

## Роль микроРНК в развитии фибрилляции предсердий у пациентов с клапанной патологией сердца

Абдульянов И. В.<sup>1,2</sup>, Амиров Н. Б.<sup>3</sup>, Гайсин М. Р.<sup>1</sup>, Каипов А. Э.<sup>3</sup>, Абдрахманова А. И.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ Межрегиональный клинико-диагностический центр. Казань; <sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Казань; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Казань; <sup>4</sup>ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет. Казань, Россия

Фибрилляция предсердий (ФП) — распространенное нарушение ритма сердца, которое нередко встречается в общей клинической практике. У пациентов, находящихся в отделении кардиохирургии, ФП наиболее часто развивается на фоне клапанной патологии, а также в послеоперационном периоде. Современные методы хирургической коррекции клапанных пороков позволяют избавиться от ФП. Многообразие механизмов возникновения ФП и отсутствие возможности их точного выявления у каждого конкретного пациента указывает на нерешенные вопросы тактики лечения, выбора типа процедуры и правильного отбора пациентов на хирургическое лечение. С целью поиска ответа на эти вопросы изучается влияние микроРНК на развитие и течение ФП. В статье представлен аналитический обзор научных работ в области сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии, посвященных влиянию микроРНК на возникновение, регуляцию и течение ФП у пациентов с пато-

логией клапанов до хирургического лечения и в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** микроРНК, фибрилляция предсердий, клапанная патология сердца, хирургическая радиочастотная абляция.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 23/12-2019

**Получена рецензия** 10/01-2020

**Принята к публикации** 31/08-2020



**Для цитирования:** Абдульянов И. В., Амиров Н. Б., Гайсин М. Р., Каипов А. Э., Абдрахманова А. И. Роль микроРНК в развитии фибрилляции предсердий у пациентов с клапанной патологией сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2420. doi:10.15829/1728-8800-2020-2420



### Role of miRNA in the development of atrial fibrillation in patients with valvular heart disease

Abdulyanov I. V.<sup>1,2</sup>, Amirov N. B.<sup>3</sup>, Gaisin M. R.<sup>1</sup>, Kaipov A. E.<sup>3</sup>, Abdrakhmanova A. I.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Interregional Clinical Diagnostic Center. Kazan; <sup>2</sup>Kazan State Medical Academy. Kazan; <sup>3</sup>Kazan State Medical University. Kazan; <sup>4</sup>Kazan (Volga Region) Federal University. Kazan, Russia

Atrial fibrillation (AF) is a common type of arrhythmia that is frequently observed in clinical practice. In patients admitted to the cardiac surgery department, AF most often develops due to valvular heart disease, as well as in the postoperative period. Modern surgical techniques for valvular defects make it possible to get rid of AF. However, there are still unresolved issues of treatment tactics, the selection of procedure and the correct selection of patients for surgery. In order to find answers to these questions, the influence of microribonucleic acids (miRNAs) on the development and course of AF is being studied. The article presents an analytical review on the influence of miRNA on the occurrence, regulation and course of AF in patients with valvular heart disease before surgery and in the postoperative period.

**Key words:** miRNA, atrial fibrillation, valvular heart disease, radio-frequency ablation.

**Relationships and Activities:** none.

Abdulyanov I. V.\* ORCID: 0000-0003-2892-2827, Amirov N. B. ORCID: 0000-0003-0009-9103, Gaisin M. R. ORCID: 0000-0002-0977-0840, Kaipov A. E. ORCID: 0000-0001-8531-1315, Abdrakhmanova A. I. ORCID: 0000-0003-0769-3682.

\*Corresponding author: ildaruna@mail.ru, namirov@mail.ru

**Received:** 23/12-2019

**Revision Received:** 10/01-2020

**Accepted:** 31/08-2020

**For citation:** Abdulyanov I. V., Amirov N. B., Gaisin M. R., Kaipov A. E., Abdrakhmanova A. I. Role of miRNA in the development of atrial fibrillation in patients with valvular heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2420. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2420

ЛП — левое предсердие, микроРНК, miR — микроРНК, мРНК — матричная РНК, ПП — правое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ildaruna@mail.ru, namirov@mail.ru

Тел.: +7 (987) 421-90-09

[Абдульянов И. В.\* — врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2; к. м. н., доцент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2892-2827, Амиров Н. Б. — д. м. н., профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-0009-9103, Гайсин М. Р. — врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2, ORCID: 0000-0002-0977-0840, Каипов А. Э. — ассистент кафедры сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0001-8531-1315, Абдрахманова А. И. — врач отделения кардиологии, к. м. н., доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии, ORCID: 0000-0003-0769-3682].

Фибрилляция предсердий (ФП) — распространенное нарушение ритма сердца в общей популяции — является частой причиной госпитализации и высокой смертности, в связи с чем остается серьезной проблемой здравоохранения [1].

