

## Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении

Оксана Михайловна Драпкина<sup>1\*</sup>, Мария Валерьевна Николаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

<sup>2</sup> Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных аритмий. Ее появление приводит к снижению качества жизни и уменьшению ее продолжительности за счет тромбэмболических осложнений. Ожирение способствует структурному и электрическому ремоделированию миокарда предсердий, что приводит к возникновению эктопических фокусов в устьях легочных вен и нарушению нормального электрического проведения по предсердиям. К основным механизмам формирования аритмогенного субстрата относятся системное воспаление, фиброз миокарда, перегрузку кардиомиоцитов ионами Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>, накопление в клетках недоокисленных продуктов метаболизма, дисбаланс вегетативной регуляции. Ассоциированные с ожирением артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и синдром обструктивного апноэ сна повышают риск возникновения и прогрессирования аритмии. Исследование патогенетических механизмов возникновения ФП при ожирении необходимо для разработки новых стратегий ее профилактики и создания более эффективных методов лечения у данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ожирение, воспаление, фиброз.

**Для цитирования:** Драпкина О.М., Николаева М.В. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):582-589. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589

### Pathogenic Mechanisms of Atrial Fibrillation in Obesity

Oksana M. Drapkina<sup>1\*</sup>, Maria V. Nikolaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias. It reduces quality of life and its duration due to thromboembolic complications. Obesity contributes to the structural and electrical remodeling of atrial myocardium. This leads to occurrence of ectopic foci in the mouths of the pulmonary veins and the disruption of normal electrical conduction in the atria. Systemic inflammation, myocardial fibrosis, cardiomyocyte overload by Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> ions, accumulation in the cells of unoxidized metabolic products, imbalance of the autonomic regulation are considered as the main mechanisms of arrhythmogenic substrate formation. Hypertension, insulin resistance, and obstructive sleep apnea, associated with obesity, increase the risk of development and progression of the arrhythmia. Study of pathogenetic mechanisms of AF in obesity is necessary to develop new strategies for its prevention and the creation of more effective methods of treatment of these patients.

**Keywords:** atrial fibrillation, obesity, inflammation, fibrosis.

**For citation:** Drapkina O.M., Nikolaeva M.V. Pathogenic Mechanisms of Atrial Fibrillation in Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):582-589. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589

\*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): drapkina@bk.ru

### Актуальность проблемы

По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения ожирение в 21 веке приняло характер эпидемии, с каждым годом число больных ожирением неизменно растет. Современный образ жизни провоцирует изменения в режиме труда и отдыха, в характере питания и образе жизни, поэтому ожирение и избыточную массу тела можно считать проблемами современности. Ожирение является доказанным фак-

тором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее встречающихся аритмий. Число больных ФП по разным оценкам составляет от 1 до 5% населения. Этот тип аритмии опасен своими осложнениями в виде системных тромбэмболий, в том числе тромбэмболического инсульта. Ожирение, как независимый фактор риска развития ФП, повышает вероятность ее возникновения на 50%. Точные механизмы влияния избыточной массы тела на развитие аритмий до конца не установлены, большинство исследований в этом

Received / Поступила: 25.10.2016

Accepted / Принята в печать: 26.10.2016

направлении имеет лишь эпидемиологический характер [2, 3]. Детализация механизмов развития ФП у тучных людей представляет важную задачу для современной кардиологии, так как эти знания могут способствовать разработке универсальных подходов к лечению данных пациентов.

Избыточное отложение висцерального и подкожного жира ассоциировано с такими сердечно-сосудистыми факторами риска, как артериальная гипертензия (АГ), синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), сахарный диабет (СД), дислипидемия. Кроме того, ожирение способствует развитию системной воспалительной реакции в организме, нарушению метаболических процессов в миокарде, нарушению баланса автономной регуляции сердца. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология у тучных пациентов повышает вероятность развития и прогрессирования ФП. Однако даже в отсутствие вышеперечисленных факторов ожирение можно рассматривать как независимый фактор риска развития ИБС, диастолической дисфункции, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ФП [2].

### Артериальная гипертензия

Ожирение рассматривается и как самостоятельный фактор риска развития артериальной гипертензии (АГ). К механизмам, способствующим формированию АГ у тучных людей, относятся:

- повышение симпатической иннервации периферических тканей и сосудов, индукции генов адренорецепторов в гипоталамусе и увеличение активности гипоталамической тирозингидроксилазы;
- развитие эндотелиальной дисфункции вследствие развития системного воспаления;
- повышение концентрации ренина в плазме и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Артериальная гипертензия значительно повышает риск развития ФП, способствует повышению постнагрузки, повышению жесткости левого желудочка и нарушению его наполнения, что способствует формированию диастолической дисфункции. К механизмам, приводящим к развитию ФП, ассоциированной с АГ, относят возникновение триггерной активности в предсердиях, структурное и электрическое ремоделирование предсердий, системное и локальное воспаление. Структурное ремоделирование представляет собой фиброз предсердий. Электрическое ремоделирование проявляется в снижении продолжительности эффективного рефрактерного периода и замедлении внутрипредсердной проводимости. В результате данных процессов формируется односторонний блок проведения возбуждения (re-entry) [4].

