

РОЛЬ ФИБРОЗА И ОЖИРЕНИЯ СЕРДЦА В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Силкин М.С., Митрофанова Л.Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме.

В литературном обзоре систематизированы современные представления о роли фиброза миокарда и эпикардальной жировой ткани как фундаментальных патоморфологических субстратов фибрилляции предсердий. Поиск и отбор литературы проводились в электронных базах данных PubMed, Scopus, eLIBRARY и Web of Science за период с 1995 по 2026 год. Поиск проводился с помощью ключевых слов и их комбинаций. В обзор включались оригинальные экспериментальные, клинико-морфологические и аутопсийные исследования, а также международные клинические рекомендации.

В работе подробно рассмотрены основные молекулярно-клеточные каскады фиброгенеза, включая сигнальные пути трансформирующего фактора роста-бета, ангиотензина II и фактора, индуцируемого гипоксией-1-альфа. Описано влияние гемодинамического, ишемического и окислительного стресса на трансформацию фибробластов в миофибробласты. Проанализирована роль нарушений пространственной архитектоники экстрацеллюлярного матрикса, в частности изменения соотношения коллагена I и III типов, способствующих эндо-эпикардальной диссоциации и замедлению проведения импульса. Обосновано особое значение эпикардальной жировой ткани как паракринно-активного органа, выделяющего профибротические цитокины и инфильтрирующего миокард предсердий с формированием зон для микро-re-entry. Отдельно выделены существующие в литературе противоречия

относительно единых пороговых значений патологического фиброза и диагностической ценности циркулирующих биомаркеров. Сделан вывод о высокой значимости морфологических исследований для стандартизации критериев структурного ремоделирования предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; фиброз предсердий; патологическая анатомия; экстрацеллюлярный матрикс; коллаген I и III типа; эпикардальная жировая ткань; миофибробласты; структурное ремоделирование; литературный обзор

Для корреспонденции: Силкин Максим Сергеевич, smaxsilk@yandex.ru

THE ROLE OF MYOCARDIAL FIBROSIS AND CARDIAC ADIPOSITY IN THE PATHOGENESIS OF ATRIAL FIBRILLATION

Silkin M.S., Mitrofanova L.B.

Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197143, Russian Federation, Saint- Petersburg, 2, Akkuratova str. Department of Pathological Anatomy with a Clinic.

Summary.

This scientific review systematizes current concepts regarding the role of myocardial fibrosis and epicardial adipose tissue as the fundamental pathomorphological substrates of atrial fibrillation. The literature search and selection were conducted using the PubMed, Scopus, eLIBRARY, and Web of Science electronic databases for the period from 1995 to 2026. The search was performed using keywords and their combinations. The review included original experimental, clinical-morphological, and autopsy studies, as well as international clinical guidelines.

The paper provides a detailed examination of the primary molecular and cellular cascades of fibrogenesis, including the signaling pathways of transforming growth factor-beta, angiotensin II, and hypoxia-inducible factor-1-alpha. The impact of hemodynamic, ischemic, and oxidative stress on the transformation of fibroblasts into myofibroblasts is described. The review analyzes the role of disruptions in the spatial architecture of the extracellular matrix, particularly changes in the ratio between type I collagen and type III collagen, which promote endo-epicardial dissociation and delayed impulse conduction. Furthermore, the study substantiates the significance of epicardial adipose tissue as a paracrine-active organ that secretes profibrotic cytokines and infiltrates the atrial myocardium, creating substrates for micro-re-entry circuits. The contradictions present in the literature concerning unified threshold values for pathological fibrosis and the diagnostic utility of circulating biomarkers are specifically highlighted. The review concludes by emphasizing the high importance

of morphological studies for standardizing the criteria for the structural remodeling of the atria.

Keywords: atrial fibrillation; atrial fibrosis; pathological anatomy; extracellular matrix; type I and III collagen; epicardial adipose tissue; myofibroblasts; structural remodeling; literature review.

For correspondence: *Maxim Sergeevich Silkin*, smaxsilk@yandex.ru

Методология поиска информации

Поиск литературы проводился в электронных базах PubMed, Scopus, Web of Science и eLIBRARY за 1995-2026 годы с использованием логических операторов AND/OR и ключевых слов на русском и английском языках («фибрилляция предсердий», «эпикардальный жир», «фиброз миокарда» и др.). В обзор включались оригинальные исследования на аутопсийном или операционном материале, клинические рекомендации, систематические обзоры и метаанализы, оригинальные исследования с применением средств лучевой диагностики и биохимии. Краткие тезисы и патенты исключались. Информация извлекалась путем детального анализа полных текстов отобранных публикаций. Синтез данных выполнялся методом смыслового обобщения и систематизации сведений о механизмах фиброгенеза, изменениях экстрацеллюлярного матрикса и роли эпикардальной жировой ткани.

Фиброз предсердий как фундаментальный патоморфологический субстрат фибрилляции предсердий

На сегодняшний день фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма, ассоциированных с высоким риском развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и формирования хронической сердечной недостаточности [1]. При этом несмотря на то, что заболевание рассматривается как полиэтиологическое, морфологические изменения, обнаруживаемые при нем, долгое время считались следствием, а не причиной его развития. В соответствии с концепцией “фибрилляция предсердий порождает фибрилляцию предсердий” [2]. На сегодняшний день произошла смена научной парадигмы в отношении причин возникновения ФП: главным патоморфологическим субстратом, лежащим в основе патологии, считается фиброз предсердий, что отражено в большом количестве научных работ [3, 4, 5, 6].

Основными триггерными факторами, способствующими развитию фиброза в миокарде предсердий, в литературе рассматриваются стресс (окислительный, механический и гемодинамический), ишемия и воспаление.

Несмотря на обилие различных триггеров фиброзирования, характерным процессом для многих из них является пролиферация фибробластов до миофибробластов с их последующей активацией и синтезом коллагена. В научной литературе рассматривается несколько основных биохимических каскадов, запускающих процесс фиброгенеза. В одном случае фиброгенез опосредован каскадом реакций с участием ангиотензина II, взаимодействующего с рецепторами AT1R и AT2R. Что, в свою очередь, приводит к активации НАДФН-оксидазы (NOX) и выработке активных форм кислорода, способствующих развитию фиброза. Указывается причастность факторов роста соединительной ткани CTGF, активируемых через малые GTP-азы (Rac1), а также нарушение баланса между матриксными металлопротеиназами (MMP) и их тканевыми ингибиторами (TIMP), что также приводит к избыточному накоплению коллагена [7]. В других источниках значительная роль отводится передаче сигнала TGF- β через канонический (зависимый от SMAD2/3) и неканонический (независимый от SMAD, включающий MAPK, ERK, JNK, p38) пути, рецепторам эндотелина ET-1, тромбоцитарному фактору роста PDGF, каноническому пути Wnt/ β -катенин в пролиферации фибробластов, а также затрагивается роль матрицеллюлярных белков (периостин) в регуляции процесса образования коллагена [8]. Есть также работы, указывающие на важную роль ионных каналов транзитного рецепторного потенциала TRP, обеспечивающих вход ионов кальция в фибробласты, что запускает их дифференцировку до секретирующих коллаген форм.

Вышеперечисленные процессы, как правило, лежат в основе изменений, происходящих в процессе фиброгенеза на клеточном и тканевом уровне.

