

Молекулярные механизмы формирования фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом: какие биомаркеры использовать в клинической практике?

Ионин В. А.¹, Заславская Е. Л.¹, Барашкова Е. И.¹, Павлова В. А.¹, Борисов Г. И.¹, Аверченко К. А.¹, Морозов А. Н.¹, Баранова Е. И.^{1,2}, Шляхто Е. В.^{1,2}

Цель. Определить концентрации биомаркеров фиброза в крови у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в сочетании с метаболическим синдромом (МС) и проанализировать связь с фиброзом миокарда.

Материал и методы. В одномоментное исследование, проводившееся по типу "случай-контроль", было включено 547 обследованных в возрасте от 35 до 65 лет: пациенты с МС (n=373), из которых 202 больных с ФП, а группы сравнения составили пациенты с ФП без МС (n=110) и практически здоровые обследованные, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений (n=64). Пациентам с ФП и МС, которым проводилось электроанатомическое картирование перед процедурой радиочастотной изоляции устьев легочных вен (n=79), проводилась оценка степени выраженности фиброза миокарда левого предсердия (ЛП).

Результаты. Установлено, что концентрация профибротических биомаркеров, циркулирующих в крови у больных с ФП и МС выше, чем у пациентов с ФП без МС, и составляет: альдостерон (135,1 (80,7-224,1) и 90,1 (68,3-120,3) пг/мл, p<0,0001), галектин-3 (10,6 (4,8-15,4) и 5,8 (4,8-8,3) пг/мл, p=0,0001), GDF-15 (938,3 (678,3-1352,1) и 671,0 (515,7-879,5) пг/мл, p=0,001), TGF-beta1 (4421,1 (2513,5-7634,5) и 2630,5 (2020,7-3785,4) пг/мл, p=0,001), CTGF (167,8 (78,9-194,3) и 124,3 (74,4-181,9) пг/мл, p<0,0001), PIIINP (88,5 (58,6-120,4) и 58,9 (40,7-86,1) нг/мл, p<0,0001), PINP (3421,4 (1808,1-4321,7) и 2996,1 (2283,8-3894,3) пг/мл, p<0,0001). У пациентов с пароксизмальной формой более высокие концентрации TGF-beta1, CTGF и PINP, чем у больных с персистирующей и постоянной формами ФП. У больных с персистирующей ФП и МС концентрации галектина-3, альдостерона и PIIINP были выше, чем у пациентов с пароксизмальной ФП, а у больных с постоянной формой они были значительно ниже. Концентрация галектина-3 в плазме крови положительно коррелировала с концентрацией PINP (p=0,465, p<0,0001), PIIINP (p=0,409, p<0,0001), GDF-15 (p=0,369, p<0,0001), CTGF (p=0,405, p<0,0001). По данным многофакторного регрессионного анализа из всех изучаемых биомаркеров GDF-15 в большей степени влиял на концентрацию PIIINP (beta=0,234, p=0,038), а галектин-3 на PINP (beta=0,248, p<0,021). Установлены положительные корреляции степени выраженности фиброза миокарда ЛП с концентрацией галектина-3 (p=0,563, p<0,0001), PINP (p=0,620, p<0,0001), TGF-beta1 (p=0,390, p<0,0001) и CTGF (p=0,551, p<0,0001). По данным линейного многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимое влияние на распространенность фиброза ЛП среди изучаемых биомаркеров фиброза оказывают следующие: галектин-3 (beta=0,432, p<0,0001), PINP (beta=0,343, p=0,001) и PIIINP (beta=0,286, p=0,008).

Заключение. Повышение концентрации профибротических биомаркеров галектина-3, TGF-beta1, CTGF, PIIINP и PINP в крови ассоциировано с увеличением степени выраженности фиброза миокарда ЛП и, вероятно, имеет патогенетическую роль в повышении риска ФП в когорте пациентов с МС.

Ключевые слова: альдостерон, галектин-3, GDF-15, TGF-beta1, CTGF, PINP, PIIINP, фибрилляция предсердий, метаболический синдром.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Ионин В.А.* — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, с.н.с. НИИССЗ НКЦ, ORCID: 0000-0001-7293-1144, Заславская Е.Л. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-1209-7765, Барашкова Е.И. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-7888-4374, Павлова В.А. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-8479-0331, Борисов Г.И. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-3116-5671, Аверченко К.А. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0001-6973-7519, Морозов А.Н. — ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 с клиникой, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 3, ORCID: 0000-0002-7047-432X, Баранова Е.И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Шляхто Е.В. — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ionin.v.a@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа.

Рукопись получена 03.07.2021

Рецензия получена 15.07.2021

Принята к публикации 16.07.2021



Для цитирования: Ионин В.А., Заславская Е.Л., Барашкова Е.И., Павлова В.А., Борисов Г.И., Аверченко К.А., Морозов А.Н., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Молекулярные механизмы формирования фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом: какие биомаркеры использовать в клинической практике? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4579. doi:10.15829/1560-4071-2021-4579

Molecular mechanisms of left atrial fibrosis development in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome: what biomarkers should be used in clinical practice?

Ionin V. A.¹, Zaslavskaya E. L.¹, Barashkova E. I.¹, Pavlova V. A.¹, Borisov G. I.¹, Averchenko K. A.¹, Morozov A. N.¹, Baranova E. I.^{1,2}, Shlyakhto E. V.^{1,2}

Aim. To determine the blood concentration of fibrosis biomarkers in patients with atrial fibrillation (AF) in combination with metabolic syndrome (MS) and to analyze the relationship with myocardial fibrosis.

Material and methods. This cross-sectional case-control study included 547 patients aged 35 to 65 years: experimental group — patients with MS (n=373), of which 202 patients had AF; comparison group — AF patients without MS (n=110); healthy subjects without cardiovascular diseases and metabolic disorders (n=64). Patients with AF and MS who underwent electroanatomic mapping before pulmonary vein isolation (n=79) were assessed for left atrial (LA) fibrosis severity.

