

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-23

УДК: 616.127:616-091

Етіологічні та патоморфологічні прояви фібриляції передсердь. Огляд літератури

Слободянюк Я. С., Березовський А. М., Черних М. О., Міронов Є. В., Скорук А. Г.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: yana.slobodi2@gmail.com

Статтю отримано 04 грудня 2023 р.; прийнято до друку 08 січня 2024 р.

Анотація. Фібриляція передсердь - це поліетіологічне захворювання, що обумовлено не лише природним старінням населення, але й хронічними серцево-судинними захворюваннями та впливом різноманітних факторів ризику. Саме тому метою нашого огляду було висвітлення актуальних і сучасних поглядів на етіологічні чинники, що відіграють значну роль у розвитку фібриляції передсердь. Проведено аналіз наукових статей та матеріалів з наукометричних баз PubMed, Web of Science, Google Scholar, Crossref, WorldCat. Продемонстровані морфологічні зміни (збільшення об'єму, фіброз лівого передсердя, більш масивне відкладення кальцію в підендотеліальному шарі, а в рідкісних випадках - розвиток ізольованого амлоїдозу передсердь) та електрофізіологічні зміни (зниження мітохондріального вмісту Ca²⁺, скорочення ефективного рефрактерного періоду, порушення реполяризації) передсердь серця на аутопсії хворих з фібриляцією передсердь та встановлені фактори ризику розвитку цієї патології. Також зазначені морфологічні ознаки ремоделювання міокарда передсердь у пацієнтів із фібриляцією передсердь. Окрім найбільш поширених факторів ризику, а саме: вік, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ожиріння та зловживання алкоголю, в останніх публікаціях виділяють такі: наркотичні речовини (метамфетамін, кокаїн, канабіс), расова приналежність до європеоїдів, статевоспецифічні особливості (жіноча стать і коливання рівня естрогенів), генетична схильність та гіперальдостеронізм на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Оптимальне та своєчасне лікування, націлене на зазначені вище етіологічні чинники, зменшить ризик розвитку цього захворювання та покращить якість життя пацієнтів.

Ключові слова: фібриляція передсердь, фактори ризику, мутація, поліморфізм, ремоделювання.

Вступ

Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішим стійким порушенням серцевого ритму, частота якого становить 1-2% від загальної популяції. У країнах європейського союзу на ФП страждають більше 6 млн людей, водночас можна очікувати, що поширеність цієї патології може збільшитись мінімум удвічі за наступні 50 років на тлі прогресивного старіння населення. Саме тому визначення етіологічних факторів є прогностично сприятливою умовою ранньої діагностики та лікування ФП [15, 19].

Хоча патогенетичний ланцюг ФП все ще залишається повністю невивченим, у численних дослідженнях визначено вік, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність, діабет, ожиріння та вживання алкоголю, а в окремих випадках гіперальдостеронемію, як фактори ризику ФП [8, 9, 15]. Натомість одним із нових факторів ризику розвитку ФП є зміни в деяких генах, які можуть асоціюватися з виникненням цього захворювання. Також був знайдений зв'язок між прийомом метамфетаміну, кокаїну, канабісу - ці наркотичні речовини підвищують ризик розвитку аритмій, пов'язаних з дисрегуляцією натрієвих каналів [6, 14, 18].

Незважаючи на відсутність прямих доказів, естроген може бути пов'язаним з виникненням ФП, подовжуючи час передсердної провідності, тривалості потенціалу дії та ефективного рефрактерного періоду передсердь [19, 21, 33]. Отже, можна припустити, що тривалість репродуктивної функції жінки потенційно пов'я-

зана з розвитком ФП, що спричинена тривалими змінами рівня естрогену, пов'язаними зі старінням. Продемонстровано, що незважаючи на переважання стандартних факторів ризику у виникненні ФП, афроамериканці, як представники негроїдної (африканської) раси, мають нижчий ризик ФП, ніж особи європеїдної раси. Мета-аналіз 2-х досліджень показав, що кожні 10% збільшення європейського походження у людини збільшували ризик ФП на 13% [10]. У дослідженнях американських науковців виявлено, що ФП, як основна причина смерті, була вищою серед європеїдів, ніж серед темношкірих дорослих [10, 28, 36].

