

# Фиброз и фибрилляция предсердий — механизмы и лечение

**О.М. Драпкина, А.В. Емельянов**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Драпкина О.М. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова); Емельянов А.В. — соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

**Контактная информация:** ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: [drapkina@bk.ru](mailto:drapkina@bk.ru) (Драпкина Оксана Михайловна).

## Резюме

В статье рассматриваются некоторые молекулярные механизмы предсердного фиброза, включая роль серотонина в развитии этого процесса у пациентов с фибрилляцией предсердий и общие терапевтические подходы для замедления предсердного фиброза у лиц с фибрилляцией предсердий.

**Ключевые слова:** фибробласты, миофибробласты, серотонин, предсердный фиброз, фибрилляция предсердий, коллаген, внеклеточный матрикс, молекулярные механизмы.

## Fibrosis and atrial fibrillation — mechanisms and treatment

**O.M. Drapkina, A.V. Emelyanov**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Sechenov First Moscow State Medical University, 8–2 Trubetskaya st., Moscow, Russia, 119991. E-mail: [drapkina@bk.ru](mailto:drapkina@bk.ru) (Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor at the Department of Internal Diseases Propedeutics at Sechenov First Moscow State Medical University).

## Abstract

The molecular mechanisms of atrial fibrosis, including the role of serotonin, in atrial fibrillation as well as possible therapeutic approaches are discussed.

**Key words:** fibroblasts, myofibroblasts, serotonin, atrial fibrosis, atrial fibrillation, collagen, extracellular matrix, molecular mechanisms.

*Статья поступила в редакцию: 10.12.13. и принята к печати: 17.12.13.*

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы, которое существенно увеличивает риск инсульта и преждевременной смерти у человека. Распространенность ФП с возрастом растет — этот факт побуждает к планированию исследований, посвященных изучению структурных механизмов, связанных со старением, таких как фиброз [1].

Бесспорно благотворное влияние стратегии поддержания синусового ритма на улучшение функционального состояния и качества жизни

пациентов с ФП, однако направленность лишь на электрофизиологические механизмы развития данного нарушения ритма представляется односторонней. Все это диктует необходимость поиска новых терапевтических подходов, направленных на основной субстрат развития ФП — фиброз.

## Патогенез предсердного фиброза

Детально выяснить механизмы и сигнальные пути, которые участвуют в структурном ремоделировании и прогрессировании предсердного фиброза до настоящего времени не представляется

возможным. В предсердиях пациентов с ФП, помимо изменений, вызванных основным заболеванием сердца, можно обнаружить специфические структурные изменения. При гистологическом исследовании выявляются неоднородные участки фиброза, перемежаемые нормальными и патологически измененными соединительнотканскими волокнами, что может способствовать гетерогенности предсердной рефрактерности. Увеличение синтеза и осаждения белков внеклеточного матрикса происходит в виде *репаративного* фиброза, либо в виде *реактивного* фиброза. В частности, интерстициальный *реактивный* фиброз обнаружен в миокарде предсердий и является основным морфологическим субстратом развития ФП [2]. Накопление фиброзной ткани во внеклеточном пространстве увеличивает время проведения между кардиомиоцитами и создает благоприятные условия для инициации и поддержания реентри [3].

#### Дифференцировка фибробластов в миофибробласты

За развитие фиброза отвечают фибробласты — клетки, продуцирующие белки внеклеточного матрикса (ЕСМ белки). Дифференцировке фибробластов в миофибробласты способствует механическое растяжение, активные формы кислорода, цитокины и факторы роста, в частности трансформирующий фактор роста (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ 1), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF), ангиотензин II (АТ II) и катехоламины. Фибробласты и миофибробласты играют центральную роль в чрезмерном фиброзе ткани предсердий, вызывая дезорганизацию трехмерной сетки из электрически соединенных кардиомиоцитов [4, 5].