Results. It was found that the blood concentration of circulating profibrogenic biomarkers in patients with AF and MS is higher than in patients with AF without MS: aldosterone (135,1 (80,7-224,1) and 90,1 (68,3-120,3) pg/ml, $p<0,0001$), galectin-3 (10,6 (4,8-15,4) and 5,8 (4,8-8,3) pg/ml, $p=0,0001$), GDF15 (938,3 (678,3-1352,1) and 671,0 (515,7-879,5) pg/ml, $p=0,001$), TGF-beta-1 (4421,1 (2513,5-7634,5) and 2630,5 (2020,7-3785,4) pg/ml, $p=0,001$), CTGF (167,8 (78,9-194,3) and 124,3 (74,4-181,9) pg/ml, $p<0,0001$), PIIINP (88,5 (58,6-120,4) and 58,9 (40,7-86,1) ng/ml, $p<0,0001$), PINP (3421,4 (1808,1-4321,7) and 2996,1 (2283,8-3894,3) pg/ml, $p<0,0001$). Patients with paroxysmal AF have higher concentrations of TGF-beta1, CTGF and PINP than patients with persistent and permanent AF. In patients with persistent AF and MS, the concentrations of galectin-3, aldosterone, and PIIINP were higher than in patients with paroxysmal AF, while in patients with permanent AF, they were significantly lower. The plasma concentration of galectin-3 positively correlated with levels of PINP ($p=0,465$, $p<0,0001$), PIIINP ($p=0,409$, $p<0,0001$), GDF-15 ($p=0,369$, $p<0,0001$), CTGF ($p=0,405$, $p<0,0001$). According to multivariate regression, of all studied biomarkers, GDF-15 had a greater effect on PIIINP concentration ($\beta=0,234$, $p=0,038$), and galectin-3 — on PINP ($\beta=0,248$, $p<0,021$). Positive correlations of the severity of left atrial fibrosis with the concentration of galectin-3 ($p=0,563$, $p<0,0001$), PINP ($p=0,620$, $p<0,0001$), TGF-beta-1 ($p=0,390$, $p<0,0001$) and CTGF ($p=0,551$, $p<0,0001$). According to linear multivariate regression, the most significant effect on LA fibrosis severity among the studied biomarkers is

exerted by galectin-3 ($\beta=0,432$, $p<0,0001$), PINP ($\beta=0,343$, $p=0,001$) and PIIINP ($\beta=0,286$, $p=0,008$).

Conclusion. An increase in the blood concentration of profibrogenic biomarkers galectin-3, TGF-beta-1, CTGF, PIIINP, and PINP is associated with an increase in LA fibrosis severity and probably has a pathogenetic role in increasing the AF risk in patients with MS.

Keywords: aldosterone, galectin-3, GDF-15, TGF-beta-1, CTGF, PINP, PIIINP, atrial fibrillation, metabolic syndrome.

Relationships and Activities: none.

¹First Pavlov State Medical University, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Ionin V. A.* ORCID: 0000-0001-7293-1144, Zaslavskaya E. L. ORCID: 0000-0002-1209-7765, Barashkova E. I. ORCID: 0000-0002-7888-4374, Pavlova V. A. ORCID: 0000-0002-8479-0331, Borisov G. I. ORCID: 0000-0002-3116-5671, Averchenko K. A. ORCID: 0000-0001-6973-7519, Morozov A. N. ORCID: 0000-0002-7047-432X, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: ionin.v.a@gmail.com

Received: 03.07.2021 **Revision Received:** 15.07.2021 **Accepted:** 16.07.2021

For citation: Ionin V. A., Zaslavskaya E. L., Barashkova E. I., Pavlova V. A., Borisov G. I., Averchenko K. A., Morozov A. N., Baranova E. I., Shlyakhto E. V. Molecular mechanisms of left atrial fibrosis development in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome: what biomarkers should be used in clinical practice? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4579. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4579

Фибрилляция предсердий (ФП) встречается у 1,5% населения в развитых странах мира [1]. Метаболический синдром (МС) увеличивает риск возникновения ФП на 67%, как было показано ранее в проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study). Среди всех компонентов МС на процессы ремоделирования сердца в первую очередь влияет артериальная гипертензия (АГ) и абдоминальное ожирение [2, 3]. АГ способствует развитию ФП вследствие увеличения постнагрузки и формирования ремоделирования сердца, а также вследствие гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к структурным изменениям в миокарде с формированием субстрата аритмии — фиброза левого предсердия (ЛП) [3]. Доказательством роли АГ и РААС в развитии ФП является тот факт, что первичный альдостеронизм, характеризующийся наличием АГ и высоким уровнем альдостерона в крови, увеличивает риск ФП в 12 раз [4]. В последнее время уделяется особое внимание ожирению, в первую очередь

висцеральному, как возможной причине развития ФП [5]. Ожирение вызывает гемодинамические нарушения — увеличение объема циркулирующей плазмы, способствуя развитию дилатации, в т.ч. ЛП. Кроме того, жировая ткань обладает мощным фиброгенным и провоспалительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, способствует развитию апоптоза и фиброза. Известно, что в основе развития ФП лежат механизмы формирования электрической нестабильности миокарда, его ремоделирование и структурная перестройка. Вот почему такие профибротические состояния, как АГ, сердечная недостаточность, перенесенные инфаркты миокарда, воспаление, ожирение, сахарный диабет, играют ключевую роль в предрасположенности к развитию нарушения ритма. Вместе с тем молекулярные механизмы, лежащие в основе ремоделирования межклеточного матрикса предсердий, до сих пор не вполне определены. В настоящее время установлен ряд гуморальных факторов, обладающих фиброгенным действием: ангиотензин II, альдостерон, га-

лектин-3, трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и соединительнотканый фактор роста (CTGF), роль которых в развитии ФП в настоящее время активно изучается [6-9]. В исследованиях, посвященных проблеме развития фиброза, ранее было показано, что альдостерон регулирует продукцию TGF- β 1 и CTGF, которые, в свою очередь, являются плеiotропными триггерами для активации фибробластов, продукции проколлагенов I и III типов и формирования фиброза [10, 11]. Понимание механизмов развития ФП, в т.ч. при МС, имеет существенное значение для разработки подходов к профилактике и лечению этого патологического состояния. Поиск маркеров фиброза миокарда и предикторов развития и прогрессирования ФП у больных МС чрезвычайно актуален, т.к. это позволит выделять группы риска развития ФП и осуществлять первичную и вторичную профилактику данной аритмии.

Исходя из этого, целью исследования стало определение ассоциации маркеров фиброза — альдостерона, галектина-3, ростового фактора дифференцировки-15 (GDF-15), TGF- β 1, CTGF, N-концевых предшественников коллагена I и III в плазме крови со степенью выраженности фиброза миокарда ЛП пациентов с ФП и МС, а также выявление предикторов развития ФП у пациентов с МС.

