

Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома?

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

Цель. Определить концентрации биомаркеров фиброза и воспаления в крови у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), ассоциированной с компонентами метаболического синдрома (МС).

Материал и методы. В исследование включено 646 обследованных обоих полов в возрасте 35-65 лет: пациенты с ФП и МС (n=142), с ФП без МС (n=113), с МС без ФП (n=175) и группу контроля составили здоровые обследованные без сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений (n=107). Всем обследованным проводились антропометрические и лабораторные исследования. Фиброгенные (альдостерон, галектин-3, TGF-beta1, CTGF) и провоспалительные (СТ-1, IL-6) факторы определялись в сыворотке и плазме крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Наиболее высокие концентрации биомаркеров фиброза и воспаления выявлены у пациентов с ФП в сочетании с МС. У пациентов с МС без ФП концентрация альдостерона, галектина-3, TGF-beta1, CTGF, СТ-1 и IL-6 также была выше, чем у здоровых обследованных. Уровни альдостерона, СТ-1 и IL-6 у пациентов с ФП были выше при наличии трех и более компонентов МС, а наиболее высокие значения этих показателей выявлены у пациентов с пятью компонентами МС. Наиболее низкие концентрации галектина-3, CTGF и СТ-1 у пациентов с ФП установлены при отсутствии компонентов МС, а при наличии даже 1 компонента МС были значимо выше. Корреляционный анализ позволил установить более сильную связь альдостерона и TGF-beta1 с систолическим артериальным давлением ($r=0,493$, $p<0,0001$ и $r=0,530$, $p<0,0001$), а СТ-1, CTGF и IL-6 в большей степени коррелировали с окружностью талии ($r=0,563$, $p<0,0001$; $r=0,626$, $p<0,0001$; $r=0,480$, $p<0,0001$). Концентрации галектина-3 и CTGF в большей степени положительно коррелировали с увеличением числа компонентов МС. У пациентов с ФП и артериальной гипертензией (АГ), но без абдоминального ожирения (АО) более высокие значения альдостерона ($108,1\pm 70,3$ пг/мл и $89,3\pm 32,2$ пг/мл, $p=0,003$) и TGF-beta1 ($3680,1\pm 1863,3$ пг/мл и $1968,1\pm 1611,5$ пг/мл, $p=0,015$) в сыворотке, чем у пациентов с ФП без АГ и без АО. В группе больных с ФП и АО, но без АГ выявлены более высокие концентрации IL-6 ($2,9\pm 0,7$ пг/мл и $1,9\pm 0,6$ пг/мл, $p=0,001$) и CTGF ($162,9\pm 92,2$ пг/мл и $116,3\pm 63,4$ пг/мл, $p=0,0001$).

Заключение. Можно полагать, что АГ через систему альдостерона, TGF-beta1, а АО посредством системы цитокинов СТ-1 и IL-6 активируют различные механизмы и пути активации ремоделирования миокарда, а интегральные молекулы галектин-3 и CTGF опосредуют их взаимодействия, в особенности, у пациентов с сочетанием нескольких компонентов МС, и способствуют более высокому риску ФП.

Ключевые слова: альдостерон, галектин-3, TGF-beta1, CTGF, СТ-1, IL-6, фибрилляция предсердий, метаболический синдром.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава, 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., ORCID: 0000-0001-7293-1144, 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, Заславская Е. Л. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-1209-7765, 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.

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

АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ИФА — иммуноферментный анализ, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ФП — фибрилляция предсердий, СТ-1 — кардиотрофин-1, IL-6 — интерлейкин-6, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов.

Рукопись получена 27.10.2021

Рецензия получена 28.10.2021

Принята к публикации 08.11.2021



Для цитирования: Ионин В. А., Барашкова Е. И., Павлова В. А., Борисов Г. И., Аверченко К. А., Заславская Е. Л., Баранова Е. И. Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4752. doi:10.15829/1560-4071-2021-4752

What is the role of profibrogenic and proinflammatory factors in developing atrial fibrillation associated with metabolic syndrome components?

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

Aim. To determine the concentration of blood fibrotic and inflammatory biomarkers in patients with atrial fibrillation (AF) associated with metabolic syndrome (MS) components.

Material and methods. The study included 646 patients aged 35-65 years: patients with AF and MS (n=142), those with AF and without MS (n=113), those with MS and without AF (n=175) and the control group consisted of healthy subjects without cardiovascular and metabolic diseases (n=107). All participants underwent

anthropometric and laboratory investigations. Profibrogenic (aldosterone, galectin-3, TGF-beta1, CTGF) and proinflammatory (CT-1, IL-6) factors were determined in serum and plasma by ELISA. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics software (version 22.0).