Кроме того, воспаление и фиброз в периваскулярных областях может уменьшить приток кислорода и питательных веществ с увеличением патологической реакции ремоделирования [6]. В нормальном сердце выделяют 4 основных типа клеток: миоциты, эндотелиальные клетки, клетки гладких мышц (в пределах сосудов) и фибробласты. В рабочем миокарде предсердий и желудочков фибробласты имеют более низкую плотность, чем в области синоатриального узла [7]. Интересный факт — миокард предсердий особенно склонен к фиброзу ремоделированию. В предсердиях этот процесс характеризуется пролиферацией и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты с последующим увеличением синтеза коллагеновых волокон с образованием фиброзной ткани [8].

Большую роль в образовании фиброзной ткани играют процессы миграции фибробластов в межклеточный матрикс. На рисунке 1 представлены изменения количественного состава фибробластов при ремоделировании миокарда. Источники фибробластов — эндотелиальные клетки и клетки костного мозга. Количество кардиомиоцитов и плотность микрососудов уменьшается при ремоделировании. Есть предположение, что треть фибробластов миокарда при фиброзе происходит из эндотелиальных клеток (рис. 2) [6].

В ответ на повреждение миокарда фибробласты миокарда начинают размножаться и мигрировать к месту повреждения. Фибробласты мигрируют в поврежденные участки также из трансформированных эпикардальных клеток, клеток эндотелия и костного мозга [9]. Фибробласты составляют около 75 % всех клеток сердца, но из-за небольшого размера их вклад составляет только около 10–15 % от общего объема сердца [5, 10].

В норме миокард предсердий по сравнению с миокардом желудочков содержит значительно большее количество фибробластов. Следовательно, профибротический потенциал предсердий выше желудочкового [5]. После дифференцировки активный фенотип фибробласта называют миофибробластом. Миофибробласты являются основными клетками внеклеточного матрикса. Миофибробласты существенно отличаются от фибробластов и являются основным типом клеток в миокарде, которые производят факторы роста, цитокины, матриксные металлопротеиназы (ММП) и белки внеклеточного матрикса. Предсердный фиброз представлен коллагеном I и III типов. За его синтез ответственны, кроме фибробластов и миофибробластов, в меньшей степени кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. В нормальном сердце существует баланс между синтезом и деградацией коллагена. Этот тонкий баланс достигается за счет организованной продукции цитокинов, факторов роста и ММП. Со временем баланс медленно сдвигается в сторону синтеза, что создает условия для прогрессирования фиброза миокарда [7]. Разрушение белков внеклеточного матрикса происходит в основном благодаря ММП.

ММП — это семейство протеолитических ферментов с различными свойствами. Они синтезируются в виде неактивных про-ферментов главным образом фибробластами, а также кардиомиоцитами и лейкоцитами, активируются путем расщепления их про-пептида. В свою очередь, ингибирование ММП осуществляется

