

**Н.Т. Вату́тин<sup>1,2</sup>, А.Н. Шевелёк\*<sup>1,2</sup>, И.Н. Кравченко<sup>2</sup>**<sup>1</sup> — ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина<sup>2</sup> — Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

## РОЛЬ АЛЬДОСТЕРОНА В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**N.T. Vatutin<sup>1,2</sup>, A.N. Shevelok\*<sup>1,2</sup>, I.N. Kravchenko<sup>2</sup>**<sup>1</sup> — State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine<sup>2</sup> — State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

## THE ROLE OF ALDOSTERONE IN THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION: MODERN UNDERSTANDING OF PROBLEM

### Резюме

В обзоре литературы изложены современные представления о роли альдостерона в развитии и поддержании фибрилляции предсердий. Показано, что гормон принимает участие во всех этапах электрофизиологического и структурного ремоделирования предсердий, способствуя формированию субстрата аритмии. Отмечено, что неблагоприятные эффекты гормона в миокарде реализуются не только за счет его системной гиперпродукции, но и ввиду непосредственного синтеза гормона в тканях предсердий. Немаловажную роль в развитии фибрилляции предсердий играет повышенная экспрессия минералокортикоидных рецепторов кардиомиоцитов. Продemonстрировано, что гиперальдостеронемия может являться не только причиной, но и следствием фибрилляции предсердий. Эпизод аритмии характеризуется выраженной нейрогормональной активацией, сопровождающейся повышением интрамиокардиального синтеза альдостерона и экспрессии рецепторов к нему. Это способствует дальнейшему прогрессированию ремоделирования предсердий, создавая условия для рецидивирования аритмии и замыкая тем самым порочный круг.

**Ключевые слова:** альдостерон, фибрилляция предсердий, ремоделирование, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, генетический полиморфизм

**Для цитирования:** Вату́тин Н.Т., Шевелёк А.Н., Кравченко И.Н. РОЛЬ АЛЬДОСТЕРОНА В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 107-116. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-107-116

### Abstract

The review of literature presents modern ideas about the role of aldosterone in the development and maintenance of atrial fibrillation. It is shown that hormone takes part in all stages of the electrophysiological and structural atrial remodeling, contributing to the formation of the arrhythmia substrate. It was noted that adverse effects of the aldosterone in the myocardium are realized not only due to its high systemic production but also because of its direct synthesis in the atrial tissues. Increased expression of mineralocorticoid receptors in cardiomyocytes also play important role in the development of atrial fibrillation. It is demonstrated that hyperaldosteronemia can be a cause as well as effect of atrial fibrillation. The episode of arrhythmia is characterized by neurohormonal activation, increased intramyocardial aldosterone synthesis and high mineralocorticoid receptors expression. This contributes to the further progression of atrial remodeling and makes conditions for the arrhythmia recurrences.

**Key words:** aldosterone, atrial fibrillation, remodeling, renin-angiotensin-aldosterone system, genetic polymorphism

**For citation:** Vatutin N.T., Shevelok A.N., Kravchenko I.N. THE ROLE OF ALDOSTERONE IN THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION: MODERN UNDERSTANDING OF PROBLEM. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 107-116. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-107-116

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-107-116

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АТ-2 — ангиотензин 2, ЛЖ — левый желудочек, МКР — минералокортикоидные рецепторы, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФП — фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одним из самых частых нарушений ритма сердца. Её распространенность достигает 1% в общей популяции и превышает 7% у лиц старше 60 лет [1]. Нарушение гемодинамики и тромбоэмболические осложнения, связанные с повторными эпизодами ФП, приводят к значительному росту экономических затрат на лечение, ухудшению качества жизни пациентов и увеличению летальности [2].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании электрофизиологических механизмов формирования и поддержания ФП, патогенез этой аритмии по-прежнему остается малоизученным. Неоспоримым является тот факт, что развитие и сохранение этой аритмии тесно связано со структурными изменениями предсердий, которые в значительной мере обусловлены избыточной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3-5]. Повышенная активность РААС способствует развитию воспаления, фиброза, оксидативного стресса в кардиомиоцитах [3].

Длительное время патогенное влияние гиперактивации РААС связывали преимущественно с действием ангиотензина-2 (АТ-2). Данные многочисленных экспериментальных исследований [6, 7] подтверждали наличие у этого гормона целого ряда проаритмогенных эффектов, таких как активация кальциевых токов кальция через каналы L-типа, подавление калиевых потоков, угнетение проводимости в атриовентрикулярном узле, увеличение высвобождения норадреналина в предсердиях, стимуляция фиброобразования и системного воспаления и др. Однако работы последних лет [8-12] дают основания полагать, что большинство негативных эффектов РААС, ранее объясняемых исключительно действием АТ-2, в реальности может быть обусловлено избыточной активностью конечного эффектора системы — альдостерона.

## Обмен и роль альдостерона в организме

Взгляды на обмен и роль альдостерона в организме значительно изменились за последние годы. Согласно классической концепции [13], альдостерон — гормон коркового вещества надпочечников, рецепторы к которому расположены в почках, а его основной эффект заключается в поддержании постоянства объема жидкости в организме. Однако в последнее время накопились сведения о вненадпочечниковой продукции альдостерона (в миокарде, стенке сосудов, жировой ткани, клетках поджелудочной железы и даже головном мозге), а рецепторы к нему были обнаружены далеко за пределами почек [14, 15]. При этом было показано, что спектр действия этого гормона не ограничивается влиянием на водно-солевой обмен,

а представлен множеством разнообразных патогенных эффектов.

Главным механизмом регуляции секреции альдостерона служит РААС. Ренин синтезируется в клетках юкстагломерулярного аппарата почек. Под его воздействием из белка ангиотензиногена, вырабатываемого печенью, образуется ангиотензин-1, обладающий слабым вазоконстрикторным действием. Далее, под влиянием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), который секретируется в проксимальных почечных канальцах и легких, ангиотензин-1 превращается в мощный вазоконстриктор АТ-2. Последний, в свою очередь, оказывает стимулирующее влияние на кору надпочечников, активируя секрецию альдостерона [16].

