



© CC BY Коллектив авторов, 2022  
УДК [616.125-008.313.2 : 616.379-008.64]-036.8 : 616-002.7  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-91-100

**В. А. Ионин\***, **Е. И. Барашкова**, **А. М. Ананьин**, **В. А. Павлова**, **Е. Л. Заславская**,  
**Е. И. Баранова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ

Поступила в редакцию 05.07.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

### Резюме

**Цель.** Определить концентрации биомаркеров фиброза и воспаления в крови, параметры, характеризующие ремоделирование сердца, у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Методы и материалы.** В исследование были включены 231 обследованных в возрасте от 35 до 65 лет: пациенты с СД (n = 99), из которых 49 больных с ФП; группы сравнения составили пациенты с ФП без СД 2 типа (n = 54) и здоровые обследованные (n = 78).

**Результаты.** Установлено, что концентрация профиброгенных биомаркеров, циркулирующих в крови у больных с ФП и СД 2 типа выше, чем у пациентов с ФП без СД 2 типа: галектин-3 (13,4 (9,1 – 16,9) и 6,8 (4,6 – 12,8) нг/мл, p < 0,001), TGF-beta1 (3032,5 (2468,5 – 4283,5) и 2339,7 (1813,3 – 3368,8) пг/мл, p = 0,01), GDF-15 (2359,3 (1234,3 – 3465,1) и 1256,7 (889,9 – 2083,7) пг/мл, p < 0,001), PINP (3625,4 (2462,1 – 4463,7) и 2451,3 (1842,0 – 2941,0) пг/мл, p < 0,001) и PIIINP (92,8 (68,6 – 122,4) и 67,6 (47,9 – 93,3) нг/мл, p < 0,001). Концентрации провоспалительных цитокинов, С-реактивный белок (3,5 (2,2 – 4,4) и 2,7 (1,4 – 7,1) мг/л, p = 0,01) и СТ-1 (1032,1 (667,6 – 1495,3) и 549,1 (411,9 – 960,1) пг/мл, p < 0,001) у больных с ФП и СД 2 типа выше, чем у пациентов с СД 2 типа без ФП. Уровни ФНО-альфа, ИЛ-6 у пациентов с ФП и СД 2 типа сопоставимы с концентрациями данных биомаркеров воспаления у больных с СД 2 типа без ФП. По результатам эхокардиографии выявлено, что толщина эпикардальной жировой ткани у пациентов с ФП и СД 2 типа больше, чем у больных с ФП без СД 2 типа, и больше, чем у пациентов с СД 2 типа без ФП ((7,1 ± 0,4), (4,5 ± 0,3) и (5,1 ± 0,3) соответственно, p < 0,001). Установлена сильная положительная связь GDF-15 с HbA1c по данным корреляционного анализа (r = 0,617, p < 0,0001) и по результату регрессионного анализа (β = 0,586, p < 0,0001). По данным биномиальной логистической регрессии установлено, что СД 2 типа в обследуемой когорте увеличивал риск ФП в 2,2 раза (ОШ = 2,2, 95 % ДИ 1,41 – 3,31, p = 0,00004).

**Заключение.** Полученные новые данные об увеличении концентрации профиброгенных факторов у пациентов с ФП в сочетании с СД 2 типа свидетельствуют о важной роли процесса формирования фиброза миокарда в развитии данной аритмии у этих больных.

**Ключевые слова:** биомаркеры, фиброз, воспаление, фибрилляция предсердий, сахарный диабет

**Для цитирования:** Ионин В. А., Барашкова Е. И., Ананьин А. М., Павлова В. А., Заславская Е. Л., Баранова Е. И. Молекулярные механизмы развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: прогностическая роль биомаркеров фиброза и воспаления. *Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2022;29(3):91 – 100. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-91-100.

\* Автор для связи: Валерий Александрович Ионин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ionin.v.a@gmail.com.

Valeriy A. Ionin\*, Elizaveta I. Barashkova, Andrey M. Ananyin, Viktoriya A. Pavlova, Ekaterina L. Zaslavskaya, Elena I. Baranova

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## MOLECULAR MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: PROGNOSTIC ROLE OF BIOMARKERS OF FIBROSIS AND INFLAMMATION

Received 05.07.2022; accepted 18.07.2022

### Summary

The **objective** was to determine the concentrations of biomarkers of fibrosis and inflammation in the blood, parameters characterizing heart remodeling in patients with atrial fibrillation (AF) in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Methods and materials.** The study included 231 examined patients aged 35 to 65 years: patients with DM (n = 99), of which 49 patients with AF, and the comparison group consisted of patients with AF without T2DM (n = 54) and healthy examined patients (n = 78).

**Results.** It was found that the concentration of profibrogenic biomarkers circulating in the blood of patients with AF and T2DM is higher than in patients with AF without T2DM: galectin-3 (13.4 (9.1 – 16.9) and 6.8 (4.6 – 12.8) ng/ml,  $p < 0.001$ ), TGF-beta1 (3032.5 (2468.5 – 4283.5) and 2339.7 (1813.3 – 3368.8) pg/ml,  $p = 0.01$ ), GDF-15 (2359.3 (1234.3 – 3465.1) and 1256.7 (889.9 – 2083.7) pg/ml,  $p < 0.001$ ), PINP (3625.4 (2462.1 – 4463.7) and 2451.3 (1842.0 – 2941.0) pg/ml,  $p < 0.001$ ) and PIIINP (92.8 (68.6 – 122.4) and 67.6 (47.9 – 93.3) ng/ml,  $p < 0.001$ ). Concentrations of proinflammatory cytokines CRP (3.5 (2.2 – 4.4) and 2.7 (1.4 – 7.1) mg/l,  $p = 0.01$ ) and CT-1 (1032.1 (667.6 – 1495.3) and 549.1 (411.9 – 960.1) pg/ml,  $p < 0.001$ ) in patients with AF and T2DM is higher than in patients with T2DM without AF. The levels of TNF-alpha, IL-6 in patients with AF and T2DM are comparable to the concentrations of these biomarkers of inflammation in patients with T2DM without AF. According to the results of echocardiography, it was revealed that the thickness of the epicardial adipose tissue in patients with AF and T2DM is greater than in patients with AF without T2DM and greater than in patients with T2DM without AF (7.1 ± 0.4, 4.5 ± 0.3 and 5.1 ± 0.3, respectively,  $p < 0.001$ ). A strong positive correlation between GDF-15 and HbA1c was established according to the correlation analysis ( $r = 0.617$ ,  $p < 0.0001$ ) and regression analysis ( $\beta = 0.586$ ,  $p < 0.0001$ ). According to binomial logistic regression, it was found that T2DM in the examined cohort increased the risk of AF by 2.2 times (OR = 2.2, 95 % CI 1.41 – 3.31,  $p = 0.00004$ ).