Материал и методы

В период с 2014 по 2018гг обследовано 1307 пациентов с ФП, госпитализированных в отделение терапевтического профиля Университетской клиники. У 721/1307 (55,2%) была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 46/1307 (3,5%) патология клапанов, 80/1307 (6,1%) пациентов имели воспалительные заболевания сердца. В дальнейшее проспективное наблюдение были включены 547 обследованных обоих полов в возрасте 35-65 лет: пациенты с ФП и МС (n=202), с ФП без МС (n=110) с МС без ФП (n=171) и здоровые обследованные (n=64). В группу больных с ФП были включены пациенты с пароксизмальной (n=193), персистирующей (n=70) и постоянной (n=49) формами данной аритмии.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Все пациенты с МС имели 3 и более компонентов, диагностированных согласно критериям IDF (2005). Из исследования исключены пациенты с острыми и обострениями хронических воспалительных заболеваний, патологией клапанов сердца,

системными и онкологическими заболеваниями, а также пациенты с нарушениями функции почек и печени, заболеваниями щитовидной железы и первичным гиперальдостеронизмом, нарушениями мозгового кровообращения, операциями или другими интервенционными вмешательствами на сердце в анамнезе. У всех обследованных оценивали данные антропометрических, лабораторных и инструментальных исследований: электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ). Протокол ЭхоКГ выполнен в стандартных режимах на аппарате Vivid 7 (GE, США).

Все образцы плазмы и сыворотки крови были центрифугированы с последующей заморозкой при -40° C с последующим определением концентрации изучаемых биомаркеров с помощью стандартных наборов иммуноферментного анализа. Уровень альдостерона был определен в плазме крови, забор которой осуществлен в вертикальном положении, с помощью иммуноферментного анализа набором ELISA kit компании DBC Inc, Канада, минимальная концентрация определения — 15 пг/мл. Уровень галектина-3 в сыворотке крови был определен методом иммуноферментного анализа (ELISA kit, eBioscience, Австрия), позволяющего определить концентрацию в диапазоне 0,47-30,0 нг/мл. GDF-15 был определен в плазме методом иммуноферментного анализа по методике ELISA kit с помощью набора реагентов BioVendor Human GDF-15/MIC-1, Чехия, минимальная концентрация определения — 16,0 пг/мл. Концентрация TGF- β 1 была определена в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методике ELISA kit с помощью набора реагентов ProcartaPlex Human TGF- β 1 Simplex, Affymetrix (eBioscience), Австрия, минимальная концентрация определения — 8,6 пг/мл. Концентрация CTGF была определена в плазме крови методом иммуноферментного анализа по методике ELISA kit с помощью набора реагентов Human CTGF (High Sensitive) Aviscera Bioscience Inc., минимальная концентрация определения — 30,0 пг/мл. Концентрации N-концевого пропептида проколлагена I типа (PINP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP) были определены в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ELISA kit, Cloud-Clone Corp., США) в диапазоне для PINP — 33-5000 пг/мл, а для PIIINP — 2,14-400 нг/мл.

У пациентов с неэффективной антиаритмической терапией определены показания для интервенционного лечения ФП. В условиях рентгенооперационной с использованием нефлюороскопической системы электроанатомического картирования CARTO3 (Biosense Webster, США) и катетера с измерением силы контакта с миокардом ЛП (Smart Touch Thermocool, Biosense Webster, США) на фоне синусового ритма выполнялось построение биполярных амплитудных

Таблица 1

Клинические, лабораторные и ЭхоКГ характеристики обследованных лиц

Параметры	МС- ФП- n=64 (1)	МС+ ФП- n=171 (2)	МС- ФП+ n=110 (3)	МС+ ФП+ n=202 (4)	Статистическая значимость, p
Возраст, лет	54,3±7,6	57,7±8,2	56,2±6,8	58,1±5,2	p>0,05
Пол, муж./жен.	30/33	68/51	33/50	80/69	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	21,5±3,8	32,3±7,3	24,2±5,1	31,1±7,1	p _{1,2} <0,001 p _{1,4} <0,001
Окружность талии, см	76,5±5,1	112,3±10,5	79,1±10,7	113,9±13,5	p _{1,2} <0,001 p _{1,4} <0,001
Общий ХС, ммоль/л	4,9±0,9	5,4±1,1	4,8±1,2	5,2±1,2	p _{1,2} <0,001 p _{1,4} <0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8±0,3	3,4±0,3	3,1±0,3	3,1±0,4	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{1,4} <0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,6±0,3	1,2±0,3	1,4±0,3	1,3±0,4	p _{1,2} <0,001 p _{1,4} <0,001
ТГ, ммоль/л	1,0±0,3	2,1±0,8	1,3±0,4	1,7±1,2	p _{1,2} <0,001 p _{1,4} <0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,6	6,1±1,2	5,1±0,4	6,0±1,4	p _{1,2} <0,001 p _{1,4} <0,001
Эхокардиография					
Диаметр ЛП, мм	34,9±2,7	44,6±4,2	43,2±2,0	44,5±4,0	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{1,4} <0,001
Объем ЛП, мл	43,2±9,4	81,9±16,6	60,4±19,8	79,9±19,4	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{1,4} <0,001 p _{2,3} =0,01 p _{3,4} =0,01
Индекс объема ЛП, мл/м ²	24,3±4,9	39,2±9,7	30,4±9,0	40,1±11,2	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{1,4} <0,001 p _{2,3} =0,01 p _{3,4} =0,01
Объем ПП, мл	41,3±8,9	68,5±14,4	57,5±20,6	65,9±14,7	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{1,4} <0,001 p _{2,3} =0,01 p _{3,4} =0,01
Индекс объема ПП, мл/м ²	23,4±4,3	31,9±7,3	29,2±8,8	32,8±7,8	p _{1,2} <0,001 p _{1,3} <0,001 p _{1,4} <0,001
ФВ ЛЖ, %	65,3±7,0	63,2±6,0	62,4±4,2	61,4±6,0	p>0,05
Длительность ФП, лет	-	-	4,4±1,2	4,6±2,2	p>0,05
Форма ФП	Пароксизмальная	-	83/110 (75,4%)	110/202 (54,4%)	
	Персистирующая	-	20/110 (18,2%)	50/202 (24,8%)	
	Постоянная	-	7/110 (6,4%)	42/202 (20,8%)	

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ХС — холестерин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, МС — метаболический синдром, ТГ — триглицериды, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

карт ЛП, карт оценки времени локальной активации. Оценка зон низкого вольтжа в спектре амплитуд 0,2-1,0 мВ с измерением их площади с использованием функции программного обеспечения навигационной системы CARTO3 “area measurement” проводилась в режиме “off line”. Распространенность фиброза оценивалась в процентах от общей площади ЛП.