Наряду с АТ-2 важнейшими стимуляторами синтеза альдостерона являются ионы натрия и калия. Повышение уровня калия всего на 2 промилле приводит к увеличению уровня альдостерона на 25%. В меньшей степени в стимуляции синтеза гормона участвуют адренокортикотропный гормон, допамин, эндотелин, серотонин, вазопрессин, ацетилхолин. Ингибиторами выработки альдостерона являются предсердный натрийуретический пептид, гепарин, андрогены [14, 16].

Почти весь альдостерон находится в крови в свободной форме. В обычных условиях его концентрация в плазме зависит, в основном, от количества поступающего с пищей натрия, времени суток и положения тела. Уровень гормона минимален утром и в положении лёжа, максимален — во второй половине дня и в вертикальном положении (сидя, стоя). Сниженное потребление соли ведёт к повышению его концентрации в крови, избыточное — напротив, к снижению. С возрастом уровень альдостерона в плазме уменьшается [16].

Действие альдостерона проявляется только после связывания со специализированными протеиновыми структурами — минералокортикоидными рецепторами (МКР). Многочисленные исследования продемонстрировали, что эти рецепторы «разсеяны» по всему организму: помимо классических эпителиальных МКР, расположенных в клетках почечного эпителия, они обнаружены в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, слюнных и потовых железах, фибробластах, моноцитах, макрофагах, клетках жировой ткани и нервной системы [15, 17]. Оба минералокортикоидных гормона надпочечников — альдостерон и дезоксикортикостерон — обладают высоким и примерно равным сродством к МКР. Тем не менее, основная часть последнего находится в крови в неактивной форме, поэтому активация МКР происходит главным образом за счет альдостерона. Стимуляция МКР может происходить и с помощью глюкокортикоидов, в частности, кортизола. Несмотря на то, что его сродство с МКР несколько меньше, чем у альдостерона, уровень кортизола в плазме значительно превышает кон-

центрацию последнего, в связи с чем в некоторых тканях (гипофиз, миокард) МКР связывают именно кортизон [18].

Как и всем кортикостероидным гормонам, альдостерону свойственны два типа механизма действия [19]. Геномный, или медленный, механизм обусловлен проникновением молекулы гормона внутрь клетки и её связыванием с ядерными рецепторами с последующей стимуляцией синтеза эффекторных протеинов. Эффекты, спровоцированные данным взаимодействием, развиваются через часы или дни. К ним относится фиброзирование миокарда, воспалительные реакции в стенке сосудов, возникновение отеочного синдрома, ремоделирование тканей, апоптоз кардиомиоцитов [20]. Быстрый, или негеномный, путь проведения клеточного сигнала опосредован взаимодействием с мембранными рецепторами, и включает активацию различных киназных каскадов. Поскольку этот процесс не требует синтеза белков, эффект развивается в течение нескольких минут после взаимодействия. Примерами негеномного механизма могут служить электрическое ремоделирование миокарда, вазоконстрикция, развитие оксидативного стресса [24].

Основные физиологические эффекты альдостерона заключаются в поддержании водно-солевого баланса в организме человека [49]. Попадая в кровоток, альдостерон взаимодействует с МКР эпителиальных клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек нефрона, что приводит, с одной стороны, к увеличению реабсорбции натрия и задержки жидкости, а с другой — к усилению экскреции калия и магния. Натрий-задерживающий эффект альдостерона играет ключевую роль в поддержании гомеостаза в условиях гиповолемии.

В последние годы получены неоспоримые доказательства, что спектр действия альдостерона лежит далеко за пределами узкого перечня «почечных» эффектов. Системная или локальная гиперпродукция гормона вызывает целый ряд патологических реакций [19-24]:

- задержка натрия, потеря калия и магния;
- эндотелиальная дисфункция;
- воспалительные изменения в миокарде и стенке сосудов;
- снижение податливости сосудистой стенки;
- потенцирование сосудосуживающего действия АТ-2;
- потенцирование действия катехоламинов;
- усиление агрегации тромбоцитов;
- повышение уровня липидов;
- ослабление чувствительности барорецепторов;
- индукция оксидативного стресса;
- нарушение функции ионных каналов клеток и процессов реполяризации;
- усиление формирования коллагена в органах и тканях;
- гипертрофия левого желудочка (ЛЖ);

- диастолическая дисфункция ЛЖ;
- снижение вариабельности сердечного ритма;
- активация фактора роста опухолей-β1;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- инсулинорезистентность.

Многие из этих эффектов играют ключевую роль в развитии и прогрессировании различных сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ФП.

## Значение альдостерона в возникновении и поддержании ФП

Несмотря на то, что роль избыточной активности РААС в развитии ФП уже не вызывает сомнения, значение альдостерона в возникновении и поддержании этой аритмии только начинает изучаться. Косвенные доказательства подобного участия были получены еще в 2005 г. Milliez P. et al. [25], показавшими, что у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом риск ФП в 12 раз выше, чем в общей популяции. В последующих клинических исследованиях [26, 27] выявили, что уровень альдостерона крови повышается во время эпизода ФП и снижается после восстановления синусового ритма. В дальнейшем были получены данные экспериментальных работ, показавших, что блокада рецепторов к альдостерону способствует подавлению процессов фиброзирования предсердий и предотвращает развитие ФП [28].

Предполагают, что неблагоприятные эффекты альдостерона в миокарде реализуются не только за счет его системной гиперпродукции, но и ввиду непосредственного синтеза гормона в ткани предсердий. Сообщается [29], что локальные уровни АТ-2 и альдостерона выше у пациентов с ФП по сравнению с лицами, имеющими синусовый ритм. Кроме того, степень локальной продукции продуктов РААС различна у разных категорий пациентов с ФП и зависит от типа основного заболевания. Так, у пациентов с митральным стенозом наличие ФП ассоциировано с высоким уровнем как локальных, так и циркулирующих уровней АТ-2 и альдостерона, в то время как при митральной недостаточности ключевая роль в развитии ФП принадлежит гиперактивации локальной РААС [30].