Results. The highest concentrations of fibrotic and inflammatory biomarkers were found in patients with AF in combination with MS. In MS patients without AF, the concentration of aldosterone, galectin-3, TGF-beta1, CTGF, CT-1, and IL-6 was

also higher than in healthy subjects. The levels of aldosterone, CT-1 and IL-6 in patients with AF were higher in the presence of three or more MS components, while the highest values of these parameters were found in patients with five MS components. The lowest concentrations of galectin-3, CTGF, and CT-1 in patients with AF were found in patients without MS components, and in the presence of even 1 MS component, they were significantly higher. Correlation analysis made it possible to establish a stronger relationship between aldosterone and TGF-beta1 with systolic blood pressure ($p=0,493$, $p<0,0001$ and $p=0,530$, $p<0,0001$), and CT-1, CTGF and IL-6 in a greater degree correlated with waist circumference ($p=0,563$, $p<0,0001$; $p=0,626$, $p<0,0001$; $p=0,480$, $p<0,0001$). The concentrations of galectin-3 and CTGF were more positively correlated with an increase in the number of MS components. In patients with AF and hypertension (HTN), but without abdominal obesity (AO), higher values of aldosterone ($108,1\pm 70,3$ pg/ml and $89,3\pm 32,2$ pg/ml, $p=0,003$) and TGF-beta1 ($3680,1\pm 1863,3$ pg/ml and $1968,1\pm 1611,5$ pg/ml, $p=0,015$) in serum than in AF patients without HTN and without AO. In the group of patients with AF and AO, but without HTN, higher concentrations of IL-6 ($2,9\pm 0,7$ pg/ml and $1,9\pm 0,6$ pg/ml, $p=0,001$) and CTGF ($162,9\pm 92,2$ pg/ml and $116,3\pm 63,4$ pg/ml, $p=0,0001$).

Conclusion. It can be assumed that hypertension through the aldosterone system and TGF-beta1, as well as abdominal obesity through the cytokine system CT-1 and IL-6 activate various mechanisms and pathways for myocardial remodeling. Integral molecules galectin-3 and CTGF mediate their interactions, in particular in patients with a combination of several MS components and contribute to a higher AF risk.

Keywords: aldosterone, galectin-3, TGF-beta1, CTGF, CT-1, IL-6, 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, 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, Zaslavskaya E.L. ORCID: 0000-0002-1209-7765, Baranova E.I. ORCID: 0000-0002-8788-0076.

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

Received: 27.10.2021 **Revision Received:** 28.10.2021 **Accepted:** 08.11.2021

For citation: Ionin V.A., Barashkova E.I., Pavlova V.A., Borisov G.I., Averchenko K.A., Zaslavskaya E.L., Baranova E.I. What is the role of profibrogenic and proinflammatory factors in developing atrial fibrillation associated with metabolic syndrome components? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4752. doi:10.15829/1560-4071-2021-4752

Возрастающая распространенность фибрилляции предсердий (ФП) и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с этой аритмией, служит основанием для поиска причин и механизмов развития данного нарушения ритма [1]. Метаболический синдром (МС) и его основные компоненты являются наиболее частыми факторами риска ФП [2]. Ранее в ретроспективном когортном исследовании у пациентов с ФП, госпитализированных в терапевтическую клинику, нами было установлено, что за период с 2014 по 2018гг встречаемость ожирения у больных с ФП увеличилась на 10%, а доля больных с тремя и более компонентами МС — на 22,9% [3]. Популяционные исследования продемонстрировали, что увеличение числа компонентов МС повышает риск возникновения ФП [4]. Артериальная гипертензия (АГ) и абдоминальное ожирение (АО) — компоненты МС и основные факторы риска развития ФП, вызывающие структурные изменения и ремоделирование миокарда, предрасполагающие к развитию аритмии. Кроме того, при АГ и АО активируются механизмы хронического субклинического воспаления и фиброза, а при сочетании этих компонентов МС, вероятно, происходит более выраженная активация молекулярных механизмов, способствующих развитию аритмии. В последние годы в когорте пациентов с ФП активно изучается концентрация различных биомаркеров фиброза и воспаления для определения их роли в развитии данной аритмии [5]. У пациентов с метаболическими нарушениями была продемонстрирована связь разных эффекторных молекул активации фиброза с риском возникновения ФП [6].

Однако в настоящее время работ, посвященных комплексному изучению влияния различных компонентов МС на биомаркеры фиброза и воспаления в когорте пациентов с ФП, по данным мировой литературы, немного. Исходя из этого, цель данного исследования — у больных с ФП в сочетании с различным числом компонентов МС определить концентрации в крови биомаркеров фиброза и воспаления и проанализировать их связь с АГ и АО — наиболее часто встречающимися составляющими данного кластера.

