



# Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий

К.А. Мосейчук, А.С. Синяева, Е.В. Филиппов

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Рязань

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** обобщить современные литературные данные об использовании некоторых сывороточных маркеров фиброза миокарда в клинической практике у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) как возможных прогностически значимых предикторов течения ФП, развития повторных пароксизмов и эффективности антиаритмической терапии.

**Основные положения.** В статье представлен обзор литературы, посвященной возможности применения таких биомаркеров, как галектин 3, фибронектин и тканевой фактор роста  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ), в неинвазивной диагностике фиброза миокарда у пациентов с ФП. Доклинические данные свидетельствуют, что галектин 3 имеет большое значение в фиброгенезе миокарда на экспериментальных моделях. Выявлена корреляция между уровнем галектина 3 в сыворотке крови у больных с ФП и степенью выраженности фиброза левого предсердия ( $r = 0,696$ ,  $p < 0,001$ ). Есть данные и о том, что у пациентов с ФП содержание галектина 3 выше, чем в популяции.

ТФР- $\beta 1$ , вероятно, играет наибольшую роль при патологическом фиброзе. Высокая концентрация в плазме крови ТФР- $\beta 1$  — потенциальный неинвазивный предиктор электроанатомического ремоделирования левого предсердия при неклапанной ФП. Обнаружена положительная корреляция уровня ТФР- $\beta 1$  в сыворотке крови и процента фиброза левого предсердия у лиц с ФП. Концентрация TGF- $\beta 1$  в сыворотке была значительно выше у пациентов с рецидивом ФП, чем у больных без него, и являлась независимым фактором риска рецидива. На сегодняшний день имеются лишь немногочисленные сведения о взаимосвязи содержания сывороточного фибронектина и риска возникновения ФП. Представлены данные, что уровень фибронектина был статистически значимо выше у пациентов с пароксизмальной формой ФП, чем у здоровых людей. Установлено также, что уровень фибронектина — предиктор электрического ремоделирования миокарда левого предсердия. Исследования, подтверждающие, что концентрация фибронектина коррелирует со степенью выраженности фиброза миокарда, в современной литературе не представлены.

**Заключение.** На сегодняшний день измерение уровней галектина 3, фибронектина и ТФР- $\beta 1$  для диагностики фиброза миокарда изучено преимущественно в экспериментальных исследованиях. Использование данных маркеров в клинической практике описано в небольших по количеству и размеру изучаемых выборок работах.

**Ключевые слова:** фиброз миокарда, фибрилляция предсердий, галектин 3, фибронектин, тканевой фактор роста  $\beta 1$ .

**Вклад авторов:** Мосейчук К.А., Синяева А.С. — обзор публикаций по теме статьи; Филиппов Е.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Мосейчук К.А., Синяева А.С., Филиппов Е.В. Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 14–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-14-18



# Fibroid Heart Markers in Patients with Atrial Fibrillation

K.A. Moseychuk, A.S. Sinyayeva, E.V. Filippov

Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 9 Vysokovoltynaya Str., Ryazan, Russian Federation 390026

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** to sum up contemporary references on the use of some serum myocardial fibrosis markers in clinical practice in patients with atrial fibrillation (AF) as potential prognostic AF outcome predictors, recurrent seizures and antiarrhythmic therapy efficiency.

**Key Points.** The article contains a review of references in the use of such biomarkers as galectin 3, fibronectin and tissue growth factor  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) in non-invasive diagnosis of myocardial fibrosis in AF patients. Pre-clinical information indicates that galectin 3 is of great significance for myocardial fibrogenesis in experimental models. There is a correlation between galectin 3 serum levels in AF patients and marked left atrium fibrosis ( $r = 0.696$ ,  $p < 0.001$ ). It is noted that in patients with AF, galectin 3 levels are 3 times higher than in general population.

TGF- $\beta 1$  is likely to play the most important role in pathological fibrosis. High plasma concentration of TGF- $\beta 1$  is a potential non-invasive predictor of electroanatomic remodelling of left atrium in nonvalvular AF. There is a positive correlation between serum TGF- $\beta 1$  and left atrium fibrosis rate in AF patients. Serum TGF- $\beta 1$  concentration was significantly higher in patients with recurrent AF vs. patients without relapses, and is an independent risk factor of relapse.