Tsai C-T et al. [31], объединив данные экспериментальных и клинических исследований, значительно расширили существующие представления о механизмах реализации неблагоприятных эффектов альдостерона. Исследователи показали, что важнейшие негативные свойства гормона связаны даже не столько с его локальной гиперпродукцией в ткани предсердий, а обусловлены избыточной экспрессией МКР. Они продемонстрировали, что даже при равном интрапредсердном уровне альдостерона у пациентов с синусовым ритмом и ФП,

экспрессия МКР у последних существенно возрастает. В своих последующих экспериментах с использованием линии кардиомиоцитов предсердий авторы выявили, что повышенную экспрессию МКР индуцирует быстрая деполяризации, имеющая место при ФП. Экспозиция клеток со спиронолактоном приводит к ослаблению этих процессов.

Причины повышения продукции альдостерона при ФП практически не изучены. Не вполне понятно, является ли ФП сама по себе индуктором синтеза альдостерона либо, напротив, избыток этого гормона «запускает» механизмы развития и поддержания аритмии. Анализируя данные литературы и результаты собственных исследований [26, 27], создается впечатление, что возникновение ФП опосредованно может способствовать развитию гиперальдостеронемии.

В частности, известно [32], что эпизод ФП сопровождается выраженной нейрогормональной активацией: повышением уровней АТ-2 и катехоламинов, которые являются мощными стимуляторами синтеза альдостерона. Возрастание концентрации АТ-2 во время эпизода ФП (за счет повышения экспрессии АПФ) и количества рецепторов к нему, влечет за собой увеличение не только выработки альдостерона в надпочечниках и повышение его уровня в плазме, но и способствует избыточной интрамиокардиальной продукции гормона.

Интересно, что влияние АТ-2 на уровень и активность альдостерона не является односторонним процессом: последний, в свою очередь, потенцирует негативные эффекты АТ-2. Синергизм АТ-2 и альдостерона подтверждается многими экспериментальными исследованиями [33]. Так, при работе с гладкомышечными клетками негативные эффекты, вызванные АТ-2 (оксидативный стресс, апоптоз), были частично ослаблены после обработки клеток антагонистом МКР спиронолактоном.

Альдостерон способен активировать рецепторы АТ-2 1а типа путем увеличения фосфорилирования ряда сигнальных белков (ERK1/2, JNK, NF- $\kappa$ B и др.). АТ-2, в свою очередь, может стимулировать ядерные МКР рецепторы. Оба эффектора РААС синергично активируют ряд факторов, что приводит к индукции процессов гипертрофии и фиброзирования сердца, системного воспаления и гиперкоагуляции [34].

Таким образом, развитие ФП само по себе, очевидно, приводит к повышению системной и локальной продукции альдостерона. В свою очередь, персистенция подобной гиперальдостеронемии создает условия для реализации всех негативных эффектов, присущих этому гормону: фиброзирования, воспаления, апоптоза кардиомиоцитов. Это ведет к дальнейшему ремоделированию предсердий, формируя субстрат для рецидивирования ФП и замыкая тем самым порочный круг.

## Механизмы альдостерон-опосредованного ремоделирования предсердий

Для возникновения ФП необходим механизм запуска (триггер), а для ее поддержания — определённый предсердный субстрат. Субстрат аритмии формируется в результате так называемого ремоделирования предсердий [35, 36]. Детальные механизмы этого процесса до настоящего времени полностью не выяснены. На сегодняшний день выделяют электрическое (электрофизиологическое), сократительное (контрактивное) и структурное ремоделирование предсердий [37].

Электрическое ремоделирование представляет собой комплекс внутри- и внеклеточных изменений в миокарде, приводящих к нарушению его электрофизиологических свойств [37]. Изменения функции ионных каналов, транспортеров и рецепторов ведет к нарушениям процессов деполяризации и постдеполяризации, развитию гетерогенности предсердной проводимости и, как следствие — возникновению волн re-entry и триггерной активности, предрасполагая тем самым к развитию ФП. В дальнейшем сохранение ФП способствует прогрессированию электрофизиологического ремоделирования. Высокая частота сокращений предсердий при аритмии ведет к перегрузке миокарда предсердий кальцием, что создает угрозу для жизнеспособности клеток и запускает ряд компенсаторных механизмов, направленных на уменьшение его внутриклеточного потока (инактивация кальциевых каналов L-типа). Вследствие этого происходит укорочение длительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода предсердий, что способствует сохранению ФП. Электрофизиологическое ремоделирование, вызванное ФП, возникает быстро (обычно в течение нескольких дней), но в то же время является быстро обратимым процессом после восстановления синусового ритма [38].

Контрактивное ремоделирование предсердий происходит в те же временные сроки, что и электрофизиологическое. Снижение концентрации внутриклеточного кальция при высокой частоте сокращений предсердий приводит к уменьшению их сократимости [38].

При персистенции аритмии более 7 дней контрактивное ремоделирование трансформируется в структурное, при этом развиваются различные нарушения строения клеток и ткани миокарда [38]. На клеточном и тканевом уровне структурное ремоделирование выражается в возникновении апоптоза, клеточной дегенерации, воспалительных изменениях, пролиферации фибробластов, на макроуровне — проявляется гипертрофией и дилатацией предсердий. Многие структурные изменения являются необратимыми и, в конечном итоге, приводят к развитию постоянной ФП.

## Роль альдостерона в электрическом ремоделировании предсердий

В многочисленных исследованиях показано, что альдостерон является важнейшим медиатором электрического ремоделирования предсердий. Механизмы реализации подобного влияния активно дискутируются. Предполагают, что один из них опосредуется через негеномный эффект гормона — индукцию окислительного стресса. Альдостерон напрямую стимулирует образование активных форм кислорода в миокарде, что ведет к деструкции компонентов мембран с образованием продуктов перекисного окисления липидов [40].

Другой, более сложный путь опосредуется гиперпродукцией под влиянием альдостерона ядерного фактора карра В (NF- $\kappa$ B) [39, 40]. Этот белок является одним из главных транскрипционных агентов, отвечающих за адаптивные реакции клеток. Он представляет семейство цитоплазматических белков, которые при стимуляции переходят в свободное состояние, перемещаясь в ядро, где проявляют активность, связываясь с промоторными участками более чем 100 генов. NF- $\kappa$ B играет важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, воспалительных и аутоиммунных реакциях, поскольку регулирует экспрессию генов, вовлеченных в эти процессы. Одним из важных эффектов NF- $\kappa$ B является его участие в регуляции функции ионных каналов. Стимуляция образования этого белка под влиянием альдостерона приводит к нарушению трансмембранных ионных потоков, тем самым способствуя электрическому ремоделированию предсердий [40, 41].