**Conclusion.** The obtained new data on the increase in the concentration of profibrogenic factors in patients with AF in combination with T2DM indicate an important role of the formation of myocardial fibrosis in the development of this arrhythmia in these patients.

**Keywords:** biomarkers, fibrosis, inflammation, atrial fibrillation, diabetes mellitus

**For citation:** Ionin V. A., Barashkova E. I., Ananyin A. M., Pavlova V. A., Zaslavskaya E. L., Baranova E. I. Molecular mechanisms of the development of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: prognostic role of biomarkers of fibrosis and inflammation. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):91 – 100. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-91-100.

\* **Corresponding author:** Valeriy A. Ionin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: ionin.v.a@gmail.com.

### ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца [1]. Рост встречаемости ФП обусловлен старением населения и увеличением бремени сердечной недостаточности и метаболических факторов риска, включая сахарный диабет (СД) и ожирение, имеющих прочную патогенетическую связь с ФП [2]. Метаболический синдром (МС) и его компоненты являются факторами риска ФП: показано, что риск ФП повышается даже при наличии одного или двух компонентов МС, а с увеличением числа компонентов МС риск данной аритмии увеличивается в значительно большей степени [3]. Существенную роль в патогенезе ФП играет воспаление, опосредующее различные патологические процессы, такие как окислительный стресс, апоптоз, а также способствующее активации кардиальных фибробластов и формированию фиброза предсердий, лежащего в основе ремоделирования предсердий и нарушений проводимости [4]. В настоящее время

активно изучается роль различных биомаркеров воспаления. Установлено, что возникновение и прогрессирование ФП ассоциировано с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов 1, 2, 6, 8, 18, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), моноцитарным хемоаттрактантным протеином-1 и рядом других биомаркеров [5]. Среди маркеров фиброза у пациентов с ФП наиболее изучены галектин-3, трансформирующий фактор роста-бета1, матриксные металлопротеиназы 9, N-терминальный пропептид проколлагена III (PIIINP) и многие другие [4]. Согласно данным эпидемиологических исследований, риск возникновения ФП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и предиабетом на 34 % выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [6]. Известно, что хроническое воспаление и высокий уровень биомаркеров воспаления, таких как СРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа, играют важную роль в патогенезе нарушений углеводного обмена [7]. Наличие сахарного диабета ассоциировано с повышением ряда

профибротических факторов, среди которых галектин-3 и ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15) [8, 9].

Известно, что уровень биомаркеров воспаления и фиброза у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с изолированным МС или с ФП без метаболических нарушений [10, 11]. Однако крупных исследований, посвященных изучению этих биомаркеров у пациентов с нарушениями углеводного обмена и ФП, в настоящее время нет.

**Целью** исследования является определение уровней и патогенетической роли биомаркеров воспаления и фиброза у пациентов с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом 2 типа.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В одномоментное сравнительное исследование, выполненное по принципу «случай-контроль», включены 99 пациентов с СД 2 типа, мужчины и женщины в возрасте от 35 до 65 лет, в том числе 49 пациентов с ФП и 50 больных без указаний на данную аритмию в анамнезе. В контрольные группы включены пациенты с ФП без СД ( $n = 54$ ) и практически здоровые обследованные без СД и ФП ( $n = 78$ ). Группы сопоставимы по возрасту и гендерному распределению. Всем обследованным выполнены антропометрические измерения и определены лабораторные показатели (липидный спектр, глюкоза, гликозилированный гемоглобин (HbA1c), тиреотропный гормон (ТТГ), креатинин, выполнен расчет СКФ по формуле СКД EPI). Все образцы плазмы и сыворотки крови были центрифугированы одномоментно с последующей заморозкой при  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  и определением концентрации биомаркеров с помощью стандартных коммерческих наборов. Концентрация трансформирующего фактора роста бета1 (TGF-beta1) была определена в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методике ELISA kit с помощью набора реагентов ProcartaPlex Human TGF-beta1 Simplex, Affymetrix (*eBioscience*), Vienna, Austria). Уровень галектина-3 в сыворотке крови был определен методом иммуноферментного анализа (ELISA kit, *eBioscience*, Vienna). Уровень альдостерона был определен в плазме крови, забор которой осуществлен в вертикальном положении, с помощью иммуноферментного анализа набором ELISA kit компании *DBC Inc* (Canada). Концентрация соединительнотканного фактора роста фибробластов (CTGF) была определена в плазме крови с помощью набора реагентов Human CTGF (High Sensitive) *Aviscera Bioscience Inc*. Ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15) был определен в плазме по методике ELISA kit с помощью набора реагентов BioVendor Human GDF-15/MIC-1 (*Karasek*, Czech Republic). Концентрацию кардиотрофина-1 (СТ-1) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора реагентов RayBio® Human СТ-1

(Cardiotrophin-1), *RayBiotech*. Уровень СРБ в сыворотке крови определен высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с помощью COBAS INTEGRA компании *Roche Diagnostics GmbH* (Mannheim, Германия). Концентрация ФНО-альфа в сыворотке крови была определена высокочувствительным методом иммуноферментного анализа (Human TNF alpha High Sensitivity ELISA kit, *Bender MedSystems*, Vienna, Австрия). Концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме крови определяли высокочувствительным методом иммуноферментного анализа (Human IL-6 High Sensitivity ELISA kit, *Bender MedSystems*, Vienna, Австрия). Концентрации N-концевого пропептида проколлагена I типа (PINP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа были определены в плазме крови методом ИФА *Cloud-Clone Corp.*, USA. Всем обследованным выполнена трансторакальная эхокардиографии (Эхо-КГ), протокол которой выполнен в стандартных режимах на аппарате *Vivid 7 (GE, USA)*. Толщина эпикардального жира (ТЭЖ) измерялась в парастернальной позиции по длинной оси в диастолу в трех циклах сердечных сокращений над боковой стенкой правого желудочка.