Материал и методы

В период с 2014 по 2018гг обследовано 1307 пациентов с ФП, госпитализированных в отделения терапевтического профиля университетской клиники. У 721/1307 (55,2%) была диагностирована ишемическая болезнь сердца, у 46/1307 (3,5%) патология клапанов, 80/1307 (6,1%) пациентов имели воспалительные заболевания сердца. В дальнейшее проспективное наблюдение было включено 646 обследованных обоих полов в возрасте 35–65 лет: пациенты с ФП и МС ($n=142$), с ФП без МС ($n=113$), с МС без ФП ($n=175$) и группу контроля составили здоровые обследованные без сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений ($n=107$). В данном исследовании в группу больных с ФП были включены пациенты с пароксизмальной ($n=193$) и персистирующей ($n=62$) формами. Все пациенты с МС имели 3 и более его компонентов, диагностированных согласно критериям JIS (2009), которые в наибольшей степени согласуются с ранее используемыми критериями IDF (2005). По данным популяционного иссле-

дования, опубликованным в 2021г О. П. Ротарь с соавторами, было установлено, что критерии IDF (2005) и IIS (2009) в наибольшей степени отражают высокую диагностическую ценность МС в Российской Федерации [7]. 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. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. У всех обследованных оценивали данные антропометрических и лабораторных исследований. Все образцы плазмы и сыворотки крови были центрифугированы одновременно с последующей заморозкой при -40°C и определением концентрации биомаркеров с помощью стандартных коммерческих наборов. Уровень альдостерона был определен в плазме крови, забор которой осуществлен в вертикальном положении, с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) набором ELISA kit компании DBC Inc (Канада), минимальная концентрация определения — 15 пг/мл. Уровень галектина-3 в сыворотке крови был определен методом ИФА (ELISA kit, eBioscience, Австрия), позволяющего определить концентрацию в диапазоне 0,47-30,0 нг/мл. Концентрация трансформирующего фактора роста бета1 (TGF-beta1) была определена в сыворотке крови методом ИФА по методике ELISA kit с помощью набора реагентов ProcartaPlex Human TGF-beta1 Simplex, Affymetrix (eBioscience, США), минимальная концентрация определения — 8,6 пг/мл. Концентрация соединительно-

тканного фактора роста фибробластов (CTGF) была определена в плазме крови методом ИФА по методике ELISA kit с помощью набора реагентов Human CTGF (High Sensitive) Aviscera Bioscience Inc. (США), минимальная концентрация определения — 30,0 пг/мл. Концентрацию кардиотрофина-1 (CT-1) определяли в сыворотке крови методом ИФА (ELISA kit) с помощью набора реагентов RayBio® Human CT-1 (Cardiotrophin-1), RayBiotech (США), минимальная концентрация определения — 20,0 пг/мл. Концентрацию интерлейкина-6 (IL-6) в плазме крови определяли высокочувствительным методом ИФА (Human IL-6 High Sensitivity ELISA kit, Bender MedSystems, Австрия), с минимальным порогом определения 0,03 пг/мл. Результаты исследований 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) \pm стандартное отклонение (σ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающихся 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 оценке значимости коэффициента корреляции использован критерий Спирмана (ρ) при ненормальном распределении показателей. Также использовались методы линейного однофакторного и многофакторного регрессионного 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.

Таблица 1

Влияние различных компонентов МС на риск ФП в обследуемой когорте пациентов по данным логистической регрессии

Компоненты МС	ОШ	95% ДИ	Статистическая значимость, p
Артериальная гипертензия	4,67	3,23-6,74	0,00001
Абдоминальное ожирение	1,97	1,31-2,69	0,00003
Гипергликемия	1,83	1,42-2,71	0,00004
Гипертриглицеридемия	1,76	1,23-2,47	0,0002
Снижение ХС ЛВП	1,27	0,92-1,75	0,156

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, МС — метаболический синдром, ОШ — отношение шансов, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Результаты

Установлено, что в когорте обследованных наличие МС повышало вероятность ФП в 2 раза (отношение шансов = 2,04, 95% доверительный интервал 1,41-2,96, $p=0,0001$), а увеличение числа компонентов МС от 0 до 5 в 1,32 раза повышало вероятность данной аритмии (отношение шансов = 1,32, 95% доверительный интервал 1,21-1,44, $p<0,0001$). Из числа компонентов МС — АГ, АО и гипергликемия в боль-

Таблица 2

**Концентрации альдостерона, галектина-3, TGF-beta1, CTGF, CT-1, IL-6
в сыворотке и плазме крови обследованных пациентов**