Альдостерон-зависимое электрическое ремоделирование предсердий может быть вызвано и перегрузкой кардиомиоцитов ионами кальция. В исследовании Lalev *et al.* [42] альдостерон увеличивал поток кальция через ионные каналы Т-типа, не воздействуя при этом на L-тип каналов. Это приводило к перегрузке кардиомиоцитов кальцием, индуцируя электрическое ремоделирование предсердий. Подтверждением влияния альдостерона на кальциевый обмен в кардиомиоцитах стала и работа Sakamuri *S.S. et al.* [43]. Авторы продемонстрировали, что применение антагонистов МКР способно предупреждать перегрузку клеток сердца кальцием. Эти сведения позволяют объяснить неэффективность блокаторов кальциевых каналов в предотвращении электрического ремоделирования и понять, почему эти препараты потерпели неудачу в клинических исследованиях по профилактике ФП: они блокируют кальциевые каналы L-типа, в то время как действие альдостерона реализуется через каналы Т-типа — развивается так называемый феномен ускользания.

Нарушения кальциевого обмена, вызванные альдостероном, в свою очередь, могут запускать цепь

других патологических процессов. В срезе клеток предсердий человека было продемонстрировано, что тахииндуцированная перегрузка клеток предсердий кальцием вызывает в них окислительный стресс, клеточную дегенерацию и митохондриальную дисфункцию. Это в дальнейшем ведет к апоптозу клеток и их сократительной дисфункции [44]. Таким образом, роль альдостерона в индукции электрофизиологических нарушений в клетках предсердий в настоящее время очевидна. Однако следует заметить, что электрическое ремоделирование является сложным и многофакторным процессом, и несмотря на все проведенные исследования в этой сфере, вопросов все еще остается больше, чем ответов. Сложно сказать, могут ли результаты приведенных исследований быть в полной мере экстраполированы на общую популяцию больных с ФП. В некоторых работах влияние альдостерона на процессы электрического ремоделирования изучено лишь в клеточных моделях, а в проведенных клинических исследованиях большинство включенных пациентов имели ФП клапанного генеза (развившуюся на фоне тяжелой патологии митрального либо аортального клапана) и подлежали хирургическому вмешательству. В то же время по-прежнему остаются неясными механизмы воздействия этого гормона на электрофизиологические процессы в миокарде при ФП неклапанной этиологии.

## Участие альдостерона в структурном ремоделировании предсердий

На тканевом уровне структурное ремоделирование предсердий проявляется несколькими процессами: фиброзированием миокарда, развитием воспалительных изменений, гипертрофией и апоптозом кардиомиоцитов [45]. Современные исследования подтверждают участие альдостерона во всех названных процессах [19].

Так, появляется все больше сведений о том, что альдостерон является ключевым медиатором фиброобразования предсердий [46, 47]. Фиброз миокарда представляет собой патологический процесс, характеризующийся разрушением нормальной структуры кардиомиоцитов и дальнейшим избыточным отложением и накоплением в разрушенных кардиомиоцитах белков внеклеточного матрикса — коллагенов и фибронектинов, составляющих основу соединительной ткани.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе этого феномена, не вполне ясны. Предполагают, что триггерный эффект альдостерона в процессах фиброобразования миокарда реализуется несколькими путями. Во-первых, гормон обладает прямым рост-стимулирующим влиянием на фибробласты, при этом избыточная экспрессия интрамиокардиальных МКР играет важнейшую роль в реализации

профибротических эффектов. Взаимодействие альдостерона с МКР приводит к стимуляции выработки коллагена типов 1А и 3А, трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ , гладкомышечного миозина типа альфа и других фибротических агентов. При длительной и устойчивой гиперальдостеронемии наблюдается ускорение пролиферации фибробластов, которые продуцируют коллаген и фибронектин. В конечном итоге это приводит к выраженной стимуляции процессов периваскулярного фиброобразования в интрамиокардиальных сосудах предсердий [48].

Другой механизм заключается в воздействии альдостерона на систему фибринолиза. Доказано влияние гормона на ряд ингибиторов и активаторов пламиногена, в частности ингибитор активатора пламиногена 1-го типа (РАI-1) и тканевый активатор пламиногена (t-РА) [49, 50]. Нарушение соотношения РАI-1/t-РА ведет к развитию дисбаланса системы фибринолиза и свертывающей системы. Известно [50], что РАI-1 и t-РА синтезируются преимущественно эндотелием сосудов. Вызванная гиперальдостеронемией эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению участия эндотелия в регуляции процессов фибринолиза и активации фиброобразования миокарда. Ингибирующее воздействие альдостерона на систему фибринолиза также способствует процессам фиброобразования. Подавляя продукцию пламина из пламиногена, альдостерон способствует накоплению внеклеточного матрикса. Фиброзирующий эффект гормона может быть опосредован индукцией воспаления, некроза мелких артерий и артериол и апоптоза кардиомиоцитов [50]. В последующем на месте погибших клеток развиваются процессы заместительного фиброобразования.

Выделяют ряд и других возможных, но менее изученных механизмов. Так, Rombouts K. et al. [51] сообщают, что альдостерон способен подавлять активность коллагеназы — фермента, участвующего в процессах катаболизма коллагена. S. Johar et al. [52] демонстрируют, что альдостерон является медиатором AT-2-индуцированного фиброобразования предсердий, в то время как применение спиронолактона ингибирует эти эффекты AT-2.

Наряду с фиброобразованием, воспалительные изменения в миокарде предсердий также играют определенную роль в генезе их структурного ремоделирования. Отмечается, что ФП нередко возникает у пациентов после аортокоронарного шунтирования, причем наибольшая частота её развития наблюдается на вторые и третьи сутки после вмешательства и совпадает по времени с пиком концентрации в крови маркеров воспаления (С-реактивного протеина, лейкоцитов, интерлейкинов). Уровень С-реактивного белка и частота эпизодов аритмии существенно снижаются при профилактическом применении глюкокортикостероидов и других препаратов с противовоспалительной активностью

у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства, и у не оперированных пациентов с ФП [53]. Имеется и гистологическое подтверждение этой гипотезы [54]: при микроскопии ткани предсердий у больных с ФП нередко обнаруживается воспалительная инфильтрация даже при отсутствии других органических заболеваний сердца.