Рисунок 1. Фибробласты различного происхождения в сердце

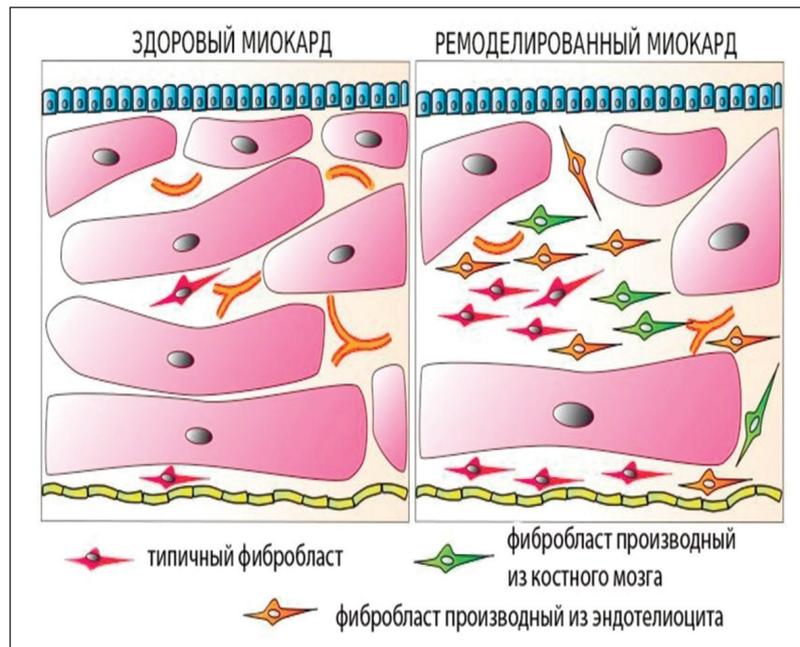
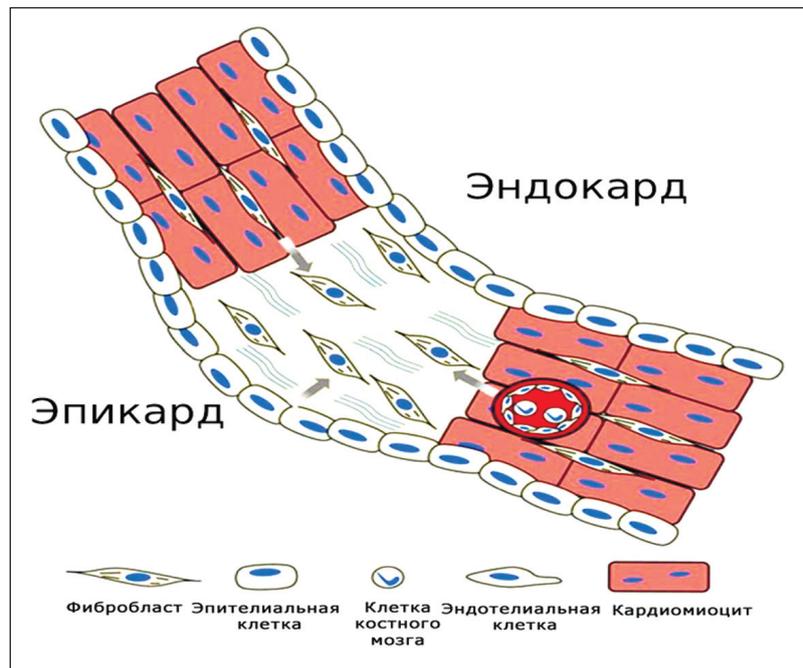


Рисунок 2. Клеточные источники фибробластов



тканевыми ингибиторами MMP (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) [5]. Образование фиброзной ткани регулируется каскадом фибропролиферативных сигналов, включая TGF- $\beta$ 1 и AT II, работающих в связке для увеличения синтеза коллагена [11]. Коллаген I и III типов синтезируется из проколлагеновых предшественников (PIP, TIMP-1), содержащих С-терминальный пептид из проколлагена I типа (procollagen I C-terminal propeptide, PICP) и N-терминальный

пептид из проколлагена III типа (procollagen III N-terminal propeptide, PIIINP). Уровень пропептидов коррелирует с темпами синтеза коллагена [12]. Тем не менее полезность определения этих пептидов в качестве предикторов развития фиброза в предсердиях является спорным. Внеклеточный матрикс является динамической структурой, который постоянно подвергается процессу структурного ремоделирования.

**Серотонин и предсердное ремоделирование**

Серотонин, гормон счастья и радости, вместе с тем может быть причиной фиброза миокарда.

Есть еще одна известная молекула, которая принимает активное участие в развитии фиброза миокарда: серотонин, 5-гидрокситриптамин (серотонин, 5-НТ) вызывает фиброз миокарда, печени, легких и кожи, а также общий системный фиброз сердечно-сосудистой системы [13]. Стимуляция 5-НТ рецепторов способствует гипертрофии миокарда, которая характеризуется потерей кардиомиоцитов, активацией фибробластов и отложением коллагена с последующим развитием интерстициального фиброза. Сигнальный путь с участием 5-НТ/5-НТ<sub>2B</sub> рецепторов может действовать непосредственно на кардиомиоциты либо косвенно, через другие типы клеток посредством выброса паракринных регуляторов. Таким образом, исследования подтверждают возрастающую роль 5-НТ<sub>2B</sub> рецепторов в контроле функции (мио) фибробластов. В клинике возможно использование 5-НТ<sub>2B</sub> антагонистов для лечения или профилактики патологического ремоделирования миокарда [14]. Через 5-НТ<sub>2</sub> рецепторы опосредовано развитие фиброза сердца, также они являются стимуляторами экспрессии TGF-β1.