Биомаркеры	МС (-) ФП (-) n=107 (1)	МС (+) ФП (-) n=175 (2)	МС (-) ФП (+) n=113 (3)	МС (+) ФП (+) n=142 (4)	Статистическая значимость различий, p
Альдостерон, пг/мл	102,8 (64,1-135,1)	126,3 (88,0-183,1)	94,0 (73,1-123,1)	135,1 (93,7-183,4)	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}=0,625$ $p_{1,4}<0,0001$; $p_{2,3}=0,01$ $p_{2,4}=0,01$; $p_{3,4}<0,0001$
Галектин-3, нг/мл	3,2 (2,4-4,4)	5,2 (4,2-8,9)	5,8 (4,8-7,6)	11,6 (4,9-15,5)	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}<0,0001$ $p_{1,4}<0,0001$; $p_{2,3}=0,178$ $p_{2,4}<0,0001$; $p_{3,4}<0,0001$
TGF-beta1, пг/мл	1950,5 (1460,3-3720,4)	2646,9 (2157,3-4729,8)	2513,5 (1934,7-3421,4)	4145,1 (2156,5-5234,5)	$p_{1,2}=0,01$; $p_{1,3}=0,03$ $p_{1,4}<0,0001$; $p_{2,3}=0,869$ $p_{2,4}=0,002$; $p_{3,4}=0,001$
CTGF, пг/мл	78,1 (52,1-108,1)	136,1 (94,1-172,2)	145,4 (89,1-178,1)	162,1 (100,6-225,3)	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}<0,0001$ $p_{1,4}<0,0001$; $p_{2,3}=0,07$ $p_{2,4}<0,0001$; $p_{3,4}<0,0001$
CT-1, пг/мл	418,5 (290,1-549,1)	596,1 (481,9-960,7)	681,4 (489,1-879,1)	960,1 (686,6-1319,3)	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}<0,0001$; $p_{2,3}=0,647$ $p_{2,4}<0,0001$; $p_{3,4}<0,0001$
IL-6, пг/мл	0,7 (0,4-1,5)	2,6 (1,4-4,5)	1,2 (0,7-2,5)	2,7 (1,2-4,8)	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}<0,0001$ $p_{1,4}<0,0001$; $p_{2,3}=0,001$ $p_{2,4}=0,457$; $p_{3,4}<0,0001$

Сокращения: МС — метаболический синдром, ФП — фибрилляция предсердий, CT-1 — кардиотрофин-1, IL-6 — интерлейкин-6, TGF — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов.

шей степени оказывали значимое влияние на риск ФП по данным логистической бинарной регрессии, что представлено в таблице 1.

При сравнении обследуемых групп наиболее высокие концентрации биомаркеров фиброза и воспаления выявлены у пациентов с ФП в сочетании с МС. У пациентов с МС без ФП концентрация альдостерона, галектина-3, TGF-beta1, CTGF, CT-1 и IL-6 также была выше, чем у здоровых обследованных. Количественные показатели представлены в таблице 2.

С учетом значимых вариаций концентраций изучаемых биомаркеров был проведен анализ в группах пациентов с ФП и без данной аритмии с зависимости от числа компонентов МС. Установлено, что уровни альдостерона, CT-1 и IL-6 у пациентов с ФП были значимо выше при наличии трёх и более компонентов МС, а наиболее высокие значения этих показателей выявлены у пациентов с пятью компонентами МС. Концентрация галектина-3 у пациентов с ФП была выше уже при наличии двух компонентов МС, и отмечены еще более высокие значения этих показателей у пациентов с наличием от трех до пяти компонентов МС. Значения концентраций TGF-beta1 и CTGF у пациентов с ФП и двумя компонентами МС были выше, чем с 1 компонентом, однако не различались при наличии большего числа компонентов, за исключением пациентов с пятью составляющими МС. Следует отметить, что наиболее низкие концентрации галектина-3, CTGF и CT-1 у пациентов с ФП установлены при отсутствии ком-

понентов МС, а при наличии даже 1 компонента МС были значимо выше. При анализе данных, полученных при обследовании пациентов без ФП, не было установлено значимых различий в концентрациях галектина-3, TGF-beta1 и CT-1 при наличии менее трех компонентов МС, однако концентрации этих субстанций были значимо выше у пациентов с тремя и более составляющими данного синдрома. Уровни альдостерона, CTGF и IL-6 были выше при наличии одного и более компонентов МС по сравнению с пациентами без составляющих МС. Полученные данные представлены в таблице 3.

Установлено, что концентрация альдостерона в плазме крови в большей степени положительно коррелировала с концентрацией TGF-beta1 ($\rho=0,483$, $p<0,0001$), чем с CTGF ($\rho=0,237$, $p=0,0004$). В свою очередь, CT-1 и IL-6 сильнее коррелировали с CTGF ($\rho=0,421$, $p<0,0001$ и $\rho=0,521$, $p<0,0001$), чем с TGF-beta1 ($\rho=0,245$ и $\rho=0,237$, $p=0,001$). Выявлена положительная корреляция CTGF и TGF-beta1 ($\rho=0,498$, $p<0,0001$). Уровень галектина-3 положительно коррелировал с концентрациями альдостерона ($\rho=0,424$, $p<0,0001$), CT-1 ($\rho=0,503$, $p<0,0001$) и CTGF ($\rho=0,621$, $p<0,0001$). По данным многофакторного регрессионного анализа методом исключения установлено, что на концентрацию CTGF из изучаемых биомаркеров в большей степени влияют TGF-beta1 ($\beta=0,346$, $p<0,0001$) и IL-6 ($\beta=0,279$, $p<0,0001$), а на уровень галектина-3: CT-1 ($\beta=0,293$, $p<0,0001$), альдостерон ($\beta=0,198$, $p<0,0001$) и IL-6 ($\beta=0,189$, $p<0,0001$). Корреляционный анализ позво-

