

## Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы

Подзолков В. И., Тарзимова А. И., Гатаулин Р. Г., Оганесян К. А., Лобова Н. В.  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Москва, Россия

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Возникновение ФП ухудшает качество жизни пациентов, и увеличивает риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Ожирение является мировой эпидемией, распространенность которой увеличилась вдвое за прошедшие 30 лет. В настоящее время обсуждается роль ожирения как одного из предрасполагающих факторов возникновения ФП. В современной литературе описаны несколько механизмов влияния избыточной массы тела на развитие аритмий: активация симпато-адреналовой нервной системы, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, появление артериальной гипертензии, инсулинорезистентность, нарушение липидного обмена. Несмотря на большое количество проведенных исследований в этой области, патогенез появления и прогрессирования ФП при ожирении до конца не изучен. К молекулярным механизмам появления ФП у тучных пациентов относят возникновение системного воспаления. Наиболее значимая воспалительная активность наблюдается в эпикардальной

жировой ткани. Доказано негативное влияние провоспалительных цитокинов и дисфункции адипоцитов на развитие ФП. Оценка клинического статуса больного и знание тонких механизмов аритмогенеза у тучных пациентов позволяет обсуждать специфические подходы к лечению, что согласуется с современными представлениями о персонализированной медицине.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ожирение, эпикардальная жировая ткань, воспаление, адипокины.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):109–114  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-109-114>

Поступила 22/05-2019

Рецензия получена 10/06-2019

Принята к публикации 10/06-2019



### The role of obesity in the development of atrial fibrillation: current problem status

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Gataulin R. G., Oganesyanyan K. A., Lobova N. V.  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common heart rhythm disorders. AF worsens the quality of life of patients and increases the risk of fatal cardiovascular complications. Obesity is a worldwide epidemic which prevalence has doubled in the past 30 years. The role of obesity as one of the predisposing factors for AF is currently being discussed. The modern literature describes several mechanisms of the influence of overweight on the development of arrhythmias: activation of the sympatho-adrenal nervous system, increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, development of arterial hypertension, insulin resistance, and lipid metabolism. Despite the large number of studies in this area, the pathogenesis of the development and progression of AF in obesity is not fully understood.

The molecular mechanisms of AF development in obese patients include the occurrence of systemic inflammation. The most significant inflammatory activity is observed in the epicardial adipose tissue. It is proven that pro-inflammatory cytokines and adipocyte dysfunction negatively influence over development of AF. Evaluation of the patient's clinical status and study of subtle mechanisms of

arrhythmogenesis in obese patients allows discussing specific approaches to treatment. This approach is consistent with modern ideas about personalized medicine.

**Key words:** atrial fibrillation, obesity, epicardial adipose tissue, inflammation, adipokines.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):109–114  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-109-114>

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Tarzimanova A. I. ORCID: 0000-0001-9536-8307, Gataulin R. G. ORCID: 0000-0002-8782-0380, Oganesyanyan K. A. ORCID: 0000-0003-3580-7229, Lobova N. V. ORCID: 0000-0002-2835-1852.

**Received:** 22/05-2019 **Revision Received:** 10/06-2019 **Accepted:** 10/06-2019

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КМЦ — кардиомиоциты, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатoadреналовая система, СРБ — С-реактивный белок, ТФР — трансформирующий фактор роста, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли — альфа, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, HSP — белки теплового шока.

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

e-mail: tarzimanova@mail.ru

Тел.: +7 (903) 621-00-75

[Подзолков В. И. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, директор клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзимова А. И.\* — д. м. н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Гатаулин Р. Г. — клинический ординатор кафедры, ORCID: 0000-0002-8782-0380, Оганесян К. А. — зав. терапевтическим отделением клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0003-3580-7229, Лобова Н. В. — врач терапевтического отделения клиники, ORCID: 0000-0002-2835-1852].