Так, при устойчивом высокочастотном электрическом возбуждении предсердий (например, тахикардии), истощающем метаболические резервы клеток, возникает окислительный стресс. Этот процесс характеризуется гиперпродукцией активных форм кислорода митохондриями и ферментами семейства НАДФН-оксидаз (NOX2/4). Это, в свою очередь, провоцирует перегрузку клеток кальцием и запуск процесса апоптоза кардиомиоцитов (КМЦ), что, по сути, запускает процесс быстрого электрического ремоделирования миокарда с одной стороны, а с другой - непосредственно приводит к активации миофибробластов с последующим развитием очаговых паттернов заместительного фиброза [9, 10, 11]. Также имеются сведения, что процесс развития фиброза может происходить при хроническом высвобождении активных форм кислорода через профибротическую активацию по пути Smad2/3, опосредованную фактором TGF- β [12].

Гемодинамический и связанный с ним механический стресс имеют несколько иные механизмы формирования фиброза, не связанные с массивной гибелью КМЦ [13, 14]. Гемодинамическая перегрузка (давлением или объемом) вызывает стойкое перерастяжение стенок предсердий с их дилатацией и гипертрофией [15, 16]. Данный процесс сопровождается механическим натяжением предсердных фибробластов, активирующим специфические механочувствительные ионные каналы TRPC и белки-интегрины на их мембране, приводящее к избыточному поступлению ионов кальция внутрь данных клеток, их пролиферацию и трансформацию в секреторно-активные α -SMA-положительные миофибробласты, хаотично синтезирующие коллаген I и III типов [17, 18, 19]. На тканевом уровне при этом наблюдается фиброз периваскулярных пространств с последующим его распространением между мышечными пучками, с формированием перимизиального фиброза, а затем – эндомизиального (между отдельными клетками). Последний приводит к физическому раздвижению КМЦ и их разобщению [20].

Вследствие дисфункции микроциркуляторного русла (в частности, в результате возрастного или патологического его повреждения) или хронической гипоперфузии сердца при ишемической болезни сердца (ИБС) возникает тканевая гипоксия миокарда. Она также может приводить к стойким патоморфологическим изменениям в миокарде предсердий за счет формирования заместительного фиброза [21]. На молекулярном уровне ключевым триггером данного патоморфологического каскада выступает транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией-1-альфа (HIF-1 α). В условиях кислородного голодания стабилизация и накопление HIF-1 α в ядрах клеток напрямую потенцирует экспрессию профибротических медиаторов: трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β) и фактора роста тромбоцитов (PDGF). Это паракринное воздействие также приводит к пролиферации и активации предсердных фибробластов [22]. На морфологическом уровне ишемизация тканей, по данным трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ), приводит к выраженной дегенерации паренхимы КМЦ, заключающейся преимущественно в потере миофибрилл. При этом, зоны саркоплазмы, утратившие сократительный аппарат, компенсаторно заполняются гранулами гликогена [23]. Параллельно с этим в ишемизированных КМЦ наблюдается набухание саркоплазматического ретикулума и изменение митохондрий: они становятся полиморфными, с выраженной дезорганизацией и разрушением крист [24]. В зонах некомпенсированной гипоксии КМЦ подвергаются некрозу (в том числе и при острой ишемизации тканей) или апоптозу, оставшиеся же клетки реактивно гипертрофируются, достигая в размерах до 12-15 мкм в диаметре и более [25]. В ответ на данные изменения в миокарде начинается заместительный фиброз, направленный на предотвращение разрыва истонченной стенки предсердия. На месте погибших КМЦ формируется грануляционная ткань, со временем замещающаяся соединительнотканым рубцом, состоящим преимущественно из жесткого коллагена I типа, создающего зоны необратимого электрического блока [26]. При этом, в

научной литературе упоминается, что даже кратковременная, но повторяющаяся (интермиттирующая) гипоксия способна инициировать развитие фиброза в предсердиях. Так, в экспериментальных моделях прерывистая гипоксия (снижение уровня кислорода до 6–7% в течение 3 недель), имитирующая синдром обструктивного апноэ сна, приводила к достоверному структурному увеличению миокарда предсердий и значимому повышению мРНК-экспрессии маркеров фиброза (TGF- β , коллагена I и III типов), а также индукции провоспалительных цитокинов (IL-6, ФНО- α) еще до манифестации тяжелой ишемии [27].

Дополнительный вклад в дезорганизацию ткани вносят специализированные матрицеллюлярные белки, в том числе тенасцин-С (Tenascin-C). Он способен напрямую активировать макрофаги, стимулируя секрецию IL-6 и формируя тем самым замкнутую петлю положительной обратной связи, которая заставляет фибробласты непрерывно синтезировать элементы матрикса [28].

Если говорить об электрической стабильности миокарда, то наибольшую опасность для него, по результатам научных исследований, представляет именно эндомизиальный паттерн фиброза. Патологическое утолщение соединительнотканых септ между отдельными КМЦ вызывает их боковое электрическое разобщение. В результате этого нарушается однородность проведения: электрический импульс начинает распространяться нелинейно, формируя прерывистый «зигзагообразный» паттерн, что резко снижает скорость волны деполяризации. Инвазия коллагеновых масс в субэпикардальный слой дополнительно провоцирует эндо-эпикардальную диссоциацию (ЭЭД), генерируя аритмогенные прорывные волны (breakthroughs) между слоями мышечной стенки [29, 30].

Нарушение целостности мышечных пучков из-за вклинивания фиброзной ткани значительно меняет вектор распространения волны деполяризации. Исследования на трансгенных козах с предсердным фиброзом (в среднем

поражающим 21% площади левого предсердия) показали, что в фиброзных зонах резко снижается фракционная анизотропия и многократно возрастает гетерогенность направления мышечных волокон [31]. В результате этих изменений поперечная скорость проведения импульса резко замедляется из-за разрушения боковых межклеточных контактов. Продольная же скорость может парадоксальным образом сохраняться или даже слегка увеличиваться, так как импульс перестает рассеиваться на боковые ветвления (эффект потери боковых отвлечений тока) [32]. Компьютерное моделирование и картирование показывают значимое падение общей скорости проведения (CV) по мере разрастания фиброзной ткани: если в нормальном миокарде скорость составляет 64 ± 4 см/с, то при легком, умеренном и тяжелом диффузном фиброзе она падает до $57,3 \pm 3,5$, $48,7 \pm 4,7$ и $39,1 \pm 3,4$ см/с соответственно. При наличии тяжелого очагового фиброза скорость проведения падает еще сильнее – до $35,6 \pm 1,8$ см/с [33]. Все это приводит к образованию зон однонаправленной блокады и формированию условий для повторного входа импульса (микро re-entry). Также существуют научные данные о том, что стабильные волны re-entry, сталкиваясь с островками рубцовой ткани, «разбиваются» на множество более мелких хаотичных волн, что многократно усложняет паттерн фибрилляции [34].

Накопление экстрацеллюлярного матрикса не ограничивается лишь созданием анатомических препятствий, оно также влияет на клеточный ионный гомеостаз. Изменение микроокружения и локальное воспаление приводят к нарушению работы ионных каналов: возникает избыточная утечка ионов кальция (Ca^{2+}) из саркоплазматического ретикулума (через рецепторы RyR2) и компенсаторное усиление функции $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -обменника [35]. Это приводит к формированию клеточных триггеров эктопической активности – ранних и поздних постдеполяризаций (т.н. EADs и DADs) [36].