Таблица 3

**Концентрации биомаркеров фиброза и воспаления в крови пациентов
с ФП и без аритмии в зависимости от числа компонентов МС**

Биомаркеры	Число компонентов метаболического синдрома							Значимость различий в группах (Краскел-Уоллис), р
	ФП	0	1	2	3	4	5	
	(-) (+)	n=107 n=31	n=55 n=42	n=54 n=40	n=48 n=44	n=77 n=54	n=50 n=44	
Альдостерон, пг/мл	(-)	97,5 (62,2-126,3)	105,9 (62,1-125,1)	106,6 (59,5-154,2)	115,9 (79,2-160,5)	112,2 (85,1-191,2)	163,5 (121,1-205,1)	p=0,00004
	(+)	79,1 (57,2-98,1)	90,4 (68,3-111,3)	122,8 (78,5-161,4)	138,9 (77,8-187,1)	145,2 (84,1-169,2)	144,5 (105,1-203,2)	p=0,00001
Галектин-3, нг/мл	(-)	3,2 (2,4-4,1)	3,9 (2,4-4,8)	3,6 (2,8-5,2)	4,8 (3,7-8,9)	5,2 (4,3-8,4)	6,6 (4,8-11,2)	p=0,00004
	(+)	5,1 (4,3-7,0)	6,4 (5,1-7,8)	7,1 (4,8-8,6)	7,4 (4,8-12,9)	11,4 (5,6-17,1)	14,8 (7,2-10,7)	p=0,00001
TGF-beta1, пг/мл	(-)	1886,1 (1460,1-3720,5)	1840,4 (1368,2-4799,3)	2343,3 (1053,8-2590,6)	3529,1 (2704,4-5707,2)	3457,2 (2010,2-4813,1)	3299,5 (2157,2-4008,6)	p=0,044
	(+)	2145,1 (1678,3-2913,1)	2364,4 (2100,2-2684,3)	2989,3 (2491,8-5313,2)	2929,1 (2158,8-6225,9)	2688,3 (1961,2-3929,1)	4122,8 (2588,2-5956,1)	p=0,0001
CTGF, пг/мл	(-)	72,2 (43,9-99,7)	111,2 (80,5-120,1)	113,8 (59,5-172,5)	136,3 (87,2-175,6)	132,2 (74,1-162,3)	144,8 (124,9-177,5)	p=0,00004
	(+)	112,3 (67,2-169,3)	143,2 (102,3-182,3)	155,3 (121,3-182,4)	159,8 (76,2-208,5)	162,2 (94,1-198,3)	189,1 (123,5-259,6)	p=0,01
CT-1, пг/мл	(-)	410,1 (290,1-549,3)	442,6 (225,1-714,1)	426,2 (284,8-549,1)	820,1 (520,3-1365,1)	849,2 (454,1-984,4)	810,8 (482,2-960,2)	p=0,008
	(+)	537,1 (456,1-795,3)	681,3 (489,2-844,1)	752,2 (546,4-905,2)	823,1 (596,3-1022,1)	894,2 (568,1-1237,2)	1232,3 (810,1-1549,1)	p=0,00001
IL-6, пг/мл	(-)	0,4 (0,3-0,8)	1,5 (0,6-2,5)	1,3 (0,8-5,4)	2,3 (1,3-5,3)	2,6 (1,3-3,9)	2,3 (1,2-3,5)	p=0,00004
	(+)	0,9 (0,5-1,3)	1,1 (0,7-1,73)	1,44 (1,1-3,6)	2,3 (0,8-4,2)	2,4 (0,9-5,1)	4,2 (1,6-6,2)	p=0,0001

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, CT-1 — кардиотрофин-1, IL-6 — интерлейкин-6, TGF — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов.

Таблица 4

**Концентрации альдостерона, галектина-3, TGF-beta1, CTGF, CT-1 и IL-6
у пациентов с ФП в сочетании с АГ или АО**

Биомаркеры	ФП (+) АО (-) АГ (-) n=31 (1)	ФП (+) АО (-) АГ (+) n=35 (2)	ФП (+) АО (+) АГ (-) n=32 (3)	Статистическая значимость различий, р
Альдостерон, пг/мл	89,3±32,2	108,1±70,3	89,6±54,4	p _{1,2} =0,003; p _{1,3} =0,134 p _{2,3} =0,001
Галектин-3, нг/мл	5,1±2,2	6,5±3,8	9,1±4,1	p _{1,2} =0,089; p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,0001
TGF-beta1, пг/мл	1968,1±1611,5	3680,1±1863,3	2674,1±1456,3	p _{1,2} =0,015; p _{1,3} =0,056 p _{2,3} =0,0001
CTGF, пг/мл	116,3±63,4	137,6±61,8	162,9±92,2	p _{1,2} =0,0001; p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,001
CT-1, пг/мл	537,2±154,5	697,1±143,1	863,9±275,1	p _{1,2} =0,03; p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,001
IL-6, пг/мл	1,9±0,6	1,8±0,9	2,9±0,7	p _{1,2} =0,675; p _{1,3} =0,001 p _{2,3} =0,001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ФП — фибрилляция предсердий, CT-1 — кардиотрофин-1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, IL-6 — интерлейкин-6.