Мета - дослідити вплив генетичних мутацій, наркотичних речовин, етнічності, статевоспецифічних факторів на розвиток фібриляції передсердь.

Дане дослідження було проведено за власної ініціативи авторів статті.

Матеріали та методи

Для наукового огляду були використані дані в наукометричних базах PubMed, Web of Science, Google Scholar, Crossref, WorldCat, посилаючись переважно на публікації 2010-2022 років. Після детального аналізу більше 80 публікацій було опрацьовано 38 повнотекстових версій публікацій. Уся знайдена інформація була оброблена та в узагальненому вигляді викладена в нашому огляді.

Результати. Обговорення

Роль особливостей генотипу в розвитку ФП. Неабияку роль у розвитку ФП відіграють особливості генотипу: з 2003 року в багатьох дослідженнях повідомлялося про посилення функціональних мутацій у генах, що кодують калієві канали. Більшість варіантів були мутаціями "посилення функції", хоча також повідомлялося про мутацію "втрати функції". Збільшення функціональних мутацій призводить до скорочення ефективного рефрактерного періоду, тим самим підвищуючи схильність до розвитку ФП. Інші мутації "посилення функції" також були виявлені в генах KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE5, KCNQ1 і KCNJ2 [7, 24, 37, 38] (рис. 1).

Першим окремим геном, що асоціювався з розвитком ФП, був KCNQ1, який кодує інформацію для формування каналу, вбудованого в зовнішню плазматичну мембрану провідних кардіоміоцитів. Цей канал транспортує позитивно заряджені іони калію з клітин. У серцевому м'язі цей транспорт іонів відіграє вирішальну роль у підтримці регулярного серцевого ритму [7, 19, 24, 32].

Інше велике дослідження повногеномного пошуку асоціації (GWAS) виявило 134 локуси в генах, асоційовані з ФП, серед 93 000 випадків ФП. Це дослідження показало, що гени TBX3, TBX5 і NKX2-5 кодують транскрипційні фактори, які регулюють розвиток провідної системи серця. У цій роботі також підкреслено взаємозв'язок між ФП та іншими передсердними порушеннями ритму, плейотропію генів, які відповідають за морфологічну детермінованість і функцію серця. У дослідженні показали взаємозв'язок між ФП й ембріогенезом серцевого м'яза. Дослідники припустили, що варіанти ФП відіграють певну роль у розвитку серця, зокрема, в реактивації генів або шляхів розвитку плода в дорослому віці як відповідь на стрес і ремоделювання [22, 24, 37].

У 2007 році було опубліковано перше повногеномне дослідження GWAS щодо ФП. Перший виявлений локус був на хромосомі 4q25. Однак цей локус знаходиться в некодуючій області; науковці виявили його роль у регуляції найближчого гена (PITX2). Цей ген необхідний для розвитку серця і пригнічення розвитку синусового вузла в ендокарді легеневої вени (ліво-права асиметрія). Модель мишей з геном PITX2 продемонструвала зниження експресії натрієвих та калієвих каналів і викликала блокування провідності в атріовентрикулярному вузлі. Також нещодавно було проведено дослідження для з'ясування впливу зміни в 4q25 на внутрішньоклітинний кальцієвий гомеостаз. Так, пацієнти з високим ризиком виникнення ФП демонструють підвищену експресію SERCA2a, навантаження іонами кальцію та окисне фосфорилування. Ці зміни призводять до надмірного виділення кальцію та підвищеного ризику ФП [3, 4, 24, 32].

Цікава модель рибок даніо з PITX2 показала ранні саркомерні зміни в ембріонах рибок до того, як було

виявлено значне ремоделювання чи електрофізіологічні дефекти. Метаболічні зміни зі збільшенням активних форм кисню також сприяли саркомерним девіаціям і розвитку аритмії [37].