ФП может быть первичным основным заболеванием, когда ее развитие обусловлено неморфологическими факторами риска, такими как пол, возраст и т.д., или имеющимся, генетически обусловленными каналопатиями [2, 3]. Причинами развития вторичной ФП являются ремоделирование предсердий (электрическое и структурное) вследствие заболеваний, влияющих на сердечный ритм, или структурная патология сердца (ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, кардиомиопатии) [3, 4]. Нарушения на молекулярном, клеточном и генетическом уровнях приводят к изменению работы ионных каналов в клетке, что приводит к электрическому ремоделированию — нарушению ионных токов через клеточную мембрану и далее нарушению распространения импульса по миокарду, что способствует появлению ФП [5]. Патогенетические процессы, протекающие на разных уровнях функционирования клетки, приводят к изменениям в электрофизиологии, строении ионных каналов и структуре клетки [6, 7]. Дилатация и растяжение главным образом левого предсердия (ЛП) создают условия для образования роторов, которые, как известно, располагаются, в основном, в задней стенке ЛП. Эти процессы оказывают влияние на ионную и структурную перестройку (пролиферация фибробластов) предсердий. Нарушения модификаций калиевых и кальциевых ионных каналов вызывают ионное ремоделирование — изменяется рефрактерный период и направленность разности потенциалов в левом и правом предсердиях (ПП), что является субстратом для формирования и поддержания ФП [8].

В последние годы были выявлены новые ключевые игроки в патофизиологическом механизме развития и поддержания ФП — это микроРНК. МикроРНК (англ. *microRNA*, *miRNA*) — это короткие некодирующие молекулы РНК, регулирующие физиологические и патологические процессы на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях экспрессии генов. МикроРНК действуют как репрессоры трансляции за счет связывания с матричной РНК (мРНК), соединяясь с комплементарной последовательностью в 3'-нетранслируемой области мРНК, вызывая ее деградацию или ингибирование трансляции [9].

Путем РНК-интерференции микроРНК могут модулировать действие имитаторов микроРНК методом ингибции или подражания и через гены регулировать экспрессию белков, которые являются важными модификаторами сигнальных путей в клетке, влияющих на электрическую и структурную пере-

стройку сердца [9]. МикроРНК регулируют, через гены ~30% всех кодирующих белков, поэтому было высказано предположение, что они участвуют почти во всех клеточных процессах, а циркулирующие микроРНК могут служить в качестве нового класса диагностических и прогностических биомаркеров ФП.

Одной из непосредственных этиологических причин ФП является клапанная патология сердца, вызывающая ФП в 30-50% случаев, в сравнении с общей популяцией (1-2% случаев) [10]. У пациентов с ФП и клапанной патологией сердца риск развития инсульта в 17,5 раз, а риск летальности в 2 раза выше в сравнении с пациентами без ФП [11]. Учитывая высокий риск развития осложнений и снижение эффективности лечения клапанной болезни сердца при наличии сопутствующей ФП, необходимо дополнять лечение методами, направленными на излечение от ФП. Одним из таких методов лечения ФП является хирургическая абляция, осуществляемая с помощью различных источников энергии: радиочастотная абляция (РЧА) и/или криоабляция [12]. Выполнение РЧА, как сопутствующей процедуры при вмешательстве на открытом сердце, сводится к нанесению радиочастотной энергии повреждающей силы на миокард ЛП и ПП по стандартным абляционным линиям. Эффективность хирургической абляции на открытом сердце зависит от многих факторов, включающих длительность ФП, выраженность гипертрофии в предсердиях, размеры ЛП. Полагают, что микроРНК путем регуляции экспрессии генов, вызывающих электрическую и структурную перестройку сердца, могут влиять на эффективность хирургического лечения ФП.

Имеются исследования о происхождении и функциях разных семейств микроРНК в ткани предсердий и плазме крови и их роли в развитии ФП. Большинство исследований, посвященных микроРНК и ФП, различаются по дизайну и направленности, и даже имеются противоречивые результаты [13]. Обобщение и конкретизация знаний о влиянии микроРНК при клапанной патологии сердца на возникновение и поддержание ФП, а также лучшее понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе ФП, дадут возможность в дальнейшем прогнозировать эффективность хирургической абляции, что позволит, в свою очередь, разработать и развить способы ранней диагностики, определить предикторы эффективности и найти новые хирургические и терапевтические возможности в лечении ФП у пациентов с клапанной патологией сердца.

Для лучшего понимания роли микроРНК в развитии ФП, взаимного влияния в структурной патологии сердца, влияния интервенционного лечения на экспрессию разных семейств микроРНК, необходимо проанализировать имеющиеся знания по каждой составляющей теме.

Исследования генетических механизмов раскрыли роль микроРНК в инициации и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. МикроРНК могут быть пригодны в качестве биомаркеров заболевания благодаря их тканеспецифической экспрессии. Вклад микроРНК в развитие ФП, к примеру, наглядно демонстрирует miR-328. Была обнаружена связь между ФП и циркулирующей в крови miR-328. Данная микроРНК регулирует плотность Ca<sup>2+</sup> каналов L-типа, вызывая ионное ремоделирование канала, что приводит к сокращению времени эффективного рефрактерного периода в предсердиях и, тем самым, увеличивает риск развития ФП [14]. Выявлена дифференциальная экспрессия miR-483-5p в тканях ПП и плазме крови у пациентов с развившейся в послеоперационном периоде ФП, что подтверждает гипотезу о существующем предсердном или системном воспалительном субстрате для ФП [15]. В тканях предсердий были обнаружены и изменения экспрессии белка SIRT1, регулируемого miR-199a, который связан с появлением в послеоперационном периоде ФП у кардиохирургических пациентов [16, 17]. Описываемые процессы, вызываемые микроРНК, раскрывают их потенциал в качестве биомаркеров, предикторов риска развития ФП.