Результаты исследования вносили в оригинальную базу данных. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M) ± стандарт-

Таблица 2

Концентрации альдостерона, галектина-3, GDF-15, TGF-beta 1, CTGF, PIIINP и PINP, циркулирующих в плазме и сыворотке крови больных с ФП и МС

Биомаркеры	МС- ФП- n=64 (1)	МС+ ФП- n=171 (2)	МС- ФП+ n=110 (3)	МС+ ФП+ n=202 (4)	Статистическая значимость, p
Альдостерон, пг/мл	97,0 (55,8-125,5)	122,5 (87,0-173,5)	90,1 (68,3-120,3)	135,1 (80,7-224,1)	p _{1,2} <0,0001 p _{1,3} =0,625 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,01 p _{2,4} =0,01 p _{3,4} <0,0001
Галектин-3, нг/мл	3,2 (2,4-4,2)	4,9 (4,2-8,8)	5,8 (4,8-8,3)	10,6 (4,8-15,4)	p _{1,2} =0,001 p _{1,3} <0,0001 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,467 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} =0,0001
GDF-15, пг/мл	439,1 (410,2-474,6)	739,7 (541,9-996,7)	671,0 (515,7-879,5)	938,3 (678,3-1352,1)	p _{1,2} <0,0001 p _{1,3} <0,0001 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,446 p _{2,4} =0,001 p _{3,4} =0,001
TGF-beta 1, пг/мл	1840,5 (1414,3-3720,4)	2560,4 (2145,3-4515,8)	2630,5 (2020,7-3785,4)	4421,1 (2513,5-7634,5)	p _{1,2} =0,01 p _{1,3} =0,002 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,929 p _{2,4} =0,002 p _{3,4} =0,001
CTGF, пг/мл	74,5 (45,5-103,8)	133,0 (91,3-172,5)	124,3 (74,4-181,9)	167,8 (78,9-194,3)	p _{1,2} <0,0001 p _{1,3} =0,001 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,347 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} <0,0001
PIIINP, нг/мл	33,3 (23,5-42,6)	55,1 (37,7-86,9)	58,9 (40,7-86,1)	88,5 (58,6-120,4)	p _{1,2} <0,0001 p _{1,3} <0,0001 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,178 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} <0,0001
PINP, пг/мл	1278,8 (775,1-2266,6)	2130,3 (1392,0-2820,1)	2996,1 (2283,8-3894,3)	3421,4 (1808,1-4321,7)	p _{1,2} =0,008 p _{1,3} <0,0001 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,067 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} =0,01

Сокращения: МС — метаболический синдром, ФП — фибрилляция предсердий, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки, TGF-beta 1 — трансформирующий фактор роста-бета 1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа.

ное отклонение (σ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающемся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25-75%), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна-Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух)

в параметрической статистике проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики — критерий Краскала-Уоллиса. При этом учитывалась поправка Бонферрони. При оценке значимости коэффициента корреляции использованы критерии Пирсона (r) при нормальном распределении и Спирмана (ρ) при ненормальном распределении показателей. Также использовались методы линейного однофакторного и многофакторного регресси-

Таблица 3

Концентрации альдостерона, галектина-3, GDF-15, TGF-beta1, CTGF, PIIINP и PINP, циркулирующих в плазме и сыворотке крови пациентов с МС и разными формами ФП

Биомаркеры	Пароксизмальная форма ФП n=110 (1)	Персистирующая форма ФП n=50 (2)	Постоянная форма ФП n=42 (3)	Статистическая значимость, р
Альдостерон, пг/мл	140,5 (90,4-182,2)	221,5 (107,4-272,9)	85,1 (72,5-111,5)	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}<0,0001$ $p_{2,3}<0,0001$
Галектин-3, нг/мл	8,9 (5,0-14,4)	12,5 (5,2-18,3)	6,3 (3,3-12,9)	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}<0,0001$
GDF-15, пг/мл	792,1 (619,9-1101,1)	982,4 (787,1-1252,0)	1345,0 (1102,7-1729,2)	$p_{1,2}<0,0001$ $p_{1,3}<0,0001$ $p_{2,3}<0,0001$
TGF-beta1, пг/мл	3678,5 (2279,8-6700,6)	2829,9 (1588,8-4349,4)	2228,3 (1839,9-2459,1)	$p_{1,2}=0,015$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,651$
CTGF, пг/мл	172,5 (106,7-208,5)	118,8 (79,2-200,4)	78,6 (61,6-97,5)	$p_{1,2}<0,0001$ $p_{1,3}<0,0001$ $p_{2,3}=0,001$
PIIINP, нг/мл	76,4 (55,6-120,5)	101,3 (84,9-147,1)	78,5 (62,3-89,7)	$p_{1,2}<0,0001$ $p_{1,3}=0,417$ $p_{2,3}\leq 0,0001$
PINP, пг/мл	4567,2 (2456,9-5567,4)	2806,3 (1600,0-4234,1)	1893,6 (1470,3-2521,1)	$p_{1,2}=0,018$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,003$

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа.

онного анализов при оценке влияния факторов на количественные переменные и биномиального регрессионного анализа для прогнозирования вероятности наступления события. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения IBM SPSS, версия 22.0.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы в распределении по полу и статистически значимо не различались по возрасту. Основные клинические, лабораторные и ЭхоКГ характеристики обследованных представлены в таблице 1.

В таблице 2 представлены данные о концентрациях изучаемых биомаркеров в сыворотке и плазме крови обследованных. Установлено, что концентрации альдостерона и галектина-3 в крови у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с МС без ФП и выше, чем у здоровых. Наиболее высокая концентрация TGF-beta1 выявлены у пациентов с ФП и МС, а значимых различий концентрации этого биомаркера в группах пациентов с МС без ФП и ФП без МС не установлено. Концентрации TGF-beta1 в сыворотке у пациентов с МС без ФП и ФП без МС не различались, но были выше, чем у здоровых. Концентрация CTGF в сыворотке крови у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с МС без ФП и выше, чем у здоровых.

При сравнении концентраций биомаркеров фиброза, циркулирующих в крови, установлено, что у пациентов с персистирующей формой ФП и МС более высокие уровни альдостерона, галектина-3 и PIIINP, чем у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП. Концентрация GDF-15 в плазме крови выше у пациентов с постоянной формой ФП, чем у больных с пароксизмальной и персистирующей формами. У пациентов с пароксизмальной формой ФП и МС уровни CTGF и PINP в плазме крови выше, чем у пациентов с персистирующей и постоянной формами. TGF-beta1 у пациентов с пароксизмальной формой выше, чем при персистирующей и постоянной ФП. Данные представлены в таблице 3.