Из исследования исключены пациенты с острыми воспалениями и обострениями хронических воспалительных заболеваний, СД 1 типа, 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.

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 ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $\sigma$ ). 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 проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики — критерия Краскала — Уоллиса. При оценке значимости коэффициента корреляции использован критерий Спирмана ( $r$ ) при ненормальном распределении показателей. Также использовали методы линейного однофакторного и биномиального регресси-

онного анализа для прогнозирования вероятности наступления события. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения «IBM SPSS Statistics», версия 22.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сопоставлении основных антропометрических и лабораторных показателей установлено, что пациенты с СД 2 типа имели большие значения показателей, характеризующих ожирение, чем здоровые обследованные и пациенты с ФП без СД 2 типа, однако пациенты с СД 2 типа в сочетании с ФП и без данной аритмии были сопоставимы по индексу массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), уровню гликемии натощак, триглицеридов в плазме крови и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) (табл. 1). Следует также отметить, что длительность ФП и СД 2 типа у пациентов обследованных групп были сопоставимы.

По результатам анализа данных эхокардиографических параметров установлена наиболее выраженная дилатация левого предсердия (ЛП) в виде увеличения переднезаднего размера, объема и индекса объема ЛП (иОЛП). Установлено, что объемы ЛП и правого предсердий (ОПП), а также индексы этих объемов у пациентов с СД 2 типа без ФП больше, чем у практически здоровых обследованных (табл. 2).

По результатам эхокардиографического обследования пациентов выявлено, что толщина эпикардиальной жировой ткани (ТЭЖ) у пациентов с ФП и СД 2 типа больше, чем у больных с ФП без СД 2 типа, и больше, чем у пациентов с СД 2 типа без ФП. Обращает на себя внимание тот факт, что ТЭЖ у больных с СД 2 типа без ФП больше, чем у здоровых обследованных.

Определение концентраций биомаркеров фиброза, циркулирующих в плазме крови, позволило установить, что уровни галектина-3, TGF-beta1, GDF-15, PИINP, PINP выше у пациентов с ФП и СД 2 типа, чем у пациентов с СД 2 типа без ФП, и значительно выше, чем у пациентов с ФП без СД 2 типа. В свою очередь, концентрации галектина-3, альдостерона, CTGF, GDF-15 у пациентов с СД 2 типа без ФП были выше, чем у больных с ФП без СД 2 типа, и в большей степени превышали концентрации биомаркеров фиброза у здоровых обследованных. Концентрации провоспалительных цитокинов СРБ и СТ-1 у больных с ФП и СД 2 типа выше, чем у пациентов с СД 2 типа без ФП, и выше, чем у пациентов с ФП без СД 2 типа. Уровни ФНО-альфа, ИЛ-6 у пациентов с ФП и СД 2 типа сопоставимы с концентрациями данных биомаркеров воспаления у больных с СД 2 типа без ФП, но в обеих группах выше, чем у пациентов с ФП без СД 2 типа и у здоровых обследованных. Данные о концентрациях биомаркеров фиброза и воспаления в

сравниваемых группах обследованных приведены в табл. 3.

Установлено, что в обследуемой когорте пациентов с СД 2 типа имелась положительная корреляционная связь между уровнем гликемии натощак и концентрациями в крови большинства биомаркеров фиброза и воспаления: GDF-15 ( $r=0,517$ ,  $p<0,0001$ ), галектина-3 ( $r=0,387$ ,  $p<0,0001$ ), TGF-beta1 ( $r=0,487$ ,  $p<0,0001$ ), ИЛ-6 ( $r=0,329$ ,  $p<0,0001$ ) и СРБ ( $r=0,319$ ,  $p<0,0001$ ). Однако, по данным регрессионного анализа, статистически значимой была связь уровня гликемии натощак с GDF-15 ( $\beta=0,332$ ,  $p<0,0001$ ) и TGF-beta1 ( $\beta=0,245$ ,  $p<0,0001$ ). Выявлена сильная положительная корреляционная связь GDF-15 с HbA1c по данным корреляционного анализа ( $r=0,617$ ,  $p<0,0001$ ) и по результату регрессионного анализа ( $\beta=0,586$ ,  $p<0,0001$ ). По данным бинаминальной логистической регрессии установлено, что СД 2 типа в обследуемой когорте увеличивал риск ФП в 2,2 раза (ОШ = 2,2, 95 %ДИ 1,41 – 3,31,  $p=0,00004$ ).

