zhang L., Wang X., Huang C. A narrative review of non-coding RNAs in atrial fibrillation: potential therapeutic targets and molecular mechanisms. *Ann Transl Med.* 2021 Sep;9(18):1486. doi: 10.21037/atm-21-4483
94. Callis T.E., Pandya K., Seok H.Y., et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *J Clin Invest.* 2009 Sep;119(9):2772–86. doi: 10.1172/JCI36154
95. Li S., Jiang Z., Wen L., et al. MicroRNA-208a-3p contributes to connexin40 remodeling in human chronic atrial fibrillation. *Exp Ther Med.* 2017 Dec;14(6):5355–5362. doi: 10.3892/etm.2017.5225
96. Sharifov O.F., Rozenshtraukh L.V., Zaitsev A.V., et al. Study of chronotopography of excitation at the initial stage of cholinergic atrial fibrillation in the intact heart of a dog. *Cardiology.* 1997;37(4):43–71. (In Russian)
97. Zaitsev A.V., Rozenshtraukh L.V., Sharifov O.F. Study of trigger events causing vagal atrial fibrillation in the canine heart. *Cardiology.* 1994;34(11):47–57. (In Russian)
98. Schussler R.B., Hand D.E., Bromberg B.I., et al. Pacemaker function, sinoatrial conduction, and arrhythmias in the isolated right atrium of a dog exposed to low concentrations of acetylcholine. *Cardiology.* 1996;36(6):58–71. (In Russian)
99. Claus S., Bleyer C., Schuttler D. Animal models of arrhythmia: classic electrophysiology to genetically modified large animals. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(8):457–475. doi: 10.1038/s41569-019-0179-0
100. Herring N., Kalla M., Paterson D.J. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias: current concepts and emerging therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2019 Dec;16(12):760. doi: 10.1038/s41569-019-0297-8
101. Sustr F., Machackova T., Pesl M., et al. of Plasmatic MicroRNA-206 as New Predictor of Early Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation Using Next-generation Sequencing. *Mol Diagn Ther.* 2024 May;28(3):301–310. doi: 10.1007/s40291-024-00698-x
102. Chen P.H., Kao Y.H., Chen Y.J. Pathophysiological Mechanisms of Psychosis-Induced Atrial Fibrillation: The Links between Mental Disorder and Arrhythmia. *Rev Cardiovasc Med.* 2024 Sep 24;25(9):343. doi: 10.31083/jrcm2509343