В результате длительные поиски и проведенные исследования привели к обнаружению определенных семейств микроРНК у пациентов с ФП и оценке их роли в развитии ФП. Во многих исследованиях у пациентов с ФП были определены наиболее высокие уровни экспрессии следующих микроРНК: miR-9, miR-152, miR-374a, miR-454 и miR-664, а также наиболее низкие уровни: miR-99b, miR-150 и miR-328 [14]. При обзоре множества исследований выявляются различия в описываемых уровнях экспрессии одних и тех же микроРНК. Существует расхождение относительно повышенной или сниженной экспрессии некоторых микроРНК: miR-21, miR-24, miR-30a, miR-125b, miR-145. К примеру, уровни экспрессии miR-150 варьировались от исследования к исследованию и в 4 из 6 исследований в плазме крови у пациентов с ФП были снижены [18]. Отмечается и схожесть описания уровней и экспрессии микроРНК. В 3 исследованиях ряда семейств микроРНК: miR-15b, miR-21, miR-24, miR-30a, miR-142-3p, miR-146b, miR-208b, miR-223 и miR-499, было описано их повышение, а для miR-125b, miR-143 и miR-145 — снижение. Количественное и качественное расхождение данных, представленных в разных исследованиях, можно частично объяснить разностью забора материала — кровь или предсердия, и местом забора биоматериала из предсердий. Например, было выявлено, что экспрессия семейства miR-21 ниже в тканях ПП, но повышена в ткани ЛП. Однако материал исследования может быть не единственным объяснением, нельзя исклю-

чить влияние исследуемых популяций, сопутствующих заболеваний и методов диагностики [19].

ФП является осложнением клапанной патологии сердца, особенно при митральном пороке. Одной из причин развития ФП является расширение и гипертрофия ЛП. При исследовании профилей экспрессии микроРНК в тканях ушек ПП и ЛП у оперированных пациентов с клапанными пороками сердца было выявлено взаимное влияние ФП и микроРНК. Было исследовано >50 семейств микроРНК у пациентов с клапанными пороками сердца, по результатам которых выявлено, что в ЛП экспрессия микроРНК выше, чем в ПП у 53 семейств, а в ПП повышение экспрессии наблюдалась у 5 семейств микроРНК [20]. Выявлено, что miR-21 и miR-377 способствовали ФП путем влияния на увеличение фиброзной ткани в миокарде предсердий [21]. Семейства miR-133 и miR-30 характеризовались более низкой экспрессией, но участвовали в регуляции фактора роста соединительной ткани, изменяли работу ионных каналов, приводя к гиперполяризации клеток и, тем самым, способствовали возникновению ФП и ее выраженности [22]. Идентифицирована дифференциальная экспрессия определенных микроРНК, которые приводят к изменению в миокарде: одни микроРНК, а именно: miR-23a, miR-1, miR-133 способствуют гипертрофии тканей предсердий; другие — miR-133a, miR-30, miR-1, miR-21 — приводят к фиброзу, а miR-1, miR-133a — способствуют развитию ФП [21]. Таким образом, опасна экспрессия микроРНК, связанная с клапанной патологией сердца и ФП. Авторы пришли к выводу, что клапанная патология сердца и ФП влияют на паттерны экспрессии микроРНК в ЛП и ПП и зависят от прогрессирования заболевания и развития ФП.

При исследовании ушек ЛП у пациентов, оперированных по поводу митрального стеноза, было обнаружено 213 семейств микроРНК, из которых 155 семейств были обнаружены у пациентов, имевших синусовый ритм, и 208 семейств у пациентов с ФП. Среди них 150 семейств микроРНК были общими для обеих групп, 5 было обнаружено только у пациентов с нормальным ритмом и 58 у пациентов с ФП. Различия существовали в уровнях экспрессии обнаруженных общих микроРНК как у пациентов с синусовым ритмом, так и у пациентов с ФП. В 15% случаев уровень экспрессии был низким, в 45% случаев уровень микроРНК был повышен в группе пациентов с ФП, а у пациентов с синусовым ритмом в 55% случаев уровень общих микроРНК был снижен ( $p < 0,05$ ). При изучении этого явления была выявлена корреляция между miR-1, miR-466, miR-26a-5p и размером ЛП ( $p < 0,05$ ). Эти микроРНК были идентифицированы как потенциальные маркеры для диагностики, которые характеризуют молекулярные механизмы развития и поддержания ФП [23].