Показано, что альдостерон потенцирует процессы локального воспаления в эндотелии коронарных сосудов среднего и мелкого калибра, а также в периваскулярных зонах миокарда. Даже физиологические концентрации альдостерона в кардиомиоцитах, экспрессирующих МКР, вызывают быстрое увеличение активности генов, вовлеченных в процессы воспаления [55].

Механизмы провоспалительного эффекта гормона разнообразны [56]. Прежде всего, индукция воспаления запускается с помощью активных форм кислорода. Известно, что образование супероксида и пероксида водорода приводит к активации различных провоспалительных факторов транскрипции — активатора протеина-1, NF- $\kappa$ B и др. Активация последних в дальнейшем приводит к образованию различных молекул адгезии, хемокинов и воспалительных цитокинов. В эксперименте системное введение альдостерона увеличивало концентрацию [НАДФ (Н)]-оксидазы в макрофагах, сердце, сосудах и почках [57]. *In vitro* альдостерон активировал хемоаттрактантный фактор лимфоцитов, интерлейкин-16, антиген-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA4) и другие медиаторы воспаления [58]. *In vivo* введение крысам альдостерона увеличивало экспрессию межклеточных молекул адгезии, циклооксигеназы-2, остеопонтина в сердце и приводило к воспалительным изменениям артерий с участием периваскулярных макрофагов. В то же время введение животным блокаторов МКР предотвращало такую воспалительную реакцию. В почках введение альдостерона вызывало периваскулярную лейкоцитарную инфильтрацию и повышение экспрессии остеопонтина и интерлейкинов 1 и 6 [59].

Таким образом, роль альдостерона в генезе воспалительных изменений миокарда не вызывает сомнения.

Если воздействие альдостерона на ткани предсердий только начинает изучаться, то факт, что этот гормон является ключевым фактором структурного ремоделирования желудочков, уже не вызывает сомнений [39]. Возникающие при этом гипертрофия и фиброз миокарда желудочков приводят к нарастанию жесткости левого желудочка, развитию его диастолической дисфункции, последующей гемодинамической перегрузке предсердий и возникновением условий для развития ФП.

Несомненно, участие альдостерона в развитии гипертрофии миокарда ЛЖ. Показано, что у пациентов с артериальной гипертензией концентрация альдостерона достоверно коррелирует с индексом

массы его миокарда [39]. У больных с альдостерон-секретирующими аденомами наблюдают гипертрофию ЛЖ, подвергающуюся обратному развитию после резекции опухоли [59].

Один из наиболее понятных патогенетических механизмов развития гипертрофии ЛЖ на фоне гиперальдостеронемии связан с гипертензивным эффектом гормона. Задержка натрия и повышение объема циркулирующей крови в результате избыточной продукции альдостерона закономерно приводит к возрастанию артериального давления, перегрузке ЛЖ и компенсаторному увеличению массы его миокарда [49].

Однако появляются свидетельства того, что гормон способен стимулировать процессы гипертрофии независимо от степени его гипертензивного воздействия. Так, по данным Tomaschitz A. et al. [60] уровень альдостерона у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, имеющих гипертрофию ЛЖ был достоверно более высоким, чем у больных с сопоставимой степенью гипертонии, но без гипертрофии ЛЖ. В экспериментальных работах альдостерон в присутствии хлорида натрия стимулировал фиброз и гипертрофию миокарда независимо от уровня артериального давления [61].

Сообщают, что, взаимодействуя с рецепторами эпителия барорефлекторных зон, альдостерон способствует уменьшению их чувствительности и нарушению механизмов контроля артериального давления [61]. Таким путем гормон способен модулировать локальную симпатическую активность сердца и косвенно влиять на возникновение гипертрофии ЛЖ.

На скорость и степень развития гипертрофии миокарда влияют и генетические факторы. Имеются сведения, что ген, ответственный за синтез альдостерона, принадлежит группе генов, экспрессия которых определяет полигенный характер наследования гипертрофии ЛЖ [60].

Говоря о стимулирующем влиянии гормона на процессы гипертрофии, закономерно возникает вопрос: ограничивается ли такое воздействие миокардом желудочков либо затрагивает и предсердия? Ответ на этот вопрос был получен в экспериментальной работе Reil J.-C. et al. [11], где 11 крысам основной группы подкожно были имплантированы осмотические мини-насосы, доставляющие альдостерон со скоростью 1,5 мг/ч. Контрольную группу составили 9 нативных крыс. После 8 недель наблюдения у животных *in vivo* анализировали стандартную электрокардиограмму, индуцируемость ФП и давление в предсердиях. Затем в изолированных сердцах оценивали функцию ЛЖ, предсердную проводимость и выполняли эпикардиальное картирование. Проводили также гистологическое исследование тканей. Результаты показали, что ни систолическая, ни диастолическая функция ЛЖ, равно как и давление в предсердиях, не изменились в группе животных, получавших

альдостерон. В то же время у них наблюдали увеличение продолжительности Р-волны, удлинение общего времени предсердной активации и нарушения локальной проводимости. Гистологические отличия заключались в развитии гипертрофии кардиомиоцитов предсердий и их фиброзирования в основной группе. Эта модель убедительно доказывает наличие у альдостерона прямого воздействия на миокард предсердий, в том числе на процессы гипертрофии в нём.

## Генетический полиморфизм альдостерон-синтазы как фактор риска ФП

Как известно, наиболее частыми причинами возникновения ФП являются ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, реже она обусловлена клапанной патологией [4]. Однако порой клиницистам приходится сталкиваться с семейными случаями аритмии или наблюдать ранний дебют заболевания при отсутствии чётких кардиальных и экстракардиальных причин, что позволяет заподозрить генетическую природу болезни [62].