К ключевым факторам развития апоптоза и фиброза кардиомиоцитов предсердий относятся возрастающие концентрации ангиотензина II и альдостерона в плазме [2, 5]. Путем воздействия на АТ-1 рецепторы ангиотензин II запускает киназный каскад с участием MAP-киназ (митоген-активированных протеинкиназ), который стимулирует пролиферацию фибробластов, гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов. При стимуляции АТ-1 рецепторы посредством G-белков активируют киназы семейства Src, являющиеся важными регуляторами профибротических сигнальных путей. Активация Src-киназ стимулирует формирование комплексов Cbc/Grb/SOS, которые активируют малые ГТФазы суперсемейства Ras. Вышеуказанные механизмы активируют ферменты ERK-1 и ERK-2, способные непосредственно взаимодействовать с транскрипционными факторами, в том числе – с факторами Elk-1 и c-fos, ответственными за экспрессию генов фибробластов.

Другой путь реализации опосредованного ангиотензином II клеточного профибротического потенциала осуществляется за счет активации фосфолипазы C, ведущей к активации протеинкиназы C, опосредованной диацил-глицеролом. Выделение инозитола-3-фосфата активирует кальциевый ток из эндоплазматического ретикулума в цитоплазму. Длительное повышение внутриклеточной концентрации кальция активирует кальцинеурин-ядерный фактор, который участвует в регуляции генов кардиомиоцитов и ремоделировании миокарда.

Апоптоз индуцируется посредством p-38 MAP-киназ, c-Jun N-терминальных киназ. Активация ангиотензином II JAK/STAT приводит к присоединению STAT-1 к промоторным участкам генов c-fos и c-jun. Этот путь индукции генов включает также активирующий протеин-1 (AP-1) и ядерный фактор-каппа B (NF-κB) [6].

### Сахарный диабет

Сахарный диабет 2 типа у тучных людей имеет несколько патогенетических механизмов развития. По мнению ученых одной из причин прогрессирующей инсулинорезистентности при ожирении является опосредованное фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α) фосфорилирование молекулы серина инсулиновых рецепторов. Также к развитию инсулинорезистентности приводит снижение активности ферментов синтеза гликогена печенью, ТАГ-липазы, снижение экспрессии β<sub>3</sub>-адренорецепторов, разобщающего протеина UCP-1, транспортеров глюкозы GLUT-4 в инсулинзависимых тканях, снижение уровня адипонектина и другие биохимические изменения, опосредованные ожирением [7, 8]. Инсулинорезистентность ассоциируется с миокардиальной липотоксичностью, дисфункцией митохондрий, оксидативным стрессом и апоптозом кардиомиоцитов. Развитию ФП способ-

ствует также ремоделирование белка щелевых контактов кардиомиоцитов коннексина, снижение парасимпатических влияний на сердце из-за нарушения трофики вегетативных нервных волокон. Накопление конечных продуктов гликирования (AGE) и повышение числа их рецепторов (RAGE) приводят к повышению экспрессии факторов роста фибробластов. Профибротическим эффектом на миокард предсердий обладает и протеинкиназа, кодируемая геном семейства Ras, экспрессия которого повышается при СД. Структурное и электрическое ремоделирование миокарда предсердий при СД является субстратом для развития ФП у людей с ожирением и метаболическим синдромом [9].

### **Синдром обструктивного апноэ сна**

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) наблюдается более чем у 50% лиц с ожирением. Отложение жира в области шеи приводит к спадению верхних дыхательных путей во время сна, создавая их обструкцию. Абдоминальный жир и висцеральный жир в грудной полости препятствуют полному расправлению легких при вдохе, что усугубляет легочную вентиляцию во время сна [10]. СОАС приводит к гиперкапнии, гипоксемии, стимуляции хеморецепторов и активации симпатoadреналовой системы. При этом снижается чувствительность барорецепторов, уменьшается парасимпатический вклад в вариабельность сердечного ритма. Несмотря на дефицит парасимпатических влияний, у больных, страдающих СОАС, в конце эпизода апноэ в ответ на гипоксию происходит активация блуждающего нерва. Это урежает частоту сердечных сокращений, снижает рефрактерность кардиомиоцитов, происходит замедление внутрипредсердной проводимости в периоды брадикардии. Все вышеперечисленные механизмы провоцируют появление фокальной электрической активности устьев легочных вен, приводя к развитию ФП. В дальнейшем симпатические влияния на сердце снова становятся преобладающими.