Мосейчук Ксения Анатольевна (**автор для переписки**) — к. м. н., ассистент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 1297-9721. E-mail: ka.moseychuk@gmail.com

Синяева Анна Сергеевна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. E-mail: ka.moseychuk@gmail.com

Филиппов Евгений Владимирович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. eLIBRARY.RU SPIN: 2809-2781. E-mail: dr.philippov@gmail.com

Up to date there is only sparse information on the relationship between serum fibronectin and risk of AF. Data are available that fibronectin level was statistically higher in patients with paroxysmal AF vs. healthy subjects. Besides it was found out that fibronectin level is a predictor of electric remodelling in left atrium myocardium. No researches confirming that fibronectin concentration correlates with the rate of myocardial fibrosis are described in modern references.

**Conclusion.** Up to date, measurement of galectin 3, fibronectin and TGF- $\beta$ 1 to diagnose myocardial fibrosis has been studied mostly in experimental trials. Use of these markers in clinical practice is described in small samples.

**Keywords:** myocardial fibrosis, atrial fibrillation, galectin 3, fibronectin, tissue growth factor  $\beta$ 1.

**Contributions:** Moseychuk, K.A. and Sinyaeva, A.S. — thematic publications reviewing; Filippov, E.V. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Moseychuk K.A., Sinyaeva A.S., Filippov E.V. Fibroid Heart Markers in Patients with Atrial Fibrillation. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 14–18. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-14-18

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%. Клиническая значимость ФП обусловлена увеличением летальности, частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и развитием дисфункции ЛЖ.

В целом ряде исследований доказано, что фиброз изолирует группы предсердных кардиомиоцитов, а также отдельные клетки, тем самым нарушает связь между ними и таким образом играет центральную роль в патогенезе ФП и поддержании циркуляции патологических импульсов в миокарде [1, 2]. Визуализация фиброза может предоставить полезную информацию для лучшего понимания того, как предотвратить его развитие и прогрессирование, и открыть новые цели при разработке подходов к лечению ФП.

Поскольку возможности проведения предсердной биопсии в клинической практике достаточно ограничены, то перспективным представляется неинвазивная оценка степени выраженности фиброза миокарда и его структурного ремоделирования с помощью сывороточных маркеров. Изучение биомаркеров фиброза позволит существенно повысить эффективность прогнозирования течения ФП, использовать их как предикторы развития рецидива ФП, а также определить зависимость уровней маркеров от успешности проводимой терапии.

Целью данного обзора является обобщение современных литературных данных об использовании сывороточных маркеров фиброза миокарда в клинической практике у пациентов с ФП как возможных прогностически значимых предикторов течения ФП, развития повторных пароксизмов и эффективности антиаритмической терапии.

Преобладание синтеза коллагена I и III типов над их деградацией приводит к накоплению в миокарде избытка волокон коллагена I и III типа, который характеризует фиброз. Выделяют два типа фиброза: репаративный (замещающий) и реактивный. Репаративный тип возникает, когда фиброзная ткань замещает зоны «мертвых» кардиомиоцитов. Очевидным примером является рубец после инфаркта миокарда. При этом субстратом для ФП становятся участки фиброза, которые прерывают мышечные пучки, создавая четкие продольные барьеры проводимости.

При реактивном фиброзе происходят пролиферация фибробластов, дифференцировка их в миофибробласты и накопление белков межклеточного пространства (главным образом коллагена) в периваскулярном пространстве, окружающем пучки сердечной мышцы. Таким образом, обычный тонкий слой волокнистой ткани вокруг мышечных пучков превращается в более толстые оболочки. При этом сами мышечные пучки сохраняют неповрежденную структуру.

Интерстициальный фиброз не нарушает продольную проводимость в сердце, но может быть причиной более быстрого проведения импульса при ФП, а наличие толстых нитей интерстициального коллагена может быть связано с постоянной формой ФП [3].