## Интервенционное лечение

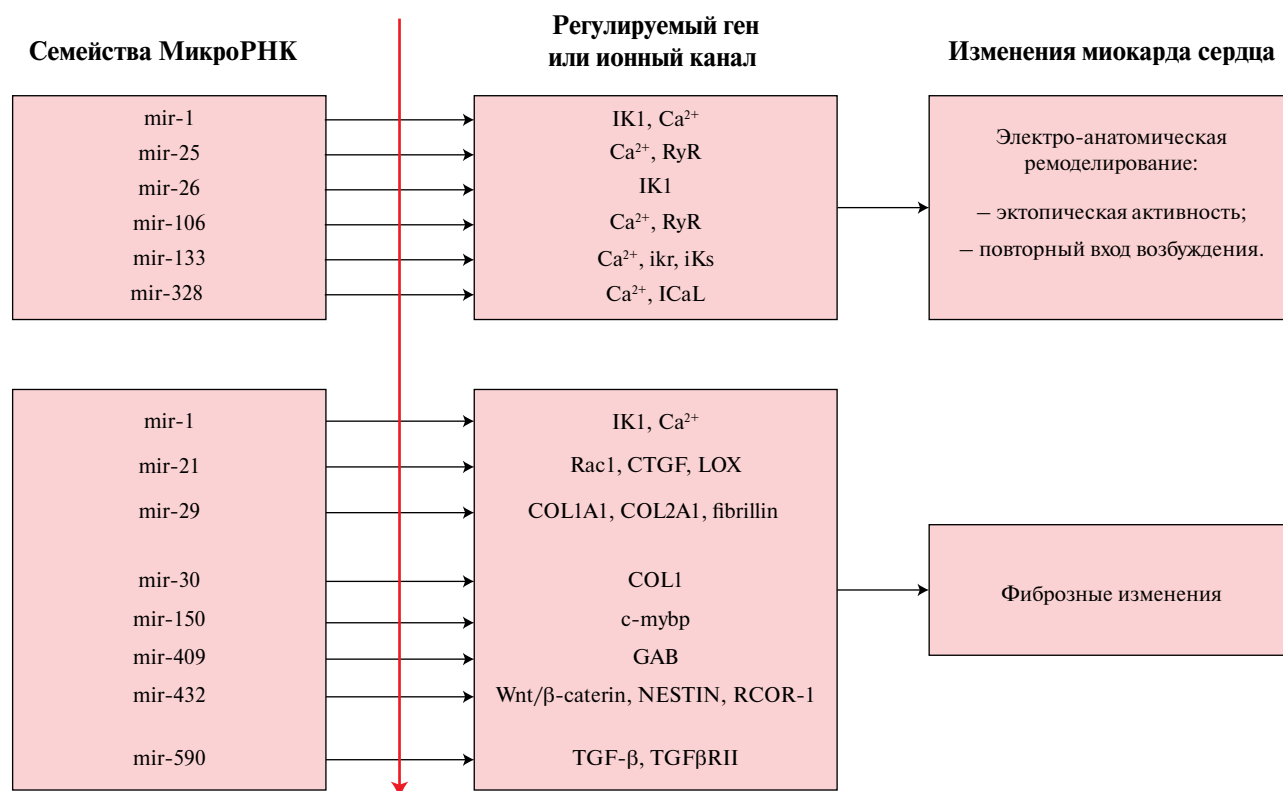


Рис. 1 Влияние, через гены или ионные каналы, экспрессии разных семейств микроРНК на электрическую и структурную (фиброз) перестройку в предсердиях, способствующих изменению электрической активности. Возможные изменения в экспрессии микроРНК при воздействии интервенционного лечения (катетерная абляция) [31].

При аортальном пороке были также обнаружены количественные изменения определенных семейств микроРНК. В одном из исследований при сравнении биоматериала, полученного от пациентов, оперированных по поводу стеноза аортального клапана, с образцами, полученными при аутопсии, было обнаружено 106 дифференциальных экспрессированных микроРНК ( $p < 0,05$ ). Анализ с помощью количественной полимеразной цепной реакции показал подавление miR-122-5p, miR-625-5p, miR-30e-5p и экспрессию miR-21-5p и miR-221-3p. В результате идентификация определенных групп микроРНК в тканях ассоциировалась с развитием аортального стеноза [24].

**Средовая локализация микроРНК.** Специфические микроРНК можно определить только в плазме крови и в тканях предсердий. Знания по количественному и качественному распределению микроРНК по средам были сформулированы на основании их более частого обнаружения в тканях или крови от исследования к исследованию. Если в образцах ткани ушек предсердий, полученных во время операции, определенные семейства микроРНК обнаруживаются в больших количествах, чем в крови, их относят к тканевым

микроРНК; если же те или иные семейства микроРНК в большем количестве обнаруживаются в плазме крови, их называют плазменными.