лил установить более сильную связь альдостерона и TGF-beta1 с систолическим артериальным давлением, а CT-1, CTGF и IL-6 в большей степени коррелировали с окружностью талии (ОТ). Концентрации галектина-3 и CTGF в большей степени положительно коррелировали с увеличением числа компонентов МС (табл. 3).

В группе пациентов с ФП из компонентов МС чаще встречались АГ (81,2%) и АО (68,4%), поэтому для

оценки раздельного патогенетического влияния АГ и АО были сформированы группы пациентов, сопоставимых по возрасту и распределению по полу с ФП и наличием только одного из этих компонентов МС. По данным этого анализа было выявлено, что у пациентов с ФП и АГ, но без АО более высокие значения альдостерона и TGF-beta1 в сыворотке, чем у пациентов с ФП без АГ и без АО. В группе больных с ФП и АО, но без АГ выявлены более высокие

концентрации IL-6 и CTGF. Данные представлены в таблице 4.

Обсуждение

Механизмы развития и прогрессирования ФП разнообразны. Важными предикторами ФП являются изменения в структуре миокарда вследствие фиброза и воспаления, ремоделирование сердца и пусковые (“триггерные”) факторы [8]. По данным популяционного исследования ARIC наибольшее влияние на риск возникновения ФП у пациентов с МС оказывают АО и АГ, в меньшей степени — нарушения углеводного обмена и дислипидемия [2]. Ожирение вызывает гемодинамические нарушения — увеличение объема циркулирующей плазмы, способствуя развитию дилатации, в т.ч. левого предсердия. Кроме того, жировая ткань обладает мощным профиброгенным и провоспалительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, способствует развитию апоптоза и фиброза [9]. АГ способствует развитию ФП вследствие увеличения постнагрузки и формирования ремоделирования сердца, а также вследствие гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к структурным изменениям в миокарде с формированием субстрата аритмии — фиброза левого предсердия [10]. Часто АГ и АО сочетаются, и при наличии дополнительных метаболических нарушений эти влияния на ремоделирование миокарда усиливаются, т.к. увеличение числа компонентов МС повышает риск развития ФП [4]. В обследованной нами когорте пациентов, госпитализированных в университетскую клинику, по данным проведенного анализа, АО, АГ и гипергликемия натошак в наибольшей степени влияют на вероятность ФП, а увеличение числа компонентов МС в 1,32 раза увеличивает риск ФП. В последние годы активно изучаются молекулярные механизмы, лежащие в основе развития ФП у пациентов с метаболическими нарушениями. В экспериментальных исследованиях установлены гуморальные факторы, обладающие фиброгенным действием: ангиотензин II, альдостерон, галектин-3, TGF-beta1, тромбоцитарный фактор роста и CTGF, роль которых в развитии ФП в настоящее время активно изучается.

В данном исследовании проведен анализ концентраций биомаркеров фиброза и воспаления и установлено, что уровни альдостерона, галектина-3, TGF-beta1, CTGF, CT-1 и IL-6 наиболее высокие у пациентов с ФП в сочетании с МС. Выявлено, что концентрации альдостерона и IL-6 выше у пациентов с МС без ФП, чем у больных с изолированной формой ФП, что, вероятно, обуславливает влияние АГ и АО на эти показатели. Ранее мы анализировали концентрации некоторых биомаркеров в группах пациентов с МС и ФП и установили, что разброс показателей велик, в связи с чем мы провели ана-

лиз концентраций биомаркеров фиброза и воспаления в зависимости от числа компонентов МС. Было установлено, что наиболее низкие концентрации данных субстанций выявлены у лиц без компонентов МС, в т.ч. в группе больных с ФП. Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация альдостерона, галектина-3, CT-1 и CTGF выше у обследованных при наличии даже одного компонента МС у пациентов с ФП, а уровни галектина-3, TGF-beta1 и CTGF у пациентов с ФП и двумя компонентами были сопоставимы с концентрациями этих показателей у больных, имеющих три компонента МС с ФП. Наибольшие концентрации биомаркеров установлены у лиц с пятью компонентами МС, особенно в группе больных с ФП. В целом полученные результаты отражают современную стратегию ранней модификации факторов риска ФП, т.к. даже при наличии одного или двух компонентов МС системная фиброгенная и провоспалительная активность увеличивается.