На сегодняшний день известны 30 молекулярных образований, играющих определенную роль в фиброзном процессе [4]. При этом только для двух кандидатов в маркеры есть доказательства, указывающие на значимую связь между их сывороточными концентрациями и определенной объемной долей коллагена, полученной при гистологическом анализе биопсий миокарда. Оба являются производными коллагена, включая карбокси-концевой пропептид проколлагена I типа (образуется при внеклеточном превращении проколлагена I типа в фибриллярный коллаген I) и N-концевой пропептид проколлагена III типа (возникающий при внеклеточном превращении проколлагена III в фибриллярный коллаген III) [5, 6].

Диагностическая и прогностическая ценность других биомаркеров в верификации фиброза миокарда в клинической практике окончательно не определена.

Доклинические данные свидетельствуют о том, что галектин 3, углевод-связывающий лектин, секретируемый активированными макрофагами, имеет большое значение в фиброгенезе миокарда на экспериментальных моделях [7].

Галектин 3 играет существенную роль в формировании ремоделирования сердца на молекулярном уровне, способствуя развитию фиброза миокарда предсердий. Это подтверждает исследование M.U. Yalcin и соавт. Выявлена корреляция между уровнем галектина 3 в сыворотке крови у больных с ФП и степенью выраженности фиброза левого предсердия, установленной по данным МРТ ( $r = 0,696$ ,  $p < 0,001$ ). Кроме того, у пациентов с ФП был более высокий уровень галектина 3, чем у больных без ФП [8].

L. Yu и соавт., используя модель на грызунах, обнаружили, что генетическое нарушение и фармакологическое ингибирование галектина 3 могут ослаблять сердечный фиброз и развитие сердечной недостаточности, указывая на то, что галектин 3 вносит значительный вклад в возникновение сердечной недостаточности [9].

В 2014 г. опубликованы первые данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с ФП содержание галектина 3 выше, чем в популяции. В частности, при 10-летнем наблюдении за 3306 участниками Фремингемского исследования у 250 (7,6%) человек зарегистрированы эпизоды ФП, при этом более высокий уровень циркулирующего галектина 3 ассоциировался с повышением риска ФП (ОШ = 1,19; 95%-ный ДИ: 1,05–1,36;  $p = 0,03$ ). По результатам исследования, более высокая концентрация галектина 3 была у мужчин ( $p < 0,001$ ), пациентов с СД ( $p < 0,05$ ) и АГ ( $p < 0,05$ ).

Содержание галектина 3 ниже у больных без ФП ( $p < 0,01$ ), чем у лиц с постоянной формой ФП [10].

В исследовании В.И. Целуйко и соавт. выявлена корреляция между уровнем галектина 3 и риском рецидива ФП. Так, рецидив ФП значимо чаще наблюдался в группе с повышенным содержанием галектина 3 ( $p = 0,0087$ ). Установлено, что среднее количество приступов в группе с повышенным его содержанием в 2,27 раза больше, чем у пациентов с низким уровнем ( $p = 0,0025$ ). Содержание галектина 3 также зависело от этиологического фактора, на фоне которого развилась ФП. У больных с АГ уровень маркера был на 25,2% выше, чем у лиц с нормальным АД. Уровень галектина 3 возрастал соответственно увеличению класса ХСН [11].

По данным Е.Л. Заславской и соавт., выявлена положительная связь между содержанием галектина 3 и процентом фиброза левого предсердия ( $r = 0,545$ ,  $p < 0,001$ ) [12].

М.У. Yalcin и соавт. показали, что концентрация галектина 3 выше у пациентов с персистирующей ФП. Более того, оказалось, что уровень галектина в сыворотке крови статистически значимо связан с ремоделированием предсердий у пациентов с пароксизмальной ФП с сохранной функцией ЛЖ и его уровень может прогнозировать рецидив ФП после аблации у больных с персистирующей ФП без структурного заболевания сердца [8].

В исследовании DECAAF подчеркивалась роль фиброза предсердий, количественно определяемого МРТ, у пациентов после аблации ФП. Установлено, что выполнение МРТ значительно дороже определения концентрации галектина 3 в сыворотке крови, при этом уровень галектина 3 был напрямую связан с выраженностью фиброза [13, 14].

Кроме того, измерение уровня галектина 3 стало методом выбора для диагностики миокардиального фиброза у тех, кому МРТ не могла быть выполнена, например у лиц с имплантированными сердечными устройствами (кардиостимуляторами, дефибрилляторами) [15].