Возрастание отрицательного давления в грудной полости способно механически растягивать тонкий миокард предсердий, внося дополнительный вклад в их структурное ремоделирование. Гипоксия приводит к активации НАДФН-оксидаз, что усиливает провоспалительный ответ и участвует в формировании перекисного окисления липидов [11]. Помимо участия в механизмах развития ФП, повышение индекса апноэ/гипопноэ (маркер прогрессирования СОАС) ассоциировано с дальнейшим нарастанием массы тела, инсулинорезистентностью, тяжестью АГ [12].

### **Метаболические изменения в кардиомиоцитах**

У людей, страдающих ожирением, чаще, чем в общей популяции наблюдается повышение уровня три-

глицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) одновременно с понижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [2]. Высокий уровень триглицеридов приводит к повышению концентрации свободных жирных кислот (СЖК) плазмы. Аритмогенные эффекты СЖК были продемонстрированы в исследовании Khawaja O. с соавт. [13]. К возможным патогенетическим механизмам развития ФП при повышении СЖК плазмы относят снижение окисления глюкозы с накоплением кислых продуктов метаболизма в кардиомиоцитах, активацию перекисного окисления липидов, высвобождение в цитоплазму лизофосфолипидов из поврежденных мембран кардиомиоцитов [13]. Кроме того, возрастающее поступление СЖК в кардиомиоциты приводит к тому, что жирные кислоты не успевают пройти полный путь  $\beta$ -окисления. В результате этого недоокисленные продукты метаболизма жирных кислот, например, ацилкарнитин, накапливаются в кардиомиоцитах. Вследствие вышеперечисленных механизмов возможна перестройка ионных каналов, в том числе,  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  АТФазы и перегрузка кардиомиоцитов ионами  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$ , что способствует развитию аритмий [13]. Исследование Khawaja O. было проведено на группе пациентов старше 65 лет, а измерение СЖК в плазме было однократным и не исследовалось в динамике [13], поэтому экстраполяция полученных результатов на другие возрастные группы требует проведения дополнительных исследований.

Gizurason S. с коллегами также продемонстрировали достоверную прямую связь изменения количественного и качественного липидного состава кардиомиоцитов вследствие накопления триглицеридов, жирных кислот и продуктов их окисления с частотой развития ФП у тучных пациентов [14].

### **Дисбаланс вегетативной регуляции**

Ожирение, вызванное чрезмерным поступлением пищи, приводит к повышению симпатической иннервации сердца, что продемонстрировал McCully B. с коллегами в эксперименте на крысах. При этом парасимпатические влияния на сердце в экспериментальной модели ожирения были снижены. У крыс, имеющих избыточный вес, в предсердиях наблюдалось снижение содержания ацетилхолина и пониженное его выделение в ответ на парасимпатическую стимуляцию по сравнению с крысами с нормальной массой тела. Также у группы животных с ожирением было повышено содержание норадреналина в предсердиях, и было зарегистрировано увеличение количества симпатических волокон, иннервирующих миокард предсердий. В группе крыс с избыточной массой тела миокард животных в ответ на частую электрическую стимуляцию был в большей степени подвержен развитию аритмических

событий, в том числе ФП. Молекулярные механизмы симпатической гипериннервации миокарда при ожирении не установлены. Имеются данные о том, что причинами этого могут быть повышение чувствительности TrkA-рецепторов к фактору роста нервов и прямое влияние СЖК плазмы на рост нервов и развитие симпатической гипериннервации [3].

### Развитие системного воспаления

Среди молекулярных механизмов влияния жировой ткани на развитие и прогрессирование ФП основная роль отводится развитию системных воспалительных реакций. Жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов и адипокинов, оказывающих аутокринное, паракринное и системное действие на все органы и системы. Регуляторы воспаления играют большую роль в патогенезе заболеваний сердца, обладая профиброгенным и аритмогенным эффектами на миокард [7].

Экспериментальные исследования продемонстрировали прямое специфическое влияние ожирения на структуру предсердий и на формирование субстрата для возникновения ФП. Массивное ожирение, наступающее после длительного избыточного потребления пищи, приводит к увеличению размеров предсердий, нарушению проводимости, гистологическим изменениям и повышенной экспрессии генов адипокинов.