В связи с тем, что наиболее часто встречающиеся компоненты МС — АГ и АО, мы проанализировали вклад каждого из них в патогенез ФП и сравнили уровни биомаркеров в группах с АГ и АО у пациентов с ФП отдельно. Данный анализ позволил установить, что у пациентов с АГ более высокие значения альдостерона и TGF-beta1 по сравнению с больными с АО и без компонентов МС. При этом выявлена наиболее сильная корреляция данных субстанций со значениями АД. Уровень галектина-3 в группе с ФП и АГ был меньше, чем у пациентов с АО, но выше, чем у пациентов с изолированной ФП без единого компонента МС. В основе механизмов структурного ремоделирования миокарда у лиц с АГ, в т.ч. предсердий, важную роль играет альдостерон — один из конечных продуктов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, регулирующих артериальное давление. Фиброгенная роль альдостерона известна и в настоящее время не вызывает сомнений. Через механизм развития фиброза — возможного субстрата для неклапанной ФП, альдостерон, в свою очередь, может выступать как предиктор этой аритмии [11, 12]. В экспериментальных работах по моделированию кардиоренального фиброза у животных установлено, что альдостерон стимулирует образование фиброза посредством увеличения экспрессии TGF-beta1, активирующего фибробласты, синтезирующие коллаген I и III типов [13]. TGF-beta1 является представителем семейства белков, играющих важнейшую роль в эпителиально-мезенхимальной трансформации во время эмбриогенеза 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, в особенности в ткани предсердий [14].

По данным экспериментальных работ установлено, что альдостерон через гиперактивацию макрофагов способен влиять на продукцию галектина-3 и фиброз миокарда у гипертензивных крыс [15]. В нашей работе установлена положительная связь данных биомаркеров, циркулирующих в сыворотке крови, что соответствует результатам работ, отражающих их тесную взаимосвязь [16]. В то же время концентрация галектина-3 положительно коррелирует не только с систолическим АД, ОТ, но и в большей степени с увеличением числа компонентов МС. Влияние жировой ткани на продукцию галектина-3 обусловлено ее провоспалительной активностью. Известно, что провоспалительные биомаркеры способны повышать продукцию галектина-3 макрофагами [17]. Это, возможно, объясняет выявленную в нашем исследовании положительную связь данного биомаркера фиброза с IL-6 и СТ-1, концентрации которых увеличены преимущественно у обследованных пациентов с АО и ФП. СТ-1 — цитокин из семейства IL-6, который играет важную роль в контроле энергетических процессов в организме. Известно, что увеличение массы жировой ткани приводит к повышению продукции СТ-1 с целью поддержания гомеостаза метаболических процессов, однако его избыточное образование способствует пролиферации кардиомиоцитов и активации профибротической системы [18, 19]. Ранее мы опубликовали данные о влиянии СТ-1 на риск развития ФП у пациентов с МС, а в данной работе установили, что СТ-1 положительно коррелирует с циркулирующим в сыворотке крови галектином-3. Данная связь более подробно изучена в экспериментальной работе Martinez-Martinez E, et al., которые установили, что СТ-1 повышает экспрессию галектина-3 и способствует усилению фиброза миокарда [20]. СТ-1 и IL-6 сильнее коррелировали с ОТ и, вероятнее всего, в большей степени связаны с ожирением. Известно, что IL-6 и TGF-beta1 увеличивают продукцию CTGF при различных патологических процессах [21]. CTGF — представитель CCN (аббревиатура Cyr61, CTGF, Nov) семейства белков, являющегося одной из главных эффекторных субстанций в развитии фиброза. Работы, посвященные изучению роли данного биомаркера в развитии фиброза миокарда, позволили установить, что CTGF экспрессируется в жировой ткани, особенно в висцеральной, в большей степени, чем TGF-beta1 и галектин-3 [22]. Известно, что у пациентов с активным ремоделированием миокарда выявлена совместная экспрессия CTGF и TGF-beta1 [23]. Учитывая результаты данного исследования,

можно полагать, что CTGF является интегральным биомаркером, на продукцию которого у пациентов с АГ в большей степени влияют альдостерон и TGF-beta1, а у пациентов с АО: IL-6 и галектин-3, что соответствует данным корреляционного и многофакторного регрессионного анализа. Выявленная более сильная корреляция CTGF и галектина-3 с большим числом компонентов МС свидетельствует о том, что данные биомаркеры обусловлены сочетанием АГ, АО и метаболических нарушений и являются более интегральными в данной когорте пациентов с ФП и МС.

Таким образом, можно полагать, что АГ через систему альдостерона, TGF-beta1, а АО посредством системы цитокинов СТ-1 и IL-6 активируют различные механизмы и пути активации ремоделирования и структурных изменений миокарда, а интегральные молекулы галектин-3 и CTGF опосредуют их взаимодействия, в особенности, у пациентов с МС (при наличии трех и более компонентов), и способствуют более высокому риску ФП.