Содержание галектина 3 может отражать выраженность фиброзного аритмогенного субстрата независимо от того, что изначально послужило причиной развития фиброза миокарда [16]. В целом ряде исследований экспрессия галектина 3 являлась независимым фактором риска рецидива ФП после аблации [12, 17, 18]. В исследовании, включавшем 100 пациентов, которым выполнялись кардиохирургические вмешательства, уровень галектина 3 значимо коррелировал с выраженностью фиброза миокарда предсердий, подтвержденного гистологически, а также был предиктором возникновения послеоперационной ФП [19].

В настоящее время появляются данные о прогностическом влиянии галектина 3 не только на риск рецидива ФП, но и на риск развития тромбоэмболических осложнений при этом нарушении ритма. Получены сведения, что галектин 3 выступает независимым предиктором образования тромба в ушке левого предсердия у пациентов с ФП [20].

Однако уровень циркулирующего галектина 3 конкретно не связан с сердечными заболеваниями и может зависеть от других факторов, таких как фиброз легких, печени и почек.

Семейство трансформирующих факторов роста — один из наиболее широко изученных медиаторов активации фибробластов, из которых тканевой фактор роста  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ), вероятно, играет наибольшую роль при патологическом фиброзе [21]. Данный цитокин — ключевой регулятор клеточного роста и дифференцировки, он принимает участие в различных физиологических и патологических процессах. Но один из основных его эффектов — заживление повреж-

дений путем стимуляции пролиферации клеток мезенхимального происхождения и активации синтеза коллагена [22].

В основе патологического действия ТФР- $\beta 1$  на миокард лежит способность фибробластов в условиях избыточного растяжения синтезировать этот цитокин наряду с другими медиаторами. Запускается и прогрессирует каскад активации фибробластов. Они пролиферируют, активируют синтез коллагенов внеклеточного матрикса, поэтому хроническая предсердная дилатация становится предшественником структурного ремоделирования и поддержания ФП [23].

Механическая деформация фибробластов не только вызывает экспрессию экстрацеллюлярного матрикса, но и напрямую изменяет электрическую активность кардиомиоцитов, что является потенциально проаритмическим механизмом, названным механо-электрической обратной связью [24].

Человеческий фиброгенез у больных с ФП сопровождается двухфазным ответом: отмечается раннее увеличение, а затем потеря способности реагировать на ТФР- $\beta 1$  [25]. Гиперэкспрессия постоянно активного ТФР- $\beta 1$  в миокарде приводит к избирательному фиброзу предсердий, гетерогенности проводимости возбуждения по предсердиям и тем самым способствует ФП [26]. Фиброз прогрессирует, несмотря на компенсаторные изменения в ТФР- $\beta 1$ -сигнальных путях. Высокая концентрация в плазме крови ТФР- $\beta 1$  — потенциальный неинвазивный предиктор электроанатомического ремоделирования левого предсердия при клапанной ФП [27, 28].

В исследовании V. Polyakova и соавт. выявлено, что изменения и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса значительны и увеличиваются у пациентов с ФП [29]. Экспериментальные результаты у трансгенных мышей по ТФР- $\beta$  показали, что наличия только предсердного фиброза достаточно для формирования субстрата, необходимого для появления ФП. Это является доказательством, что ФП сама по себе может способствовать ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса в нормальном сердце или усиливать ремоделирование матрикса, вызванное основным заболеванием, и, соответственно, дилатацию предсердий [30].

Е.Л. Заславская и соавт. обнаружили положительную корреляцию уровня ТФР- $\beta 1$  в сыворотке крови и процента фиброза левого предсердия у пациентов с ФП ( $r = 0,539$ ,  $p = 0,04$ ). При этом длительность ФП не коррелировала со степенью выраженности фиброза левого предсердия [12].

В исследовании Y. Tian и соавт. изучалась вероятность рецидива ФП через 12 месяцев после аблации. Концентрация TGF- $\beta 1$  в сыворотке была значительно выше у пациентов с рецидивом ФП, чем у больных без него, и, по результатам регрессионного анализа, являлась независимым фактором риска рецидива [31].