Значущим набором однонуклеотидних поліморфізмів є rs13376333, який розташований в інtronі KCNN3 на хромосомі 1q21. Цей ген кодує активований кальцієм калієвий канал (канал SK3) і, як вважають,

Рис. 1. Мутації "посилення функції", що виявлені в різноманітних генах.

Gene	Locus	Mode of inheritance	Functional effect
KCNQ1	11p15.5	Autosomal dominant	Gain of function (17–19)
KCNE1	21q22.1	Autosomal dominant	Gain of function (20)
KCNE2	21q22.1	Autosomal dominant	Gain of function (21)
KCNE3	11q13.4	Autosomal dominant	Gain of function (22)
KCNE5	Xq23	X-linked	Gain of function (23)
KCNJ2	17Q23.1	Autosomal dominant	Gain of function (24)
KCNJ5	11q24.3	Autosomal dominant	Gain of function (25)
KCNJ8	12p12.1	Autosomal dominant	Gain of function (26)
KCNH2	7q36.1	Autosomal dominant	Gain of function (27) Loss of function (28)
KCNA5	12p13.32	Autosomal dominant	Gain of function (29) Loss of function (30)
KCND3	1p13.2	Autosomal dominant	Gain of function (31)
HCN4	15q24.1	Autosomal dominant	Loss of function (32)
MYH6	14q11.2	Autosomal dominant	Loss of function (33)
ABCC9	12p12.1	Autosomal dominant	Loss of function (34)
RYR2	1q43	Autosomal dominant	Gain of function (35)
CACNB2	10p12	Autosomal dominant	Loss of function (36)
CACNA2D4	12p13.33	Autosomal dominant	Loss of function (36)
CAV1	7q31.2	Autosomal dominant	Loss of function (37)
SCN1B	19q13.11	Autosomal dominant	Gain of function (38) Loss of function
SCN2B	11q23.3	Autosomal dominant	Loss of function (39)
SCN3B	11q24.1	Autosomal dominant	Loss of function (40)
SCN4B	11q23.3	Autosomal dominant	Loss of function (41)
SCN5A	3p22.2	Autosomal dominant	Gain of function (42) Loss of function
SCN10A	3p22.2	Autosomal dominant	Gain of function, Loss of function (43, 44)
GATA4	8p23.1	Autosomal dominant	Loss of function (45)
GATA5	20q13.33	Autosomal dominant	Loss of function (46)
GATA6	18q11.2	Autosomal dominant	Loss of function (47)
GJA1	6q22.31	Autosomal dominant	Loss of function (48)
GJA5	1q21.2	Somatic mutation	Loss of function (49)
ZFH3	16q22.2-q22.3	Autosomal dominant	Loss of function (37)
GREM2	1q43	Autosomal dominant	Gain of function (50)
JPH2	20q13.12	Autosomal dominant	Loss of function (51)
LMNA	1q22	Autosomal dominant	N/A (52)
NUP155	5p13.2	Autosomal dominant	Loss of function (53)
SYNE2	14q23.2	Autosomal dominant	N/A (37)
NKX2-5	5q34	Autosomal dominant	Loss of function (54)
NKX2-6	8p21.2	Autosomal dominant	Loss of function
NPPA	1p36.22	Autosomal dominant	Loss of function (55)
PITX2c	4q25	Autosomal dominant	Loss of function (56)

бере участь у реполяризації передсердь. Ці іонні канали присутні в серці, де вони відіграють роль регуляторів серцевого ритму. Блокування цих каналів призводить до антиаритмічного ефекту шляхом вибіркового подовження потенціалу дії в передсердях [7, 24].