У пациентов с ФП наибольший уровень экспрессии разных семейств микроРНК встречается в тканях предсердий, тогда как в плазме крови уровень их экспрессии ниже. Из 291 семейств микроРНК, встречающихся в тканях предсердий, только 80 (28%) обнаруживаются и в плазме крови. Кроме того, между тканями и плазмой крови наблюдается несовпадение по экспрессии микроРНК отдельных семейств — количество микроРНК одних семейств выше в плазме крови, а других — ниже [13]. МикроРНК, принадлежащие к одним семействам, присутствуют в тканях в более высоких концентрациях, а в плазме крови — в более низких [14]. МикроРНК некоторых других семейств обнаруживаются в плазме крови и в тканях предсердий в одинаковых концентрациях. Например, было показано, что miR-99b снижается в плазме и также в ушке ЛП [6, 14]. Имеются семейства микроРНК, обнаруживаемые только в плазме крови и не встречающиеся в предсердной ткани; например, miR-150 и miR-328 имеют низкие уровни в плазме у пациентов с ФП, но не были описаны ни в одном исследо-

Таблица 1

Семейства кардиоспецифических микроРНК, влияющих на развитие ФП у пациентов с клапанными пороками сердца

Семейства микроРНК	Целевые гены	Регуляция белков, Активация каналов	Ремоделирование миокарда	Регуляция при ФП	Механизм развития ФП	Влияние на сердце		Наибольшая концентрация		
						Влияние на миокард	Развитие клапанной патологии	Плазма крови	ПП ЛП	
		Электрическое		Структурное						
hsa-miR-1	KCNE1, KCNB2, KCNJ2	Снижение Connexin 43 и активация Kir 2.1. Активация IK1, кальциевого канала. Снижение уровня белков HSP-60, HSP-70. Контроль пролиферации и дифференциации кардиомиоцитов	+	снижается	Замедление сердечной проводимости, отложение коллагена. Проапоптоз.	Гипертрофия миокарда, ИБС	Аортальный стеноз, Митральный стеноз	+	-	+
hsa-miR-21	Pix2c, SPRY1, STAT3b, Smad7, SACNA1C, SACNB2, PDCCD4	Повышение Rac1, STGF, LOX. Активирует путь Ras / MEK / ERK; активирует профилолитические мелагаторы LOX и STGF; внутриклеточная активация Discet и DrosHa	+	повышается	Ангиотензин II индуцированный фиброз, в следствие изменения выживаемости фибробластов, скрещивание и синтез внеклеточного коллагена	Гипертрофия миокарда	Аортальный стеноз	+	+	+
hsa-miR-23		Повышение PI3K	+	повышается?	Пролиферация и миграция клеток	Гипертрофия миокарда		-		+
hsa-miR-25		Активирует RyR, активируют кальциевый канал	+	повышается	Увеличение задержки после реполяризации и триггерная активность			+		-
hsa-miR-26	↓ TRPC3, ↓ KCNJ2, NFAT	Активация Ik1, Kir 2.1 Усиление белка IK1/Kir2.1; активация системы calcineurin/NFAT приводит к снижению активности LTCC	+	снижается	Сокращение потенциала действия предсердий за счёт укорочения APD	Клапанная патология	Митральный стеноз, Аортальный стеноз, 2х створчатый аортальный клапан	+		+
hsa-miR-29	↓ COL1A1, COL3A1, FBN, TGF-β, NF-κB	Регулирует образования коллагенов I и III типов, фибриллина. Повышенная экспрессия гена-мишени ECM	+	снижается	Коллаген-индуцированный фиброз миокарда	Гипертрофия миокарда	Аортальный стеноз			
hsa-miR-30	↓ Snail 1, ↑ KCNJ3, STGF	Регулирует образования коллагена I типа, за счёт повышенного производства ECM	+	снижается	Коллаген-индуцированный интерстициальный фиброз миокарда	Клапанная патология, Гипертрофия миокарда	Аортальный стеноз, 2х створчатый аортальный клапан			+



Таблица 1. Продолжение

Семейства микроРНК	Целевые гены	Регуляция белков, Активация каналов	Ремоделирование миокарда	Регуляция при ФП	Механизм развития ФП	Влияние на сердце		Наибольшая концентрация	
						Влияние на миокард	Развитие клапанной патологии	Плазма крови	ЛП
hsa-miR-106		Активирует RyR, активируют кальциевый канал	+	повышается	Увеличенная задержка после деполаризации и триггерная активность				
hsa-miR-133	CTGF, TGF-βR1, TGF-βR2, HERG	Инактивирует IκB, кальциевый канал. Взаимодействие с 3'-UTR мРНК CTGF; upregulation TGF-βR1 и TGF-βR2	+	повышается	Изменения в механизме реполяризации. Увеличивает интерстициальный фиброз и хроническое воспаление; увеличивает синтез коллагена, а производство ECM приводит к фиброзу	Гипертрофия миокарда, ИБС	+	+	-
hsa-miR-150		Повышение с-тубер	+	снижается	Коллаген-индуцированный фиброз предсердий и агрегация тромбоцитов	Гипертрофия миокарда, ИБС			
hsa-miR-208	CACNA1C, CACNB2, ↑ Thrsp1, myostatin, GATA4, ↑ Sox5, Sox6								
hsa-miR-328	CACNA1C, CACNB1	Инактивирует ICaL, кальциевый канал	+	повышается	Уменьшение канала Ca <sup>2+</sup> L-типа (сокращение ICAL)				
hsa-miR-499	↑ KCNN3	Повышение MYH 7. Подавление экспрессии белка SK3	+	повышается	Пролиферация и миграция клеток. Изменение проводимости	ИБС			+
hsa-miR-590	↓ TGF-βR2	Повышение TGF-βETA R II	+	повышается	Коллаген-индуцированный фиброз миокарда	Миокардит			