Также в научной литературе имеются указания на наличие прямой корреляции между уровнем фиброза предсердий, тяжестью и клинической стадией ФП.

Так, исследования аутопсийного материала показывают положительную корреляцию между продолжительностью анамнеза ФП и степенью фиброза предсердий [37, 38]. При этом в гистологических и клинических исследованиях (с применением магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием – МРТ-ОК) неизменно регистрируется значительно более высокий уровень фиброзного и фиброзно-жирового замещения ткани у пациентов с постоянной и длительно персистирующей ФП по сравнению с больными с пароксизмальной ФП [39, 40]. Также обращают на себя внимание данные о том, что помимо самого фиброза, сопутствующие ему тканевые изменения, такие как расширение межклеточного пространства и снижение ядерной плотности миокарда, также более выражены при длительно персистирующей, чем при пароксизмальной ФП [41].

Более того, имеются научные данные, подтверждающие, что выраженность фиброза предсердий оказывает существенное влияние на прогноз. Так, известно, что пациенты с высоким процентом фиброза имеют достоверно более высокую частоту рецидивов предсердных тахикардий [42]. Согласно литературным данным, уровень фиброзирования миокарда также оказывает влияние и на исходы хирургического лечения аритмий. В многоцентровом исследовании DECAAF была установлена четкая количественная корреляция: каждое увеличение степени фиброза предсердий на 1% повышает риск рецидива ФП после катетерной абляции на 6% [43]. Также известно, что чем тяжелее фиброзное поражение, тем меньше эффективность стандартной изоляции легочных вен при персистирующей ФП, поскольку поддержание аритмии перестает зависеть исключительно от триггеров в устьях вен и начинает опираться на сам фиброзный субстрат предсердий [44].

В конечном итоге, сочетание новообразованных эктопических триггеров и участков гетерогенного, замедленного проведения с зонами однонаправленного блока создает пространственную среду для возникновения множественных волн микро-re-entry. Именно этот сформированный интерстициальным фиброзом субстрат надежно закрепляет спиральные волны (роторы ФП), обуславливая клинически неизбежную трансформацию пароксизмальной формы аритмии в длительно персистирующую и постоянную [45].

Таким образом, существующие литературные данные позволяют нам составить представление о причинах формирования фиброза миокарда, механизмах, приводящих к развитию ФП на фоне фиброзных изменений.

Помимо анатомо-гистологических особенностей, системный обзор Nawaz A. et al. [46] подчеркивает значительное противоречие в определении «порогов патологического фиброза» для тканей предсердий. Разные исследователи используют разные критерии нормы. Например, в одних исследованиях фиброз от 4,6% до 13,8% считается «умеренным», а более 13,9% ассоциируется с риском патологий [47]. В других работах медианный уровень фиброза в предсердии составлял 7,6-8,3% и никак не коррелировал с аритмиями [48].

Роль коллагенов I и III типа в аритмогенезе и формировании внеклеточного матрикса предсердий

В нормальном миокарде экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) представляет собой высокопрочную, механически стабильную волокнистую структуру, которая сохраняет конфигурацию сердца, поддерживает его архитектуру и регулирует диастолическую и систолическую работу за счет точной передачи сократительных усилий от отдельных КМЦ. Основу этой структуры составляют фибриллярные коллагены [49].

Коллаген I типа формирует широкие фибриллы и волокна, главной механической функцией которых является обеспечение высокой прочности

ткани на разрыв (tensile strength). Коллаген III типа образует тонкие волокна, которые вплетаются в общую сеть и отвечают за поддержание эластичности и растяжимости матричного каркаса. На сегодняшний день считается, что в рабочем миокарде соотношение коллагена I и III - 85-89% к 11-15% соответственно [50]. Гистологически нормальное отложение коллагена I и III типов имеет строгую пространственную трехуровневую организацию. Первый уровень - эндомиций, представляет собой тончайшую сеть коллагеновых волокон, которая окружает каждый отдельный КМЦ и связывает их между собой. Волокна эндомиция прикрепляются непосредственно к клеточной мембране КМЦ в области Z-дисков с помощью интегриновых комплексов, соединяя клетки с прилегающими капиллярами. Эндомиций обеспечивает пространственную структуру миоцитов и предотвращает патологическую дилатацию камер сердца во время растяжения. Второй уровень - перимиций образует более плотные коллагеновые сплетения, которые группируют и изолируют КМЦ в отдельные мышечные пучки. Перимиций обеспечивает основную прочность ткани на растяжение. Третий уровень - эпимиций, который окружает целые группы мышечных пучков, сохраняя их общую пространственную ориентацию в стенке миокарда [51].

Фибробласты являются клетками, которые обеспечивают синтез коллагена: сложный многоступенчатый каскад, начинающийся внутри клетки и завершающийся во внеклеточном пространстве. Фибробласты первоначально синтезируют коллаген в виде растворимой молекулы – проколлагена внутри самих клеток. Затем они секретируют растворимый проколлаген во внеклеточное пространство, где проходит процессинг. N-конец отщепляется ферментами семейства ADAMTS (проколлагеновые аминокислотные терминальные протеиназы 2, 3 и 14), а С-конец отщепляется костным морфогенетическим белком 1 (BMP-1), активность которого усиливается специальными энхансерами (PCPE-1 и 2). После этого происходит самосборка молекулы коллагена в фибриллы. Для того чтобы они приобрели свою финальную

механическую стабильность и нерастворимость, волокна подвергаются перекрестному сшиванию. Этот процесс катализируется ферментом лизилоксидазой (LOX), которая формирует альдегидные связи в остатках лизина или гидроксизина, а также ферментом тканевой трансклутаминазой 2 [52, 53].

В норме выработка и деградация коллагена сбалансированы. Однако, при повреждениях миокарда, перегрузке давлением или воспалении фибробласты трансформируются в миофибробласты под воздействием профибротических цитокинов (в частности, TGF- β 1, IL-6) и микроРНК (например, IL-6-miR-210). Происходит гиперактивация миофибробластов, которые начинают непрерывно и в избытке синтезировать ЭЦМ. Установлено, что в норме здоровые фибробласты синусного узла (СУ) экспрессируют значительно более высокие уровни коллагена III типа (COL3A1) по сравнению с фибробластами рабочего миокарда правого предсердия. Именно такая композиция защищает пейсмекерные клетки от чрезмерного механического напряжения в сокращающемся сердце и позволяет им нормально функционировать в условиях изначально высокого объема соединительной ткани. При патологии ситуация меняется на противоположную. В фибробластах СУ при патологии экспрессия эластичного коллагена III типа (COL3A1) достоверно снижается. Утрата коллагена III типа в сочетании с нарастанием других жестких и патологических белков матрикса (CILP1 и периостина) приводит к тому, что экстрацеллюлярный матрикс СУ становится более жестким и менее гибким [54].

Что касается других специализированных структур, связанных с проведением электрического импульса (атриовентрикулярный узел, пучок Бахмана, пограничный гребень и пр.), то в доступных источниках исследователи оценивали лишь общий объем (процент) фиброзной ткани, без молекулярного разделения на коллаген I и III типов [55].