Останнім часом у багатьох дослідженнях вивчали роль цитоскелетних білків у патогенезі ФП. Дослідники повідомили про два нові одонуклеотидні поліморфізми в генах MYH6 і MYL4 (93, 94). MYH6 кодує субодиницю важкого ланцюга альфа-міозину. Повідомлялося, що мутації в цій субодиниці впливають на скорочувальну здатність серця та цілісність м'язових волокон. MYL4 кодує необхідну субодиницю легкого ланцюга міозину, яка відома як передсердний легкий ланцюг. Експерименти *in vitro* на рибках данію з мутантним MYL4 виявили втрату нормальної скоротливості серцевого м'яза та організованої структури саркомерів [37]. Інше дослідження підтвердило роль структури міокарда в розвитку миготливої аритмії шляхом відкриття місенс-варіанта в гені PLEС. Цей ген кодує зшиваючий білок (плектин), який відіграє роль у збереженні цілісності серцевого м'яза. Ці дослідження свідчать про важливість цитоскелетних білків у патогенезі ФП. Водночас нещодавній великий мета-аналіз GWAS показав, що ФП пов'язана з варіантами 18 структурних генів, а також варіантами 13 генів, які впливають на "кардіальний" розвиток плода, зокрема ARNT2 і ERHA3 [1, 11, 25, 37]. Це може на більш глибокому рівні пояснити патофізіологію ФП як клініко-морфологічного ускладнення передсердної кардіоміопатії через структурне ремоделювання серця (під час внутрішньоутробного розвитку чи під час дорослого життя) [1, 31, 38].

Роль гіперальдостеронемії в розвитку ФП. Ще одним незалежним фактором ризику ФП є гіперальдостеронемія. Відтак наукові дослідження довели, що альдостерон впливає на процеси утворення та розпаду елементів сполучної тканини, підсилюючи проліферацію фібробластів і біосинтез глікозаміногліканів. А за тривалого (понад 3 тижні) стійкого підвищення альдостерону сироватки крові відбувається значне прискорення проліферації фібробластів із надмірним накопиченням колагену I та III ("неправильних") типів та з вираженою стимуляцією процесів периваскулярного фіброзування [30, 34]. Серед відомих механізмів фіброзувальної дії альдостерону слід виділити гіперекспресію трансформуючого фактора росту - β та ДНК колагену I типу [30]. Окрім того, у пацієнтів з інфарктом міокарда на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини альдостерон індукує процеси локального запалення в ендотелії середніх і дрібних в'язцевих судин [29, 34]. Тому автори припускають, що підвищений рівень альдостерону відіграє роль додаткового чинника ураження в'язцевих артерій запального характеру, що прискорює розвиток атеросклеротичного процесу. А гіперактивація альдостерону збільшує щільність рецепторів ангіотензину II 1-го типу до ангіотензину II і рецепторів до ендотеліну, що також є додатковим чинником, який стимулює біосинтез колагену. Це зрештою призводить до підвищення жорсткості міокарда, який зі свого боку може обумовлювати порушення ритму (ФП) і розвиток діастолічної дисфункції. Отже, до негативних гістофізіологічних ефектів альдостерону на серцево-судинну систему науковці уналежують: посилення синтезу колагену фібробластами міокарда, прискорення апоптозу міокардіоцитів, посилення ішемії та некрозу міокарда, підвищення локального інтраваскулярного запалення, посилення електричного ремоделювання, погіршення параметрів варіабельності серцевого ритму, підвищення ризику катехоламін-індукованих аритмій [8, 21, 23].

Роль наркотичних речовин у розвитку ФП. Проведені дослідження *in vitro* та *in vivo* на тваринних моделях показали зв'язок метамфетаміну зі значним електричним "ремоделюванням" серця, опосередкованим зниженням експресії білка та активності калієвих і кальцієвих каналів, а також збільшенням передсердної та шлуночкової ектопії після введення метамфетаміну. Вживання опіатів і канабісу здебільшого має більший депресивний вплив на центральну нервову систему порівняно з такими речовинами, як метамфетамін і кокаїн. Ендогенні опіатні пептиди в моделях на тваринах призводять до мітохондріальної деполяризації та подальшого зниження мітохондріального вмісту Ca^{2+} . Вважають, що ймовірно це робить кардіоміоцити передсердь більш схильними до окисного стресу, що з часом може призвести до розвитку ФП [2, 6, 14, 18].