В настоящее время проводится ряд исследований, изучающих ингибиторы TGF- $\beta$ -рецептора как потенциальные антифибротические медиаторы. Предполагается, что данные ингибиторы могут снижать активность ТФР- $\beta 1$ , уменьшая сердечную дисфункцию и замедляя ремоделирование после инфаркта миокарда [32]. Эти ингибиторы также могут ослаблять развитие фиброза и экспрессию коллагена после перегрузки давлением из-за поперечного сужения аорты и снижать экспрессию коллагена в ответ на стимуляцию ТФР- $\beta 1$  *in vitro* [33].

Кроме того, в исследовании S. Zhao и соавт. продемонстрирован более низкий уровень ТФР- $\beta 1$  у пациентов с перманентной ФП, которые использовали антагонисты рецептора ангиотензина II, по сравнению с таковым у не принимавших

подобные препараты. Это позволяет сделать вывод, что антагонисты рецептора ангиотензина II снижают миокардиальный фиброз, частично подавляя экспрессию ТФР- $\beta$ 1, однако небольшой размер выборки данного исследования ограничивает значимость полученных результатов, они требуют дальнейшего изучения [34].

Фибронектин — главный адгезивный гликопротеин фибробласта и межклеточного матрикса. Существует две формы фибронектина — плазменный (растворимый) и тканевой (нерастворимый). Плазменный содержится в жидкостях — в плазме крови, цереброспинальной жидкости. Тканевой синтезируется в основном фибробластами, эндотелиоцитами или эпителиальными клетками и содержится во внеклеточном матриксе почти всех клеток [35].

Фибронектин выполняет разнообразные функции и участвует во многих биологических процессах, таких как воспаление, регенерация, фагоцитоз, свертываемость крови и синтез коллагена, а также в межклеточных кооперациях и реакциях хемотаксиса. Фибронектин был назван «главным организатором» сборки молекул межклеточного матрикса. Этот гликопротеин связывает коллаген, интегрины, протеогликаны и опосредует сборку молекул экстрацеллюлярного матрикса, коллагена I, III типов и миофибрилл [3].

На сегодняшний день имеются лишь немногочисленные сведения о взаимосвязи уровня сывороточного фибронектина и риска возникновения ФП. В исследовании U. Caprolat и соавт. представлены данные о том, что содержание фибронектина было статистически значимо выше у пациентов с пароксизмальной формой ФП, чем у здоровых людей. Кроме того, установлено, что концентрация фибронектина

является предиктором электрического ремоделирования миокарда левого предсердия [36].

В экспериментальном исследовании с монокроталин-индуцированным фиброзом миокарда предсердий уровень фибронектина был статистически значимо выше в основной группе, частота развития ФП также была выше в группе животных с индуцированным фиброзом миокарда предсердий [37].

Исследования, подтверждающие, что концентрация фибронектина коррелирует со степенью выраженности фиброза миокарда, в современной литературе не представлены.


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известный на сегодняшний день молекулярный механизм развития фиброза миокарда очень сложен. Многие процессы, протекающие при формировании фиброза в миокарде, и участвующие в них агенты исследованы только в недавнем прошлом, но многие звенья формирования фиброза миокарда остаются неизученными. Наиболее важной задачей представляется использование потенциала этих механизмов в клинической практике — установление новых биомаркеров для мониторинга терапии и новых терапевтических подходов для изменения естественного течения фибрилляции предсердий и предотвращения развития и прогрессирования фиброза миокарда.