У больных ФП обнаружена повышенная активность тромбоцитов [15]. При накоплении тромбоцитов в местах сосудистого повреждения они выделяют значительные количества серотонина, вызывая вазоконстрикцию. Кроме того, выделяются PDGF и TGF-β1, фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF). Взаимодействуя с другими профибротическими факторами, АТ II и другие молекулы стимулируют митотическую активность фибробластов. В результате пролиферации и дифференцировки происходит увеличение синтеза коллагеновых волокон с развитием фиброзной ткани. Несомненно, что 5-НТ сигнализация оказывает влияние на развитие фиброза миокарда.

**Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и предсердный фиброз**

АТ II активирует фибробласты и стимулирует синтез TGF-β1. Это приводит к накоплению коллагена и дальнейшей структурной перестройке сердца. Прогрессированию накопления интерстициальной фиброзной ткани способствует дальнейшая активация MAPKs (MAP-киназы), что увеличивает риск развития ФП.

АТ II обладает несколькими провоспалительными свойствами и увеличивает продукцию провос-

палительных цитокинов (интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей), молекул адгезии (сосудистоклеточной адгезии молекулы 1, хемоаттрактанта моноцитов белка 1, а также Р-селектина).

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система вовлечена в активацию различных ММР и тромбосана А2 (протромботической сигнальной молекулы, продуцируемой активированными тромбоцитами). Получены положительные результаты применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов АТ-1 рецепторов к АТ II для снижения абсолютного риска развития ФП в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях TRACE, SOLVD, Val-HeFT, CHARM, LIFE [16].

Проаритмические эффекты АТ II документированы в экспериментальных исследованиях, и они несут ответственность за структурное, нейрогормональное и электрическое ремоделирование предсердий. АТ II стимулирует синтез альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников с помощью альдостеронсинтазы. Синтез альдостерона также стимулирует серотонин, оксид азота, адреналин, эндотелин, кортикотропин и концентрация калия в сыворотке крови [17]. Проаритмическое действие АТ II представлено в таблице 1.

Таблица 1

**ПРОАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АНГИОТЕНЗИНА II**

Активация кальциевого тока через каналы L-типа
Ингибирование калиевых токов
Ингибирование проводимости в атриоventрикулярном узле
Увеличение выброса норадреналина из предсердных и симпатических нервных окончаний
Уменьшение плотности бета-адренергических рецепторов
Системные провоспалительные и тромбогенные эффекты
Активация фибробластов, увеличение синтеза коллагена
Гипертрофия миокарда и фиброз
Структурное ремоделирование предсердий и желудочков
Дилатация предсердий и желудочков

**Минералокортикоидные рецепторы и предсердный фиброз**

Имеются доказательства, что активация альдостероном минералокортикоидных рецепторов

приводит к развитию предсердного фиброза и ФП [18]. В таблице 2 представлены основные патологические механизмы влияния альдостерона.