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, ее частота в общей популяции достигает 2% и продолжает увеличиваться. Возникновение ФП ухудшает качество жизни пациентов и увеличивает риск развития фатальных кардиоваскулярных осложнений [1]. Несмотря на то, что ФП не представляет непосредственной опасности для больного, она прогностически неблагоприятна, поскольку сопровождается увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности. Смертность среди больных с ФП в 2 раза выше, чем у пациентов с синусовым ритмом и взаимосвязана с большим количеством тромбоэмболических осложнений [2].

Ожирение является мировой эпидемией, распространенность которой увеличилась вдвое за прошедшие 30 лет. В России избыточную массу тела имеют >24% населения [3]. Ожирение можно рассматривать как независимый фактор риска развития артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В настоящее время обсуждается роль ожирения как одного из предрасполагающих факторов возникновения ФП. Ожирение диагностируют у 20% пациентов с ФП [4]. Доказано, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м<sup>2</sup> повышает риск развития нарушений сердечного ритма на 30% [5]. В современной литературе описаны несколько механизмов влияния избыточной массы тела на развитие аритмий: активация симпато-адреналовой нервной системы (САС), повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), появление АГ, инсулинорезистентность (ИР), нарушение липидного обмена, обсуждается роль воспаления [6-10]. Несмотря на большое количество проведенных исследований в этой области, патогенез появления и прогрессирования ФП при ожирении до конца не изучен.

Установлено, что при ожирении происходит активация САС, и повышается уровень норадреналина в плазме крови, что сопровождается увеличением сосудистого тонуса и общего периферического сосудистого сопротивления. Известно, что снижение веса уменьшает симпатическую активность [6]. Возрастание уровня катехоламинов в плазме крови значительно увеличивает частоту сердечных сокращений и повышает возбудимость предсердной ткани, что увеличивает риск развития ФП у тучных пациентов.

При ожирении наблюдается выраженная активация РААС, значительно повышается уровень альдостерона, происходит нарушение механизмов регуляции работы, как циркулирующей, так и тканевой РААС [7]. Компоненты РААС напрямую влияют на транспорт ионов кальция и натрия через мембрану кардиомиоцита (КМЦ). Ангиотензин II

инициирует активацию кальциевых каналов L-типа, аналогичные изменения транспорта ионов кальция происходят при увеличении концентрации альдостерона. Изменение потока ионов по кальциевым каналам L-типа приводит к укорочению потенциала действия, уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий и появлению ФП [8]. Доказано, что повышение концентрации ангиотензина II влияет на проницаемость мембраны КМЦ для ионов натрия: уменьшается транспорт ионов натрия внутрь клетки, тем самым изменяется порог возбудимости КМЦ предсердий [8]. Кроме того, в исследованиях *invitro* было доказано, что увеличение ангиотензина II способствует фосфорилированию белка мембраны CX43 и изменению межклеточных связей КМЦ [9]. Нарушение межклеточного взаимодействия снижает скорость распространения волны возбуждения по предсердиям и инициирует появление ФП. Активация РААС при ожирении играет ведущую роль в развитии структурного и электрофизиологического ремоделирования предсердий и возникновению ФП.

Среди лиц с ожирением АГ наблюдается в 5-6 раз чаще, чем у лиц с нормальной массой тела [10]. Увеличение массы жировой ткани сопровождается усилением ее реваккуляризации, увеличением объема циркулирующей крови и сердечного выброса. Первое место среди причин появления ФП занимает АГ, которая диагностируется у 30% больных с различными формами аритмии [2]. Начальные изменения анатомических свойств предсердий, предрасполагающих к развитию аритмии, затрагивают разрушение внутриклеточных структур и межклеточного взаимодействия КМЦ. Нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка у больных ожирением, и АГ является непосредственной причиной увеличения размеров полости левого предсердия и формирования фиброза предсердной ткани с развитием аритмогенных зон.