Спектр адипокинов включает в себя лептин, адипонектин, резистин, ретинол-связывающий протеин 4 типа (RBP4), интерлейкины 6 и 8 и 1 $\beta$  (IL 6, IL 8, IL 1 $\beta$ ), цитокины, ассоциированные с воспалением и индукторы фиброза: ФНО $\alpha$ , белок хемотаксиса моноцитов 1 (MCP-1), трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ), активин А, ингибитор активатора плазминогена 1 (ИАП-1, PAI-1) [15, 16]. Часть биологически-активных субстанций выделяется непосредственно адипоцитами (лептин, адипонектин). Источниками большей части про- и противовоспалительных цитокинов служат макрофаги (преимущественно М1-макрофаги, ответственные за воспалительный ответ), инфильтрирующие жировую ткань, и лимфоциты, находящиеся в тесной связи с ней. Провоспалительные эффекты адипокинов реализуются за счет активации c-Jun N-terminal киназы (JNK), ингибитора каппа-В киназы (IKK), ферментов эндоплазматического ретикулума, протеинкиназы-С. Активация вышеперечисленных внутриклеточных сигнальных систем способствует переходу в активное состояние транскрипционного ядерного фактора NF- $\kappa$ B, который в ядре стимулирует экспрессию генов цитокинов, хемокинов, факторов стимуляции и торможения апоптоза, адгезивных молекул.

У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом снижена экспрессия гена ADIPOQ, кодирующего адипонектин. У здоровых людей адипонектин, взаи-

модействуя с рецепторами ADIPOR1 и ADIPOR2, реализует противовоспалительное действие посредством снижения экспрессии генов провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- $\alpha$ , молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1, интерферона- $\gamma$  и др. Понижение уровня адипонектина приводит к повышению атерогенеза, нарушению метаболизма липопротеинов, снижает чувствительность тканей к инсулину. Активация АМФ-активированной протеинкиназы в ответ на стимуляцию лептиновых рецепторов ускоряет ангиогенез и способствует развитию коллатерального кровообращения в тканях, в том числе в миокарде. Сниженная концентрация адипонектина в эксперименте ассоциировалась с развитием гипертрофии левого желудочка независимо от других факторов риска. При развитии ожирения также наблюдается снижение экспрессии гена PPAR $\gamma$ 2, кодирующего рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом-гамма 2 (PPAR $\gamma$ 2). В норме активация данных рецепторов ингибирует транскрипцию провоспалительных цитокинов, в его отсутствие происходит увеличение интенсивности процессов воспаления [15-17].

У пациентов с избыточным отложением подкожного жира наблюдается увеличение содержания гормона лептина в плазме крови, концентрация которого увеличивается прямо пропорционально накоплению жировой массы. Лептин реализует свои эффекты путем активации митоген-активируемых протеинкиназ (MAPKs): p38-киназы и внеклеточных сигнал-регулируемых киназ (ERK). Его эффекты также реализуются за счет активации транскрипционной системы STAT3, фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI3K) и MAP-киназы. Лептин индуцирует оксидативный стресс и повышение концентрации молекул адгезии на эндотелии. Adiaro S. с коллегами продемонстрировали повышение экспрессии гена эндотелина-1 в кардиомиоцитах и развитие гипертрофии левого желудочка в ответ на увеличение концентрации лептина. Это позволило выдвинуть гипотезу о независимом влиянии гиперлептинемии на развитие гипертрофии миокарда в отсутствии артериальной гипертензии и сахарного диабета [18]. Влияние лептина на процессы фиброза и аритмогенеза в предсердиях неоднозначны. Профибротические эффекты лептина были продемонстрированы Fukui A. с коллегами на мышах [19]. Лептин может обладать и антиаритмогенным эффектом в высоких дозах, что было продемонстрировано в эксперименте, проведенном *in vitro* группой ученых из Тайваня. Однако в живом организме имеется меньшая концентрация лептина, чем она была представлена в исследовании. В организме потенциальные антиаритмические эффекты данного гормона нивелируются системным воспалительным влиянием жировой ткани на миокард [20].

ФНО- $\alpha$ , производимый макрофагами, усиливает экспрессию молекул адгезии для лейкоцитов, активирует метаболизм арахидоновой кислоты с образованием простагландинов и тромбксана, уменьшает выделение монооксида азота, приводя к сужению сосудов и усугубляя дисфункцию эндотелия, активирует воспалительные внутриклеточные сигнальные пути (IkB, IKK $\beta$ , NF- $\kappa$ B) [17]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) жировой ткани секретируется моноцитами, адипоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. Его выделение способствует повышению синтеза белков острой фазы печени. Совместно с другими провоспалительными цитокинами (в т.ч. ФНО- $\alpha$ ), он снижает эффекты инсулина путем подавления фосфорилирования инсулиновых рецепторов.