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

вании в тканях предсердий [25]. И наоборот, была обнаружена большая доля семейств микроРНК, концентрация которых снижена в плазме, но повышена в тканях у пациентов с ФП. Эти результаты показывают, что дифференциальная экспрессия в тканях предсердий необязательно совпадает с наличием их в плазме крови и наоборот. Можно предположить, что избыточная экспрессия в предсердной ткани может быть результатом активного процесса удержания микроРНК в клетке или захвата микроРНК из кровотока [14, 15, 18]. Описаны различия в локализации отдельных микроРНК в разных группах пациентов в зависимости от вида ФП. Так, тканевые микроРНК с чаще ассоциировались пароксизмальной формой ФП. Для 20 циркулирующих в крови микроРНК продемонстрирована более высокая их экспрессия у пациентов с ФП по сравнению с лицами контрольной группы, имевшими синусовый ритм, а для 43 микроРНК продемонстрирована более низкая экспрессия [13, 14].

*Роль интервенционного лечения в экспрессии микроРНК.* Неэффективность медикаментозного лечения ФП инициировала разработку и развитие интервенционных способов лечения. В настоящее время известны механизмы развития ФП и анатомические области зарождения ФП. Катетерная и хирургическая аблации направлены на деструкцию очагов ФП и предотвращение выхода электрического сигнала из определенной анатомической области для сохранения главенствования синусового ритма [26-28]. Электрофизиологические нарушения и фиброз предсердий являются важным субстратом для начала и поддержания ФП [6, 29]. Возникшие электрофизиологические нарушения связаны с нарушением работы калиевых и/или кальциевых ионных каналов, что приводит к аномальным формированиям электрического импульса в кардиомиоцитах и распространению его по миокарду [6, 29]. Нарушения синтеза, деградации и отложения коллагена приводят к фиброзу предсердий [5, 8]. Причины возникновения этих процессов описаны выше, на эти патофизиологические изменения влияют также генетические факторы. Уже определены циркулирующие микроРНК, влияющие на все эти процессы, выделены предикторы активации, оценена экспрессия определенных микроРНК у пациентов с ФП [29, 30] (рисунок 1).

Изучение микроРНК у пациентов при интервенционном лечении ФП (катетерная или хирургическая РЧА) выявило возможное динамическое изменение микроРНК и обратное влияние на ремоделирование предсердий [6, 28, 30]. При изучении микроРНК у пациентов с ФП, подвергшихся процедуре катетерной РЧА, было обнаружено, что в сравнении с контрольной группой экспрессия микроРНК 25 семейств была снижена до РЧА и повысилась после РЧА, а экспрессия микроРНК 40 других

семейств изменилась противоположным образом. В результате было высказано предположение, что такие микроРНК, как miR-30b-5p, miR-377-5p и miR-199a-3p/miR-199b-3p, регулируют возникновение и развитие ФП. При выполнении РЧА, возможно, меняется их экспрессия; т.о. количественное изменение микроРНК может оказывать воздействие на электрическое и структурное ремоделирование сердца и влиять на поддержание синусового ритма после РЧА [30]. Другие авторы описали miR-21, как ключевой транскрипционный регулятор структурного ремоделирования предсердий при ФП. На мышинной модели было продемонстрировано увеличение экспрессии miR-21 после катетерной аблации.

Изучение микроРНК miR-150, являющейся распространённым посттранскрипционным регулятором для перфорина 1 в мышинных и человеческих природных клетках-киллерах, подавляющим литическую активность клеток в иммунной системе, также показало ее значимость в лечении ФП [31]. При выполнении катетерной аблации у пациентов с ФП ее уровень увеличился в 3 раза, демонстрируя динамическое изменение [6]. В результате сделан вывод, что miR-150 является биомаркером эффективности аблационного лечения ФП у отдельных пациентов, и ее можно применять для оценки эффективности лечения ФП в клинической практике [30]. Имеются данные о снижении уровней экспрессии miR409-3p и miR-432 в плазме крови пациентов с ФП, перенесших катетерную аблацию. МикроРНК miR-30b-5p, miR-377-5p и miR-199a-3p/miR-199b-3p были определены как маркеры диагностики и оценки результатов лечения ФП с помощью РЧА. При анализе результатов по микроРНК у пациентов после РЧА, полученных разными авторами, была обнаружена повышенная активность miR-454, miR-374a, miR-9, miR-152 и miR-664, и сниженная активность miR-874, miR-486-5p, miR-328, miR-338-5p, miR-766, miR-409-3p, miR-16-2, miR-487b, miR-493, miR-432 и miR-4732-3p [21, 29, 30].