Установлено, что концентрация галектина-3 в плазме крови положительно коррелировала с концентрацией PINP ($\rho=0,465$, $p<0,0001$), PIIINP ($\rho=0,409$, $p<0,0001$), GDF-15 ($\rho=0,369$, $p<0,0001$), CTGF ($\rho=0,405$, $p<0,0001$). Концентрация GDF-15 в большей степени коррелировала с PIIINP ($\rho=0,403$, $p<0,0001$), чем с PINP ($\rho=0,232$, $p=0,03$). В свою очередь, TGF-beta1 сильнее коррелировал с PIIINP ($\rho=0,329$, $p<0,0001$), а CTGF — с PINP ($\rho=0,386$, $p<0,0001$). По данным многофакторного регрессионного анализа из всех изучаемых биомаркеров GDF-15 в большей степени влиял на концентрацию PIIINP ($\beta=0,234$, $p=0,038$), а галектин-3 на PINP ($\beta=0,248$, $p<0,021$).

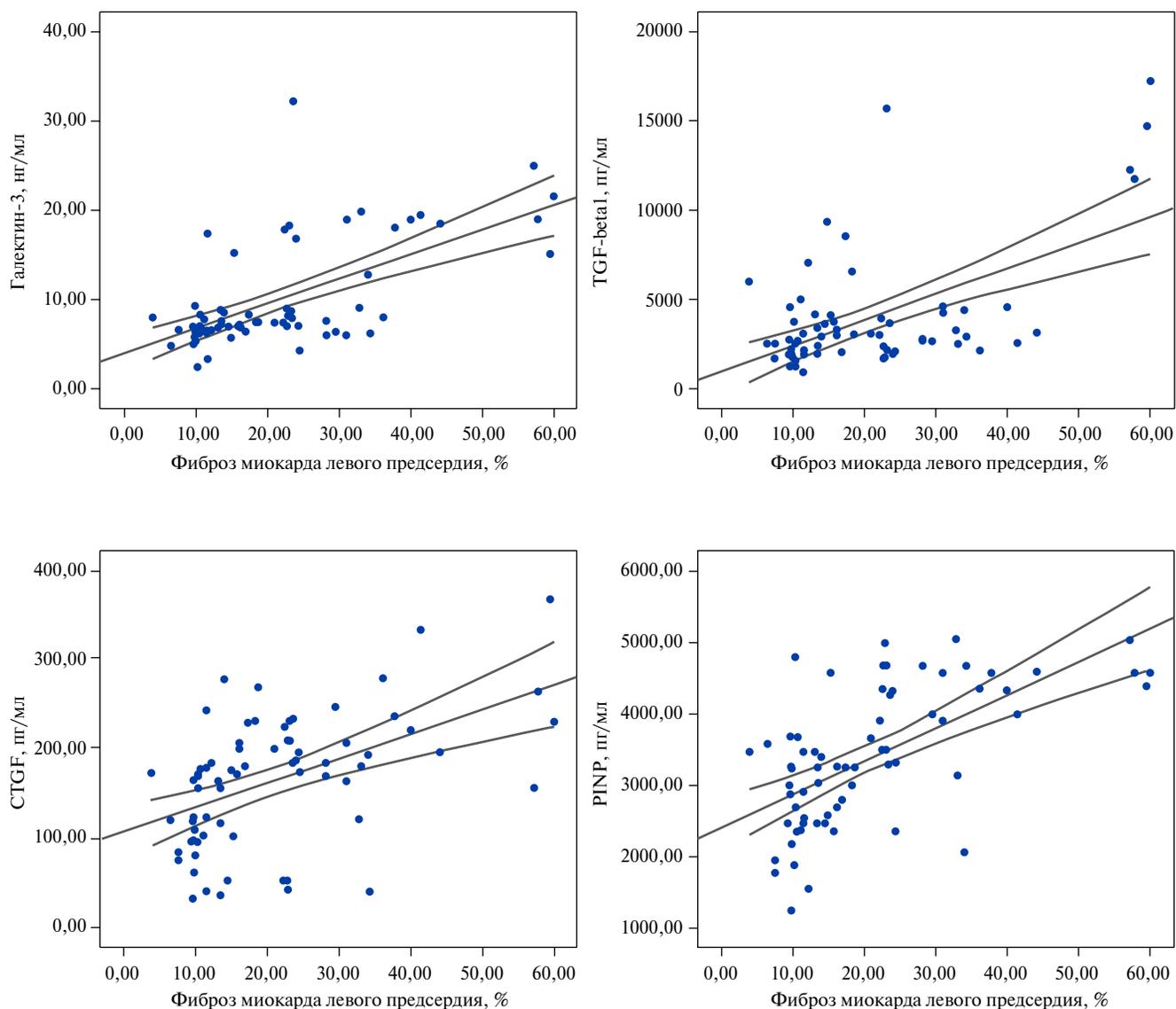


Рис. 1. Корреляции галектина-3, TGF-beta1, CTGF и PINP, циркулирующих в крови, со степенью выраженности фиброза миокарда у пациентов с ФП и МС.
Сокращения: TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I типа.

При анализе электровольтажных карт и оценке степени выраженности фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП, которым выполнялась радиочастотная изоляция устьев легочных вен, было выявлено, что фиброз ЛП более распространен у пациентов с ФП и МС, чем у больных с ФП без МС (26,1 (14,5-41,5)% и 10,5 (7,3-16,2)%, $p=0,028$). При оценке связи биомаркеров, циркулирующих в крови, у пациентов с ФП и МС, которым проводилось электроанатомическое картирование перед процедурой радиочастотной изоляции устьев легочных вен ($n=79$), выявлены положительные корреляции степени выраженности фиброза миокарда ЛП с концентрацией галектина-3 ($\rho=0,563$, $p<0,0001$), PINP ($\rho=0,620$, $p<0,0001$), TGF-beta1 ($\rho=0,390$, $p<0,0001$) и CTGF

($\rho=0,551$, $p<0,0001$), что продемонстрировано на рисунке 1. С целью детального анализа эти пациенты с ФП и МС были разделены на группы в зависимости от % фиброза ЛП, разбитого на квантили (25%, 50%, 75%). Установлено, что у больных с наибольшей выраженностью фиброза ЛП ($\geq 33\%$ — Q4) выявлены более высокие концентрации галектина-3, альдостерона, GDF-15 и проколлагенов I и III типов (табл. 4). По данным линейного многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимое влияние на распространенность фиброза ЛП (% фиброза) среди изучаемых биомаркеров фиброза оказывают следующие: галектин-3 ($\beta=0,432$, $p<0,0001$), проколлаген PINP ($\beta=0,343$, $p=0,001$) и проколлаген PIIINP ($\beta=0,286$, $p=0,008$).