Эпигенетические механизмы развития системного воспаления при ожирении были продемонстрированы Jakobsen M. с коллегами на свиньях. В жировой ткани животных с ожирением, по сравнению с контрольной группой, была повышена экспрессия генов цитокинов SPP1 (остеопонтин), CCL5 (RANTES), ИЛ-1 $\beta$ , 6, 8, Toll-like рецепторов 2 и 4 типа, лептина и генов липидного метаболизма (INSIG1, ELOV4, PECR, DGAT2, SMPDL3A). Экспрессия генов противовоспалительных цитокинов TNFAIP3 и ИЛ-4, наоборот, была снижена. В циркулирующих моноцитах экспериментальной группы была повышена экспрессия CD40 и FAS (рецептора ФНО- $\alpha$ ). В Т-цитотоксических лимфоцитах, Т-хелперах и В-лимфоцитах было обнаружено глобальное метилирование ДНК, что отражает влияние ожирения на эпигенетические изменения в регуляции иммунной системы [21].

Насыщенные жирные кислоты, выделяемые гипертрофированными адипоцитами, также играют роль в системном воспалении. Путем присоединения к Toll-like рецепторам 4 типа (TLR4) они начинают выступать в роли лигандов и активируют транскрипционный ядерный фактор NF- $\kappa$ B в адипоцитах и макрофагах [16].

Таким образом, ожирение становится провокатором самоподдерживающихся воспалительных реакций, которые участвуют в патогенезе сопутствующих ожирению заболеваний (АГ, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия) и непосредственно участвуют в ремоделировании миокарда.

### **Эпикардальная жировая ткань**

Висцеральный жир, как и подкожный, является метаболически-активным органом. Из всех типов висцерального жира наибольший интерес кардиологов привлекает эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ), окружающая миокард и расположенная между эпикардом и висцеральным листком перикарда. Объем эпикардального жира является независимым предиктором развития ФП, что было доказано в Фрамингемском

исследовании, включающем 3217 участников. В дальнейшем это было подтверждено в ряде крупных исследований [22]. Эпикардальная жировая ткань влияет на процессы структурного и электрического ремоделирования предсердий несколькими путями [23].

#### **1. Фиброз**

Будучи метаболически активной, ЭЖТ выделяет адипокины, способные инициировать развитие фиброза: активин А, относящийся к семейству трансформирующего фактора роста- $\beta$ ; матриксные металлопротеиназы 2 и 7, ключевые регуляторы активности межклеточного матрикса; трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1. В исследовании, проведенном во Франции в 2014 г., Gaborit В. с коллегами продемонстрировали повышенную экспрессию ЭЖТ генов ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, кодирующих структуру коллагена IV и VI типов, тромбоспондина 3, ламинина- $\alpha$ 2, фибронектина 1 [24].

#### **2. Воспаление**

ЭЖТ, как и подкожный жир, содержит в себе макрофаги M1-типа, отвечающие на развитие воспалительных реакций. ЭЖТ экспрессирует провоспалительные цитокины, участвующие в процессах ремоделирования миокарда предсердий: ИЛ 6, 8, 1 $\beta$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ , молекулы клеточной адгезии VCAM, ICAM, PECAM-1, Р-селектин, Е-селектин [23]. Уровень экспрессии большей части цитокинов в эпикардальном жире намного выше, чем в висцеральном жире иной локализации.

#### **3. Жировая инфильтрация миокарда**

ЭЖТ анатомически не отделена от сердечной мышцы, вследствие чего происходит инфильтрация миокарда прилежащей жировой тканью, которая затем частично подвергается фиброзу. Это явление играет роль в нарушении внутрисердечной проводимости и формировании одностороннего блока проведения возбуждения [25]. Накопление жировой ткани в миокарде происходит за счет двух основных механизмов: путем синтеза de-novo клетками-предшественниками, расположенными в миокарде, и путем перемещения из эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ). Предполагается, что оба механизма поддерживаются процессами изменения экспрессии генов миокарда предсердий [26].

#### **4. Нарушение автономной регуляции**

Эпикардальный жир содержит в себе ганглионарные сплетения, играющие важную роль в возникновении проаритмогенного субстрата в миокарде и прогрессировании ФП. Повышение автономности ганглионарных сплетений приводит к их гиперактивации. Это способствует повышению парасимпатических влия-

ний на сердце и сокращает длительность потенциала действия посредством стимуляции предсердных M2-холинорецепторов, а повышение влияния норадреналина усиливает кальциевый ток внутрь кардиомиоцитов. Перегрузка КМЦ кальцием активирует  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  обменник, который способствует закачиванию 3 ионов  $\text{Na}^+$  взамен на 1 ион выходящего  $\text{Ca}^{2+}$ . Натриевый ток вызывает новый потенциал действия в фазу реполяризации предыдущего, формируется ранняя постдеполяризация. Данный процесс в миокардиальных мышечных мостиках устьев легочных вен повышает их триггерную активность и становится субстратом для развития ФП [27]. Существуют предположения о том, что ганглионарные сплетения подвержены влияниям со стороны окружающей их эпикардиальной жировой ткани за счет ее провоспалительного потенциала, что также можно рассматривать как один из механизмов развития ФП [25].