Развитие ИР и сахарного диабета 2 типа у больных с ожирением также вносит существенный вклад в формирование аритмогенного субстрата [11, 12]. Известно, что при ожирении значительно повышается уровень инсулина, что обусловлено необходимостью поддержания метаболизма углеводов и жирных кислот на более высоком уровне. Инсулин обладает свойствами вазодилататора за счет способности подавлять потенциал-зависимый поток ионов кальция. Это приводит к стимуляции транспорта глюкозы и ее фосфорилирования с образованием глюкозо-6-фосфата, который потом активирует транскрипцию Ca<sup>2+</sup>-АТФ-азы, снижает уровень внутриклеточного кальция и сосудистого сопротивления [11]. Появление ИР при ожирении нарушает указанные механизмы и приводит к повышению сосудистого сопротивления. Накопление конечных продуктов гликирования повышает экспрессию

факторов роста фибробластов, что инициирует развитие миокардиального фиброза и увеличивает возбудимость предсердной ткани [12].

Синдром обструктивного апноэ сна диагностируется у большинства больных с ожирением и в ряде случаев является ведущим фактором аритмогенеза. Появление тяжелой гипоксии во время эпизода ночного апноэ провоцирует появление фокальной электрической активности устьев легочных вен, что приводит к развитию ФП [13].

Среди менее изученных факторов, предрасполагающих к развитию ФП при ожирении, относят нарушение липидного обмена [14]. У тучных пациентов повышение уровня триглицеридов плазмы крови сопровождается ростом свободных жирных кислот и накоплением недоокисленных продуктов их метаболизма в КМЦ. Изучается роль активации перекисного окисления липидов на проницаемость ионных каналов мембран КМЦ с изменением потока ионов  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  [15].

К молекулярным механизмам появления ФП у тучных пациентов относят возникновение системного воспаления [16-20]. Фактически ожирение можно рассматривать как состояние “хронического воспаления”. Несомненно, что имеющаяся взаимосвязь между ожирением и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений в значительной мере предопределяется высоким уровнем медиаторов воспаления.

Характер распределения жировой ткани является важным фактором в прогнозировании риска сердечно-сосудистых осложнений. В отличие от подкожного жира, на долю которого приходится до 75% от всей жировой ткани организма и который является основным хранилищем липидов, висцеральный жир рассматривают как активную гормон-продуцирующую ткань [16].

Наиболее значимая воспалительная активность наблюдается в эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ). Располагаясь между эпикардом и висцеральным листком перикарда, она тесно прилегает к миокарду [16, 17]. К функциям ЭЖТ относят накопление липидов, терморегуляцию и защиту вегетативных ганглиев сердца. В фундаментальном исследовании было показано, что ожирение сопровождается значительным увеличением объема ЭЖТ [18]. У пациентов с висцеральным ожирением происходит накопление жировой ткани в миокарде путем его синтеза клетками-предшественницами и при перемещении из ЭЖТ. Такие процессы возникают при экспрессии генов миокарда предсердий. Появление жировой инфильтрации миокарда приводит к последующему нарушению межклеточного взаимодействия, изменению электрофизиологических свойств предсердной ткани и развитию фиброза. Во Фремингемском исследовании при магнитно-резонансной томографии сердца пациентам с ожи-

рением было установлено, что увеличение объема ЭЖТ сопровождалось увеличением размеров левого предсердия, и способствовало появлению и длительному персистированию ФП [19].

Большой вклад в появление ФП при ожирении вносят гуморальные факторы, которые синтезируются макрофагами и адипоцитами ЭЖТ. Известно, что макрофаги ЭЖТ секретируют большое количество провоспалительных цитокинов, оказывающих на миокард предсердий местное аритмогенное действие. Уровень экспрессии провоспалительных цитокинов в ЭЖТ гораздо выше, чем в висцеральной жировой ткани иной локализации. Макрофаги ЭЖТ способны синтезировать С-реактивный белок (СРБ), миелопероксидазу, интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухолей — альфа (ФНО- $\alpha$ ), трансформирующий фактор роста (ТФР), белки теплового шока (HSP), галектин-3 [20-28].