Таблица 4

Концентрации биомаркеров фиброза в крови у пациентов с ФП и МС с различной степенью выраженности фиброза миокарда ЛП

% фиброза ЛП, квартили (Q)	≤12,3% (Q1)	12,4-22,4% (Q2)	22,5-33,4% (Q3)	≥33,5% (Q4)	Статистическая значимость, p
Галектин-3, нг/мл	8,6 (5,9-13,4)	7,4 (6,7-16,0)	8,8 (6,4-18,3)	12,34 (9,3-18,8)	p _{1,2} =0,06 p _{1,3} =0,647 p _{1,4} =0,001 p _{2,3} =0,08 p _{2,4} =0,001 p _{3,4} =0,001
Альдостерон, пг/мл	68,7 (66,1-86,3)	110,0 (75,6-117,1)	89,0 (80,0-120,0)	123,4 (92,6-198,8)	p _{1,2} =0,001 p _{1,3} =0,01 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,07 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} =0,0001
GDF-15, пг/мл	725,9 (613,5-854,1)	641,5 (534,6-829,1)	687,5 (554,8-1501,4)	1020,1 (669,1-1243,9)	p _{1,2} =0,05 p _{1,3} =0,124 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,236 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} <0,0001
TGF-beta1, пг/мл	1961,6 (1434,9-1327,4)	3934,6 (3203,9-5355,4)	2643,1 (2165,9-4259,4)	3678,2 (2348,9-4751,4)	p _{1,2} =0,01 p _{1,3} =0,04 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,929 p _{2,4} =0,245 p _{3,4} =0,147
CTGF, пг/мл	179,8 (164,5-224,6)	175,4 (128,4-203,4)	120,9 (42,8-210,3)	220,9 (178,9-306,4)	p _{1,2} =0,359 p _{1,3} =0,01 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,04 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} <0,0001
PIIINP, нг/мл	58,3 (49,8-90,9)	59,4 (47,7-63,4)	61,6 (57,4-105,5)	92,2 (66,4-125,1)	p _{1,2} =0,959 p _{1,3} =0,781 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,854 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} <0,0001
PINP, нг/мл	2839,1 (1412,1-3458,1)	2986,1 (2623,1-3571,1)	3567,1 (2498,1-4986,1)	4344,1 (4122,1-4567,1)	p _{1,2} =0,899 p _{1,3} =0,01 p _{1,4} <0,0001 p _{2,3} =0,04 p _{2,4} <0,0001 p _{3,4} <0,0001

Сокращения: ЛП — левое предсердие, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа.

Обсуждение

Патогенез ФП — это многогранный и сложный процесс, в основе которого лежат гемодинамические, структурные, электрофизиологические и молекулярные механизмы. Существует множество клинических факторов риска развития ФП, среди которых пожилой возраст, ИБС, патология щитовидной железы, хроническая сердечная недостаточность, хроническая легочная патология и другие [1]. В наше исследование не включались больные с органи-

ческими заболеваниями сердца, острыми и хроническими значимыми сопутствующими заболеваниями. У больных с МС, в отличие от групп сравнения, было диагностировано 3 и более компонентов МС, наиболее частыми среди них были АГ, абдоминальное ожирение, дислипидемия. АГ способствует развитию гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка, а также дилатации ЛП. В основе механизмов структурного ремоделирования миокарда, в т.ч. предсердий, важную роль играет альдостерон — один

из конечных продуктов РААС, регулирующих артериальное давление. Профибротическая роль альдостерона известна и в настоящее время не вызывает сомнений. Через механизм развития фиброза — возможного субстрата неклапанной ФП, альдостерон, в свою очередь, может выступать как предиктор этой аритмии. В 2015г опубликованы первые данные о изучении роли галектина-3 и альдостерона в развитии ФП и установлено, что концентрации этих биомаркеров выше у пациентов с ФП в сочетании с МС, по сравнению со значениями этих параметров у больных с МС без ФП [12]. В данном исследовании установлено, что концентрация альдостерона и галектина-3 у пациентов с ФП в сочетании с МС выше, чем у больных с изолированной ФП без МС, что, в свою очередь, подчеркивает связь данных биомаркеров с МС и его вкладом в развитие ФП. Из экспериментальных работ известно, что альдостерон выступает в качестве одного из основных первоначальных индукторов каскада фиброгенных факторов. Установлено, что альдостерон индуцирует секрецию галектина-3 посредством гиперактивации макрофагов, который, в свою очередь, индуцирует продукцию TGF-beta1, CTGF — эффекторных молекул, участвующих в активации фибробластов и избыточной продукции проколлагенов I и III типов в экстрацеллюлярный матрикс [6, 13]. В экспериментальной работе Schreier V. et al. было установлено, что альдостерон способен индуцировать фиброз в миокарде и почках через активацию синтеза TGF-beta1 и, как следствие, увеличение продукции проколлагенов с развитием сердечной недостаточности [14]. Альдостерон индуцирует синтез TGF-beta1, но в то же время TGF-beta1 взаимно усиливает выработку альдостерона и других профиброгенных факторов по механизму положительной обратной связи [15]. TGF-beta1 является представителем семейства белков, играющих важнейшую роль в эпителиально-мезенхимальной трансформации во время эмбриогенеза клапанных и перегородочных структур сердца и секретируется различными клетками: кардиомиоцитами, фибробластами, эндотелиальными и клетками эффекторами воспаления. Различные причины, лежащие в основе возникновения ФП, повышают уровень экспрессии TGF-beta1, который, в свою очередь, индуцирует интерстициальный фиброз [16]. Кроме того, TGF-beta1 способен регулировать транскрипцию и функцию основных натриевых каналов кардиомиоцитов [17].