Роль вікових та гендерних особливостей у розвитку ФП. Аналіз робіт про статеві-специфічні особливості виявив, що раннє настання менархе у віці від 7 до 11 років (або більш пізнь у віці від 13 до 18 років) було пов'язане з вищим ризиком виникнення епізодів ФП порівняно з менархе у віці 12 років [5, 17, 33]. Найнижчий ризик ФП спостерігався у жінок, які народили 1 або 2 живих дітей. Жінки, у яких не було дітей, мали вищий ризик розвитку ФП. Ризик ФП також був вищим серед жінок, які народили від 4 до 6 дітей і значно вищим серед жінок, які народили 7 або більше дітей [20, 33]. Отримані дані підтверджують роль рівня жіночих статевих гормонів, відсотка жирової клітковини та стресового навантаження, обумовленого вагітністю й пологами, у розвитку ФП. Проте досі залишається невідомим механізм, що обумовлює підвищений ризик ФП у бездітних жінок [27, 33].

Роль інших морфологічних чинників у розвитку ФП. Зміна структури інтерстицію міокарда передсердь є однією з причин розвитку та персистенції ФП. Основними морфологічними ознаками ремоделювання міокарда передсердь у пацієнтів з ФП є посилення фіброзу, ліпоматозу та розвиток ізольованого амілоїдозу передсердь, що корелює з віком пацієнтів [12, 26]. Для міокарда хворих на ФП характерний кардіоспецифічний тип амілоїду [12]. За даними деяких авторів, такий тип амілоїду пов'язаний з відкладенням фібрилярної форми

передсердного натрійуретичного пептиду в міокарді передсердь. Передсердний натрійуретичний пептид активує трансмембранні рецептори в органах-мішенях, має натрійуретичну, діуретичну та судинорозширювальну дію, пригнічує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Аналіз останніх опублікованих даних свідчить про зв'язок між ФП та амілоїдозом. Скупчення амілоїду в міокарді передсердь пацієнтів з ФП оточують та ізолюють кардіоміоцити, а також усі інтерстиціальні компоненти, заважаючи контактам між клітинами, що призводить до їх роз'єднання та порушення електропровідності. Ці структурні зміни є чинником, що провокує або підтримує ФП [12, 13, 16, 24, 35].

Отже, окрім вже добре відомих факторів ризику розвитку ФП існують також чинники, що на сьогодні достеменно не вивчені та потребують детального дослідження. Встановлено, що ці фактори призводять до розвитку таких морфологічних та електрофізіологічних змін передсердь серця: пацієнти з ФП мали значно важче серце, більше ліве передсердя, сильніші рубці міокарда

лівого передсердя та міжпередсердної перегородки, більш масивне відкладення кальцію в підендотеліальному шарі [26, 30].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Загальні серцево-судинні фактори ризику, зокрема гіпертонія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ожиріння, гіподинамія та вживання алкоголю, наркотичних речовин, серцева недостатність, а також зміни у геномі людини, расова належність, гіперальдостеронемія, статеві-специфічні фактори значно сприяють розвитку ФП. Оптимальне та своєчасне лікування, націлене на етіологічні чинники, зменшує ризик розвитку цього захворювання та покращує якість життя пацієнтів.

У перспективі доцільно провести детальне дослідження генотипу людей, репродуктивного стану хворих на ФП з метою виділення груп ризику несприятливого перебігу цієї патології та реалізації вторинних профілактичних дій.