Коллаген I типа является основным компонентом фиброзного рубца, и патологические фиброзные зоны состоят преимущественно именно из него [56]. При избыточном накоплении он вклинивается между КМЦ, формируя плотные коллагеновые тяжи (септы). Физически раздвигая мышечные клетки, тяжи разрушают поперечные (латеральные) межклеточные связи и создают зоны однонаправленной блокады проведения, так как волна деполяризации не может преодолеть такой широкий диэлектрический барьер. Из-за этого вся энергия деполяризации направлена строго вперед, что создает выраженную анизотропию проведения [57]. Снижение доли коллагена III типа при патологии приводит к тому, что миокард теряет эластичность, становится жестким из-за доминирования коллагена I типа, что усугубляет физическую изоляцию клеток и провоцирует развитие блокады проведения импульса [58, 59]. Несмотря на описанные механизмы влияния типа коллагенов на ФП, в научной литературе по-прежнему существуют разрозненные данные. Так, некоторые исследования отмечают связь между ФП и повышением и коллагена I типа, и коллагена III типа [60]. Аналогичные результаты освещены и в недавнем обзоре, авторы которого указывают на тесную взаимосвязь между концентрацией маркеров коллагенового обмена и тяжестью ремоделирования предсердий [61]. Это, в свою очередь, противоречит другому исследованию в рамках исследования апноэ сна, в результате которого уровни коллагенов в крови повышались до пограничного уровня и не достигли какой-либо статистической значимости. Авторы данной публикации подчеркивают, что циркулирующие биомаркеры отражают общую коллагеновую активность во всем организме. Локальное отложение коллагена в предсердиях, индуцированное патологией (например, апноэ сна), может быть недостаточно массивным, чтобы его можно было достоверно зафиксировать в системном кровотоке [62]. Этот факт дополнительно подчеркивает важность морфологических исследований в данном направлении, количество которых, на сегодняшний день не велико.

Роль эпикардальной жировой клетчатки в формировании фибрилляции предсердий

На сегодняшний день в научной литературе имеются данные о том, что эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) играет важнейшую, многогранную роль в формировании субстрата для ФП. Современная наука рассматривает ЭЖТ не просто как пассивное депо для накопления жира, а как высокоактивный эндокринный орган, который оказывает прямое токсическое, воспалительное и структурное воздействие на прилегающий миокард предсердий [63, 64].

Измерение объема эпикардального жира (ЭЖ) сегодня признается более точным предиктором развития ФП, чем традиционные системные показатели ожирения, такие как индекс массы тела (ИМТ) или окружность талии. Клетки ЭЖТ (адипоциты и инфильтрирующие ее иммунные клетки, такие как макрофаги) секретируют широкий спектр провоспалительных цитокинов: интерлейкины (IL-1, IL-6), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1) и другие [65]. Кроме того, выделяются профибротические факторы, в частности трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β) и матриксные металлопротеиназы (ММП 1-13) [66]. ЭЖТ также продуцирует специфические гормоны-адипокины: лептин, резистин, адипонектин, висфатин, оментин и активин А (представитель суперсемейства TGF- β), высокие концентрации которых напрямую стимулируют процесс фиброгенеза [67]. Исследования показали, что внеклеточные везикулы, выделяемые ЭЖТ у пациентов с ФП, содержат значительно больше воспалительных и профибротических компонентов, чем у людей без ФП [68]. Высокая воспалительная активность ЭЖ у пациентов с ФП подтверждается инструментально: при проведении ПЭТ-сканирования с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-FDG) в ЭЖТ регистрируется повышенный захват контраста по сравнению со здоровыми людьми [69]. На системном уровне объем ЭЖТ достоверно коррелирует с уровнем С-реактивного белка (СРБ), что подтверждает роль воспаления как главного посредника между ЭЖ и риском

аритмий [70]. Гистологические исследования биоптатов, полученных при кардиохирургических операциях, доказывают, что наиболее выраженный фиброз концентрируется именно на анатомической границе (в зоне контакта) между ЭЖ и тканью предсердия [71].

Влияние ЭЖТ не ограничивается только биохимическими сигналами – оно имеет и грубую физическую природу. ЭЖ способен инфильтрировать стенки предсердий [72]. Таким образом жировые прослойки и индуцированный ими фиброз физически раздвигают и разъединяют соседние мышечные волокна миокарда. Это разрушает нормальные пути передачи электрического импульса, локально замедляет скорость проведения и формирует анатомический субстрат для возникновения микро-цепей re-entry [73].

В контексте структурного ремоделирования предсердий крайне важно разделять влияние системного ожирения (подкожно-жировая клетчатка – ПЖК) и локального эктопического жира (эпикардальная жировая ткань – ЭЖТ). Несмотря на то, что общее ожирение сопровождается расширением ПЖК (каждое увеличение ИМТ на 1 единицу повышает риск ФП на 8%), именно ЭЖТ признается ведущим фактором аритмогенеза [74, 75]. Клинические и инструментальные данные свидетельствуют о том, что объем ЭЖ является гораздо более точным предиктором ФП, чем системные показатели ожирения (ИМТ, окружность талии, отношение талии к бедрам или даже объем внутригрудного жира) [76, 77].

Отложения ПЖК действуют опосредованно, выступая метаболическим депо, влияющим на системную гемодинамику (увеличение объема циркулирующей крови, гипертония, диастолическая дисфункция желудочков и пр.) [78].

В крупном когортном исследовании [79] было напрямую доказано, что ЭЖТ выступает независимым фактором риска развития ФП, в то время как жировые отложения неэпикардальной локализации (включая ПЖК и висцеральный жир) независимыми факторами риска ФП не являются [80]. Тем

не менее, большинство исследований по данной теме произведено с помощью методов лучевой диагностики без применения реального измерения толщины ЭЖ при аутопсийном исследовании, что создает дополнительное пространство для проверки полученных данных в рамках более точных посмертных исследований. Помимо этого, в научной литературе представлено малое количество исследований, которые объединяли бы в себе изучение связи всех трех компонентов: ФП, ЭЖ и ПЖК.

Заключение

Таким образом, несмотря на большие успехи в изучении фиброза и ожирения сердца в качестве морфологического субстрата ФП, остается много вопросов, особенно в установлении точных количественных пороговых значений этих патологических процессов, что крайне важно для клинической практики.