Нами установлено, что концентрация TGF-beta1 в плазме крови у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с данным нарушением ритма без МС и значительно выше, чем у здоровых обследованных. В то время, как TGF-beta1 является ключевым индуктором фиброза, другой известный фактор роста (CTGF) содействует ему [18]. CTGF — представитель CCN (Cugb1, CTGF, nov) семейства белков, являю-

щийся одним из главных нижестоящих эффекторов в развитии фиброза, индуцированного TGF-beta1. В участках миокарда с активным ремоделированием выявлена совместная экспрессия CTGF и TGF-beta1 [19]. Ко WC, et al. установили, что экспрессия генов и секреция CTGF в ткани предсердий пациентов с ИБС и ФП выше, чем у больных с синусовым ритмом. Авторы также установили, что в экспериментальной модели на животных введение ангиотензина II вызывало повышение концентрации CTGF и пролиферацию фибробластов с образованием коллагена I типа, что, безусловно, способствовало возникновению ФП [9]. В работе Lavall D, et al. при культивировании предсердной ткани, полученной при биопсии предсердий у больных с патологией митрального клапана и ФП, было установлено, что минералокортикоидный гормон альдостерон повышал секрецию CTGF с активацией фибробластов и увеличением массы межклеточного матрикса [20]. Активность CTGF регулируется ангиотензином II и TGF-beta1, что усиливает развитие фиброза в совместном патогенетическом каскаде [21]. В когорте пациентов с ФП и МС мы установили, что концентрация CTGF в плазме крови значимо выше, чем у пациентов с ФП без МС и больных с МС без ФП. Выявлена положительная корреляция с галектином-3 и проколлагенами, циркулирующими в плазме крови. В патогенезе развития фиброза галектин-3 представляется ключевым пусковым фактором, запускающим сложные механизмы ремоделирования структуры миокарда. С одной стороны, он способен влиять на матричные металлопротеиназы, ограничивая деградацию экстрацеллюлярного матрикса. С другой стороны, активирует фибробласты и повышает синтез коллагена I и III типов, что хорошо изучено в экспериментальных моделях на животных [22]. N-концевые пропептиды проколлагенов I и III типов депонируются непосредственно в миокарде при различных заболеваниях сердца. В частности, в исследовании Lopez B, et al. установлена связь циркулирующего в крови PINP с развитием ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с гипертонией [23]. Связь данных биомаркеров с риском развития ФП установлена в многочисленных исследованиях ранее и более того доказано, что у пациентов с ФП в ткани ЛП преобладает депонирование в большей степени проколлагена I типа, а не проколлагена III типа [24, 25].

По результатам нашего исследования установлено, что концентрация PINP и PIIINP в плазме крови выше у пациентов с ФП в сочетании с МС в сравнении с больными с ФП без МС и выше, чем у пациентов с МС без данной аритмии. Установлена положительная корреляция галектина-3, TGF-beta1 и CTGF с концентрациями циркулирующих в плазме пропептидов PINP и PIIINP, что подчеркивает связь данных биомаркеров в развитии фиброза.

Дополнительный анализ полученных данных в группе пациентов с ФП в сочетании с МС с различными формами ФП позволил выявить, что у пациентов с пароксизмальной формой более высокие концентрации TGF-beta1, CTGF и PINP, чем у больных с персистирующей и постоянной формами ФП и, вероятно, данные биомаркеры играют более значимую роль в развитии ФП у пациентов с МС на ранних этапах развития аритмии. С другой стороны, у больных с персистирующей ФП и МС концентрации галектина-3, альдостерона и PIIINP, циркулирующие в крови были выше, чем у пациентов с пароксизмальной ФП, а у больных с постоянной формой они были значительно ниже, исходя из чего можно предполагать, что данные биомаркеры в большей степени определяют прогрессирование данной аритмии на этапе трансформации форм до более устойчивых. По результатам исследования обращает на себя внимание тот факт, что концентрация GDF-15 наиболее высокая у больных с постоянной формой ФП. Данный биомаркер также является важным в структуре патогенеза аритмии и носит роль индикатора неблагоприятного прогноза по риску сердечно-сосудистых осложнений у больных с ФП [26]. В работе установлено, что у пациентов с ФП в сочетании с МС концентрация GDF-15 выше, чем у больных с ФП без МС, что, вероятно, связано с компонентами МС, т.к. продукция данного биомаркера усиливается под влиянием воспаления, гипоксемии и метаболических нарушений [27].

Анализ данных о степени выраженности фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП, которым выполнялась радиочастотная изоляция устьев легочных вен, позволил нам установить, что распространенность фиброза ЛП у пациентов с ФП в сочетании с МС больше, чем у больных с ФП без МС. Ранее мы публиковали данные о том, что степень выраженности фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП и МС больше, чем у больных с ФП без МС, и ассоциирована с галектином-3 [28]. В настоящее время получено больше данных о взаимосвязи биомаркеров с фиброзом миокарда ЛП. Выявлены положительные корреляции степени выраженности фиброза миокарда ЛП не только с галектином-3 и TGF-beta1, но также с PINP и CTGF, что подтверждено данными линейного однофакторного регрессионного анализа. По данным линейного многофакторного регрессионного анализа установлено, что на распространенность фиброза миокарда ЛП более значимое влияние оказывают следующие биомаркеры — галектин-3, проколлагены — PIIINP и PINP. Проведенный анализ концентраций биомаркеров фиброза у пациентов с ФП в сочетании с МС в подгруппах больных с различной

степенью выраженности фиброза ЛП позволил установить, что изучаемые биомаркеры значимо повышены у больных с наиболее выраженной степенью фиброза (>33,5%), что согласуется с патогенетической ролью этих циркулирующих в крови субстанций в развитии и прогрессировании фиброза миокарда.

Таким образом, в данном исследовании изучена роль молекулярных маркеров фиброза в патогенезе ФП у пациентов с МС. Определение маркеров фиброза миокарда и предикторов развития и прогрессирования ФП у больных МС имеет большое значение, т.к. позволит выделять пациентов, имеющих высокий риск развития ФП и осуществлять первичную и вторичную профилактику данной аритмии. Фиброгенные факторы могут выступать в качестве потенциальной мишени для терапии у пациентов с ФП в сочетании с МС.

Ограничения исследования. Пациенты с ФП и МС получали лекарственные препараты (антиаритмические, гипотензивные, анти тромботические, статины), это лечение могло в некоторой степени повлиять на результаты исследования. Число пациентов, у которых была проведена оценка степени тяжести фиброза ЛП, было сравнительно немногочисленным, поэтому необходимо собрать больший объем данных и провести дальнейшее наблюдение за пациентами с МС. Для изучения прогностической роли изучаемых биомаркеров следует продолжить проспективное наблюдение за больными для получения данных о возможности использования в клинической практике.

Заключение

1. Концентрация в крови альдостерона, галектина-3, TGF-beta1, GDF-15, CTGF, PIIINP и PINP у больных с ФП в сочетании с МС выше, чем у пациентов с ФП без МС и выше, чем у больных с МС без аритмии.