Список посилань - References

- [1] Abou Tayoun, A. N., Pesaran, T., DiStefano, M. T., Oza, A., Rehm, H. L., Biesecker, L. G., & Harrison, S. M. (2018). Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Human mutation*, 39(11), 1517-1524. <https://doi.org/10.1002/humu.23626>
- [2] Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D., & Nattel, S. (2014). The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circulation research*, 114(9), 1453-1468. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303211>
- [3] Bhanushali, A., Nair, A., Jagdale, G., Suvarna, T., & Das, B. R. (2017). Association of Genetic Variants at the 4q25 Locus with Atrial Fibrillation in Indian Population. *Journal of clinical laboratory analysis*, 31(1), e22017. <https://doi.org/10.1002/jcla.22017>
- [4] Boehm, B. M., Gaa, J., Hoppmann, P., Martens, E., & Westphal, D. S. (2023). The Role of RYR2 in Atrial Fibrillation. *Case reports in cardiology*, 2023, 6555998. <https://doi.org/10.1155/2023/6555998>
- [5] Chapa, D. W., Akintade, B., Thomas, S. A., & Friedmann, E. (2015). Gender differences in stroke, mortality, and hospitalization among patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Heart & lung : the journal of critical care*, 44(3), 189-198. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2015.01.008>
- [6] Chatterjee, N. A., Chae, C. U., Kim, E., Moorthy, M. V., Conen, D., Sandhu, R. K., ... & Albert, C. M. (2017). Modifiable Risk Factors for Incident Heart Failure in Atrial Fibrillation. *JACC. Heart failure*, 5(8), 552-560. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.04.004>
- [7] Chen, Y. H., Xu, S. J., Bendahhou, S., Wang, X. L., Wang, Y., Xu, W. Y., ... & Huang, W. (2003). KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5604), 251-254. <https://doi.org/10.1126/science.1077771>
- [8] Chernykh, M. O. (2015). Структурно-функціональні зміни лівого шлуночка у пацієнтів з Q-інфарктом міокарда на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини: біохімічні аспекти процесу [Structural and functional changes in the left ventricle in patients with q-myocardial infarction on a background of non-differentiated dysplasia of connective tissue: biochemical aspects of the process]. *Світ медицини та біології - World of medicine and biology*, 4(53), 87-92.
- [9] Chernykh, M., Solyeyko, O., Solyeyko, L., Mironov, Y., Terekhovska, O., Berzovskiy, A., Fedorchenko, O., & Davtian, L. (2022). Q-myocardial Infarction on the Background of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia: Pathogenetic "Paradoxes" and "Crossovers". *Archives of Pharmacy Practice*, 13(4), 40-44. <https://doi.org/10.51847/hdCqPRLP8u>
- [10] Dewland, T. A., Olgin, J. E., Vittinghoff, E., & Marcus, G. M. (2013). Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation*, 128(23), 2470-2477. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002449>
- [11] Dong, C., Wei, P., Jian, X., Gibbs, R., Boerwinkle, E., Wang, K., & Liu, X. (2015). Comparison and integration of deleteriousness prediction methods for nonsynonymous SNVs in whole exome sequencing studies. *Human molecular genetics*, 24(8), 2125-2137. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu733>
- [12] Falk, R. H., Alexander, K. M., Liao, R., & Dorbala, S. (2016). AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(12), 1323-1341. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.053>
- [13] Garcia-Pavia, P., Rapezzi, C., Adler, Y., Arad, M., Basso, C., Brucato, A., ... & Linhart, A. (2021). Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*, 42(16), 1554-1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
- [14] Gawalko, M., & Sanders, P. (2022). Drug abuse and risk of atrial fibrillation: a neglected association. *European heart journal*, 43(47), 4943-4945. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac614>
- [15] Goette, A., & Lendeckel, U. (2021). Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. *Cells*, 10(10), 2605. <https://doi.org/10.3390/cells10102605>
- [16] Griffin, J. M., Rosenblum, H., & Maurer, M. S. (2021). Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circulation research*, 128(10), 1554-1575. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318187>
- [17] Lee, M. S., Chen, W., Zhang, Z., Duan, L., Ng, A., Spencer, H. T., ... & Shen, A. Y. (2016). Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in Pregnant Women-A Population-Based Study. *Journal of the American Heart Association*, 5(4), e003182. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003182>