Проведенные экспериментальные и клинические исследования доказывают негативное влияние провоспалительных цитокинов на развитие ФП. В работе [29] было показано, что у мышей с повышенной экспрессией ФНО- $\alpha$  риск развития ФП значительно возрастал. Оценивали влияние провоспалительных цитокинов на развитие ФП в эксперименте на собаках; сделан вывод, что рост плазменных концентраций ИЛ, ТФР и ФНО- $\alpha$  значительно увеличивает риск развития ФП, а назначение ингибитора ФНО- $\alpha$  инфликсимаба предотвращает появление аритмии [30].

В клиническом исследовании было показано, что у пациентов с ожирением повышение уровня СРБ и миелопероксидазы увеличивает риск развития послеоперационной ФП [27, 31]. Доказано, что концентрация миелопероксидазы в ткани предсердий у больных с ФП достоверно выше, чем у пациентов без аритмии [32].

Одним из перспективных направлений современной кардиологии является изучение влияния белков теплового шока (heat-shock proteins – HSP) на состояние сердечно-сосудистой системы [33, 34]. Синтезируются HSP во всех ядерных клетках, а увеличение их экспрессии происходит при любых стрессовых воздействиях (воспалении, гипоксии, интоксикации). Доказано, что повышение синтеза HSP наблюдается и при ожирении. Обсуждается влияние некоторых HSP (HSP27, HSP60 и HSP70) на патогенез ФП через модуляцию секреции цитокинов, в т.ч. у тучных пациентов [33-37].

Кроме широко известных провоспалительных цитокинов, ЭЖТ синтезирует специфический белок галектин-3, принадлежащий к семейству  $\beta$ -галактозид-связывающих протеинов. Он экспрессируется многими клетками ЭЖТ, включая нейтрофилы и макрофаги. Доказано, что галектин-3 является медиатором фиброза и выступает в роли биомаркера сердечного ремоделирования. Он стимулирует

пролиферацию миокардиальных фибробластов и синтез коллагена I типа, что может способствовать развитию аритмий и прогрессированию ХСН [38]. В работе у пациентов с впервые выявленной ФП отмечалась повышенная концентрация галектина-3 по сравнению с пациентами без аритмии [39]. В исследовании было показано, что увеличение концентрации галектина-3 было независимым фактором риска рецидива аритмий у больных с пароксизмальной формой ФП после проведения аблации [40].

Наиболее значимые изменения гуморальной активности ЭЖТ относят к развитию дисфункции адипоцитов, которая развивается при ожирении. Становится все более очевидным, что сами жировые клетки играют важную роль в развитии ФП. Адипоциты ЭЖТ секретируют >50 различных адипокинов [18]. Влияние адипокинов на состояние сердечно-сосудистой системы неоднозначно и активно изучается.

У пациентов с ожирением наблюдается увеличение содержания лептина — одного из наиболее хорошо изученных гормонов жировой ткани. Лептин синтезируется в основном в “больших” адипоцитах и согласно современным представлениям о патогенезе ожирения рассматривается как сигнальная молекула, осуществляющая связь между содержанием питательных веществ, состоянием жировой ткани и центральной нервной системой. Он увеличивает выработку лейкотриенов, оксида азота и многих других провоспалительных цитокинов, что способствует развитию системного воспаления [41]. Лептин реализует свои эффекты путем активации митоген-активируемых протеинкиназ, он индуцирует окислительный стресс и повышение концентрации молекул адгезии на эндотелии. Влияние лептина на процессы аритмогенеза в предсердиях неоднозначно. В высоких дозах лептин может обладать антиаритмогенным эффектом, что было продемонстрировано в эксперименте проведенном *in vitro*. Однако в живом организме концентрация лептина значительно меньше, поэтому потенциальные антиаритмические эффекты лептина нивелируются его негативным влиянием на миокард. В ряде исследований была продемонстрирована роль избыточной концентрации лептина в развитии предсердного фиброза, что значительно повышает вероятность появления ФП [41].