2. У пациентов с пароксизмальной формой ФП и МС более высокие концентрации TGF-beta1, CTGF и PINP, чем у больных с персистирующей и постоянной формами ФП, а у больных с персистирующей ФП и МС концентрации галектина-3, альдостерона и PIIINP, циркулирующие в крови, выше, чем у пациентов с пароксизмальной ФП.

3. Концентрация галектина-3, TGF-beta1, CTGF и N-концевых предшественников коллагенов III и I типов ассоциированы с более высокой степенью выраженности фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП в сочетании с МС.

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

Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal*. 2010;159(5):850-6. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.005.
- Cuspidi C, Negri F, Sala C, et al. Association of left atrial enlargement with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: A tissue Doppler study in echocardiographic practice. *Blood Pressure*. 2012;21(1):24-30. doi:10.3109/08037051.2011.618262.
- Milliez P, Girel X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(8):1243-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.015.
- Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(16):2022-35. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.002.
- Ionin VA, Baranova EI, Zaslavskaya EL, et al. Galectin-3, N-terminal Propeptides of Type I and III Procollagen in Patients with Atrial Fibrillation and Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(16):5689. doi:10.3390/ijms21165689.
- Li J, Yang Y, Ng CY, et al. Association of plasma transforming growth factor- β 1 levels and the risk of atrial fibrillation: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(5). doi:10.1371/journal.pone.0155275.
- Musa H, Kaur K, O'Connell R, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor-AB signaling prevents electromechanical remodeling of adult atrial myocytes that contact myofibroblasts. *Heart Rhythm*. 2013;10(7):1044-51. doi:10.1016/j.hrthm.2013.03.014.
- Ko WC, Hong CY, Hou SM, et al. Elevated expression of connective tissue growth factor in human atrial fibrillation and angiotensin II-treated cardiomyocytes. *Circulation Journal*. 2011;75(7):1592-600. doi:10.1253/circj.CJ-10-0892.
- Han JS, Choi BS, Yang CW, Kim YS. Aldosterone-induced TGF- β 1 expression is regulated by mitogen-activated protein kinases and activator protein-1 in mesangial cells. *Journal of Korean Medical Science*. 2009;24(suppl.1):S195. doi:10.3346/jkms.2009.24.S1.S195.
- Terada Y, Ueda S, Hamada K, et al. Aldosterone stimulates nuclear factor- κ B activity and transcription of intercellular adhesion molecule-1 and connective tissue growth factor in rat mesangial cells via serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase-1. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2012;16(1):81-8. doi:10.1007/s10157-011-0498-x.
- Ionin VA, Soboleva AV, Listopad OV, et al. Galectin 3 and aldosterone in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(4):79-83. (In Russ.) Ионин В.А., Соболева А.В., Листопад О.В. и др. Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(4):79-83. doi:10.15829/1560-4071-2015-04-79-83.
- Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(1):59-67. doi:10.1016/j.jchf.2014.08.002.
- Schreier B, Rabe S, Schneider B, et al. Aldosterone/NaCl-induced renal and cardiac fibrosis is modulated by TGF- β responsiveness of T cells. *Hypertension Research*. 2011;34(5):623-9. doi:10.1038/hr.2011.16.
- Huang W, Xu C, Kahng KW, et al. Aldosterone and TGF- β 1 synergistically increase PAI-1 and decrease matrix degradation in rat renal mesangial and fibroblast cells. *American Journal of Physiology — Renal Physiology*. 2008;294(6). doi:10.1152/ajprenal.00017.2008.
- Cao F, Li Z, Ding WM, et al. LncRNA PVT1 regulates atrial fibrosis via miR-128-3p-SP1-TGF- β 1-Smad axis in atrial fibrillation. *Molecular Medicine*. 2019;25(1). doi:10.1186/s10020-019-0074-5.
- Kaur K, Zaroso M, Ponce-Balbuena D, et al. TGF- β 1, Released by Myofibroblasts, Differentially Regulates Transcription and Function of Sodium and Potassium Channels in Adult Rat Ventricular Myocytes. *PLoS ONE*. 2013;8(2). doi:10.1371/journal.pone.0055391.
- Miyazono K, Kusanagi K, Inoue H. Divergence and convergence of TGF- β /BMP signaling. *Journal of Cellular Physiology*. 2001;187(3):265-76. doi:10.1002/jcp.1080.
- Chuva De Sousa Lopes SM, Feijen A, Korving J, et al. Connective tissue growth factor expression and Smad signaling during mouse heart development and myocardial infarction. *Developmental Dynamics*. 2004;231(3):542-50. doi:10.1002/dvdy.20162.
- Lavall D, Selzer C, Schuster P, et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(10):6656-68. doi:10.1074/jbc.M113.519256.
- Ahmed MS, Øie E, Vinge LE, et al. Connective tissue growth factor — A novel mediator of angiotensin II-stimulated cardiac fibroblast activation in heart failure in rats. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2004;36(3):393-404. doi:10.1016/j.yjmcc.2003.12.004.
- de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: A novel mediator of heart failure development and progression. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(9):811-7. doi:10.1093/eurjhf/hfp097.
- López B, González A, Querejeta R, Díez J. The use of collagen-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease. *Journal of Hypertension*. 2005;23(8):1445-51. doi:10.1097/01.hjh.0000173780.67308.f1.
- Duprez DA, Heckbert SR, Alonso A, et al. Collagen Biomarkers and Incidence of New Onset of Atrial Fibrillation in Subjects With No Overt Cardiovascular Disease at Baseline. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2018;11(10):e006557. doi:10.1161/CIRCEP.118.006557.
- Swartz MF, Fink GW, Sarwar M, et al. Serum Peptides for Collagen I and III Synthesis Predict Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery. *Heart Rhythm*. 2011;8(11):1827. doi:10.1016/j.hrthm.2011.09.051.
- Shoemaker MB, Stevenson WG. The ABC death risk score: is it time to start measuring GDF-15? Published online 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx584.
- Ost M, Igual Gil C, Coleman V, et al. Muscle-derived GDF15 drives diurnal anorexia and systemic metabolic remodeling during mitochondrial stress. *EMBO reports*. 2020;21(3). doi:10.15252/embr.201948804.
- Zaslavskaya L, Morozov N, Ionin V, et al. The role of transforming growth factor beta-1 and galectin-3 in formation of the left atrium fibrosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(2):60-6. (In Russ.) Заславская Е.Л., Морозов А.Н., Ионин В.А. и др. Роль трансформирующего фактора роста-бета1 и галектина-3 в формировании фиброза левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):60-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-60-66.