- [18] Lin, A. L., Nah, G., Tang, J. J., Vittinghoff, E., Dewland, T. A., & Marcus, G. M. (2022). Cannabis, cocaine, methamphetamine, and opiates increase the risk of incident atrial fibrillation. *European heart journal*, 43(47), 4933-4942. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac558>
- [19] Mason, F. E., Pronto, J. R. D., Alhussini, K., Maack, C., & Voigt, N. (2020). Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. *Basic research in cardiology*, 115(6), 72. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-00827-7>
- [20] McIlvaine, S., Feinberg, L., & Spiel, M. (2021). Cardiovascular Disease in Pregnancy. *NeoReviews*, 22(11), e747-e759. <https://doi.org/10.1542/neo.22-11-e747>
- [21] Oleksandrivna, C. M., Vitaliivna, S. O., Petrivna, S. L., Borisivna, Y. O., Prystupiyuk, M., Prystupiyuk, L., & Naumova, M. (2021). Markers of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Female Patients with Acute Q-myocardial Infarction. *Archives of Pharmacy Practice*, 12(2), 80-85. <https://doi.org/10.51847/yMuzdZIE7y>
- [22] Oyen, N., Ranthe, M. F., Carstensen, L., Boyd, H. A., Olesen, M. S., Olesen, S. P., ... & Melbye, M. (2012). Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(10), 917-921. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.046>
- [23] Prabhu, S. D., & Frangogiannis, N. G. (2016). The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circulation research*, 119(1), 91-112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303577>
- [24] Reyat, J. S., Chua, W., Cardoso, V. R., Witten, A., Kastner, P. M., Kabir, S. N., ... & Fabritz, L. (2020). Reduced left atrial cardiomyocyte PITX2 and elevated circulating BMP10 predict atrial fibrillation after ablation. *JCI insight*, 5(16), e139179. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139179>
- [25] Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., ... & Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 17(5), 405-424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- [26] Rios-Munoz, G. R., Soto, N., Avila, P., Carta, A., Atienza, F., Datino, T., ... & Arenal, A. (2022). Structural Remodeling and Rotational Activity in Persistent/Long-Lasting Atrial Fibrillation: Gender-Effect Differences and Impact on Post-ablation Outcome. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 819429. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.819429>
- [27] Rivera, F. B., Magalong, J. V., Tantengco, O. A., Mangubat, G. F., Villafuerte, M. G., & Volgman, A. S. (2022). Maternal and neonatal outcomes among pregnant women with cardiovascular disease in the Philippines: a retrospective cross-sectional study from 2015-2019. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(25), 9922-9933. <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2076590>
- [28] Rodriguez, C. J., Soliman, E. Z., Alonso, A., Swett, K., Okin, P. M., Goff, D. C., Jr., & Heckbert, S. R. (2015). Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Annals of epidemiology*, 25(2), 71-76.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.11.024>
- [29] Rubio, J., & Kytтарыs, V. C. (2023). Undifferentiated Connective Tissue Disease: Comprehensive Review. *Current rheumatology reports*, 25(5), 98-106. <https://doi.org/10.1007/s11926-023-01099-5>
- [30] Sacharczuk, W., Dankowski, R., Ozegowski, S., Rojna, M., & Szyszka, A. (2023). Evaluation of early left-sided cardiac reverse remodeling under combined therapy of sacubitril-valsartan and spironolactone compared with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 10, 1103688. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1103688>
- [31] Salfati, E. L., Spencer, E. G., Topol, S. E., Muse, E. D., Rueda, M., Lucas, J. R., ... & Torkamani, A. (2019). Re-analysis of whole-exome sequencing data uncovers novel diagnostic variants and improves molecular diagnostic yields for sudden death and idiopathic diseases. *Genome medicine*, 11(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0702-2>
- [32] Szirak, K., Soltesz, B., Hajas, O., Urbancsek, R., Nagy-Balo, E., Penyige, A., ... & Nagy, B. (2019). PITX2 and NEURL1 SNP polymorphisms in Hungarian atrial fibrillation patients determined by quantitative real-time PCR and melting curve analysis. *Journal of biotechnology*, 299, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.04.022>
- [33] Tamirisa, K. P., Dye, C., Bond, R. M., Hollier, L. M., Marinescu, K., Vaseghi, M., ... & Volgman, A. S. (2022). Arrhythmias and Heart Failure in Pregnancy: A Dialogue on Multidisciplinary Collaboration. *Journal of cardiovascular development and disease*, 9(7), 199. <https://doi.org/10.3390/jcdd9070199>
- [34] Tsutamoto, T., Wada, A., Maeda, K., Mabuchi, N., Hayashi, M., Tsutsui, T., ... & Kinoshita, M. (2001). Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(5), 1228-1233. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01116-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01116-0)
- [35] Visser, R. A. B., Gravenor, C., Ahmed, S., & Harky, A. (2021). Amyloidosis and cardiovascular diseases: A clinical insight. *Journal of cardiac surgery*, 36(2), 522-529. <https://doi.org/10.1111/jocs.15230>
- [36] Waddy, S. P., Solomon, A. J., Becerra, A. Z., Ward, J. B., Chan, K. E., Fwu, C. W., ... & Kimmel, P. L. (2020). Racial/Ethnic Disparities in Atrial Fibrillation Treatment and Outcomes among Dialysis Patients in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 31(3), 637-649. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019050543>
- [37] Ye, J., Tucker, N. R., Weng, L. C., Clauss, S., Lubitz, S. A., & Ellinor, P. T. (2016). A Functional Variant Associated with Atrial Fibrillation Regulates PITX2c Expression through TFAP2a. *American journal of human genetics*, 99(6), 1281-1291. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.10.001>
- [38] Zhou, X., Bueno-Orovio, A., Schilling, R. J., Kirkby, C., Denning, C., Rajamohan, D., ... & Harmer, S. C. (2019). Investigating the Complex Arrhythmic Phenotype Caused by the Gain-of-Function Mutation KCNQ1-G229D. *Frontiers in physiology*, 10, 259. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00259>

ETIOLOGICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF ATRIAL FIBRILLATION

Slobodianuk Y. S., Berezovskyi A. M., Chernykh M. O., Mironov Ye. V., Skoruk A. G.

Annotation. Atrial fibrillation is a polyetiological disease caused not only by the natural aging of the population, but also by chronic cardiovascular diseases and the influence of various risk factors. That is why the purpose of this review was to highlight current and modern views on etiological factors that play a significant role in the development of atrial fibrillation. The analysis of scientific articles and materials from the scientometric databases PubMed, Web of Science, Google Scholar, Crossref, WorldCat was carried out. Demonstrated morphological (enlargement and fibrosis of the left atrium, more massive deposition of calcium in the subendothelial

layer, and in rare cases, the development of isolated atrial amyloidosis) and electrophysiological changes (reduction of mitochondrial Ca²⁺ content, shortening of the effective refractory period, impaired repolarization) of the atria of the heart at autopsy patients with atrial fibrillation and established risk factors for the development of this pathology. Morphological signs of atrial myocardium remodeling in patients with atrial fibrillation are also indicated. In addition to the most common risk factors, namely: age, arterial hypertension, heart failure, coronary heart disease, diabetes, obesity and alcohol abuse, the following are highlighted in recent publications: narcotic substances (methamphetamine, cocaine, cannabis), race belonging to Caucasians, sex-specific features (female gender and fluctuations in estrogen levels), genetic predisposition and hyperaldosteronism against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. Optimal and timely treatment aimed at the above-mentioned etiological factors will reduce the risk of developing this disease and improve the quality of life of patients.

Keywords: atrial fibrillation, risk factors, mutation, polymorphism, remodeling.