Появились данные, что основной генетической детерминантой возникновения несемейных форм ФП является полиморфизм генов РААС [63]. Роль конечного эффектора системы — альдостерона — в развитии и прогрессировании ремоделирования миокарда также в значительной степени определяется генетическими факторами. В частности, ключевым ферментом, участвующим в синтезе гормона, является альдостерон-синтаза, за первичную структуру которого отвечает ген *CYP11B2*. Наиболее подробно изучен полиморфизм пятого участка данного гена. Участок ДНК в регуляторной области гена *CYP11B2*, в которой происходит замена цитозина (С) в позиции -344 на тимин (Т), обозначается как генетический маркер С(-344)Т. Существует 3 возможных генотипа этого фрагмента: С/С, С/Т, Т/Т [64].

Предполагают, что активность альдостерона, а следовательно, и выраженность его патогенных эффектов, может зависеть от полиморфизма С(-344)Т. Согласно последним исследованиям [65, 66], наличие аллели Т (полиморфизм rs1799998) ассоциируется с повышением продукции альдостерона, развитием артериальной гипертонии, хронической болезни почек, фиброзом и гипертрофией миокарда.

Данные о взаимосвязи полиморфизма С(-344)Т с развитием ФП пока остаются противоречивыми. Amir R.E. et al. [67] изучили связь между различными генотипами этого фермента и риском развития ФП у 178 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Аритмию диагностировали у 57 (32%) больных. При генетическом исследовании было обнаружено, что генотип -344 СС является

мощным предиктором развития ФП: почти половина (45%) пациентов с этим генотипом имели аритмию, в то время как у лиц с типами -344 ТТ и ТС она встречалась в совокупности лишь в 27% случаев ( $p = 0,02$ ). Многофакторный регрессионный анализ показал, что после возраста и размера левого предсердия, генотип -344 СС был самым мощным независимым предиктором ФП (отношение шансов 2,59, 95% доверительный интервал 1,68-3,98,  $p = 0,02$ ).

Другие исследователи, напротив, обнаружили взаимосвязь между наличием Т-аллели гена С(-344) Т альдостерон-синтазы и развитием ФП. В работе Sun X. et al. [68] вовсе не было обнаружено существенного влияния полиморфизма данного гена на риск развития либо рецидивирования ФП. Определяющим генетическим фактором развития аритмии стал генотип АПФ (I/D). По мнению этих и некоторых других исследователей [69], полиморфизм С(-344)Т в гене альдостерон-синтазы непосредственно не связан с риском ФП, но ассоциирован с развитием структурного ремоделирования предсердий.

Убедительными представляются результаты мета-анализа, включившего 2758 пациентов с ФП из шести различных исследований [69]. Авторы обнаружили, что наличие С-аллели в гене С(-344)Т *СУРИБ2* существенно увеличивает риск развития ФП (отношение шансов 1,26, 95% доверительный интервал 1,11-1,42,  $p = 0,0002$ ).

И наконец, недавний крупный мета-анализ 12 исследований с участием 5466 пациентов подтвердил, что полиморфизм С(-344)Т с наличием Т аллели (*rs1799998*) тесно связан с возрастанием риска ФП в общей популяции (отношение шансов 1,29, 95% доверительный интервал 1,08-1,54,  $p = 0,005$ ), при этом наиболее сильной прогностической значимостью он обладает у жителей восточной Азии и лиц с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью [66].

Всё же неоднозначность имеющихся сведений относительно вклада полиморфизма гена С(-344)Т альдостерон-синтазы в возникновении ФП диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой сфере.

## Заключение

Таким образом, избыточная активность альдостерона играет несомненную роль в развитии и поддержании ФП. Гормон принимает участие во всех этапах электрофизиологического и структурного ремоделирования предсердий, способствуя формированию субстрата аритмии. Возникающие при этом нарушения являются не только результатом гемодинамических изменений в камерах сердца, но и следствием прямого действия альдостерона на миокард предсердий.

Неблагоприятные эффекты гормона в миокарде реализуются не только за счет его системной гиперпродукции, но и ввиду непосредственного синтеза гормона в ткани предсердий. Немаловажную роль в развитии ФП играет повышенная экспрессия МКР.

Гиперальдостеронемия является не только причиной, но и следствием ФП. Эпизод аритмии характеризуется выраженной нейрогормональной активацией, сопровождающейся повышением интрамиокардиального синтеза альдостерона и экспрессии рецепторов к нему. Это способствует дальнейшему прогрессированию ремоделирования предсердий, создавая условия для рецидивирования аритмии и замыкая тем самым порочный круг.

Полученные данные помогают пролить свет на механизмы развития ФП и роль альдостерона в них. Дальнейшее изучение патогенных эффектов гормона и путей их реализации, возможно, будет способствовать открытию новых терапевтических подходов к лечению этой аритмии.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. 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.
2. Канорский С.Г. Лечение больных с фибрилляцией предсердий: поиск оптимальных решений. *Кардиология.* 2016; 56 (8): 46-53. Kanorskiy S.G. Treatment of patients with atrial fibrillation: the search for optimal solutions. *Cardiology.* 2016; 56 (8): 46-53. [In Russian].
3. Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Миронова Н.А. и др. Роль изменений структуры и функции предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив.* 2014; (1): 71-77. Aparina O.P., Chihireva L.N., Mironova N.A. et al. The role of changes in the structure and function of atria in the development and progression of atrial fibrillation. *Therapeutic archive.* 2014; (1): 71-77. [In Russian].
4. Khatib R., Joseph P., Briel M. et al. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system for primary prevention of nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Cardiol.* 2013; 165 (1): 17-24.
5. Канорский С.Г. Антиаритмическая терапия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий: определение достижимой цели и оценка имеющихся средств. *Кардиология.* 2014; 54. (2): 70-74. Kanorskiy S.G. Antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation: determination of achievable goal and evaluation of available funds. *Cardiology.* 2014; 54. (2): 70-74. [In Russian].
6. Goette A., Lendeckel U. Electrophysiological effects of angiotensin II. Part I: signal transduction and basic electrophysiological mechanisms *Europace.* 2008; 10: 238-241.