В настоящее время активно изучаются механизмы влияния адипонектина на организм человека. Ряд авторов считают, что адипонектин уменьшает ИР, замедляет развитие ожирения, а также обладает противовоспалительным и антиатеросклеротическим эффектом [42-45].

Сведения о влиянии адипонектина на возникновение ФП противоречивы. В работе была выявлена обратная зависимость между уровнем адипо-

нектин и размером ЛП. Авторы показали, что концентрация адипонектина уменьшается при увеличении ИМТ [42]. Доказали, что влияние адипонектина на развитие ФП может иметь гендерные различия. У мужчин повышенный уровень адипонектина был ассоциирован с высоким риском развития аритмии, при этом у женщин никакой взаимосвязи между концентрацией адипонектина и возникновением ФП выявлено не было [44]. Изучали содержание адипонектина в плазме крови у больных с различными формами ФП. Было показано, что у пациентов с персистирующей формой ФП уровень адипонектина достоверно выше, чем у больных с пароксизмальной формой ФП и у пациентов с синусовым ритмом [45].

В последние годы появились работы, доказывающие позитивную роль оментина в предотвращении ФП [46-49]. Оментин-1 — белок, который преимущественно секретируется стромально-сосудистыми клетками жировой ткани. В экспериментальных работах доказано, что оментин-1 обладает антиоксидательными и противовоспалительными свойствами. В исследовании [49] у пациентов с ФП концентрация сывороточного оментина-1 была достоверно ниже, чем у больных с синусовым ритмом. При этом наиболее низкие значения оментина-1 были обнаружены у пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с больными с персистирующей или пароксизмальной формой аритмии. Была выявлена достоверная обратная связь между концентрацией оментина-1 и ИМТ [48].

Антагонистом оментина-1 можно считать резистин, который в большей степени секретируется макрофагами и моноцитами. Доказана роль резистина в воспалительных процессах и развитии различных сердечно-сосудистых осложнений [49-50]. Первые исследования этого адипоцитокина показали, что у мышей с ожирением и ИР уровень резистина был повышен, уменьшение концентрации данного белка приводило к снижению гипергликемии и улучшению чувствительности к инсулину [49].

Действие резистина вызывает контринсулярные эффекты — прекращение инсулин-стимулированного входа глюкозы в адипоцит, нарушение толерантности к глюкозе и развитие ИР. К проатерогенным эффектам резистина можно отнести его способность запускать активацию эндотелина-1, способствовать высвобождению молекул адгезии, хемокина-1 и пентраксина-3, снижать экспрессию ФНО- $\alpha$  и ингибировать активацию CD40L в эндотелиальных клетках. В экспериментальных исследованиях установлено, что резистин способствует избыточной пролиферации эндотелия и гладкомышечных клеток, что значительно увеличивает развитие коронарного атеросклероза и внутрисосудистого воспаления в зоне атероматозной бляшки.

В работе было показано, что в первые сутки после операции аортокоронарного шунтирования концентрация резистина в плазме крови значительно возрастает. Увеличение резистина значительно повышает риск развития ФП в раннем послеоперационном периоде [50].

Активно изучаются вопросы генетической предрасположенности к развитию ФП, в т.ч. и у тучных пациентов. В исследовании была продемонстрирована связь между нарушением экспрессии гена *KCNJ5* и развитием ФП у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Изменения потока ионов калия, возникающие у пациентов с данными мутациями, приводит к увеличению продолжительности потенциала действия КМЦ предсердий и повышению возбудимости предсердной ткани.