Список литературы

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
2. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R., Allessie M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995; 92(7): 1954–1968. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.7.1954>
3. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013; 34(35): 2731–2738. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh1194>
4. Xintarakou A., Tsoutsina S.A., Sideris G.S., et al. Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps. *Europace.* 2020; 22(3): 342–351. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa009>

5. Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke*. 2016; 47(3): 895–900. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012004>
6. 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). *Europace*. 2024; 26(9): euae204. <https://doi.org/10.1093/europace/euae204>
7. Sygitowicz G., Maciejak-Jastrzębska A., Sitkiewicz D. A review of the molecular mechanisms underlying cardiac fibrosis and atrial fibrillation. *J Clin Med*. 2021; 10(19): 4430. <https://doi.org/10.3390/jcm10194430>
8. Maruyama K., Imanaka-Yoshida K. The pathogenesis of cardiac fibrosis: a review of recent progress. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(5): 2617. <https://doi.org/10.3390/ijms23052617>
9. Chang Y., Zou Q. Mitochondrial calcium homeostasis and atrial fibrillation: Mechanisms and therapeutic strategies review. *Curr Probl Cardiol*. 2025; 50(3): 102988. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2025.102988>
10. Pfenniger A., Yoo S., Arora R. Oxidative stress and atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2024; 196: 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2024.09.011>
11. Mondragon R.R., et al. Mitochondrial NOX4 drives atrial fibrillation via redox-dependent structural remodeling and fibrosis. *Free Radic Biol Med*. 2026; 242: 391–403. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.10.303>
12. Ma J., Chen Q., Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: mechanisms, clinical evaluation and management. *J Cell Mol Med*. 2021; 25(6): 2764–2775. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16350>
13. Liu W., et al. Cardiac fibrosis: from mechanisms and models to medicines. *Trends Pharmacol Sci*. 2025; 46(1): 15–28. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2025.07.016>

- 14.López B., González A., Ravassa S., et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(7): 479–498. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00504-1>
- 15.Neuilly O., Le N.A.L., Khairy P., Hiram R. Consequences of Right Heart Disease for Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias: Cellular and Structural Mechanisms. *CJC Open.* 2025; 7(9): 1170–1189. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2025.06.013>
- 16.Loncaric F., Forado-Benatar I., Mimbrero G. M. et al. Left atrial adaptation to different overloads: is atrial enlargement always related to atrial dysfunction? *Int J Cardiol.* 2026; 134675. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2026.134675>
- 17.Moccia F., Faris P., Negri S. et al. Ca²⁺ signaling in cardiac fibroblasts: an emerging signaling pathway driving fibrotic remodeling in cardiac disorders. *Biomedicines.* 2025; 13(3): 734. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13030734>
- 18.Harikrishnan V.S., Cowling R.T., Eghbali M. et al. Collagen receptor cross-talk determines α -smooth muscle actin-dependent collagen gene expression in angiotensin II–stimulated cardiac fibroblasts. *J Biol Chem.* 2019; 294(51): 19723–19739. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009744>
- 19.Kumar S., Sharma A., Verma R. et al. TRPC3 and TRPC6 as molecular mediators of resistant hypertension and cardiac fibrosis: a new therapeutic frontier. *Arterial Hypertens.* 2025; 29: 123–132. <https://doi.org/10.5603/ah.108127>
- 20.Maesen B., Verheule S., Zeemering S. et al. Endomysial fibrosis, rather than overall connective tissue content, is the main determinant of conduction disturbances in human atrial fibrillation. *Europace.* 2022; 24(6): 1015–1024. <https://doi.org/10.1093/europace/euac026>
- 21.Faria D., Scarsini R., Pesarini G. et al. Age-related structural remodelling of the coronary circulation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2024; 104(5): 968–979. <https://doi.org/10.1002/ccd.31223>

- 22.Zhou F., Wang Y., Zhang L. et al. The role of HIF-1 α in atrial fibrillation: recent advances and therapeutic potentials. *Rev Cardiovasc Med*. 2025; 26(2): 26787. <https://doi.org/10.31083/RCM26787>
- 23.Meddeb M., Lopez R., Huby T. et al. Myocardial ultrastructure of human heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Cardiovasc Res*. 2024; 3(8): 907–914. <https://doi.org/10.1038/s44161-024-00516-x>
- 24.Guttipatti P., Saadallah N., Ji R. et al. Quantitative 3D electron microscopy characterization of mitochondrial structure, mitophagy, and organelle interactions in murine atrial fibrillation. *J Struct Biol*. 2024; 216(3): 108110. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2024.108110>
- 25.Kosiński A., Bobek-Billewicz B., Piwko G. et al. Arterial hypertension and remodelling of the right ventricle. *Folia Morphol (Warsz)*. 2022; 81(2): 336–342. <https://doi.org/0.5603/FM.a2021.0038>
- 26.Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res*. 2021; 117(6): 1450–1488. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>
- 27.Li G., Dong S., Wang Y. et al. Research progress of myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 889706. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.889706>
- 28.Takada Y., Takigawa M., Kamata T. et al. Intermittent hypoxia by obstructive sleep apnea is significantly associated with electro-anatomical remodeling of the left atrium preceding structural remodeling in patients with atrial fibrillation. *IJC Heart Vasc*. 2024; 54: 101490. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2024.101490>
- 29.Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C in heart diseases – the role of inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(11): 5828. <https://doi.org/10.3390/ijms22115828>
- 30.Zakeri Zafarghandi E., Jacquemet V. Prevalence of endoepicardial asynchrony and breakthrough patterns in a bilayer computational model of heterogeneous endoepicardial dissociation in the left atrium. *PLoS One*. 2024; 19(11): e0314342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0314342>

31. Ali S.Y., Mohsen Y., Sabareesan S. et al. Transmural heterogeneity in 3D fibrosis distribution is associated with endo-epicardial electrical dyssynchrony in persistent atrial fibrillation. *J Physiol.* 2026. <https://doi.org/10.1113/JP291082>
32. Kwan E., Ghafoori E., Good W. et al. Diffuse functional and structural abnormalities in fibrosis: Potential structural basis for sustaining atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2025; 22(7): 1820–1828. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.10.060>
33. Sagris M., Theofilis P., Antonopoulos A.S. et al. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci.* 2021; 23(1): 6. <https://doi.org/10.3390/ijms23010006>
34. Gharaviri A., Zeemering S., Verheule S. et al. Epicardial fibrosis explains increased endo-epicardial dissociation and epicardial breakthroughs in human atrial fibrillation. *Front Physiol.* 2020; 11: 68. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00068>
35. Voigt N., Li N., Wang Q. et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2012; 125(16): 2059–2070. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067306>
36. Pang Z., Ren Y., Yao Z. Interactions between atrial fibrosis and inflammation in atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2025; 12: 1578148. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1578148>
37. Kim H.D., Kim M.S., Kim D.H. et al. Left atrial dysfunction, fibrosis and the risk of thromboembolism in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Int J Heart Fail.* 2022; 4(1): 42–53. <https://doi.org/10.36628/ijhf.2021.0043>

- 38.Vinciguerra M., Dobrev D., Nattel S. Atrial fibrillation: pathophysiology, genetic and epigenetic mechanisms. *Lancet Reg Health Eur.* 2024; 37: 100870. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100785>
- 39.Zhang Y., Chen Y., Guo J. et al. From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Progressive Fibrosis of the Left Atrial Posterior Wall. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2025; 18(10): 1131–1144. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2025.03.013>
- 40.Hopman L.H.G.A., Bhagirath P., Mulder J.M. et al. Extent of Left Atrial Fibrosis Correlates with Descending Aorta Proximity at 3D Late Gadolinium Enhancement Cardiac MRI in Patients with Atrial Fibrillation. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2022; 4(3): e210192. <https://doi.org/10.1148/ryct.210192>
- 41.Yamaguchi T., Nakashima K. Atrial cardiomyopathy and atrial fibrillation: insight from histopathological analysis of atrial biopsies. *Korean Circ J.* 2025; 56(6): 439–465. <https://doi.org/10.4070/kcj.2025.0421>
- 42.Takahashi Y., Yamaguchi T., Otsubo T. et al. Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2023; 44(35): 3339–3353. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad396>
- 43.Marrouche N.F., Wilber D., Hindricks G. et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA.* 2014; 311(5): 498–506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>
- 44.Marrouche N.F., Wazni O., McGann C. et al. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022; 327(23): 2296–2305. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.8831>