Ограничения исследования. Пациенты с ФП и МС получали лекарственные препараты (антиаритмические, антигипертензивные, антитромботические, статины), поэтому фармакотерапия могла в некоторой степени повлиять на результаты исследования. Для изучения прогностической роли изучаемых биомаркеров следует продолжить проспективное наблюдение за больными для получения данных о возможности их использования в клинической практике.

Заключение

1. Концентрация в крови альдостерона, галектина-3, CTGF, СТ-1 и IL-6 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. Концентрации биомаркеров фиброза и воспаления у пациентов с ФП и пятью компонентами МС выше, чем у больных с меньшим числом компонентов данного синдрома.
3. У пациентов с ФП в сочетании с АГ уровни альдостерона и TGF-beta1, а у больных ФП в сочетании с АО значения СТ-1 и IL-6 выше, чем у больных с ФП без компонентов МС.
4. По данным многофакторного регрессионного анализа методом исключения установлено, что на концентрацию CTGF из изученных биомаркеров в большей степени влияют TGF-beta1 и IL-6, а на уровень галектина-3 — СТ-1, альдостерон и IL-6.

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

Литература/References

- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke*. 1991;22:983-8. doi:10.1161/01.STR.22.8.983.
- 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;159:850-6. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.005.
- Petrishcheva EYu, Ionin VA, Bliznuk OI, et al. Clinical features of atrial fibrillation in obese hypertensives: results of a retrospective observational study. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(4):391-9. (In Russ.) Петрищева Е. Ю., Ионин В. А., Близнюк О. И. и др. Клинические особенности фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением: результаты ретроспективного наблюдательного исследования. *Артериальная Гипертензия*. 2020;26:391-9. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-391-399.
- Ahn HJ, Han KD, Choi EK, et al. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):20. doi:10.1186/s12933-021-01215-8.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al.; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J*. 2018;39(6):477-85. doi:10.1093/eurheartj/ehx584.
- Georgakopoulos C, Vlachopoulos C, Lazaros G, Tousoulis D. Biomarkers of Atrial Fibrillation in Metabolic Syndrome. *Current Medicinal Chemistry*. 2017;26:898-908. doi:10.2174/0929867324666171012105528.
- Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(2):55-62. (In Russ.) Ротарь О. П., Либис Р. А., Исаева Е. Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(2):55-62.
- Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1:62-73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564.
- Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, et al. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *American Heart Journal*. 2008;155:310-5. doi:10.1016/j.ahj.2007.10.004.
- Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension*. 2017;70:854-61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08934.
- Milliez P, Girerd 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;45:1243-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.015.
- Reil JC, Hohl M, Selejan S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012;33:2098-108. doi:10.1093/eurheartj/ehr266.
- 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):F1287-95. doi:10.1152/ajprenal.00017.2008.
- Ramos-Mondragón R, Galindo CA, Avila G. Role of TGF- β on cardiac structural and electrical remodeling. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4:1289-300. doi:10.2147/vhrm.s3985.
- Lin YH, Chou CH, Wu XM, et al. Aldosterone induced galectin-3 secretion *in vitro* and *in vivo*: From cells to humans. *PLoS ONE* 2014;9:1-11. doi:10.1371/journal.pone.0095254.
- Machado CM, Andrade LN, Teixeira VR, et al. Galectin-3 disruption impaired tumoral angiogenesis by reducing VEGF secretion from TGF β 1-induced macrophages. *Cancer Medicine*. 2014;3:201-14. doi:10.1002/cam4.173.
- Madrigal-Matute J, Lindholt JS, Fernandez-Garcia CE, et al. Galectin-3, a biomarker linking oxidative stress and inflammation with the clinical outcomes of patients with atherothrombosis. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3:1-14. doi:10.1161/JAHA.114.000785.
- Natal C, Fortuño MA, Restituto P, et al. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology — Endocrinology and Metabolism*. 2008;294(1):E52-60. doi:10.1152/ajpendo.00506.2007.
- López B, González A, Querejeta R, et al. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Hypertension*. 2014;63:483-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02654.
- Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in Cardiac Fibrosis and Inflammation. *Hypertension*. 2019;73:602-11. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874.
- Booth AJ, Bishop DK. TGF- β , IL-6, IL-17 and CTGF direct multiple pathologies of chronic cardiac allograft rejection. *Immunotherapy*. 2010;2:511-20. doi:10.2217/imt.10.33.
- Wang Q, Xi W, Yin L, et al. Human Epicardial Adipose Tissue cTGF Expression is an Independent Risk Factor for Atrial Fibrillation and Highly Associated with Atrial Fibrosis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):3585. doi:10.1038/s41598-018-21911-y.
- Hillege MMG, Galli Caro RA, Offringa C, et al. TGF- β Regulates Collagen Type I Expression in Myoblasts and Myotubes via Transient *Ctgf* and *Fgf-2* Expression. *Cells*. 2020;9(2):375. doi:10.3390/cells9020375.