На сегодняшний день измерение уровней галектина 3, фибронектина и тканевого фактора роста  $\beta$ 1 для диагностики фиброза миокарда изучено преимущественно в экспериментальных исследованиях. Использование данных маркеров в клинической практике описано в небольших по количеству и размеру изучаемых выборок работах.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Heijman J., Algarrondo V., Voigt N., Melka J., Wehrens X.H., Dobrev D. et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis. *Cardiovasc. Res.* 2016; 109(4): 467–79. DOI: 10.1093/cvr/cvw275
- Zahid S., Cochet H., Boyle P. M., Schwarz E. L., Whyte K. N., Vigmond E. J. et al. Patient-derived models link re-entrant driver localization in atrial fibrillation to fibrosis spatial pattern. *Cardiovasc. Res.* 2016; 110(3): 443–54. DOI: 10.1093/cvr/cvw073
- Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2017; 3(5): 425–43. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.03.002
- López B., González A., Ravassa S., Beaumont J., Moreno M. U., San José G. et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: the need for a reappraisal. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65(22): 2449–56.
- Querejeta R., Varo N., López B., Larman M., Artiñano E., Etayo J. C. et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000; 101(14): 1729–35. DOI: 10.1161/01.cir.101.14.1729
- López B., Querejeta R., González A., Larman M., Díez J. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: potential role of lysyl oxidase. *Hypertension.* 2012; 60(3): 677–83. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196113
- Sharma U. C., Pokharel S., van Brakel T. J., van Berlo J. H., Cleutjens J. P., Schroen B. et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004; 110(19): 3121–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D
- Yalcin M. U., Gurses K. M., Kocyigit D., Canpinar H., Canpolat U., Evranos B. et al. The association of serum galectin 3 levels with atrial electrical and structural remodeling. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015; 26(6): 635–40. DOI: 10.1111/jce.12637
- Yu L., Ruffrok W. P., Meissner M., Bos E. M., van Goor H., Sanjabi B. et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6(1): 107–17. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.971168
- Ho J. E., Yin X., Levy D., Vasan R. S., Magnani J. W., Ellinor P. T. et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am. Heart J.* 2014; 167(5): 729–34. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.02.009
- Целуйко В. С., Вашихидзе З. С. Галектин-3 у больных с фибрилляцией предсердий. *Укр. кардиол. журн.* 2012; 3: 45–9. [Tseluiko V. S., Vashakidze Z. S. Galectin 3 in patients with atrial fibrillation. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2012; 3: 45–9. (in Russian)]
- Заславская Е. Л., Морозов А. Н., Ионин В. А., Ма И., Нифонтов С. Е., Баранова Е. И. и др. Роль трансформирующего фактора роста бета-1 и галектина 3 в формировании фиброза левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 2(154): 60–6. [Zaslavskaya E. L., Morozov A. N., Ionin V. A., Ma I., Nifontov S. E., Baranova E. I. et al. The role of transforming growth factor beta-1 and galectin 3 in left atrium fibrosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 2(154): 60–6. (in Russian)]
- Dzeshka M. S., Lip G. Y., Snezhitskiy V., Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(8): 943–59. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1313
- Marrouche N. F., Wilber D., Hindricks G., Jais P., Akoum N., Marchlinski F. et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: The DECAAF study. *JAMA.* 2014; 311(5): 498–506. DOI: 10.1001/jama.2014.3
- Kornej J., Schmid J., Bollmann A. Galectin-3 in atrial fibrillation: a novel marker of atrial remodeling or just bystander? *Am. J. Cardiol.* 2015; 116(1): 163–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.055