Механизмы развития ФП многообразны, среди них большое значение имеют наличие хронического воспаления и формирование фиброза миокарда. Воспаление и формирование фиброза миокарда способствуют не только развитию субстрата для возникновения ФП, но и приводят к прогрессированию ремоделирования предсердий и поддержанию этой аритмии [4]. Данные литературы, основанные на результатах многочисленных исследований, свидетельствуют о том, что СД 2 типа увеличивает риск развития ФП [6]. Согласно проведенному нами исследованию, в изученной когорте пациентов без структурных заболеваний сердца установлено, что СД 2 типа увеличивает риск ФП в 2,2 раза. Следует отметить, что среди потенциальных механизмов формирования ФП при СД 2 типа гипергликемия способствует активации процессов оксидативного стресса и повышению содержания ангиотензина II, TGF-beta1, тем самым усиливая синтез и накопление коллагена фибробластами миокарда, создавая основу формирования субстрата для ФП [12]. Увеличение активных форм кислорода способствует апоптозу и воспалению. В нашем исследовании установлено, что концентрация TGF-beta-1, циркулирующего в плазме крови, у пациентов с ФП и СД 2 типа выше, чем у пациентов с ФП без СД 2 типа, и выше, чем у больных с СД 2 типа без ФП. Выявленная положительная связь TGF-beta-1 с уровнем гликемии в плазме крови натощак, по данным корреляционно-регрессионного анализа, также позволила подтвердить патогенетическую связь. Формирование фиброза миокарда – процесс многокомпонентный и каскадный, в связи с чем в последние годы активно изучаются различные биомаркеры фиброза. Повышение содержания конечных продуктов гликозилирования и их рецепторов также способствует формированию фиброза предсердий

Таблица 1

## Клинические, лабораторные и эхокардиографические характеристики обследованных лиц

Table 1

## Clinical, laboratory and echocardiographic characteristics of the examined persons

Показатель		СА (-) ФП (-), n=78 (1)	СА (+) ФП (-), n=50 (2)	СА (-) ФП (+), n=54 (3)	СА (+) ФП (+), n=49 (4)	Статистическая значи- мость, p
Возраст, лет		(54,3±4,6)	(53,7±5,2)	(56,2±6,8)	(58,1±5,2)	p>0,05
Пол, муж./жен., n		35/43	24/26	29/25	22/27	p>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		(22,7±4,8)	(36,9±7,3)	(25,0±5,1)	(35,8±7,1)	p <sub>1,2</sub> <0,001; p <sub>1,3</sub> =0,134; p <sub>1,4</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001; p <sub>2,4</sub> =0,671; p <sub>3,4</sub> <0,001
Окружность талии, см:	мужчины	(82,5±3,1)	(120,3 ±5,5)	(88,7±4,7)	(121,9±13,5)	p <sub>1,2</sub> <0,001; p <sub>1,3</sub> =0,324; p <sub>1,4</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001; p <sub>2,4</sub> =0,281; p <sub>3,4</sub> <0,001
	женщины	(74,6±3,1)	(114,4 ±4,5)	(76,1±3,7)	(111,3±13,5)	p <sub>1,2</sub> <0,001; p <sub>1,3</sub> =0,392; p <sub>1,4</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001; p <sub>2,4</sub> =0,381; p <sub>3,4</sub> <0,001
Общий ХС, ммоль/л		(5,0±1,9)	(5,4±1,1)	(5,1±1,2)	(5,2±1,2)	p>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л		(3,0±0,4)	(3,1±0,3)	(3,1±0,1)	(3,2±0,4)	p>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины	(1,1±0,3)	(1,1±0,3)	(1,3±0,1)	(1,1±0,4)	p>0,05
	женщины	1,7±0,3	1,3±0,3	1,69±0,2	(1,3±0,4)	p>0,05
ТГ, ммоль/л		(0,9±0,3)	(2,8±0,8)	(1,2±0,4)	(2,3±1,2)	p <sub>1,2</sub> <0,001; p <sub>1,3</sub> =0,192; p <sub>1,4</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001; p <sub>2,4</sub> =0,651; p <sub>3,4</sub> <0,001
Глюкоза, ммоль/л		(4,7±0,6)	(8,1±1,2)	(5,1±0,6)	(7,6±1,4)	p <sub>1,2</sub> <0,001; p <sub>1,3</sub> =0,452; p <sub>1,4</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001; p <sub>2,4</sub> =0,671; p <sub>3,4</sub> <0,001
Гликозилированный гемоглобин, %		(5,1±0,3)	(7,1±1,2)	(5,5±0,7)	(6,8±1,1)	p <sub>1,2</sub> <0,001; p <sub>1,3</sub> =0,092; p <sub>1,4</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001; p <sub>2,4</sub> =0,801; p <sub>3,4</sub> <0,001
Креатинин, мкмоль/л		(78,8±12,6)	(76,1±10,2)	(80,8±10,4)	(79,3±1,5)	p>0,05
СКФ (СКД ЕРІ), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>		(96,8±10,1)	(92,6±10,2)	(94,7±12,4)	(91,0±11,7)	p>0,05
ТТГ, мКМЕ/л		(1,9±0,4)	(1,8±0,3)	(2,0±0,3)	(2,5±0,4)	p>0,05
Длительность ФП, лет		—	—	(4,4±1,2)	(4,6±2,2)	p>0,05
Длительность СА, лет		—	(14,4±5,2)	—	(16,2±8,2)	p>0,05

Примечание: ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТГ – триглицериды; ТТГ – тиреотропный гормон.

за счет соединительнотканного фактора роста фибробластов (СТGF) [13]. Согласно литературным данным [14], в процессе ремоделирования предсердий при СА 2 типа участвует активация пути NLRP3-инфламмасом/каспаза-1/галектин-3, что также способствует развитию и прогрессированию ФП. В обследованной нами когорте пациентов концентрация СТGF у пациентов с ФП и СА 2 типа выше, чем у больных с ФП без СА 2 типа, однако значимых различий при сравнении с концентрацией этого биомаркера у больных с СА 2 типа без ФП не было установлено, что, вероятнее всего, свидетельствует о связи соединительноткан-

ного фактора роста фибробластов в большей степени с патогенетическими процессами СА 2 типа, а не с механизмами развития ФП. В то же время СТGF усиливает продукцию галектина-3 – одного из ведущих индукторов синтеза различных форм коллагенов фибробластами миокарда [14]. По данным проведенного нами анализа установлено, что наиболее высокие концентрации галектина-3 и N-концевых предшественников проколлагенов I и III типов, циркулирующие в крови, обнаружены у пациентов с ФП и СА 2 типа.