7. Lewinski D., Kocksämper J., Rübentus S.U. et al. Direct pro-arrhythmogenic effects of angiotensin II can be suppressed by AT1 receptor blockade in human atrial myocardium *European Journal of Heart Failure*. 2008; 10 (12): 1172-1176.
8. Bollag W.B. Regulation of aldosterone synthesis and secretion. *Compr. Physiol.* 2014; 4, (3): 1017-1055.
9. Fuller P.J., Young M.J. Endocrine Affairs of the Heart. *Endocrinology*. 2016; 157 (7): 2578-2582.
10. Maayas F., Karem Alzoubi H., Van Wagoner D.R., Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: Aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (6): 5135-5142.
11. Reil J.C., Hohl M., Selejjan S. et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Europ. Heart J.* 2012; 33: 2098-2108.
12. Lavall D., Selzer C., Schuster P. et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *Biol. Chem.* 2014; 289 (10): 6656-6668.
13. Воронков Л.Г. Альдостерон и его роль при сердечно-сосудистой патологии. *Сердечная недостаточность*. 2013; 1: 53-56. Voronkov L.G. Aldosterone and its role in cardiovascular disease. *Heart failure*. 2013; (1): 53-56. [In Russian].
14. Harvey A.M. Hyperaldosteronism: diagnosis, lateralization, and treatment. *Surg. Clin. North Am.* 2014; 94 (3): 643-656.
15. Cannavo A., Elia A., Liccardo D. et al. Aldosterone and Myocardial Pathology. *Vitam Horm.* 2019; 109: 387-406.
16. Beuschlein F. Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 168 (6): 85-93.
17. Gomez-Sanchez E., Celso E. The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor. *Compr. Physiol.* 2014; 4 (3): 965-994.
18. Takahashi H., Sato T., Ikeuchi T. et al. High levels of plasma cortisol and impaired hypoosmoregulation in a mutant medaka deficient in P450c17l1 *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016; 15 (430): 25-32.
19. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э., Касем С.С. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. *Журнал национальной академии медицинских наук*. 2014; 20 (1): 43-52. Vatutin N.T., Shevelyok A.N., Degtjareva A.Je., Kasem S.S. The role of hyperaldosteronism and prospects for the use of aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Journal of the national Academy of medical Sciences*. 2014; 20 (1): 43-52. [In Russian].
20. Verhovez A., Williams T., Monticone S. et al. Genomic and Non-genomic Effects of Aldosterone. *Current Signal Transduction Therapy*. 2012; 7 (2): 132-141.
21. Dooley R., Harvey B.J., W. Thomas. Non-genomic actions of aldosterone: from receptors and signals to membrane targets. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 350 (2): 223-224.
22. Gawrys J., Gawrys K., Szahidewicz-Krupska E. Interactions between the cyclooxygenase metabolic pathway and the renin-angiotensin-aldosterone systems: their effect on cardiovascular risk, from theory to the clinical practice. *Biomed. Res. Int.* 2018: 7902081. doi: 10.1155/2018/7902081.
23. Cannavo A., Bencivenga L., Liccardo D. et al. Aldosterone and mineralocorticoid receptor system in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018:1204598. doi: 10.1155/2018/1204598.
24. Gorini S., Marzolla V., Mammi C. et al. Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone-Related Biomarkers of End-Organ Damage in Cardiometabolic Disease. *Biomolecules*. 2018; 8(3): E96.
25. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1243-1248.
26. Soeby-Land C., Dixen U., Therkelsen S.K., Kjaer A. Increased plasma aldosterone during atrial fibrillation declines following cardioversion. *Cardiology*. 2011; 118 (4): 239-244.
27. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Кравченко И.Н. Роль гиперальдостеронемии в возникновении рецидивов фибрилляции предсердий. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016; 3 (24): 161-165. Vatutin N.T., Shevelyok A.N., Kravchenko I.N. The role of hyperaldosteronemia in atrial fibrillation. *Heart: journal for practicing physicians*. 2016; 3 (24): 161-165. [In Russian].
28. Yang S.S., Han W., Zhou H.Y. et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2008; 121: 38-42.
29. Yongjun Q., Huanzhang S., Wenxia Z. et al. From changes in local RAAS to structural remodeling of the left atrium: A beautiful cycle in atrial fibrillation. *Herz*. 2015; 40, (3): 514-520.
30. Yongjun Q., Ying L., Hong T. et al. Circulating and local renin-angiotensin-aldosterone system express differently in atrial fibrillation patients with different types of mitral valvular disease. *J. of the Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2013; 14: 204-211.
31. Tsai C.T., Chiang F.T., Tseng C.D. et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010; 55: 758-770.
32. Parthenakis F.I., Patrianakos A.P., Skalidis E.I. et al. Atrial fibrillation is associated with increased neurohumoral activation and reduced exercise tolerance in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2007; 118 (2): 206-214.
33. Min L.J., Mogi M., Iwanami J. et al. Cross-talk between aldosterone and angiotensin II in vascular smooth muscle cell senescence. *Cardiovasc Res.* 2007; 76: 506-516.
34. Batenburg W.W., Jansen P.M., van den Bogaardt A.J., Danser A.H. Angiotensin II-aldosterone interaction in human coronary microarteries involves GPR30, EGFR, and endothelial NO synthase. *Cardiovasc. Res.* 2012; 94 (1): 136-143.
35. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Федоров А.В. Динамика ремоделирования левых отделов сердца у больных, получавших эффективное противорецидивное лечение пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Кардиология*. 1998; 38. (2): 37-42. Kanorskij S.G., Skibickij V.V., Fedorov A.V. Dynamics of left heart remodeling in patients receiving effective anti-relapse treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiology*. 1998; 38. (2): 37-42. [In Russian].
36. Ревишвили А.Ш., Антонченко И.В., Ардашев А.В. и др. Аритмология: клинич. рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010: 304. Revishvili A.Sh., Antonchenko I.V., Ardashev A.V. et al. *Arrhythmology: clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices*. М.: GEOTAR-Media. 2010: 304. [In Russian].
37. Allessie M., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54 (2): 230-246.