16. Lippi G., Cervellin G., Sanchis-Gomar F. Galectin-3 in atrial fibrillation: simple bystander, player or both? *Clin. Biochem.* 2015; 48(12): 818–22. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.04.021
17. Takemoto Y., Ramirez R.J., Yokokawa M., Kaur K., Ponce-Balbuena D., Sinno M.C. et al. Galectin-3 regulates atrial fibrillation remodeling and predicts catheter ablation outcomes. *JACC Basic Transl. Sci.* 2016; 1(3): 143–54. DOI: 10.1016/j.jacbts.2016.03.003
18. Clementy N., Benhenda N., Piver E., Pierre B., Bernard A., Fauchier L. et al. Serum galectin-3 levels predict recurrences after ablation of atrial fibrillation. *Sci. Rep.* 2016; 6: 34357. DOI: 10.1038/srep34357
19. Hernández-Romero D., Vilchez J.A., Lahoz Á., Romero-Aniorte A.I., Jover E., García-Alberola A. et al. Galectin-3 as a marker of interstitial atrial remodeling involved in atrial fibrillation. *Sci. Rep.* 2017; 7: 40378. DOI: 10.1038/srep40378
20. Tang Z., Zeng L., Lin Y., Han Z., Gu J., Wang C. et al. Circulating galectin-3 is associated with left atrial appendage remodeling and thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2019; 28(6): 923–31. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.05.094
21. Sramko M., Peichl P., Wichterle D., Tintera J., Weichet J., Maxian R. et al. Clinical value of assessment of left atrial late gadolinium enhancement in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2015; 179: 351–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.072
22. Zhang L., Joseph L., Joseph J. In vivo and in vitro effects of vasopressin V2 receptor antagonism on myocardial fibrosis in rats. *Am. J. Med. Sci.* 2019; 357(2): 151–9. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.11.010
23. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol. Rev.* 2011; 91(1): 265–325. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009
24. Abramochkin D.V., Lozinsky I.T., Kamkin A. Influence of mechanical stress on fibroblast–myocyte interactions in mammalian heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2014; 70: 27–36. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.12.020
25. Chen K., Mehta J.L., Li D., Joseph L., Joseph J. Transforming growth factor — receptor endoglin is expressed in cardiac fibroblasts and modulates profibrogenic actions of angiotensin II. *Circ. Res.* 2004; 95(12): 1167–73. DOI: 10.1161/01.RES.0000150369.68826.2f
26. Schultz J.E.J., Witt S.A., Glascock B.J., Nieman M.L., Reiser P.J., Nix S.L. et al. TGF- $\beta$ 1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *J. Clin. Invest.* 2002; 109(6): 787–96. DOI: 10.1172/JCI14190
27. Lee A.A., Dillmann W.H., McCulloch A.D., Villarreal F.J. Angiotensin II stimulates the autocrine production of transforming growth factor- $\beta$ 1 in adult rat cardiac fibroblasts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27(10): 2347–57. DOI: 10.1016/s0022-2828(95)91983-x
28. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor- $\beta$ 1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology.* 2006; 118(1): 10–24. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2006.02336.x
29. Polyakova V., Miyagawa S., Szalay Z., Risteli J., Kostin S. Atrial extracellular matrix remodeling in patients with atrial fibrillation. *J. Cell. Mol. Med.* 2008; 12(1): 189–208. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00219.x
30. Nakajima H., Nakajima H.O., Salcher O., Dittìe A.S., Dembowski K., Jing S. et al. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor- $\beta$ 1 transgene in the heart. *Circ. Res.* 2000; 86(5): 571–9. DOI: 10.1161/01.res.86.5.571
31. Tian Y., Wang Y., Chen W., Yin Y., Qin M. Role of serum TGF- $\beta$ 1 level in atrial fibrosis and outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Medicine.* 2017; 96(51): e9210. DOI: 10.1097/MD.00000000000009210
32. Tan S.M., Zhang Y., Connelly K.A., Gilbert R.E., Kelly D.J. Targeted inhibition of activin receptor-like kinase 5 signaling attenuates cardiac dysfunction following myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010; 298(5): H1415–25. DOI: 10.1152/ajpheart.01048.2009
33. Engebretsen K.V.T., Skårdal K., Bjørnstad S., Marstein H.S., Skrbic B., Sjaastad I. et al. Attenuated development of cardiac fibrosis in left ventricular pressure overload by SM16, an orally active inhibitor of ALK5. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2014; 76: 148–57. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.08.008
34. Zhao S., Li M., Ju W., Gu L., Zhang F., Chen H. et al. Serum level of transforming growth factor beta 1 is associated with left atrial voltage in patients with chronic atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2018; 18(3): 95–9. DOI: 10.1016/j.ipej.2017.11.001
35. Бакунц Г.О. Эндогенные факторы инсульта. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 360 с. [Bakunts G.O. Endogenous factors of stroke. M.: GEOTAR-Media; 2011. 360 p. (in Russian)]
36. Canpolat U., Oto A., Yorgun H., Sunman H., Şahiner L., Kaya E.B. et al. Association of plasma fibronectin level with left atrial electrical and structural remodeling in lone paroxysmal atrial fibrillation: a cross-sectional study. *Turk. Kardiyol. Dem. Ars.* 2015; 43(3): 259–68. DOI: 10.5543/tkda.2015.83893
37. Hiram R., Naud P., Xiong F., Al-U'datt D., Algalarrondo V., Sirois M.G. et al. Right atrial mechanisms of atrial fibrillation in a rat model of right heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74(10): 1332–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.06.066 

Поступила / Received: 20.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 31.03.2020