В последние годы активно изучается роль GDF-15 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 2

## Эхокардиографические характеристики обследованных лиц

Table 2

Echocardiographic characteristics of the examined persons						
Показатель	СД (-) ФП (-), n=78 (1)	СД (+) ФП (-), n=50 (2)	СД (-) ФП (+), n=54 (3)	СД (+) ФП (+), n=49 (4)	Статистическая значимость, р	
Диаметр ЛП, мм	(34,9±2,7)	(43,3±4,2)	(42,1±2,0)	(48,4±4,0)	$p_{1,2}<0,001$ ; $p_{1,3}=0,004$ ; $p_{1,4}<0,001$ ; $p_{2,3}=0,134$ ; $p_{2,4}=0,001$ ; $p_{3,4}<0,001$	
Объем ЛП, мл	(43,2±9,4)	(77,2±16,6)	(62,9±19,8)	(101,8±14,4)	$p_{1,2}<0,001$ ; $p_{1,3}<0,001$ ; $p_{1,4}<0,001$ ; $p_{2,3}=0,01$ ; $p_{2,4}<0,001$ ; $p_{3,4}<0,001$	
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	(24,3±4,9)	(36,5±9,7)	(38,9±9,0)	(49,2±11,2)	$p_{1,2}<0,001$ ; $p_{1,3}=0,001$ ; $p_{1,4}<0,001$ ; $p_{2,3}=0,244$ ; $p_{2,4}=0,001$ ; $p_{3,4}<0,001$	
Объем ПП, мл	(41,3±8,9)	(62,9±14,4)	(60,3±20,6)	(77,8±12,7)	$p_{1,2}<0,001$ ; $p_{1,3}=0,001$ ; $p_{1,4}<0,001$ ; $p_{2,3}=0,694$ ; $p_{2,4}=0,001$ ; $p_{3,4}<0,001$	
Индекс объема ПП, мл/м <sup>2</sup>	(23,4±4,3)	(31,9±7,3)	(32,1±8,8)	(38,8±7,8)	$p_{1,2}<0,001$ ; $p_{1,3}=0,001$ ; $p_{1,4}<0,001$ ; $p_{2,3}=0,474$ ; $p_{2,4}=0,001$ ; $p_{3,4}<0,001$	
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> :	мужчины	(81,3±12,2)	(130,3±7,3)	(98,6±8,8)	(142,4±7,8)	$p_{1,2}<0,001$ ; $p_{1,3}=0,002$ ; $p_{1,4}<0,001$ ; $p_{2,3}<0,001$ ; $p_{2,4}=0,001$ ; $p_{3,4}<0,001$
	женщины	(70,1±10,1)	(98,6±7,3)	(82,8±8,8)	(115,1±7,8)	$p_{1,2}<0,001$ ; $p_{1,3}=0,01$ ; $p_{1,4}<0,001$ ; $p_{2,3}<0,001$ ; $p_{2,4}=0,001$ ; $p_{3,4}<0,001$
ФВ ЛЖ, %	(64,3±7,0)	(63,9±6,0)	(61,4±4,2)	(59,4±6,0)	$p>0,05$	
ТЭЖ, мм	(2,1±0,4)	(5,1±0,3)	(4,5±0,3)	(7,1±0,4)	$p_{1,2}<0,001$ ; $p_{1,3}<0,001$ ; $p_{1,4}<0,001$ ; $p_{2,3}<0,001$ ; $p_{2,4}=0,001$ ; $p_{3,4}<0,001$	

Примечание: ПП – правое предсердие; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТЭЖ – толщина эпикардального жира; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Данный биомаркер входит в семейство TGF-бета-1 и может секретироваться широким спектром клеток в ответ на окислительный стресс и воспаление с целью адаптации клеток к изменениям метаболических процессов в новых условиях. По данным ранее опубликованных работ [15], высокий уровень GDF-15 определяется у пациентов с ФП, СД 2 типа и ожирением. Ожирение часто является коморбидным состоянием у пациентов с нарушениями углеводного обмена, в связи с чем до сих пор остается неясным, являются ли профиброгенные изменения миокарда следствием СД 2 типа или ожирения. В нашей работе пациенты с СД 2 типа, как в сочетании с ФП, так и без данной аритмии, имели ожирение, однако по ИМТ и ОТ эти группы были сопоставимы. Тем не менее концентрация GDF-15 у больных с ФП и СД 2 типа значимо выше, чем у пациентов с СД 2 типа без ФП, что позволяет установить патогенетическую роль данного биомаркера в развитии ФП у

больных с СД 2 типа. Ранее в экспериментальном исследовании на животных [16] установлено, что на фоне 36-недельной высококалорийной диеты в отсутствие СД наблюдалось увеличение толщины эпикардального жира, размера ЛП, нарушение проводимости миокарда, повышение экспрессии профиброгенного TGF-beta-1 и увеличение выраженности интерстициального фиброза предсердий, что, в конечном итоге, было ассоциировано с повышением риска возникновения ФП. По данным исследования Q. A. Xiao et al. [17], установлено, что уровень GDF-15 у пациентов с ожирением и СД 2 типа был выше, чем у пациентов с ожирением без СД 2 типа, в отличие от TGF-beta-1, что дает возможность предполагать более высокую прогностическую значимость GDF-15 у пациентов с нарушениями углеводного обмена и ФП.