45. Jalife J., Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med.* 2015; 25(6): 475–484.
<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.12.015>
46. Nawaz A., Sohpal A., Mitra R. et al. The Link Between Atrial Fibrosis and Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Trends Cardiovasc Med.* 2026. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2026.04.002>
47. Mariscalco G., Engström K.G., Ferrarese S. et al. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131(6): 1364–1372.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.01.040>
48. Corradi D., Saffitz J.E., Novelli D. et al. Prospective evaluation of clinico-pathological predictors of postoperative atrial fibrillation: an ancillary study from the OPERA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020; 13(8): e008382.
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008382>
49. Wittig C., Szulcek R. Extracellular Matrix Protein Ratios in the Human Heart and Vessels: How to Distinguish Pathological From Physiological Changes? *Front Physiol.* 2021; 12: 708656 <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.708656>
50. Liu J., Liu X., Luo Y. et al. Sphingolipids: drivers of cardiac fibrosis and atrial fibrillation. *J Mol Med (Berl).* 2024; 102(2): 149–165.
<https://doi.org/10.1007/s00109-023-02391-8>
51. del Monte-Nieto G., Fischer J.W., Gorski D.J. et al. Basic biology of extracellular matrix in the cardiovascular system, part 1/4: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(17): 2169–2188.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.024>
52. Vanlerberghe R., Colige A., Malfait A.M. et al. ADAMTS2: More than a procollagen N-proteinase. *Genes Dis.* 2025; 12(6): 101686.
<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2025.101686>

53. Hsiao Y.T., Yoshida Y., Tsuchimochi H. et al. PCPE-1 promotes cardiac fibrosis with aging and obesity. *JCI Insight*. 2026; 11(13): e194206. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.195508>
54. Kalyanasundaram A., Li N., Gardner M.L. et al. Fibroblast-specific proteotranscriptomes reveal distinct fibrotic signatures of human sinoatrial node in nonfailing and failing hearts. *Circulation*. 2021; 144(2): 126–143. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051583>
55. Depes D., Mennander A., Paavonen T. et al. Detailed study of collagen, vasculature, and innervation in the human cardiac conduction system. *Cardiovasc Pathol*. 2024; 69: 107603. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2023.107603>
56. Yamaguchi T. Atrial structural remodeling and atrial fibrillation substrate: A histopathological perspective. *J Cardiol*. 2025; 85(2): 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2024.05.007>
57. Iwamiya S., Ihara K., Nitta G., Sasano T. Atrial fibrillation and underlying structural and electrophysiological heterogeneity. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(18): 10193. <https://doi.org/10.3390/ijms251810193>
58. Kostin S., Richter M., Ganceva N. et al. Atrial fibrillation in human patients is associated with increased collagen type V and TGFbeta1. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2024; 50: 101327. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2023.101327>
59. Kanniyappan H., Chathurika Rathnayake R.A., Osamor J. et al. The role of collagen and collagen I/III ratio in pathological conditions: insights into molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Front Bioeng Biotechnol*. 2025; 13: 1679625. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1679625>
60. Odeh A., Dungan G.D., Hoppensteadt D. et al. Interrelationship between inflammatory biomarkers and collagen remodeling proteins in atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023; 29: 10760296231165055. <https://doi.org/10.1177/10760296231165055>

- 61.Liu Z., Liu T., Wu G. Atrial cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. *Rev Cardiovasc Med.* 2025; 26(1): 25124. <https://doi.org/10.31083/RCM25124>
- 62.Lu D., Wang K. The relationship between obstructive sleep apnea and atrial remodeling, fibrosis and inflammation. *PLoS One.* 2025; 20(8): e0328540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328540>
- 63.Willar B., Tran K.V., Fitzgibbons T.P. Epicardial adipocytes in the pathogenesis of atrial fibrillation: An update on basic and translational studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1154824. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1154824>
- 64.Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E. et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143(21): e984–e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>
- 65.Banerjee D., Mani A. Obesity’s systemic impact: exploring molecular and physiological links to diabetes, cardiovascular disease, and heart failure. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025; 16: 1681766. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1681766>
- 66.Ihara K., Sasano T. Role of inflammation in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Front Physiol.* 2022; 13: 862164. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.862164>
- 67.Тарасова И. В., Вёрткин А. Л. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий: обзор литературы. *Лечащий врач.* – 2024. – №. 7. – С. 17-22. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.7.002>
- 68.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; 20(3): 145–167. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00759-w>

69. Wu L., Jiang Z., Meulendijks E.R. et al. Atrial inflammation and microvascular thrombogenicity are increased in deceased COVID-19 patients. *Cardiovasc Pathol.* 2023; 64: 107524. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2023.107524>
70. Takahashi N., Abe I., Kira S., Ishii Y. Role of epicardial adipose tissue in human atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2023; 39(2): 93–110. <https://doi.org/10.1002/joa3.12825>
71. Ishii Y., Abe I., Kira S. et al. Detection of fibrotic remodeling of epicardial adipose tissue in patients with atrial fibrillation: imaging approach based on histological observation. *Heart Rhythm O2.* 2021; 2(4): 311–323. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.05.006>
72. Sha R., Baines O., Hayes A. et al. Impact of obesity on atrial fibrillation pathogenesis and treatment options. *J Am Heart Assoc.* 2024; 13(1): e032277. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.032277>
73. Cook L.C., Perry M.D., Hill A.P., Thorpe J. Methods to model epicardial adipose tissue-mediated atrial fibrillation. *NPJ Cardiovasc Health.* 2025; 2(1): 29. <https://doi.org/10.1038/s44325-025-00065-7>
74. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2022; 19(9): 593–606. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>
75. Frost L., Hune L.J., Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med.* 2005; 118(5): 489–495. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.031>
76. Zhu J., Yang Z., Chen X. et al. A stronger association of epicardial fat volume with non-valvular atrial fibrillation than measures of general obesity in Chinese patients undergoing computed tomography coronary angiography. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021; 14: 1223–1232. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S274047>
77. Tarzimanova A.I., Bragina A.E., Ponomareva L.A. et al. The Role of Epicardial Adipose Tissue in the Development of Atrial Fibrillation: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med Res.* 2026; 18(2): 75–82.
<https://doi.org/10.14740/jocmr6465>
78. Koskinas K.C., Van Craenenbroeck E.M., Antoniades C. et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur J Prev Cardiol.* 2025; 32(3): 184–220. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae279>
79. Thanassoulis G., Massaro J.M., O'Donnell C.J. et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3(4): 345–350.
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.912055>
80. Conte M., Petraglia L., Cabaro S. et al. Epicardial adipose tissue and cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 932262. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.932262>

References

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
2. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R., Allessie M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995; 92(7): 1954–1968. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.7.1954>
3. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013; 34(35): 2731–2738. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh194>
4. Xintarakou A., Tsoutsina S.A., Sideris G.S., et al. Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps. *Europace.* 2020; 22(3): 342–351. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa009>
5. Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke.* 2016; 47(3): 895–900. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012004>

6. 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). *Europace*. 2024; 26(9): euae204. <https://doi.org/10.1093/europace/euae204>
7. Sygitowicz G., Maciejak-Jastrzębska A., Sitkiewicz D. A review of the molecular mechanisms underlying cardiac fibrosis and atrial fibrillation. *J Clin Med*. 2021; 10(19): 4430. <https://doi.org/10.3390/jcm10194430>
8. Maruyama K., Imanaka-Yoshida K. The pathogenesis of cardiac fibrosis: a review of recent progress. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(5): 2617. <https://doi.org/10.3390/ijms23052617>
9. Chang Y., Zou Q. Mitochondrial calcium homeostasis and atrial fibrillation: Mechanisms and therapeutic strategies review. *Curr Probl Cardiol*. 2025; 50(3): 102988. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2025.102988>
10. Pfenniger A., Yoo S., Arora R. Oxidative stress and atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2024; 196: 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2024.09.011>
11. Mondragon R.R., et al. Mitochondrial NOX4 drives atrial fibrillation via redox-dependent structural remodeling and fibrosis. *Free Radic Biol Med*. 2026; 242: 391–403. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.10.303>
12. Ma J., Chen Q., Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: mechanisms, clinical evaluation and management. *J Cell Mol Med*. 2021; 25(6): 2764–2775. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16350>
13. Liu W., et al. Cardiac fibrosis: from mechanisms and models to medicines. *Trends Pharmacol Sci*. 2025; 46(1): 15–28. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2025.07.016>
14. López B., González A., Ravassa S., et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18(7): 479–498. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00504-1>

- 15.Neuilly O., Le N.A.L., Khairy P., Hiram R. Consequences of Right Heart Disease for Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias: Cellular and Structural Mechanisms. *CJC Open*. 2025; 7(9): 1170–1189. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2025.06.013>
- 16.Loncaric F., Forado-Benatar I., Mimbrero G. M. et al. Left atrial adaptation to different overloads: is atrial enlargement always related to atrial dysfunction? *Int J Cardiol*. 2026; 134675. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2026.134675>
- 17.Moccia F., Faris P., Negri S. et al. Ca²⁺ signaling in cardiac fibroblasts: an emerging signaling pathway driving fibrotic remodeling in cardiac disorders. *Biomedicines*. 2025; 13(3): 734. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13030734>
- 18.Harikrishnan V.S., Cowling R.T., Eghbali M. et al. Collagen receptor cross-talk determines α -smooth muscle actin-dependent collagen gene expression in angiotensin II–stimulated cardiac fibroblasts. *J Biol Chem*. 2019; 294(51): 19723–19739. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009744>
- 19.Kumar S., Sharma A., Verma R. et al. TRPC3 and TRPC6 as molecular mediators of resistant hypertension and cardiac fibrosis: a new therapeutic frontier. *Arterial Hypertens*. 2025; 29: 123–132. <https://doi.org/10.5603/ah.108127>
- 20.Maesen B., Verheule S., Zeemering S. et al. Endomysial fibrosis, rather than overall connective tissue content, is the main determinant of conduction disturbances in human atrial fibrillation. *Europace*. 2022; 24(6): 1015–1024. <https://doi.org/10.1093/europace/euac026>
- 21.Faria D., Scarsini R., Pesarini G. et al. Age-related structural remodelling of the coronary circulation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2024; 104(5): 968–979. <https://doi.org/10.1002/ccd.31223>
- 22.Zhou F., Wang Y., Zhang L. et al. The role of HIF-1 α in atrial fibrillation: recent advances and therapeutic potentials. *Rev Cardiovasc Med*. 2025; 26(2): 26787. <https://doi.org/10.31083/RCM26787>

23. Meddeb M., Lopez R., Huby T. et al. Myocardial ultrastructure of human heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Cardiovasc Res.* 2024; 3(8): 907–914. <https://doi.org/10.1038/s44161-024-00516-x>
24. Guttipatti P., Saadallah N., Ji R. et al. Quantitative 3D electron microscopy characterization of mitochondrial structure, mitophagy, and organelle interactions in murine atrial fibrillation. *J Struct Biol.* 2024; 216(3): 108110. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2024.108110>
25. Kosiński A., Bobek-Billewicz B., Piwko G. et al. Arterial hypertension and remodelling of the right ventricle. *Folia Morphol (Warsz).* 2022; 81(2): 336–342. <https://doi.org/0.5603/FM.a2021.0038>
26. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2021; 117(6): 1450–1488. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>
27. Li G., Dong S., Wang Y. et al. Research progress of myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 889706. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.889706>
28. Takada Y., Takigawa M., Kamata T. et al. Intermittent hypoxia by obstructive sleep apnea is significantly associated with electro-anatomical remodeling of the left atrium preceding structural remodeling in patients with atrial fibrillation. *IJC Heart Vasc.* 2024; 54: 101490. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2024.101490>
29. Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C in heart diseases – the role of inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11): 5828. <https://doi.org/10.3390/ijms22115828>
30. Zakeri Zafarghandi E., Jacquemet V. Prevalence of endoepicardial asynchrony and breakthrough patterns in a bilayer computational model of heterogeneous endoepicardial dissociation in the left atrium. *PLoS One.* 2024; 19(11): e0314342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0314342>
31. Ali S.Y., Mohsen Y., Sabareesan S. et al. Transmural heterogeneity in 3D fibrosis distribution is associated with endo-epicardial electrical dyssynchrony

- in persistent atrial fibrillation. *J Physiol.* 2026.
<https://doi.org/10.1113/JP291082>
- 32.Kwan E., Ghafoori E., Good W. et al. Diffuse functional and structural abnormalities in fibrosis: Potential structural basis for sustaining atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2025; 22(7): 1820–1828.
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.10.060>
- 33.Sagris M., Theofilis P., Antonopoulos A.S. et al. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci.* 2021; 23(1): 6. <https://doi.org/10.3390/ijms23010006>
- 34.Gharaviri A., Zeemering S., Verheule S. et al. Epicardial fibrosis explains increased endo–epicardial dissociation and epicardial breakthroughs in human atrial fibrillation. *Front Physiol.* 2020; 11: 68.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00068>
- 35.Voigt N., Li N., Wang Q. et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2012; 125(16): 2059–2070.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067306>
- 36.Pang Z., Ren Y., Yao Z. Interactions between atrial fibrosis and inflammation in atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2025; 12: 1578148.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1578148>
- 37.Kim H.D., Kim M.S., Kim D.H. et al. Left atrial dysfunction, fibrosis and the risk of thromboembolism in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Int J Heart Fail.* 2022; 4(1): 42–53.
<https://doi.org/10.36628/ijhf.2021.0043>
- 38.Vinciguerra M., Dobrev D., Nattel S. Atrial fibrillation: pathophysiology, genetic and epigenetic mechanisms. *Lancet Reg Health Eur.* 2024; 37: 100870.
<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100785>