Применяя метод деструкции в тканях предсердий (аблация) у пациентов с ФП, можно изменять степень фиброза путем обратного ремоделирования предсердий. После аблации развитие фиброза останавливается, что, в свою очередь, изменяет в ту или иную сторону количественное содержание микроРНК определенных семейств, уровень которых можно идентифицировать как предикторы эффективности лечения [6, 30].

Исходя из имеющихся данных, можно сделать предположение, что в результате РЧА у пациентов с ФП может изменяться экспрессия микроРНК на тканевом уровне. Определение специфических циркулирующих и тканевых семейств микроРНК у пациентов с ФП даст возможность прогнозировать результаты примененного лечения и использо-

вать микроРНК в качестве диагностических маркеров. Также возможно рассмотреть взаимосвязь между уровнем экспрессии микроРНК и стадийностью течения ФП.

По имеющейся в настоящее время информации о семействах микроРНК, их обнаружении и изменении под действием интервенционного лечения, нами были установлены наиболее значимые микроРНК у пациентов с ФП и клапанной патологией сердца (таблица 1). В таблице представлены микроРНК, вовлеченные в структурное и электрическое ремоделирование миокарда, соответственно, данные об изменениях их экспрессии, средней локализации, влиянии на сердце и механизм развития ФП.

Несмотря на большой объем информации и результатов исследований, все же нет достаточных доказательств для внедрения текущих результатов в клиническую практику лечения ФП у пациентов с клапанной патологией сердца. Будущие исследования должны быть сфокусированы на изучении прогностической значимости определенных кардиоспецифических микроРНК во взаимном влиянии на ФП и интервенционное лечение.

## Заключение

В последнее десятилетие микроРНК были предложены в качестве биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний и показали свою роль в патофизиологии ФП. Определены микроРНК, участвующие в ремоделировании предсердий путем электрического и структурного воздействия, способствующие развитию и поддержанию ФП.

Сейчас уже неоспорим тот факт, что интервенционные методы лечения ФП, будь то хирургическая или катетерная абляция, являются эффективной тактикой лечения и поддержания синусового ритма. Катетерная абляция изменяет электрическую карту предсердий и приводит к обратному их ремоделированию, оказывает влияние на экспрессию микроРНК определенных семейств. Аналогичные результаты получены при

хирургической абляции у пациентов с клапанной патологией сердца.

Дальнейшее развитие понимания молекулярной и генетической основы ФП и роли микроРНК может позволить идентифицировать конкретные биомаркеры ФП, тем самым помогать развитию персонализированных терапевтических и хирургических подходов к лечению ФП. Использование микроРНК в качестве биомаркеров электрических и фиброзных изменений в предсердиях поможет в определении электроанатомических изменений у пациентов с ФП, что найдет непосредственное применение в хирургии.

Одна из будущих перспектив в исследовании микроРНК — это изучение их у пациентов с клапанной патологией сердца и сопутствующей ФП, синтез генетического подхода и определение верного хирургического решения в лечении ФП, основанного на радиочастотном воздействии на предсердия. Учитывая имеющуюся информацию о роли микроРНК и связи с катетерной абляцией, необходимо проследить экспрессию микроРНК при выполнении хирургической абляции у пациентов с клапанной и неклапанной патологией сердца. Стоит отметить, что в имеющихся исследованиях не описаны стандартизированные методики извлечения и обработки сердечной ткани во время операции. Это приводит к необходимости стандартизации извлечения и обработки тканей сердца, прежде чем дифференцировать тканевые и циркулирующие микроРНК. На основе знаний о микроРНК и их роли в формировании ФП можно определить респондеров и нереспондеров на абляционный метод лечения; эти знания могут использоваться на начальном этапе для скрининга.

В конечном итоге знание о микроРНК и их роли поможет усовершенствовать лечение, улучшить качество жизни и повлиять на снижение сердечно-сосудистой смертности.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, et al. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol.* 2013;167:1807-24. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014;114:1453-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterisation, and clinical implication. *Europace.* 2016;18(10):1455-90. doi:10.1093/europace/euw161.
- Wakili R, Voigt N, Kaab S, et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest.* 2011;121:2955-68. doi:10.1172/JCI46315.
- McManus DD, Tanriverdi L, Esa N, et al. Plasma microRNAs are associated with atrial fibrillation and change after catheter ablation (the miRhythm study). *Heart Rhythm.* 2015;12(1):3-10. doi:10.1016/j.hrthm.2014.09.050.
- Santulli G, Iacarrino G, De Luca N, et al. Atrial fibrillation and microRNAs. *Front Physiol.* 2014;5:15. doi:10.3389/fphys.2014.00015.
- Jalife J. Deja vu in the theories of atrial fibrillation dynamics. *Cardiovasc Res.* 2011;89(4):766-75. doi:10.1093/cvr/cvq364.



9. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by Long Noncoding RNAs. *Annual Review of Biochemistry*. 2012;81:145-66. doi:10.1146/annurev-biochem-051410-092902.
10. Filatov AG, Tarashvili EG. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. *Annals of arrhythmology*. 2012;9(2):5-13. (In Russ.) Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012;9(2):5-13.
11. Tatarsky BA, Popov SV, Kazennova NV. Atrial fibrillation and heart failure: approaches to antithrombotic therapy. *Russ J Cardiol*. 2017;(7):132-8. (In Russ.) Татарский Б.А., Попов С.В., Казеннова Н.В. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность: подходы к анти тромботической терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(7):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-132-138.
12. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104. doi:10.1161/CIR.0000000000000040.
13. Kawasaki M, Berger WR, Neefs J, et al. Send to MicroRNAs in Atrial Fibrillation: from Expression Signatures to Functional Implications. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(3):345-65. doi:10.1007/s10557-017-6736-z.
14. McManus DD, Lin H, Tanriverdi K, et al. Relations between circulating microRNAs and atrial fibrillation: data from the Framingham Offspring Study. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):663-9. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.018.
15. Krogstad LE, Slagsvold KH, Wahba A. Remote ischemic preconditioning and incidence of postoperative atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J*. 2015;49(3):117-22. doi:10.3109/14017431.2015.1010565.
16. Yamac AH, Kucukbuzcu S, Ozansoy M, et al. Altered expression of micro-RNA 199a and increased levels of cardiac SIRT1 protein are associated with the occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Pathol*. 2016;25:232-6. doi:10.1016/j.carpath.2016.02.002.
17. Yamac AH, Huyut MA, Yilmaz E, et al. MicroRNA 199a Is Downregulated in Patients After Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Is Associated with Increased Levels of Sirtuin 1 (SIRT 1) Protein and Major Adverse Cardiovascular Events at 3-Year Follow-Up. *Med Sci Monit*. 2018;24:6245-54. doi:10.12659/MSM.912065.
18. Goren Y, Meiri E, Hogan C, et al. Relation of reduced expression of miR-150 in platelets to atrial fibrillation in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2014;113:976-81. doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.060.
19. Liu H, Qin H, Chen G, et al. Comparative expression profiles of microRNA in left and right atrial appendages from patients with rheumatic mitral valve disease exhibiting sinus rhythm or atrial fibrillation. *J Transl Med*. 2014;12:90. doi:10.1186/1479-5876-12-90.
20. Cooley N, Cowley MJ, Lin RC, et al. Influence of atrial fibrillation on microRNA expression profiles in left and right atria from patients with valvular heart disease. *Physiol. Genomics*. 2012;44(3):211-9. doi:10.1152/physiolgenomics.00111.2011.
21. Jiang X, Tsitsiou E, Herrick SE, et al. MicroRNAs and the regulation of fibrosis. *FEBS J*. 2010;277:2015-21. doi:10.1111/j.1742-4658.2010.07632.x.
22. Gangwar RS, Rajagopalan S, Natarajan R, et al. Noncoding RNAs in Cardiovascular Disease: Pathological Relevance and Emerging Role as Biomarkers and Therapeutics. *Am J Hypertens*. 2018;31(2):150-65. doi:10.1093/ajh/hpx197.
23. Liu H, Chen GX, Liang MY, et al. Atrial fibrillation alters the microRNA expression profiles of the left atria of patients with mitral stenosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:10. doi:10.1186/1471-2261-14-10.
24. Coffey S, Williams MJ, Phillips LV, et al. Integrated microRNA and messenger RNA analysis in aortic stenosis. *Sci Rep*. 2016;6:36904. doi:10.1038/srep36904.
25. Lu Y, Zhang Y, Wang N, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122:2378-87. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958967.
26. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
27. Mamchur IN, Chichkova TY, Karetnikova VN, et al. Left atrial mechanical function and its disorders after pulmonary vein antrum isolation. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(2):137-45. (In Russ.) Мамчур И.Н., Чичкова Т.Ю., Каретникова В.Н. и др. Механическая функция левого предсердия и ее нарушения после антральной изоляции легочных вен. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(2):137-45. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-137-145.
28. Abdullianov IV, Sungatullin MA, Vagizov II, et al. Comparison of the effectiveness of surgical treatment of persistent atrial fibrillation using biatrial and left atrial radiofrequency ablation in patients with mitral valve replacement. *Practical medicine*. 2018;16(9):62-8. (In Russ.) Абдульянов И.В., Сунгатуллин М.А., Вагизов И.И. и др. Сравнение эффективности хирургического лечения персистирующей фибрилляции предсердий с помощью биатриальной и левопредсердной радиочастотной абляции у пациентов при протезировании митрального клапана. *Практическая медицина*. 2018;16(9):62-8. doi:10.32000/2072-1757-2018-9-62-68.
29. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, et al. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136:583-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163.
30. Sardu C, Santamaria M, Paolisso G, et al. MicroRNA expression changes after atrial fibrillation catheter ablation. *Pharmacogenomics*. 2015;16(16):1863-77. doi:10.2217/pgs.15.117.
31. Adam O, Theobald K, Lavall D, et al. Increased lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(4):678-85. doi:10.1016/j.yjmcc.2010.12.019.