Гипергликемия способствует развитию окислительного стресса и воспаления. Повышение продукции активных форм кислорода через активацию

Таблица 3

**Концентрации биомаркеров фиброза и воспаления, циркулирующих в крови у пациентов с ФП и СД 2 типа, ФП без СД 2 типа, СД 2 типа без ФП и у здоровых обследованных**

Table 3

**Concentrations of biomarkers of fibrosis and inflammation circulating in the blood of patients with AF and T2DM, with AF without T2DM, with T2DM without AF and in healthy examined patients**

Биомаркер	СД (-) ФП (-), n = 78 (1)	С (+) ФП (-), n = 50 (2)	СД (-) ФП (+), n = 54 (3)	СД (+) ФП (+), n = 49 (4)	Статистическая значи- мость, p
Альдостерон, пг/мл	95,8 (62,1 – 125,1)	120,3 (67,0 – 172,1)	89,9 (67,1 – 111,1)	116,5 (78,6 – 166,5)	$p_{1,2} < 0,001$ ; $p_{1,3} = 0,127$ ; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$ ; $p_{2,4} = 0,581$ ; $p_{3,4} < 0,001$
Галектин-3, нг/мл	3,2 (2,4 – 4,4)	6,8 (4,6 – 12,8)	5,3 (4,3 – 7,0)	13,4 (9,1 – 16,9)	$p_{1,2} < 0,001$ ; $p_{1,3} < 0,001$ ; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,01$ ; $p_{2,4} < 0,001$ ; $p_{3,4} < 0,001$
TGF-beta1, пг/мл	1929,5 (1497,3 – 3761,4)	2339,7 (1813,3 – 3368,8)	2265,5 (1783,7 – 2973,4)	3032,5 (2468,5 – 4283,5)	$p_{1,2} = 0,05$ ; $p_{1,3} = 0,06$ ; $p_{1,4} = 0,01$ $p_{2,3} = 0,934$ ; $p_{2,4} = 0,01$ ; $p_{3,4} = 0,01$
СТGF, пг/мл	72,2 (43,1 – 99,1)	146,5 (113,1 – 177,2)	118,4 (67,1 – 171,1)	144,1 (81,6 – 231,3)	$p_{1,2} < 0,001$ ; $p_{1,3} < 0,001$ ; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$ ; $p_{2,4} = 0,198$ ; $p_{3,4} < 0,001$
GDF-15, пг/мл	438,1 (411,2 – 461,6)	1256,7 (889,9 – 2083,7)	579,0 (488,7 – 852,5)	2359,3 (1234,3 – 3465,1)	$p_{1,2} < 0,001$ ; $p_{1,3} = 0,04$ ; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,01$ ; $p_{2,4} < 0,001$ ; $p_{3,4} < 0,001$
PIIINP, нг/мл	33,3 (23,5 – 42,6)	67,6 (47,9 – 93,3)	57,9 (46,7 – 74,1)	92,8 (68,6 – 122,4)	$p_{1,2} < 0,001$ ; $p_{1,3} < 0,001$ ; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,201$ ; $p_{2,4} < 0,001$ ; $p_{3,4} < 0,001$
PIINP, пг/мл	1256,8 (750,1 – 2529,6)	2451,3 (1842,0 – 2941,1)	2732,1 (1795,8 – 3361,3)	3625,4 (2462,1 – 4463,7)	$p_{1,2} < 0,001$ ; $p_{1,3} < 0,001$ ; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,281$ ; $p_{2,4} < 0,001$ ; $p_{3,4} < 0,001$
СРБ, мг/мл	0,6 (0,33 – 1,2)	2,7 (1,41 – 7,1)	1,2 (0,9 – 3,0)	3,5 (2,18 – 4,4)	$p_{1,2} < 0,001$ ; $p_{1,3} = 0,05$ ; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,001$ ; $p_{2,4} = 0,01$ ; $p_{3,4} < 0,001$
ФНО-альфа, пг/мл	3,22 (1,91 – 3,38)	4,8 (3,3 – 6,7)	3,1 (2,1 – 4,45)	4,7 (3,1 – 7,7)	$p_{1,2} < 0,001$ ; $p_{1,3} = 0,867$ ; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$ ; $p_{2,4} = 0,981$ ; $p_{3,4} < 0,001$
СТ-1, пг/мл	410,5 (290,1 – 549,1)	549,1 (411,9 – 960,7)	562,4 (457,1 – 780,1)	1032,1 (667,6 – 1495,3)	$p_{1,2} = 0,04$ ; $p_{1,3} = 0,03$ ; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,584$ ; $p_{2,4} < 0,001$ ; $p_{3,4} < 0,001$
ИЛ-6, пг/мл	0,5 (0,3 – 0,8)	2,8 (1,4 – 4,1)	0,9 (0,6 – 1,7)	2,6 (1,3 – 4,8)	$p_{1,2} < 0,001$ ; $p_{1,3} = 0,587$ ; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$ ; $p_{2,4} = 0,131$ ; $p_{3,4} < 0,001$

Примечание: МС – метаболический синдром; ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа; СТ-1 – кардиотрофин-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; TGF-beta1 – трансформирующий фактор роста-бета1; СТGF – соединительнотканый фактор роста фибробластов; PIIINP – N-концевой предшественник проколлагена I типа; PIINP – N-концевой предшественник проколлагена III типа; GDF-15 – ростовой фактор дифференцировки-15.

ядерного фактора каппа-В способствует фиброзу посредством увеличения экспрессии TGF-beta-1 и ФНО-альфа и замедляет проводимость за счет снижения экспрессии натриевых каналов SCN5A, создавая субстрат для возникновения ФП [13]. В экспериментальных моделях ингибирование ФНО-альфа у животных с СД приводило к уменьшению аккумуляции коллагена, фиброзных из-

менений и улучшению сократительной функции миокарда [18]. Результаты нашей работы согласуются с литературными данными [13,19] о том, что у пациентов с СД 2 типа уровень провоспалительных биомаркеров, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6, СРБ, повышен и связан с ремоделированием предсердий и повышением частоты возникновения ФП. У пациентов с ФП и СД 2 типа концентрации

ФНО-альфа, СРБ, ИЛ-6 выше, чем у пациентов с ФП без СД 2 типа, однако статистически значимых различий при сравнении с группой пациентов с СД 2 типа без ФП получено не было. Установлено, что объемы левого и правого предсердий у пациентов с ФП и СД 2 типа больше, чем у больных с СД 2 типа без ФП. Одним из источников провоспалительных цитокинов с паракринным действием на миокард, участвующих в формировании фиброза предсердий, является эпикардальная жировая ткань. Увеличение ТЭЖ ассоциировано с риском развития ФП [20]. По данным мета-анализа [21], включавшего в себя 13 исследований, установлено, что ТЭЖ у пациентов с СД 2 типа больше, чем у пациентов без данного метаболического нарушения. Согласно результатам проведенной нами работы, ТЭЖ у пациентов с СД без ФП больше, чем у здоровых обследованных, что согласуется с международными исследованиями, но в то же время нами установлено, что ТЭЖ больше у пациентов с ФП и СД, чем у больных СД без данной аритмии. Следовательно, скрининговая оценка ТЭЖ при трансторакальной эхокардиографии у пациентов с СД 2 типа может позволить выявлять больных с более высоким потенциальным риском ФП в клинической практике.