#### **5. Прямое влияние на мышечную активность миокарда предсердий**

В эксперименте Gaborit B. с коллегами было доказано, что только в ЭЖТ, окружающей предсердия, наблюдается повышение экспрессии генов окислительного фосфорилирования циклооксигеназы, АТФазы, клеточной адгезии (ANKRD1, TNC, COL4A4) и кальциевых сигнальных путей (SERCA1, CAMK2B, CAMK2D, NCX2), что может быть связано с развитием ФП [24].

#### **6. Изменение экспрессии генов в кардиомиоцитах предсердий**

Chilukoti R.K. с коллегами обнаружил закономерность в изменении экспрессии адипоцит-связанных генов эпикардиального жира и миокарда правого предсердия на экспериментальных моделях ФП. В ходе эксперимента у животных и людей с ФП в миокарде предсердий было выявлено повышение экспрессии адипоцит-связанных генов RETN, IGF1, HK2, PYGM, LOX, NR4A3, которые регулируют аккумуляцию жировой ткани. Это наблюдение является доказательством наличия связи между предшественниками адипоцитов, жировой тканью и миокардом, а также указывает на формирование метаболических изменений в миокарде предсердий при развитии ФП. При возникновении гемодинамической перегрузки предсердий и при наличии ФП эта связь способствует аккумуляции липидов в предсердной ткани, что, с одной стороны, предоставляет миокарду энергетический субстрат, а с другой – способствует воспалению и фиброзу миокарда предсердий, приводя к замыканию порочного круга [22, 26].

Однако имеются данные не только о повреждающей, но и о кардиопротективной функции эпикардиального жира, что было продемонстрировано в исследовании Guaque-Olarte S., в котором сравнивали экс-

прессию генов ЭЖТ, жировой ткани средостения (ЖТС) и подкожной жировой ткани (ПЖТ) у больных, которым было проведено аорто-коронарное шунтирование. Ученые пришли к выводу, что в ЭЖТ и ЖТС имеются существенные отличия в транскрипции некоторых генов по сравнению с ПЖТ. В ЭЖТ, по сравнению с другими жировыми депо, наиболее значимо была повышена экспрессия гена ADORA1, кодирующего рецептор, сопряженный с G-белком, стимуляция которого, согласно данным литературы, приводит к кардиопротективному эффекту. В ЭЖТ и висцеральном жире, по сравнению с подкожным, была повышена экспрессия трех генов, кодирующих ферменты метаболизма арахидоновой кислоты: гена PTDS простагландина D2, обладающего вазодилаторными и антикоагулянтными свойствами и участвующего в стабилизации атеросклеротической бляшки, а также генов ACL1 и NMB, отвечающих за встраивание арахидоновой кислоты в фосфолипиды мембран и ее высвобождение из них [28]. Gaborit B. с соавт. обнаружили в ЭЖТ значительное повышение экспрессии гена оментина (ITLN-1), обладающего противовоспалительными и кардиопротективными свойствами.

#### **Генетика и эпигенетика фибрилляции предсердий у тучных людей**

За последние годы был проведен ряд исследований, изучающих мутации и полиморфизм генов ассоциированных с ФП у тучных людей. Yang W. с коллегами доказали связь развития неклапанной ФП с полиморфизмом Taq1B гена, кодирующего холестерол-переносящий протеин (cholesterol transfer protein, СТР) и полиморфизмом 1444 С/Т гена, кодирующего С-реактивный белок. В данном исследовании ученые пришли к выводу, что ожирение способствует реализации генетической предрасположенности, связанной с генами СТР и СРР, к ФП у мужчин [29].

В эксперименте, проведенном Kang Y.A. с соавт., была продемонстрирована связь между нарушением экспрессии гена KCNJ5 и развитием ФП у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Этот ген кодирует первичную структуру G-белок-связанных калиевых каналов внутреннего выпрямления 4 подтипа (GIRK4). Они относятся к подсемейству калиевых каналов внутреннего выпрямления и располагаются во многих типах тканей организма. Ген KCNJ5 расположен на участке q24 хромосомы 11 [4].