39. Zhang Y., Chen Y., Guo J. et al. From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Progressive Fibrosis of the Left Atrial Posterior Wall. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2025; 18(10): 1131–1144. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2025.03.013>
40. Hopman L.H.G.A., Bhagirath P., Mulder J.M. et al. Extent of Left Atrial Fibrosis Correlates with Descending Aorta Proximity at 3D Late Gadolinium Enhancement Cardiac MRI in Patients with Atrial Fibrillation. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2022; 4(3): e210192. <https://doi.org/10.1148/ryct.210192>
41. Yamaguchi T., Nakashima K. Atrial cardiomyopathy and atrial fibrillation: insight from histopathological analysis of atrial biopsies. *Korean Circ J*. 2025; 56(6): 439–465. <https://doi.org/10.4070/kcj.2025.0421>
42. Takahashi Y., Yamaguchi T., Otsubo T. et al. Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2023; 44(35): 3339–3353. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad396>
43. Marrouche N.F., Wilber D., Hindricks G. et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014; 311(5): 498–506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>
44. Marrouche N.F., Wazni O., McGann C. et al. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 327(23): 2296–2305. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.8831>
45. Jalife J., Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*. 2015; 25(6): 475–484. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.12.015>

46. Nawaz A., Sohpal A., Mitra R. et al. The Link Between Atrial Fibrosis and Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Trends Cardiovasc Med*. 2026. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2026.04.002>
47. Mariscalco G., Engström K.G., Ferrarese S. et al. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131(6): 1364–1372. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.01.040>
48. Corradi D., Saffitz J.E., Novelli D. et al. Prospective evaluation of clinico-pathological predictors of postoperative atrial fibrillation: an ancillary study from the OPERA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020; 13(8): e008382. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008382>
49. Wittig C., Szulcek R. Extracellular Matrix Protein Ratios in the Human Heart and Vessels: How to Distinguish Pathological From Physiological Changes? *Front Physiol*. 2021; 12: 708656 <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.708656>
50. Liu J., Liu X., Luo Y. et al. Sphingolipids: drivers of cardiac fibrosis and atrial fibrillation. *J Mol Med (Berl)*. 2024; 102(2): 149–165. <https://doi.org/10.1007/s00109-023-02391-8>
51. del Monte-Nieto G., Fischer J.W., Gorski D.J. et al. Basic biology of extracellular matrix in the cardiovascular system, part 1/4: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(17): 2169–2188. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.024>
52. Vanlerberghe R., Colige A., Malfait A.M. et al. ADAMTS2: More than a procollagen N-proteinase. *Genes Dis*. 2025; 12(6): 101686. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2025.101686>
53. Hsiao Y.T., Yoshida Y., Tsuchimochi H. et al. PCPE-1 promotes cardiac fibrosis with aging and obesity. *JCI Insight*. 2026; 11(13): e194206. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.195508>
54. Kalyanasundaram A., Li N., Gardner M.L. et al. Fibroblast-specific proteotranscriptomes reveal distinct fibrotic signatures of human sinoatrial

- node in nonfailing and failing hearts. *Circulation*. 2021; 144(2): 126–143.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051583>
55. Depes D., Mennander A., Paavonen T. et al. Detailed study of collagen, vasculature, and innervation in the human cardiac conduction system. *Cardiovasc Pathol*. 2024; 69: 107603.
<https://doi.org/10.1016/j.carpath.2023.107603>
56. Yamaguchi T. Atrial structural remodeling and atrial fibrillation substrate: A histopathological perspective. *J Cardiol*. 2025; 85(2): 47–55.
<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2024.05.007>
57. Iwamiya S., Ihara K., Nitta G., Sasano T. Atrial fibrillation and underlying structural and electrophysiological heterogeneity. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(18): 10193. <https://doi.org/10.3390/ijms251810193>
58. Kostin S., Richter M., Ganceva N. et al. Atrial fibrillation in human patients is associated with increased collagen type V and TGFbeta1. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2024; 50: 101327. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2023.101327>
59. Kanniyappan H., Chathurika Rathnayake R.A., Osamor J. et al. The role of collagen and collagen I/III ratio in pathological conditions: insights into molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Front Bioeng Biotechnol*. 2025; 13: 1679625. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1679625>
60. Odeh A., Dungan G.D., Hoppensteadt D. et al. Interrelationship between inflammatory biomarkers and collagen remodeling proteins in atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023; 29: 10760296231165055. <https://doi.org/10.1177/10760296231165055>
61. Liu Z., Liu T., Wu G. Atrial cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. *Rev Cardiovasc Med*. 2025; 26(1): 25124. <https://doi.org/10.31083/RCM25124>
62. Lu D., Wang K. The relationship between obstructive sleep apnea and atrial remodeling, fibrosis and inflammation. *PLoS One*. 2025; 20(8): e0328540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328540>

63. Willar B., Tran K.V., Fitzgibbons T.P. Epicardial adipocytes in the pathogenesis of atrial fibrillation: An update on basic and translational studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1154824. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1154824>
64. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E. et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143(21): e984–e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>
65. Banerjee D., Mani A. Obesity's systemic impact: exploring molecular and physiological links to diabetes, cardiovascular disease, and heart failure. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16: 1681766. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1681766>
66. Ihara K., Sasano T. Role of inflammation in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Front Physiol*. 2022; 13: 862164. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.862164>
67. Tarasova I.V., Vertkin A.L. The role of epicardial adipose tissue in the development of atrial fibrillation: a literature review. *Lechashchiy vrach*. 2024; (7): 17-22. (in Russian) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.7.002>
68. 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; 20(3): 145–167. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00759-w>
69. Wu L., Jiang Z., Meulendijks E.R. et al. Atrial inflammation and microvascular thrombogenicity are increased in deceased COVID-19 patients. *Cardiovasc Pathol*. 2023; 64: 107524. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2023.107524>
70. Takahashi N., Abe I., Kira S., Ishii Y. Role of epicardial adipose tissue in human atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2023; 39(2): 93–110. <https://doi.org/10.1002/joa3.12825>

71. Ishii Y., Abe I., Kira S. et al. Detection of fibrotic remodeling of epicardial adipose tissue in patients with atrial fibrillation: imaging approach based on histological observation. *Heart Rhythm* O2. 2021; 2(4): 311–323. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.05.006>
72. Sha R., Baines O., Hayes A. et al. Impact of obesity on atrial fibrillation pathogenesis and treatment options. *J Am Heart Assoc.* 2024; 13(1): e032277. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.032277>
73. Cook L.C., Perry M.D., Hill A.P., Thorpe J. Methods to model epicardial adipose tissue-mediated atrial fibrillation. *NPJ Cardiovasc Health.* 2025; 2(1): 29. <https://doi.org/10.1038/s44325-025-00065-7>
74. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2022; 19(9): 593–606. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>
75. Frost L., Hune L.J., Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med.* 2005; 118(5): 489–495. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.031>
76. Zhu J., Yang Z., Chen X. et al. A stronger association of epicardial fat volume with non-valvular atrial fibrillation than measures of general obesity in Chinese patients undergoing computed tomography coronary angiography. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021; 14: 1223–1232. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S274047>
77. Tarzimanova A.I., Bragina A.E., Ponomareva L.A. et al. The Role of Epicardial Adipose Tissue in the Development of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med Res.* 2026; 18(2): 75–82. <https://doi.org/10.14740/jocmr6465>
78. Koskinas K.C., Van Craenenbroeck E.M., Antoniades C. et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur J Prev Cardiol.* 2025; 32(3): 184–220. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae279>
79. Thanassoulis G., Massaro J.M., O'Donnell C.J. et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ*

Arrhythm Electrophysiol. 2010; 3(4): 345–350.
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.912055>

80. Conte M., Petraglia L., Cabaro S. et al. Epicardial adipose tissue and cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 932262. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.932262>