Полученные новые данные об увеличении концентрации профиброгенных факторов у пациентов с ФП в сочетании с СД 2 типа свидетельствуют о важной роли процесса формирования фиброза миокарда в развитии данной аритмии у этих больных. СД 2 типа характеризуется увеличением ТЭЖ, синтезирующей провоспалительные и профиброгенные факторы, оказывающие, наряду с системным действием, и локальное влияние на миокард предсердий. Увеличение активных форм кислорода, свойственное сахарному диабету 2 типа, способствует также апоптозу и воспалению, повышая уровень провоспалительных цитокинов, участвует в передаче сигналов, стимулирующих фиброз, по пути TGF-beta-1, что, в конечном итоге, приводит к ремоделированию предсердий, фиброзу и возникновению ФП [12].

## ВЫВОДЫ

- Сахарный диабет 2 типа увеличивает риск фибрилляции предсердий в 2,2 раза.
- Толщина эпикардальной жировой ткани у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с сахарным диабетом 2 типа больше, чем у больных с аритмией без сахарного диабета и у пациентов с сахарным диабетом без аритмии.
- Концентрация в крови маркеров фиброза галектина-3, ростового фактора дифференцировки-15 и N-концевого пропептида проколлагена I и III типов у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с сахарным диабетом 2 типа выше, чем у пациентов с сахарным диабетом без аритмии, и значительно выше, чем у боль-

ных с фибрилляцией предсердий без сахарного диабета.

4. Концентрация в крови маркеров воспаления С-реактивного белка, кардиотрофина-1 у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с сахарным диабетом 2 типа выше, чем у пациентов с диабетом без аритмии и у больных с аритмией без диабета.

## Ограничения исследования

Пациенты с ФП и СД получали лекарственные препараты (антиаритмические, антигипертензивные, антитромботические, сахароснижающие и статины), поэтому фармакотерапия могла в некоторой степени повлиять на результаты исследования.

## Limitations of the study

Patients with AF and DM received medications (antiarrhythmic, antihypertensive, antithrombotic, hypoglycemic and statins), so pharmacotherapy could to a certain degree affect the results of the study.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

- 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 5. – P. 373–498. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Berg D. D., Ruff C. T., Morrow D. A. Biomarkers for Risk Assessment in Atrial Fibrillation // *Clinical Chemistry.* – 2021. – Vol. 67, № 1. – P. 87–95. Doi: 10.1093/clinchem/hvaa298.
- Ahn H. J., Han K. D., Choi E. K. et al. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 20. Doi: 10.1186/s12933-021-01215-8.
- Harada M., Nattel S. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology // *Card Electrophysiol Clin.* – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 25–35. Doi: 10.1016/j.ccep.2020.11.002.
- Zhou X., Dudley S. C. Jr. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2020. – Vol. 7, № 62. – P. 1–8. Doi: 10.3389/fcvm.2020.00062.



6. Staerk L., Sherer J. A., Ko D. et al. Atrial Fibrillation Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes // *Circulation Research*. – 2017. – № 120. – P. 1501–1517. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.

7. Bashir H., Ahmad Bhat S., Majid S. et al. Role of inflammatory mediators (TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP), biochemical and hematological parameters in type 2 diabetes mellitus patients of Kashmir, India // *Med. J. Islam. Repub. Iran*. – 2020. – Vol. 34, № 5. Doi:10.34171/mjiri.34.5.

8. Adela R., Banerjee S. K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective // *J. Diabetes. Res*. – 2015. – № 2015. – P. 490842. Doi: 10.1155/2015/490842.

9. Vora A., de Lemos J. A., Ayers C. et al. Association of Galectin-3 With Diabetes Mellitus in the Dallas Heart Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2019. – Vol. 104, № 10. – P. 4449–4458. Doi: 10.1210/jc.2019-00398.

10. Itani H. A., Jaffa M. A., Elias J. et al. Genomic and proteomic study of the inflammatory pathway in patients with atrial fibrillation and cardiometabolic syndrome // *Front cardiovasc. Med*. – 2020. – № 7. – P. 613271. Doi: 10.3389/fcvm.2020.613271.

11. Ионин В. А., Заславская Е. Л., Барашкова Е. И. и др. Молекулярные механизмы формирования фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом: какие биомаркеры использовать в клинической практике? // *Рос. кардиолог. журн*. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 4579. Doi:10.15829/1560-4071-2021-4579.

12. Bohne L. J., Johnson D., Rose R. A. et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights // *Front. Physiol*. – 2019. – № 10. – P. 135. Doi: 10.3389/fphys.2019.00135.

13. Wang A., Green J. B., Halperin J. L. et al. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2019. – Vol. 74, № 8. – P. 1107–1115. Doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.020.

14. Wu X., Liu Y., Tu D. et al. Role of NLRP3-Inflammasome/Caspase-1/Galectin-3 Pathway on Atrial Remodeling in Diabetic Rabbits // *J. Cardiovasc. Transl. Res*. – 2020. – Vol. 13, № 5. – P. 731–740. Doi: 10.1007/s12265-020-09965-8.

15. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. et al. ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130, № 21. – P. 1847–1858. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.