## Литература/References

- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-51. doi:10.1093/eurheartj/ehd280.
- 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. *Europace*. 2012;14(10):1385-413. doi:10.1093/europace/eus305.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50-year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154-62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
- Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2015;1:139-52. doi:10.1016/j.jacep.2015.04.004.
- 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.jicc.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.
- Ogunsua AA, Shaikh AY, Ahmed M, McManus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2015;11(4):228-34.
- Yang T, Yang P, Roden DM, et al. Novel *KCNA5* mutation implicates tyrosine kinase signaling in human atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7(9):1246-52.
- Lumeng CN, DelProposto JB, Westcott DJ, et al. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes*. 2008;57(12):3239-46. doi:10.2337/db08-0872.
- Fantuzzi G. Health versus disease as a 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 J Cardiology*. 2015;184:617-22. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.052.
- Yagmur J, Yetkin O, Cansel M. Assessment of atrial electromechnical 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;48(5):853-60. doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.12.010.
- Mazurek T, Kliśzek M, Kobylecka M, et al. Relation of proinflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;113(9):1505-8. doi:10.1016/j.amjcard.2014.02.005.
- Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial fibrillation? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):676-83. doi:10.1161/CIRCEP.112.971200.
- Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, electro anatomical and structural remodeling of the atria as a consequence of sustained obesity. *JACC*. 2015;66(1):1-11. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.058.
- Fox CS, Gona P, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(12):1586-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828970.
- Drapkina OM, Nikolaeva MV. Pathogenic Mechanisms of Atrial Fibrillation in Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):582-9. (In Russ). Драпкина О.М., Николаева М.В. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(5):582-9. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589.
- Salgado-Somoza A, Teixeira-Fernandez E, Fernandez AL, et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(1):H202-9. doi:10.1152/ajpheart.00120.2010.
- Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114(9):1500-15. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.
- Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006-10. doi:10.1161/01.CIR.0000103131.703014.F.
- Lin H, Sinner MF, Brody JA, et al. Targeted sequencing in candidate genes for atrial fibrillation: the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Targeted Sequencing Study. *Heart Rhythm*. 2014;11(3):452-7. doi:10.1016/j.hrthm.2013.11.012.
- Gaudio M, Andreotti F, Zamparelli R, et al. The -174G/C interleukin6 polymorphism influences postoperative interleukin6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation*. 2003;108 Suppl1:II195-9. doi:10.1161/01.cir.0000087441.48566.0d.
- Kondo H, Abe I, Gotoh K, et al. Interleukin 10 Treatment Ameliorates High-Fat Diet-Induced Inflammatory Atrial Remodeling and Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(5):e006040. doi:10.1161/CIRCEP.117.006040.
- Girerd N, Pibarot P, Fournier D, et al. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated C-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur Heart J*. 2009;30(10):1270-8. doi:10.1093/eurheartj/ehp091.
- Marott SC, Nordestgaard BG, Zacho J, et al. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. *JACC*. 2010;56(10):789-95. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.066.
- Choi EK, Chang PC, Lee YS, et al. Triggered firing and atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis induced by overexpression of TGF-β1. *Circ J*. 2012;76(6):1354-62. PMID: PMC3593311.
- Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):230-43. doi:10.1038/nrcardio.2015.2.
- Li SB, Yang F, Jing L, et al. Myeloperoxidase and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Investig Med*. 2013;61(4):722-7. doi:10.2310/JIM.0b013e3182857fa0.
- Richter B, Gwechenberger M, Socas A, et al. Markers of oxidative stress after ablation of atrial fibrillation are associated with inflammation, delivered radiofrequency energy