38. Ревишвили А.Ш. Фибрилляция предсердий: электрофизиологические механизмы, показания и результаты интервенционного лечения. *Международный журнал интервенционной кардиологии.* 2005; (9): 44-49.  
Revishvili A.Sh. Atrial fibrillation: electrophysiological mechanisms, indications and results of interventional treatment. *International journal of interventional Cardioangiology.* 2005; (9): 44-49. [In Russian].
39. Nattel S., Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (22): 2335-2345.
40. Queisser N., Schupp N. Aldosterone, oxidative stress, and NF- $\kappa$ B activation in hypertension-related cardiovascular and renal diseases. *Radic. Biol. Med.* 2012; 53 (2): 314-27.
41. Gao G., Dudley S.C. Redox regulation, NF- B, and atrial fibrillation. *Jr. Antioxid. Redox Signal.* 2009; 11: 2265-2277.
42. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.-C. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017; 2: 17023.
43. Lalevée N., Rebsamen M.C., Barrère-Lemaire S. et al. Aldosterone increases T-type calcium channel expression and in vitro beating frequency in neonatal rat cardiomyocytes *Cardiovasc. Res.* 2005; 67 (2): 216-224.
44. Sakamuri S., Valente A.J., Siddesha J.M. et al. AF3IP2 mediates aldosterone/salt-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (6): 5135-5142.
45. Chilukoti R.K., Giese A., Malenke W. et al. Atrial fibrillation and rapid acute pacing regulate adipocyte/adipositas-related gene expression in the atria. *Int. J. Cardiol.* 2015; 187: 604-613.
46. Татарский Б.А., Арутюнов Г.П. Сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: особенности предсердного ремоделирования. *Журнал сердечная недостаточность.* 2011; 12 (5): С. 302-308.  
Tatarskij B.A., Arutjunov G.P. Heart failure and atrial fibrillation: features of atrial remodeling. *Journal of heart failure.* 2011; 12 (5): С. 302-308. [In Russian].
47. Essick E.E., Sam F. Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in the Metabolic Syndrome: A Role for Aldosterone and the Mineralocorticoid Receptor. *International Journal of Hypertension.* 2011; 2011: 12.
48. Liao C.W., Lin Y.T., Wu X.M. et al. The relation among aldosterone, galectin-3, and myocardial fibrosis: a prospective clinical pilot follow-up study. *J. Investig. Med.* 2016; 64 (6): 1109-1113.
49. Matsuki K., Hathaway C.K., Chang A.S. et al. Transforming growth factor beta1 and aldosterone. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015; 24 (2): 139-144.
50. Sakhteh M., Poopak B., Amirizadeh N. et al. Polymorphism and synergism of angiotensin-converting enzyme (ACE) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) genes in coronary artery disease. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16 (4): 1168-1174.
51. Kramkowski K., Leszczynska A., Buczek W. Pharmacological modulation of fibrinolytic response — In vivo and in vitro studies. *Pharmacol. Rep.* 2015; 67 (4): 695-703.
52. Rombouts K., Wielant A., Hellemans K. et al. Influence of aldosterone on collagen synthesis and proliferation of rat cardiac fibroblasts. *British Journal of Pharmacology.* 2001; 134: 224-232.
53. Johar S., Cave A.C., Narayanapanicker A. et al. Aldosterone mediates angiotensin II-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase. *FASEB J.* 2006; 20 (9): 1546-1548.
54. Halonen J., Halonen P. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2007; 297: 1562-1567.
55. Hu Y.-F., Chen Y.-J., Lin Y.-J., Chen S.-A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology.* 2015; 12: 230-243.
56. Yuan J., Jia R., Bao Y. Aldosterone up-regulates production of plasminogen activator inhibitor-1 by renal mesangial cells *J. Biochem. Mol. Biol.* 2007; 40: 180-188.
57. Muñoz-Durango N., Vecchiola A., Gonzalez-Gomez L.M. et al. Modulation of Immunity and Inflammation by the Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone. *BioMed Research International.* 2015; 2015: 14.
58. Keidar S., Kaplan M., Pavlotzky E. et al. Aldosterone administration to mice stimulates macrophage NADPH oxidase and increases atherosclerosis development: a possible role for angiotensin-converting enzyme and the receptors for angiotensin II and aldosterone. *Circulation.* 2004; 109: 2213-2220.
59. Jaffe I.Z., Mendelsohn M.E. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Res.* 2005; 96: 643-650.
60. Ori Y., Chagnac A., Korzets A. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary aldosteronism/low-renin hypertension on low-dose spironolactone. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;(7): 1787-1793.
61. Tomaschitz A., Pilz S., Ritz E., Obermayer-Pietsch B. et al. Aldosterone and arterial hypertension. *Pieber Nature Reviews Endocrinology.* 2010; 6: 83-93.
62. Rocha R., Stier C.T. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocr. Metab.* 2001; 12: 308-314.
63. Zennaro M.C., Rickard A.J., Boulkroun S. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 169 (1): 15-25.
64. Bress A., Han J., Patel S.R. et al. Association of Aldosterone Synthase Polymorphism (CYP11B2 -344T>C) and Genetic Ancestry with Atrial Fibrillation and Serum Aldosterone in African Americans with Heart Failure. *PLoS One.* 2013; 8 (7): 71268.
65. Li Y.-y., Zhou C.-w., Xu J. et al. CYP11B2 T-344C Gene Polymorphism and Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 2,758 Subjects. *PLoS One.* 2012; 7 (11): 50910.
66. Chen J.-F., Jing J., Tan H. et al. Lack of association of CYP11B2-344C/T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (6): 9162-9167.
67. Wang X., Li Y., Li Q. A comprehensive meta-analysis on relationship between CYP11B2 rs1799998 polymorphism and atrial fibrillation. *J. Electrocardiol.* 2019; 52:101-105.
68. Amir O. Aldosterone synthase gene polymorphism as a determinant of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 326-329.
69. Sun X., Yang J., Hou X., Jing Y. Relationship between-344T/C polymorphism in the aldosterone synthase gene and atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2011; 12 (4): 557-563.
70. Zhang X.-L., Wu L.-Q., Xu L. et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D and CYP11B2 gene -344T/C polymorphisms with lone atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation. *Exp. Ther. Med.* 2012; 4 (4): 741-747.

A

Статья получена/Article received 28.01.2019 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication  
05.02.2019 г.