16. Mahajan R., Lau D. H., Brooks A. G. et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2015. – Vol. 66, № 1. – P. 1–11. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.

17. Xiao Q. A., He Q., Zeng J. et al. GDF-15, a future therapeutic target of glucolipid metabolic disorders and cardiovascular disease // *Biomed. Pharmacother*. – 2022. – № 146. – P. 112582. Doi: 10.1016/j.biopha.2021.112582.

18. Faria A., Persaud S. J. Cardiac oxidative stress in diabetes: Mechanisms and therapeutic potential // *Pharmacol. Ther*. – 2017. – № 172. – P. 50–62. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.013.

19. Serban R. C., Scridon A. Data Linking Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation-How Strong Is the Evidence? From Epidemiology and Pathophysiology to Therapeutic Implications // *Can. J. Cardiol*. – 2018. – Vol. 34, № 11. – P. 1492–1502. Doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.018.

20. Vyas V., Hunter R. J., Longhi M. P. et al. Inflammation and adiposity: new frontiers in atrial fibrillation // *Europace*. – 2020. – Vol. 22, № 11. – P. 1609–1618. Doi: 10.1093/europace/eaab214.

21. Li Y., Liu B., Li Y. et al. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Cardiovasc. Diabetol*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 3. Doi:10.1186/s12933-019-0807-3.

## REFERENCES

1. 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

2. Berg D. D., Ruff C. T., Morrow D. A. Biomarkers for Risk Assessment in Atrial Fibrillation // *Clinical Chemistry*. 2021;67(1):87–95. Doi:10.1093/clinchem/hvaa298.

3. Ahn H. J., Han K. D., Choi E. K. et al. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study // *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):20. Doi: 10.1186/s12933-021-01215-8.

4. Harada M., Nattel S. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology // *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1):25–35. Doi: 10.1016/j.ccep.2020.11.002.

5. Zhou X., Dudley S. C. Jr. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation // *Front. Cardiovasc. Med*. 2020;7(62):1–8. Doi: 10.3389/fcvm.2020.00062.

6. Staerk L., Sherer J. A., Ko D. et al. Atrial Fibrillation Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes // *Circulation Research*. 2017;(120):1501–1517. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.

7. Bashir H., Ahmad Bhat S., Majid S. et al. Role of inflammatory mediators (TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP), biochemical and hematological parameters in type 2 diabetes mellitus patients of Kashmir, India // *Med J Islam Repub Iran*. 2020;(34):5. Doi:10.34171/mjiri.34.5

8. Adela R., Banerjee S. K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective // *J Diabetes Res*. 2015;(2015):490842. Doi: 10.1155/2015/490842.

9. Vora A., de Lemos J. A., Ayers C. et al. Association of Galectin-3 With Diabetes Mellitus in the Dallas Heart Study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4449–4458. Doi: 10.1210/jc.2019-00398.

10. Itani H. A., Jaffa M. A., Elias J. et al. Genomic and proteomic study of the inflammatory pathway in patients with atrial fibrillation and cardiometabolic syndrome // *Front cardiovasc. Med*. 2020;(7):613271. Doi: 10.3389/fcvm.2020.613271.

11. Ionin V. A., Zaslavskaya E. L., Barashkova E. I. et al. 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.).

12. Bohne L. J., Johnson D., Rose R. A. et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights // *Front Physiol*. 2019;(10):135. Doi: 10.3389/fphys.2019.00135.

13. Wang A., Green J. B., Halperin J. L. et al. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week // *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(8):1107–1115. Doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.020.

14. Wu X., Liu Y., Tu D. et al. Role of NLRP3-Inflammasome/Caspase-1/Galectin-3 Pathway on Atrial Re-

modeling in Diabetic Rabbits // *J Cardiovasc Transl Res.* 2020;13(5):731–740. Doi: 10.1007/s12265-020-09965-8.

15. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. et al; ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial // *Circulation.* 2014;130(21):1847–1858. Doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.114.011204.

16. Mahajan R., Lau D. H., Brooks A. G. et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity // *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(1):1–11. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.

17. Xiao Q. A., He Q., Zeng J. et al. GDF-15, a future therapeutic target of glucolipid metabolic disorders and cardio-

vascular disease // *Biomed Pharmacother.* 2022;(146):112582. Doi: 10.1016/j.biopha.2021.112582.

18. Faria A., Persaud S. J. Cardiac oxidative stress in diabetes: Mechanisms and therapeutic potential // *Pharmacol Ther.* 2017;(172):50–62. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.013.

19. Serban R. C., Scridon A. Data Linking Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation-How Strong Is the Evidence? From Epidemiology and Pathophysiology to Therapeutic Implications // *Can J Cardiol.* 2018;34(11):1492–1502. Doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.018.

20. Vyas V., Hunter R. J., Longhi M. P. et al. Inflammation and adiposity: new frontiers in atrial fibrillation // *Europace.* 2020;22(11):1609–1618. Doi: 10.1093/europace/ea214.

21. Li Y., Liu B., Li Y. et al. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):3. Doi:10.1186/s12933-019-0807-3.

### Информация об авторах

**Ионин Валерий Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, старший научный сотрудник, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7293-1144; **Барашкова Елизавета Ивановна**, клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7888-4374; **Ананьин Андрей Михайлович**, студент VI курса Лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6082-0751; **Павлова Виктория Александровна**, клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1209-7765; **Баранова Елена Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8788-0076.

### Information about authors

**Ionin Valeriy A.**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic named after acad. G. F. Lang, Senior Research Fellow, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7293-1144; **Barashkova Elizaveta I.**, Clinic Resident, of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic named after acad. G. F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7888-4374; **Ananyin Andrey M.**, 6<sup>th</sup> year Student of the Faculty of Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6082-0751; **Pavlova Viktoriya A.**, Clinic Resident of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic named after acad. G. F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8788-0076; **Zaslavskaya Ekaterina L.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic named after acad. G. F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1209-7765; **Baranova Elena I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic named after acad. G. F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8788-0076.