- and early recurrence of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(3):217-25. doi:10.1007/s00392-011-0383-3.
33. Hoogstra-Berends F, Meijering RA, Zhang D, et al. Heat shock protein-inducing compounds as therapeutics to restore proteostasis in atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med.* 2012;22(3):62-8. doi:10.1016/j.tcm.2012.06.013.
  34. Hu YF, Yeh HI, Tsao HM, et al. Electrophysiological correlation and prognostic impact of heat shock protein 27 in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(2):334-40. doi:10.1161/CIRCEP.111.965996.
  35. Brundel BJ, Shiroshita-Takeshita A, Qi X, et al. Induction of heat shock response protects the heart against atrial fibrillation. *Circ Res.* 2006;99(12):1394-402. doi:10.1161/01.RES.0000252323.83137.fe.
  36. Chang SL, Chen YC, Hsu CP, et al. Heat shock protein inducer modifies arrhythmogenic substrate and inhibits atrial fibrillation in the failing heart. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4019-26. doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.072.
  37. Lau DH, Shipp NJ, Kelly DJ, et al. Atrial arrhythmia in ageing spontaneously hypertensive rats: unraveling the substrate in hypertension and ageing. *PLoS One.* 2013;8(8):e72416. doi:10.1371/journal.pone.0072416.
  38. Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. *Research Reports in Clinical Cardiology.* 2013;4:13-12. doi:10.2147/RRCC.S28562.
  39. Chen D, Procter N, Goh V, et al. New onset atrial fibrillation is associated with elevated galectin-3 levels. *Int J Cardiol.* 2016;223:48-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.172.
  40. Clementy N, Benhenda N, Piver E, et al. Serum Galectin-3 Levels Predict Recurrences after Ablation of Atrial Fibrillation. *Sci Rep.* 2016;6:34357. doi:10.1038/srep34357.
  41. Scridon A, Dobreanu D, Chevalier P, et al. Inflammation, a link between obesity and atrial fibrillation. *Inflamm Res.* 2015;64(6):383-93. doi:10.1007/s00011-015-0827-8.
  42. Ybarra J, Resmini E, Planas F, et al. Relationship between adiponectin and left atrium size in uncomplicated obese patients: adiponectin, a link between fat and heart. *Obes Surg.* 2009;19(9):1324-32. doi:10.1007/s11695-009-9924-5.
  43. Macheret F, Bartz TM, Djousse L, et al. Higher Circulating Adiponectin Levels Are Associated with Increased Risk of Atrial Fibrillation in Older Adults. *Heart.* 2015;101(17):1368-74. doi:10.1136/heartjnl-2014-307015.
  44. Ermakov S, Azarbal F, Stefanick ML, et al. The associations of leptin, adiponectin and resistin with incident atrial fibrillation in women. *Heart.* 2016;102(17):1354-62. doi:10.1136/heartjnl-2015-308927.
  45. Shimano M, Shibata R, Tsuji Y, et al. Circulating Adiponectin Levels in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2008;72(7):1120-4. doi:10.1253/circj.72.1120.
  46. Carnevale R, Pastori D, Peruzzi M, et al. Total adiponectin is inversely associated with platelet activation and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:908901. doi:10.1155/2014/908901.
  47. Akoumianakis I, Akawi N, Antoniadis C. Exploring the Crosstalk between Adipose Tissue and the Cardiovascular System. *Korean Circ J.* 2017;47(5):670-85. doi:10.4070/kcj.2017.0041.
  48. Kazama K, Okada M, Yamawaki H. A novel adipocytokine, omentin, inhibits monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;452(1):142-6. doi:10.1016/j.bbrc.2014.08.070.
  49. Tao S, Huang YQ, Cai AP, et al. Association of Serum Omentin-1 Concentrations with the Presence of Atrial Fibrillation. *Med Sci Monit.* 2016;22:4749-54. PMID: PMC5142586.
  50. Rienstra M, Sun JX, Lubitz SA, et al. Plasma resistin, adiponectin, and risk of incident atrial fibrillation: The Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2012;163(1):119-24. e1. doi:10.1016/j.ahj.2011.09.029.