Таблица 2

#### НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ АЛЬДОСТЕРОНА

Изменение электрических свойств кардиомиоцита
Аномальная реполяризация
Нарушения в ионных каналах
Дисфункция барорецепторов
Удержание натрия, потеря калия и магния
Потенцирование катехоламинов
Желудочковые нарушения ритма
Гипертрофия миокарда и фиброз
Вазоконстрикция
Эндотелиальная дисфункция
Протромботические эффекты
Воспаление сосудов
Окислительный стресс

Альдостерон повышает эффекты АТ II за счет увеличения транскрипции АТ-1-рецепторов и ангиотензинпревращающего фермента, а АТ II увеличивает системную и тканевую концентрацию альдостерона, последовательно с повышенным уровнем в плазме как АТ II, так и альдостерона при ФП. Вследствие увеличения АТ-1-рецепторов и повышения местной концентрации ангиотензинпревращающего фермента альдостерон индуцирует клеточную пролиферацию и запускает каскад синтеза коллагена с образованием фиброзной ткани. Альдостерон стимулирует синтез коллагена I и III типов и активирует фибробласты путем активации минералокортикоидных местных рецепторов — это способствует воспалительным процессам, окислительному стрессу, вегетативной дисфункции, некрозу кардиомиоцитов предсердий и повреждению сосудов [17].

Эти выводы способствуют пониманию клеточных и электрофизиологических механизмов благоприятного влияния антагонистов минералокортикоидных рецепторов в профилактике ФП (табл. 3).

#### Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )

TGF- $\beta 1$  служит одним из основных профибротических цитокинов, который контролирует произ-

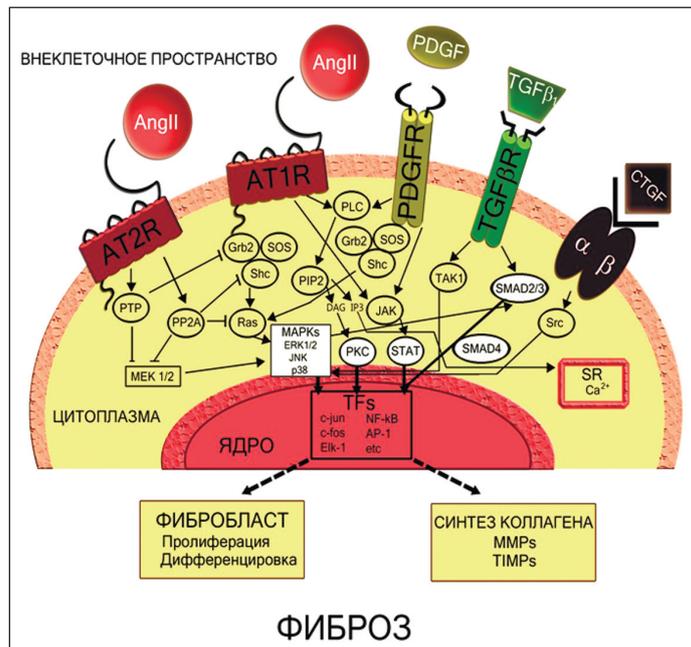
водство и состав внеклеточного матрикса. TGF- $\beta 1$  относится к основным профибротическим молекулам, которые активируют MMPs. Главными эффектами TGF- $\beta 1$  в миокарде являются: гипертрофия, фиброз и апоптоз. TGF- $\beta 1$  стимулирует рост фибробластов путем стимуляции специфических рецепторов (TGF- $\beta R$ ). TGF- $\beta 1$  ускоряет прогрессирование предсердного фиброза посредством влияния на сигнальную систему SMAD (индукция фосфорилирования SMAD2). Активная экспрессия TGF- $\beta 1$  усиливает синтез белков внеклеточного матрикса и стимулирует прогрессирование органного фиброза. Известно, что уровень TGF- $\beta 1$  у больных ФП выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Стимуляция TGF- $\beta 1$ -рецепторов также приводит к экспрессии фактора CTGF, который высвобождается локально, что еще больше стимулирует синтез белков внеклеточного матрикса и усиливает прогрессирование предсердного фиброза. В результате накопления фибриллярного и нефибриллярного коллагена, создается морфологический субстрат для поддержания ФП [8].

Таблица 3

#### ВОЗМОЖНЫЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА (ЭПЛЕРЕНОН, СПИРОНОЛАКТОН) В ПРОФИЛАКТИКЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

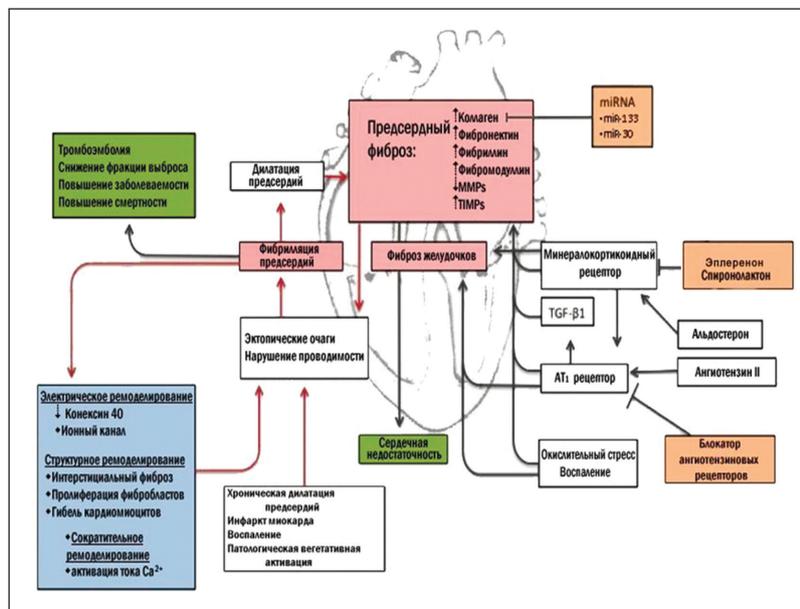
Уменьшение длительности Р-волны на электрокардиограмме
Уменьшение периода возбудимости предсердий
Профилактика сосудистых изменений эндотелия и окислительного стресса
Ослабление предсердного фиброза за счет снижения синтеза проколлагена I и III типов
Ослабление объемной перегрузки левого предсердия
Стабилизация концентрации электролитов (калия) и вегетативного баланса
Антигипертензивные свойства
Уменьшение преднагрузки
Предупреждение ремоделирования сердца: снижение размеров левого предсердия и обоих желудочков
Улучшение функции левого желудочка и повышение фракции выброса
Предупреждение пароксизмальной и постоянной формы фибрилляции предсердий

Рисунок 3. Основные сигнальные пути, участвующие в развитии предсердного фиброза (адаптировано с изменениями по [21])



**Примечание:**  $\alpha\beta$  — рецептор интегрин  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц; CTGF — фактор роста соединительной ткани; AT1R — ангиотензиновые рецепторы 1-го типа; AT2R — ангиотензиновые рецепторы 2-го типа; Ang II — ангиотензин II; PDGFR — рецептор к тромбоцитарному фактору роста; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; TAK1 — TGF- $\beta$  1-активированная киназа 1; TGF- $\beta$ R — рецептор к трансформирующему фактору роста TGF- $\beta$ 1; TGF- $\beta$ 1 — трансформирующий фактор роста; JAK — Янус киназа; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; TF — факторы транскрипции; MMP — матриксные металлопротеиназы; TIMP — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

Рисунок 4. Схема взаимодействия регулирующих систем в развитии предсердного фиброза при фибрилляции предсердий (адаптировано с изменениями по [22])



**Примечание:** Справа: физиологические пути, участвующие в развитии фиброза предсердий и желудочков (оксидативный стресс, воспаление и ренин-ангиотензин-альдостероновая система). Слева: красные стрелки — основные факторы, ведущие к реализации фиброза при фибрилляции предсердий (ФП). Развитие ФП происходит из комбинации электрического, структурного и сократительного ремоделирования сердца, которые выделены синим цветом. Клинические результаты предсердного фиброза, фиброза желудочков и ФП обозначены зеленым цветом. Потенциальные терапевтические подходы обозначены оранжевым цветом и включают лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов, таких как спинолактон и эплеренон, блокаторы рецепторов ангиотензина II и специфического таргетинга микро-РНК (участвуют в регуляции фиброза / синтеза коллагена); генный таргетинг — это разновидность выключения определенных генов; AT1R — ангиотензин 1; TGF- $\beta$ 1 — трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1.

### **Фактор роста соединительной ткани (CTGF)**

Данный фактор роста, активно взаимодействуя с ключевым профибротическим фактором фиброза TGF- $\beta$ 1 и AT II, непосредственно ими активируется, приводя к стимуляции фибробластов.

### **Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)**

PDGF стимулирует пролиферацию и дифференцировку фибробластов, взаимодействуя с TGF- $\beta$ 1 и AT II. Есть указания на высокую чувствительность ткани предсердий к данному фактору роста, этим можно объяснить более высокую восприимчивость к фиброзу ремоделированию ткани предсердий, чем желудочков.

### **Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)**

VEGF в значительной степени продуцируется активированными тромбоцитами. Концентрация данного фактора роста значительно возрастает как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП, с соответствующим увеличением тканевого фактора. Имеется тесная связь между VEGF и тканевым фактором роста (tissue growth factor, TF).

### **Тканевой фактор роста (TF)**

Примечательно, что тканевой фактор роста выступает в качестве кофактора для фактора VII и по праву считается физиологическим триггером образования тромбина. VEGF и TF могут играть решающую движущую роль в гиперкоагуляции (рис. 3, 4).

### **Окислительный стресс и предсердный фиброз**

Окислительный стресс, являясь отличительной чертой воспалительного процесса, несомненно, играет важную роль в генерации предсердного фиброза. Активные формы кислорода и азота оказывают прямое воздействие на матриксные металлопротеиназы (MMPs). Под воздействием окислительного стресса происходит стимуляция митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK mitogen-activated protein kinase) и Jak / Stat-киназы в клетках сердца, что приводит к активации факторов транскрипции, вызывая высвобождение MMPs [5].

### **Заключение**

Вклад предсердного фиброза в инициацию и поддержание ФП в настоящее время не подлежит сомнению. Вмешательства, которые предотвращают фиброз предсердий, могут быть полезны для предотвращения возникновения ФП [19]. Вот почему ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента, блокаторы рецепторов AT II, статины, блокаторы минералокортикоидных рецепторов и другие неаритмические агенты привлекательны в качестве средств для профилактики и лечения ФП, так как воздействуют на морфологический субстрат возникновения аритмии [20]. Однако патогенез развития данного патологического процесса часто является многофакторным и связан с сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, хроническая ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность). Механизмы, лежащие в основе фиброза при ФП, остаются сложными и не вполне изученными. В данной статье мы попытались обсудить роль основных агентов в генезе аритмогенного субстрата ФП. Независимо от природы раздражителей происходит дифференцировка фибробластов в миофибробласты, конечным результатом является потеря регулирования уровней белков внеклеточного матрикса. Избыток отложения коллагена с потерей деградации коллагена с помощью матриксных MMP и активацией тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ TIMPs приводит к фиброзу предсердий. Разделение предсердных кардиомиоцитов коллагеновыми перегородками изолирует их, вследствие чего уменьшается межклеточное взаимодействие, в итоге приводя к потере нормальной функции кардиомиоцитов. Также в настоящее время имеется большое количество фактов, указывающих на важную роль серотонина в регуляции деятельности сердца, сосудистого тонуса и процессов фиброза миокарда. Имеются доказательства как прямого, так и опосредованного влияния серотонина на процессы дифференцировки фибробластов с последующим увеличением фиброзной ткани. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения природы предсердного фиброза. Бесспорно, что развитие данного направления открывает нам новые терапевтические мишени для профилактики и лечения ФП.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

### **Литература**

1. Jacquemet V., Henriquez S. Modeling cardiac fibroblasts, their interactions with myocytes and their impact on impulse propagation // *Europace*. — 2007. — Vol. 9, suppl. 6. — P. vi29–vi37.
2. De Jong S., van Veen T.A., van Rijen H.V., de Bakker J.M. Fibrosis and cardiac arrhythmias // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 57, № 6. — P. 630–638.
3. Tanaka K., Zlochivier S., Vikstrom K. et al. Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure *Circ. Res.* — 2007. — Vol. 101. — P. 839–847.

4. Rohr S. Myofibroblasts in diseased hearts: new players in cardiac arrhythmias? // *Heart Rhythm*. — 2009. — Vol. 6. — P. 848–856.
5. Friedrichs K., Baldus S., Klinke A. Fibrosis in atrial fibrillation — role of reactive species and MPO // *Front. Physio*. — 2012. — Vol. 3. — P. 214. doi: 10.3389/fphys.2012.00214.
6. Zeisberg E., Kalluri R. Origins of cardiac fibroblasts // *Circ. Res*. — 2010. — Vol. 107, № 11. — P. 1304–1312.
7. Baum J., Duffy H.S. Fibroblasts and myofibroblasts: What are we talking about // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. — 2011. — Vol. 57, № 4. — P. 376–379.
8. Драпкина О.М., Емельянов А.В. Предсердный фиброз — морфологическая основа фибрилляции предсердий // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2013. — Т. 9, № 4. — С. 417–419. / Drapkina O.M., Emelyanov A.V. Atrial fibrosis is a morphological basis of atrial fibrillation // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology [Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii]*. — 2013. — Vol. 9, № 4. — P. 417–419 [Russian].
9. Vasquez C., Morley G. The origin and arrhythmogenic potential of fibroblasts in cardiac disease // *J. Cardiovasc. Transl. Res*. — 2012. — Vol. 5, № 6. — P. 760–767.
10. Yue L., Xie J., Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation // *Cardiovasc. Res*. — 2011. — Vol. 89, № 4. — P. 744–753.
11. Burstein B., Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2008. — Vol. 51, № 8. — P. 802–809.
12. López B., González A., Querejeta R., Díez J. The use of collage-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease // *J. Hypertens*. — 2005. — Vol. 23, № 8. — P. 1445–1451.
13. Dees C., Akhmetshina A., Zerr P. et al. Platelet-derived serotonin links vascular disease and tissue fibrosis // *J. Exp. Med*. — 2011. — Vol. 208, № 5. — P. 961–972.
14. Mann A., Oakley F. Serotonin paracrine signaling in tissue fibrosis // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2013. — Vol. 1832, № 7. — P. 905–910.
15. Hanan Ahmed Galal Azzam. Thrombogenesis in atrial fibrillation / *Atrial fibrillation — mechanisms and treatment*. — 2013. — ISBN: 978-953-51-1023-1.
16. Чихирева Л.Н. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента спираприла на частоту пароксизмальной мерцательной аритмии: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.06. — М., 2008. — 130 с.: ил. / Chikhireva L.N. The impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor spirapril on the incidence of paroxysmal atrial fibrillation: PhD thesis: 14.00.06. — Moscow, 2008. — 130 p.: ill. [Russian].
17. Dąbrowski R., Szwed H. Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation // *Cardiol. J*. — 2012. — Vol. 19, № 3. — P. 223–229.
18. Brilla C.G., Matsubara L.S., Weber K.T. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism // *J. Mol. Cell. Cardiol*. — 1993. — Vol. 25, № 5. — P. 563–575.
19. Nattel S., Opie L.H. Controversies in atrial fibrillation // *Lancet*. — 2006. — Vol. 367, № 9506. — P. 262–272.
20. Драпкина О.М., Драпкина Ю.С. Фиброз и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Реалии и перспективы // *Артериальная гипертензия*. — 2012. — Т. 18, № 5. — С. 449–458. / Drapkina O.M., Drapkina Yu.S. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system activity. Reality and future prospects // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2012. — Vol. 18, № 5. — P. 449–458 [Russian].
21. Nattel S., Bernstein B., Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanism and implications // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. — 2008. — Vol. 1, № 1. — P. 62–73.
22. Pellman J. et al. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation // *J. Mol. Cell. Cardiol*. — 2010. — Vol. 48, № 3. — P. 461–467.