В исследовании, проведенном Lim J. с коллегами, было доказано, что повышение массы тела у крыс способствует повышению в макрофагах жировой ткани экспрессии гена, активируемого протеиназой рецептора-2 (PAR2). Индукция этого гена происходит под воздействием насыщенных жирных кислот (НЖК) пищи, так как НЖК участвуют в посттрансляционных модифика-

циях белка PAR2. Экспрессия данного гена повышается пропорционально увеличению массы тела и ассоциирована с индукцией провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  жировой тканью. Блокирование рецепторов PAR2 в эксперименте на крысах снижало уровень системного воспаления путем репрессии провоспалительных цитокинов макрофагами и адипоцитами, что приводило к нормализации углеводного и липидного обмена у крыс, имеющих ожирение [30].

Имеются данные о связи PAR2 со стимуляцией сердечных фибробластов, их дифференцировкой до миофибробластов и продукцией соединительной ткани в миокарде [31].

Существуют перспективы дальнейшего изучения ожирения в аспекте эпигенетических факторов развития аритмий, хотя на сегодняшний день специальные исследования в этой области не проводились. Известны эпигенетические механизмы развития фиброза миокарда, анатомического субстрата многих аритмий (в том числе ФП), с участием гистоновых модификаций, метилирования ДНК и регуляции экспрессии генов некодирующими малыми РНК.

## Заключение

Подкожный жир является не только энергетическим депо организма. Он провоцирует развитие си-

стемного воспаления, выполняет эндокринную функцию, участвует в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний. Тучность является фактором риска развития ФП, так как жировая ткань воздействует на предсердия как путем воспалительных эффектов, так и опосредованно, благодаря сопутствующим ожирению артериальной гипертензии, сахарному диабету, СОАС. Ожирение и ассоциированные с ним системные воспалительные реакции на эпигенетическом уровне изменяют экспрессию генов, перестраивая иммунную систему и запуская «порочный круг» воспалительных реакций. Эпикардальная жировая ткань, особый вид висцерального жира, играет важную роль в процессах воспаления и фиброза, влияет на автономную регуляцию сердца и мышечную активность миокарда предсердий. Все это приводит к структурному и электрическому предсердному ремоделированию, появлению фокусов эктопической активности в устьях легочных вен и развитию ФП.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

- Poirer P, Eckel R. Cardiovascular consequences of obesity. *Drug Discovery Today: Therapeutic strategies*. 2008; 5: 45-51. doi: 10.1016/j.ddstr.2008.05.005.
- Abed HS, Wittert GA. Obesity and atrial fibrillation. *Obes Rev*. 2013 Nov;14(11):929-38. doi: 10.1111/obr.12056.
- McCully B, Hasan W, Streif C. Sympathetic cardiac hyperinnervation and atrial autonomic imbalance in diet-induced obesity promote cardiac arrhythmias. *Am J Heart Circ Physiol*. 2013;305(10):1530-7. doi: 10.1152/ajpheart.00196.2013.
- Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol*. 2015;66(5):361-9. doi: 10.1016/j.jcc.2015.04.002.
- Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33(5):386-93. doi: 10.1038/hr.2010.9.
- Lin C, Pan C. Regulatory mechanisms of atrial fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65:1489-508. doi: 10.1007/s00018-008-7408-8.
- Oleinik OA, Samoilova YG, Vorozhtsova IN, et al. Clinical and metabolic and molecular genetic mechanisms of cardiovascular complications of obesity. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011; 26 (4): 16-22. (In Russian) [Олейник О.А., Самойлова Ю.Г., Ворожцова И.Н., и др. Клинико-метаболические и молекулярно-генетические механизмы формирования сердечно-сосудистых осложнений при ожирении. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2011;26(4):16-22].
- Fantuzzi G. Health versus disease as the catalyst for biomedical research: the science of adipokines as a case in point. *Front Endocrinol*. 2014;5(136):1-3. doi: 10.3389/fendo.2014.00136.
- Goudis C, Korantzopoulos P, Ntalas I. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:617-22. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.052.
- Shkadova MG, Klaritskaya IL, Grigorenko EI. Obesity as a cause of obstructive sleep apnea and GERD. *Krumskiy Terapevticheskiy Zhurnal*. 2013; (2): 161-6. (In Russian) [Шкадова М.Г., Кларитская И.Л., Григоренко Е.И. Ожирение как причина синдрома обструктивного апноэ сна и ГЭРБ. *Крымский Терапевтический Журнал*. 2013;(2):161-6].
- Shamsheva D.Sh. Obstructive sleep apnea syndrome: state of the art. *Lechebnoe Delo*. 2014; (1): 1-13. (In Russian) [Шамшева Д.Ш. Синдром обструктивного апноэ сна: современное состояние проблемы. *Лечебное Дело*. 2014;(1):1-13].
- Yagmur J, Yetkin O, Cansel M. Assessment of atrial electromechanical delay and influential factors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(1):83-8. doi: 10.1007/s11325-010-0477-6.
- Khawaja O, Bartz T, Ix JH, et al. Plasma free fatty acids and risk of atrial fibrillation (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2012;110(2):212-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.010.
- Gizurarson S, Stahlman M, Omerovic E, et al. Atrial fibrillation in patients admitted to coronary care unit in western Sweden – focus on obesity and lipotoxicity. *J Electrocardiol*. 2015 Sep-Oct;48(5):853-60. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.12.010.
- Chubrieva SY, Glukhov NV, Zaichik AM. Adipose tissue as an endocrine regulator. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta*. 2008; 11 (1): 32-42. (In Russian) [Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор. *Вестник Санкт-Петербургского Университета*. 2008;11(1):32-42].
- Gil A, María Aguilera C, Gil-Campos M, Cañete R. Altered signaling and gene expression associated with the immune system and inflammatory response in obesity. *Br J Nutr*. 2007 Oct;98 Suppl 1:S121-6. doi: 10.1017/S0007114507838050.
- Schwartz B. Inflammation of adipose tissue (part 1). Morphological and functional manifestations. *Problemy Endokrinologii*. 2009; 55 (4): 44-9. (In Russian) [Шварц В. Воспаление жировой ткани (часть 1). Морфологические и функциональные проявления. *Проблемы Эндокринологии*. 2009;55(4):44-9].
- Adiarto S, Emoto N, Iwasa N. Obesity-induced upregulation of myocardial endothelin-1 expression is mediated by leptin. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 2007;353:623-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.12.066.
- Fukui A, Takashi N, Nakada C. Role of leptin signaling in the pathogenesis of angiotensin II-mediated atrial fibrosis and fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(2):402-9. doi: 10.1161/CIRCEP.111.000104.
- Lin Y, Chen Y, Huang J. Leptin modulates electrophysiological characteristics and isoproterenol-induced arrhythmogenesis in atrial myocytes. *J Biomed Sci*. 2013;20:94. doi: 10.1186/1423-0127-20-94.
- Jacobsen M, Junker Mentzel C, Olesen A, et al. Altered Methylation Profile of Lymphocytes Is Concordant with Perturbation of Lipids Metabolism and Inflammatory Response in Obesity. *J Diabetes Res*. 2016;2016:8539057. doi: 10.1155/2016/8539057.
- Hatem S, Redheuil A, Gandjbakhch A. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity. *Cardiovasc Res*. 2016;109(4):502-9. doi: 10.1093/cvr/cvw001.
- Wong C, Ganesan A, Selvanayagam J. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future direction. *Eur Heart J*. 2016 Mar 1. pii: ehw045. doi: 10.1093/eurheartj/ehw045.

24. Gaborit B, Venteclef, Ancel P. et al. Human Epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, peri-ventricular, or peri-coronary location. *Cardiovasc Res.* 2015;108:62-73. doi: 10.1093/cvr/cvv208.
25. Lin Y, Chen Y, Chen S. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: Implications for the genesis of atrial fibrillation. *Med Hypotheses.* 2010;74(6):1026-9. doi: 10.1016/j.mehy.2010.01.004.
26. Chilukoti R, Giese A, Malenke W, et al. Atrial fibrillation and rapid acute pacing regulate adipocyte/adipositas-related gene expression in the atria. *International Journal of Cardiology.* 2014;187:604-13. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.072.
27. Stavrakis S, Nakagawa H, Po SS, et al. The role of the Autonomic Ganglia in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1(1-2):1-13. doi: 10.1016/j.jacep.2015.01.005
28. Guauque-Olarte S, Gaudreault N, Piché ME, et al. The Transcriptome of Human Epicardial, Mediastinal and Subcutaneous Adipose Tissues in Men with Coronary Artery Disease. *PLoS One.* 2011;6(5):e19908. doi: 10.1371/journal.pone.0019908.
29. Yang W, Xu L, Zhang H. Association of CETP and CRP gene polymorphisms with non-valvular Atrial Fibrillation in Chinese Han population. *Zhonghua Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2008; 25: 225-9.
30. Lim J, Iyer A, Liu L. Diet-induced obesity, adipose inflammation, and metabolic dysfunction correlating with PAR2 expression are attenuated by PAR2 antagonism. *FASEB J.* 2013;27(12):4757-67. doi: 10.1096/fj.13-232702.
31. GalalAzzam HA. Chapter 6. Thrombogenesis in Atrial Fibrillation. In: Liu T, ed. *Atrial Fibrillation - Mechanisms and Treatment.* InTech; 2013. P.138.

*About the Authors*

**Oksana M. Drapkina** – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work, State Research Center for Preventive Medicine

**Maria V. Nikolaeva** – 5th Year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

*Сведения об авторах:*

**Драпкина Оксана Михайловна** – д.м.н., профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

**Николаева Мария Валерьевна** – студентка 5 курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова