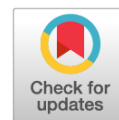


УДК 616.12-008.313.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma112458>

Обзорная статья



# РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Е.В. Крюков, Д.В. Черкашин, Е.Е. Кружалин, Г.Г. Кутелев, А.Е. Аланичев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Анализируется и демонстрируется роль воспалительных механизмов и маркеров воспаления в развитии фибрилляции предсердий, их значение в структурном и электрическом ремоделировании предсердий, а также фармакологические средства, которые могут быть эффективны для снижения воспаления. Данные представлены на основании ретроспективных и проспективных исследований, систематических обзоров. Проанализирована доступная отечественная и зарубежная научная литература с использованием PubMed, Google Scholar, eLibrary.ru. Известно, что фибрилляция предсердий является одной из наиболее распространенных аритмий у взрослых и связана со значительным количеством осложнений и смертностью. Патофизиологические механизмы данной аритмии до сих пор остаются до конца не ясными, продолжается их поиск на молекулярном уровне. Также известно, что фибрилляция предсердий вызывает электрические и структурные изменения в миокарде, которые приводят к дальнейшим патологическим преобразованиям сердца, а некоторые из них связаны с воспалением, что было продемонстрировано в исследованиях на экспериментальной модели и при исследовании тканей сердца пациентов, страдающих данным нарушением ритма. Нет однозначного понимания, является ли воспаление причиной развития данной аритмии или ее следствием. Стадины, кортикостероиды, колхицин, генно-инженерные биологические препараты, имеющие определенную точку приложения в воспалительном каскаде, а также некоторые другие препараты, такие как антикоагулянты, полиненасыщенные жирные кислоты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, также имеют место в лечении фибрилляции предсердий, однако в проводимых исследованиях нет четкой позиции по поводу их применения. В настоящее время продолжают исследования, направленные на поиск эффективных способов профилактики и лечения данной нозологии. В связи с этим актуальными являются перспективные пути снижения роли воспаления в возникновении, рецидивировании, диагностике и лечении фибрилляции предсердий в рамках развития прецизионной медицины.

**Ключевые слова:** воспаление; воспалительные механизмы; маркеры воспаления; интерлейкины; инфламмосома; фибрилляция предсердий; аритмия; ремоделирование предсердий.

## Как цитировать:

Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Кружалин Е.Е., Кутелев Г.Г., Аланичев А.Е. Роль воспаления в развитии фибрилляции предсердий // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 1. С. 107–120. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma112458>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma112458>

Review

# ROLE OF INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

E.V. Kryukov, D.V. Cherkashin, E.E. Kruzhalin, G.G. Kutelev, A.E. Alanichev

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**ABSTRACT.** This study analyzed and demonstrated the role of inflammatory mechanisms and inflammation markers in the development of atrial fibrillation, their significance in the structural and electrical remodeling of the atria, and pharmacological agents that can be effective in reducing inflammation. Data were obtained from the analysis of retrospective and prospective studies and systematic reviews. The available domestic and foreign scientific studies indexed in PubMed, Google Scholar, and eLibrary.ru were analyzed. Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias in adults and is associated with many complications and mortality. The pathophysiological mechanisms of this arrhythmia remain completely unclear, and their search continues at the molecular level. Atrial fibrillation causes electrical and structural changes in the myocardium, which lead to further pathological transformations of the heart, and some of them are associated with inflammation, which has been demonstrated in studies on an experimental model and heart tissues of patients with this rhythm disorder. Whether inflammation is the cause of the development of this arrhythmia or its consequence is not clearly understood. Statins, corticosteroids, colchicine, genetically engineered biological drugs, which have a specific application point in the inflammatory cascade, and some other drugs, such as anticoagulants, polyunsaturated fatty acids, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists, also take place in the treatment of atrial fibrillation. However, their applications are not clearly specified. Currently, research continuously aims at finding effective ways to prevent and treat this nosology. Thus, promising ways to reduce the role of inflammation in the occurrence, recurrence, diagnosis, and treatment of atrial fibrillation are relevant in the development of precision medicine.

**Keywords:** inflammation; inflammatory mechanisms; markers of inflammation; interleukins; inflammasome; atrial fibrillation; arrhythmia; atrial remodeling.

**To cite this article:**

Kryukov EV, Cherkashin DV, Kruzhalin EE, Kutelev GG, Alanichev AE. Role of inflammation in the development of atrial fibrillation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(1):107–120. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma112458>

Received: 09.11.2022

Accepted: 11.02.2023

Published: 29.03.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) считается наиболее распространенной аритмией и связана со значительными осложнениями и большими затратами на здравоохранение. Данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что этим нарушением ритма страдают 33,5 млн человек, в среднем от 2,5 до 3,2 % населения во всех странах мира. Ежегодно выявляется 5 млн новых случаев ФП. Старение населения является ключевым фактором «эпидемии» ФП. В результате улучшения медикаментозного лечения пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), увеличилась продолжительность жизни, что способствовало и увеличению числа лиц, страдающих ФП [1]. ФП является неоднородным по этиологии и патогенезу нарушением ритма. Продолжается поиск причин, способствующих развитию ФП. Проводимые в настоящее время исследования демонстрируют то, что одним из важных звеньев патогенеза при ФП является воспаление, являющееся в последние годы одним из основных направлений изучения патогенеза заболеваний миокарда, атеросклеротического поражения сосудов, инсультов и другой патологии системы кровообращения [2].

Роль воспаления при ФП нельзя недооценивать. Появляющиеся данные демонстрируют, что маркеры воспаления, такие как высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), интерлейкин 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-2, 6, 18 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), положительно коррелируют с прогрессированием ФП от пароксизмальной ФП до персистирующей и постоянной ФП [3]. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что воспаление является не просто сторонним процессом при ССЗ, включая ФП, а скорее играет причинную роль в их развитии.

**Цель исследования** — проанализировать и продемонстрировать роль воспалительных механизмов и маркеров воспаления в развитии ФП, их значение в структурном и электрическом ремоделировании предсердий, а также фармакологических средств, которые могут быть эффективны в лечении рассматриваемой патологии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены ретроспективные и проспективные систематические обзоры, описывающие роль воспаления в развитии ФП. Проведен углубленный обзор доступной отечественной и зарубежной научной литературы с использованием PubMed, Google Scholar, eLibrary.Ru. Стратегия поиска представляла собой поисковый запрос по ключевым терминам, включая «фибрилляция предсердий» в сочетании с «воспаление», «интерлейкины», «инфламмосома». Таким образом, для обзора были отобраны статьи, опубликованные только в рецензируемых научных журналах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Основы патогенеза ФП и их связь с воспалением.* Механизм, лежащий в основе генеза ФП, был в центре внимания многих исследований, и до сих пор остается понятным лишь частично. Традиционные теории фокусируются на электрофизиологических механизмах. Однако исследования показали, что именно воспаление способствует «предсердному миокардиту» с ремоделированием предсердий, что приводит к возникновению и поддержанию ФП [4].

Оценке роли воспаления при ФП стало уделяться большое внимание особенно в последнее десятилетие. На вклад воспалительного каскада в возникновение ФП указывает высокая частота послеоперационной ФП (ПОФП) при кардиохирургических вмешательствах, который характеризуется как состояние интенсивного воспалительного процесса [5]. Также у пациентов с повышенным СРБ, но без ФП, была описана дисфункция левого предсердия (ЛП), что позволяет предположить, что воспаление само по себе влияет на функцию ЛП [6].

*Ядерный фактор каппа-би.* Ядерный фактор каппа-би (каппа- $\text{bi}$  nuclear factor — NF- $\kappa\text{B}$ ) является фактором транскрипции, который неактивен, когда он связан со своим эндогенным цитоплазматическим ингибитором. В ответ на различные стрессовые сигналы происходит диссоциация NF- $\kappa\text{B}$  от цитоплазматического ингибитора и перемещение его в ядро, где регулируется транскрипция генов-мишеней, включая гены, ответственные за многие воспалительные цитокины, такие как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, -8 и -1 $\beta$ . Наиболее распространенным механизмом, активирующим NF- $\kappa\text{B}$ , является путь толл-подобного рецептора 4 (toll-like receptor — TLR4). У пациентов, страдающих ФП, повышена экспрессия TLR4 и концентрация активного и ингибированного NF- $\kappa\text{B}$  в ЛП по сравнению с группой больных синусового ритма [7]. Окислительный стресс (ОС) играет важную роль в патофизиологических механизмах ФП, а активные формы кислорода (АФК) являются основными активаторами ключевых сигнальных путей и факторов транскрипции, включая NF- $\kappa\text{B}$ . NF- $\kappa\text{B}$  может также регулировать экспрессию субъединиц  $\text{Na}^+$ -каналов, которые вносят вклад в электрическое ремоделирование, связанное с ФП. NF- $\kappa\text{B}$  служит узловой точкой передачи сигналов воспаления и, следовательно, может представлять собой жизнеспособную терапевтическую мишень для лечения ФП.

*Инфламмосома NLRP3.* Во врожденном иммунитете инфламмосома NLRP3 является наиболее широко изученным членом семейства NOD-подобных рецепторов (Nucleotide-binding domain oligomerization receptors — NLR). Имеются четкие доказательства причинной роли активации инфламмосомы NLRP3 в патогенезе ФП. Активность инфламмосомы NLRP3 была повышена в образцах предсердий мышей с диагностированной ФП. Одно из исследований, демонстрирующее причинно-следственную

связь между передачей сигналов воспаления NLRP3 и патофизиологическими механизмами ФП, выполнено L. Scott, N. Li, D. Dobrev [8], в нем показано, что интенсификация активации инфламмосомы NLRP3 кардиомиоцитов способствовала предсердной эктопической активности, т. е. созданию проаритмического субстрата, тем самым индуцируя ФП. Ожидается, что идентификация этих механизмов, ведущих к активации инфламмосомы NLRP3 при ФП, в последующих исследованиях откроет новые терапевтические подходы для эффективного лечения ФП.

*Лабораторные маркеры воспаления и их роль.* Самая ранняя ссылка на идею о том, что ФП и воспаление связаны, была выдвинута P. Bruins, V. Te, A. Yazdanbakhsh et al. [9] в 1997 г. Авторы показали, что ФП возникает на 2-й или 3-й день после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) примерно в то же время, когда уровни СРБ достигают пика. В последующем у большой доли пациентов, страдающих персистирующей ФП неизвестной этиологии, было отмечено наличие антител к компонентам сердечной миофибриллы [10]. Эти два исследования подтвердили идею о том, что в патогенезе ФП участвуют воспалительные механизмы. Это послужило поводом для появления убедительных доказательств взаимовлияния этих состояний.

*C-реактивный белок.* К числу наиболее изученных и распространенных лабораторных маркеров воспаления относится СРБ, информативности и значимости которого посвящено большое количество работ. Повышенный уровень СРБ неизменно ассоциируется с риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включая ишемию и инфаркт миокарда, внезапную сердечную смерть, инсульт и заболевания периферических сосудов. Пациенты, страдающие ФП, как правило, имеют более высокий уровень СРБ, чем люди с синусовым ритмом [6]. Кроме того, у пациентов с постоянной ФП уровень СРБ выше, чем у лиц, страдающих пароксизмальной ФП. Наконец, пациенты с длительно существующей ФП, как правило, демонстрируют более высокие уровни СРБ и более выраженное ремоделирование и дилатацию предсердий, чем пациенты с более коротким анамнезом ФП. После электроимпульсной терапии (ЭИТ) у пациентов с более высоким уровнем СРБ риск рецидива ФП выше, чем у пациентов с более низким уровнем его в сыворотке [11]. У пациентов с синусовым ритмом и высоким уровнем СРБ чаще развивается ФП. Данный факт указывает на взаимосвязь между воспалением и ФП. Основная причина взаимосвязи между СРБ и ФП до сих пор неясна. Вероятно, СРБ связывается с мембранами клеток миокарда, активируя каскад компонента и вызывая повреждение тканей, тем самым потенцируя развитие ФП.

*Интерлейкин 6.* В последнее время, особенно на фоне продолжающейся пандемии COVID-19, большое внимание уделяется роли в развитии сердечно-сосудистой патологии цитокинов, наиболее изученными среди которых являются ИЛ-6, -2 и ряд других [12, 13].

ИЛ-6 продуцируется макрофагами, Т-клетками, эндотелиальными клетками и обладает как провоспалительной, так и противовоспалительной функциями. Этот цитокин стимулирует выработку СРБ и фибриногена, высвобождаясь после взаимодействия иммунных клеток и патогенов, он стимулирует выработку некоторых цитокинов и поддерживает воспаление.

Исследование ARISTOTLE с участием 18 201 пациента, страдающих ФП, демонстрирует более высокую смертность среди пациентов с повышенным уровнем ИЛ-6 по сравнению с пациентами, имевшими его нормальное значение [14]. Установлено, что более высокие уровни ИЛ-6 в крови связаны с увеличением риска развития ФП в общей популяции, более высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке также связаны с повышенным риском рецидива ФП после ЭИТ и катетерной абляции (КА) [6]. Уровни ИЛ-6 в сыворотке независимо связаны с нежелательными явлениями и смертностью в течение длительного наблюдения (> 2 лет) в большой когорте пациентов, страдающих постоянной и пароксизмальной ФП, получавших антикоагулянты [15]. Известно, что ИЛ-6 быстро индуцирует электрическое ремоделирование благодаря своему влиянию на межклеточные коннексины, снижая межклеточную коммуникацию, тем самым приводит к развитию аритмий.

*Интерлейкин 2.* ИЛ-2 — еще один воспалительный цитокин, продуцируемый активированными Т-клетками. Показано, что ИЛ-2 коррелирует с риском развития ПОФП. В исследовании, проведенном L. Hak, J. Myśliwska, J. Wickiewicz et al. [16], наблюдались пациенты, перенесшие АКШ, в течение 1–2 дней после операции у 30 % из них развилась ФП. У лиц, страдающих ФП, уровень ИЛ-2 был выше, чем у лиц без ФП, а у тех, у кого ФП развилась рано (< 24 ч), уровень ИЛ-2 был выше, чем у тех, у кого ФП развилась позже. I. Rizos, S. Tsiodras, A. Rigopoulos et al. [17] показали, что у пациентов, перенесших ЭИТ по поводу ФП, реже удавалось добиться успеха, если у них был более высокий уровень ИЛ-2. По данным F. Cabrera-Bueno, C. Medina-Palomo, A. Ruiz-Salas et al. [18] установлено, что высокий уровень ИЛ-2 был независимым предиктором рецидива ФП через 1 год наблюдения после КА по поводу ФП.

*Интерлейкин 8.* Физиологически ИЛ-8 является опсономом для клеток иммунитета, привлекая их для атаки и фагоцитоза антигена. ИЛ-8, также известный как хемотаксический фактор нейтрофилов, стимулирует миграцию нейтрофилов и гранулоцитов в ткань, а затем стимулирует фагоцитоз и вызывает локальное высвобождение гистамина. Уровни ИЛ-8 повышаются в сыворотке пациентов, страдающих ФП. В когорте из 113 пациентов, перенесших АКШ, у пациентов, страдающих ПОФП или постоянной ФП, после операции уровень ИЛ-8 был значительно выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [19]. I. Liuba, H. Ahlroth, L. Jonasson et al. [20] выявили, что уровни сывороточного ИЛ-8 в правом предсердии и коронарном синусе, были выше у пациентов, страдающих постоянной

ФП, чем у пациентов, страдающих пароксизмальной ФП или синусовым ритмом.

*Фактор некроза опухоли альфа.* Не меньшее значение в изучении роли провоспалительных факторов развития сердечно-сосудистой патологии уделяется в настоящее время клеточному сигнальному белку, участвующему в воспалительном каскаде — ФНО- $\alpha$ . Вырабатываемый макрофагами, CD4+-лимфоцитами, НК-клетками, нейтрофилами, тучными клетками и эозинофилами, ФНО- $\alpha$  является активатором иммунных клеток и пирогеном. Как предполагается, ФНО- $\alpha$  является больше, чем просто воспалительным биомаркером у пациентов, страдающих ФП, он также играет непосредственную роль в развитии данного нарушения ритма: а) ФНО- $\alpha$  участвует в развитии фиброза предсердий, стимулируя экспрессию и распределение коннексина 40 и коннексина 43. Это, возможно, приводит к трансформации сердечных фибробластов и к увеличению секреции металлопротеиназ; б) ФНО- $\alpha$  может напрямую изменять перенос ионов кальция в кардиомиоцитах, что имеет решающее значение для инициации ФП и электрического ремоделирования предсердий; в) ФНО- $\alpha$  усиливает апоптоз и миолиз кардиомиоцитов, способствуя дилатации предсердий и гетерогенности проводимости [21].

Подобно другим воспалительным маркерам, уровни ФНО- $\alpha$  выше у пациентов, страдающих ФП. Исследование Н. Deng, Y. Xue, X. Zhan et al. [22], в котором 67 пациентам была запланирована операция на сердце, выявило более высокие уровни ФНО- $\alpha$  в группе страдающих ФП по сравнению с группой с синусовым ритмом. Уровни ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови были выше у пациентов, страдающих ФП, по сравнению с пациентами с синусовым ритмом, а также при персистирующей и постоянной ФП по сравнению с пароксизмальной ФП. Проведенный метаанализ показал, что более высокие уровни ФНО- $\alpha$  были связаны с более высоким риском ФП [3].

*Трансформирующий фактор роста бета (ТФР- $\beta$ ).* В течение последнего десятилетия многочисленные исследования показали, что ТФР- $\beta$  влияет на архитектуру сердца, выступая проаритмогенным фактором. Суперсемейство ТФР- $\beta$  представляет собой цитокины, обладающие способностью регулировать пролиферацию, дифференцировку, инициирует апоптоз в большинстве типов клеток через сигнальный путь SMAD (путь трансформирующего фактора роста). Было показано, что ТФР- $\beta$  участвует в развитии и распространении ФП посредством хорошо известных профибротических механизмов, в основном структурного и электрического ремоделирования. ТФР- $\beta$  также играет синергическую роль с другими факторами роста, участвующими в ремоделировании предсердий и фиброзе, и действует параллельно с другими сигнальными путями профибротического ответа [23].

Учитывая взаимосвязь между фиброзом и ФП, исследователи начали изучать взаимосвязь между молекулярными сигнальными путями, такими как ТФР- $\beta$

и развитием ФП. Внимание к этим молекулярным механизмам позволило обнаружить не только роль основных сигнальных каскадов с участием хорошо известных белков, но и менее известных некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК) [24]. Фактически все больше данных свидетельствует о том, что некодирующие РНК, участвующие в фиброзе предсердий и последующем развитии ФП, воздействуют непосредственно на путь SMAD. Доказано, что у пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), наблюдаются повышенные уровни ТФР- $\beta$ 1 в сыворотке по сравнению с контрольными пациентами. Кроме того, среди пациентов, страдающих АГ, уровни ТФР- $\beta$ 1 были самыми высокими в группе с постоянной формой ФП, за которой следовала группа больных, страдающих пароксизмальной ФП. Предположительно более высокие уровни ТФР- $\beta$ 1 являются стимулирующим фактором, вызывающим ремоделирование предсердий и фиброз у пациентов, страдающих АГ, что приводит к развитию ФП.

D. Rahmutula, H. Zhang, E. Wilson et al. [25] обнаружили, что желудочковая тахикардия, ассоциированная с СН, вызванной электрокардиостимуляцией, в экспериментальных моделях характеризуется развитием фиброза только в предсердиях, но не в желудочках. То же самое оказалось верно и для людей. В дополнение к повышенному фиброзу в предсердиях по сравнению с желудочком также наблюдается избирательно более высокая экспрессия ТФР- $\beta$ 1. Учитывая это, авторы проводили исследование, чтобы выяснить, задействована ли система натрийуретического пептида (NP). Как правило, NP является антагонистом ТФР- $\beta$ 1 и ингибирует фиброз предсердий. Было продемонстрировано, что рецептор, известный как рецептор клиренса NP, который, как следует из названия, очищает NP, имеет повышенный уровень в предсердиях у мышей, с фиброзом предсердий и ФП.

*Фактор дифференцировки роста 15 (ФДР-15).* К числу перспективных маркеров воспаления относят ФДР-15. Он является чувствительным к стрессу белком суперсемейства ТФР- $\beta$ . Лица, имеющие более высокие концентрации ФДР-15, связаны с повышенным риском развития ССЗ, хронических заболеваний почек и рака независимо от традиционных факторов риска ССЗ, функции почек и других биомаркеров. Низкие концентрации ФДР-15 тесно связаны с долголетием. ФДР-15 является независимым маркером смертности от всех причин и ССО у пациентов, страдающих ИБС, также независимо связан со смертностью и несмертельными осложнениями при ФП и сердечной недостаточности (СН) с сохраненной (СНсФВ) и низкой фракцией выброса (СНнФВ) [26].

Уровень ФДР-15 достоверно ассоциировался с ФП при поправке на возраст. I. Doulamis, G. Samanidis, A. Tzani et al. [26] обнаружили, что ФДР-15 может быть полезен для стратификации риска ФП у пациентов, страдающих ССЗ. ФДР-15 одинаково повышен при СНсФВ и СНнФВ, в то время как его экспрессия увеличивается при возникновении ФП. Таким образом, мониторинг

ФДР-15 может активно прогнозировать ФП у пациентов, страдающих СН.

В исследовании O. Bouchot, C. Guenancia, A. Kahli et al. [27] была предпринята попытка изучить взаимосвязь между ФДР-15 и ПОФП. Однако они были отрицательно связаны. Авторы предположили, что, поскольку ФДР-15 является кардиопротекторным цитокином, низкие уровни циркулирующего ФДР-15 могут свидетельствовать об ограниченной способности к самозащите и значительной склонности к ПОФП. Однако этот результат по-прежнему противоречит нынешним представлениям о ФДР-15, поскольку более молодые и здоровые люди обычно имеют более низкие уровни циркулирующего ФДР-15. Для многих пациентов, поскольку он является кардиопротекторным цитокином, более высокие уровни ФДР-15 могут свидетельствовать о более тяжелом сердечно-сосудистом поражении, в то время как некоторые пациенты могут страдать от неспособности производить достаточное количество ФДР-15. Таким образом, более низкие концентрации ФДР-15 могут отражать уязвимость в самозащите при ССЗ. Для оценки прогностического значения данного биомаркера необходимы дополнительные исследования.

**Ферритин.** Белковым комплексом, выполняющим роль основного внутриклеточного депо железа у человека и животных, является ферритин. В последнее время он используется и как маркер воспаления. Повышение концентрации ферритина в плазме ассоциировано с вялотекущим воспалением. L. Mikkelsen, B. Nordestgaard, P. Schnohr et al. [28] в исследовании на 35 799 пациентах показали, что повышенный уровень ферритина связан с повышенным риском развития ФП. Несмотря на повышенный риск, он был небольшим и составил 2,4 % для обоих полов. Таким образом, невозможно определить, является ли увеличение концентрации ферритина причиной развития ФП или просто биомаркером, характеризующим наличие воспаления.

**Лейкоциты.** Лейкоцитоз рассматривается как общий показатель системного воспаления, сигнализирующий о том, какие пациенты могут быть подвержены риску развития ФП, в том числе ПОФП. В исследовании на 272 пациентах, перенесших сложные внесердечные хирургические вмешательства, установлено, что 2-кратное увеличение количества лейкоцитов было связано с 3-кратным увеличением риска ФП [29]. Аналогичное исследование, проведенное G. Lamn, J. Auer, T. Weber et al. [30] у 253 пациентов с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ), перенесших плановую операцию на сердце, показало, что лейкоцитоз был связан с повышенным риском ПОФП. Существуют убедительные доказательства того, что нейтрофилы играют немаловажную роль в развитии ФП. Было обнаружено, что у пациентов, страдающих ФП, перенесших перикардотомию, атриотомию или КА, обычно возникает острое воспаление и нейтрофилы составляют большинство иммунных клеток у этих пациентов [31].

Повышенное отношение нейтрофилов к лимфоцитам до или после КА и АКШ также связано с увеличением частоты рецидивов ФП после процедуры [5].

**Макрофаги.** Ключевую роль в воспалительном процессе играют макрофаги в значительной степени благодаря их способности секретировать широкий спектр биологически активных молекул, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, все эти показатели повышены у пациентов, страдающих ФП. Также было обнаружено, что ИЛ-1 $\beta$  играет непосредственную роль в ФП, опосредуя провоспалительное электрическое ремоделирование, индуцированное макрофагами. Мигрировавшие активированные макрофаги экспрессируют ТФР- $\beta$  и ИЛ-6 в предсердиях при ФП [32]. Хорошо известно, что эти цитокины влияют на сократительную способность и электрическую стабильность миоцитов, индуцируют активацию фибробластов и вызывают фиброз. Эти изменения в предсердиях обеспечивают реципрокные аритмии необходимым «топливом». Все эти цитокины, вероятнее всего, играют косвенную роль, активируя и рекрутируя нейтрофилы и лимфоциты, что указывает на то, что различные типы иммунных клеток взаимодействуют и существуют в патогенезе ФП.

**Потенциал противовоспалительной терапии.** Учитывая количество воспалительных маркеров, которые повышены при ФП, целесообразно рассматривать ФП как состояние с вовлечением воспалительных механизмов. До сих пор ведутся споры о причине и следствии, причем некоторые эксперты утверждают, что ФП вызывает воспаление, а не наоборот. Существуют данные, что несколько классов лекарств способствуют профилактике ФП. Современные терапевтические возможности лечения ФП, несмотря на успехи, остаются ограниченными и включают ЗИТ, использование антиаритмических препаратов с ограниченной эффективностью и значительной токсичностью, процедуры КА предсердий для изоляции или элиминации источников аритмии. Тем не менее пациенты, страдающие ФП, могут сталкиваться с нежелательными явлениями, такими как проаритмические побочные эффекты, вызванные антиаритмическими препаратами, тяжелыми осложнениями вследствие КА или рецидивами ФП после процедуры. Таким образом, существует явная потребность в новых терапевтических стратегиях против ФП с улучшенными профилями эффективности и безопасности.

**Статины.** Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА) являются мощными гиполипидемическими средствами с противовоспалительными свойствами. Доказано, что эти агенты улучшают функцию эндотелиальных клеток, повышая уровень оксида азота, снижают риск тромбоза, стабилизируют бляшки и уменьшают ОС и воспаление. J. Pena, J. MacFadyen, R. Glynn et al. [33] сообщили, что у пациентов с повышенным уровнем СРБ в крови в группе лечения розувастатином риск ФП значительно снизился по сравнению с пациентами в группе плацебо.

Периоперационное применение статинов снижает частоту ПОФП, снижает сывороточные биомаркеры воспаления и ослабляет реперфузионное повреждение миокарда после операции на сердце [34]. S. Reilly, R. Jayaram, K. Nahar et al. [35] показали, что статины в качестве стратегии лечения более эффективны на ранних стадиях развития ФП, чем на поздних.

Антиаритмические свойства статинов были изучены в отношении ФП. Фактически было показано, что они эффективны в первичной и вторичной профилактике ФП. C.W. Siu, C. Lau, H. Tse et al. [36] провели исследование с участием пациентов, страдающих персистирующей ФП, перенесших успешную ЗИТ, и продемонстрировали значительное снижение частоты рецидивов ФП при использовании статинов. В исследовании Y. Young-Xiu, S. Jabbour, R. Goldberg et al. [37] оценена когорта из 499 пациентов, страдающих ИБС, при этом обнаружено, что у тех, кто принимал статины, вероятность развития ФП была значительно ниже.

*Глюкокортикостероиды (ГКС).* Учитывая взаимосвязь между воспалением и ФП, кажется разумным, что стероиды должны помочь в профилактике или лечении ФП. Фактически исследования подтверждают возможность использования ГКС для первичной и вторичной профилактики ФП. Исследование с участием 138 пациентов, получавших пульс-терапию после КА, выявило снижение частоты ФП [38]. Более высокая 1-кратная инъекционная доза метилпреднизолона эффективнее предотвращала ФП после КА, чем более низкая доза в проспективном исследовании, проведенном на 448 пациентах [39]. В мета-анализе, полученном при исследовании данных 3323 пациентов, демонстрируется, что ГКС снижают риск ПОФП и продолжительность пребывания в стационаре без увеличения риска инфекции [40]. Исследование с участием 990 пациентов демонстрирует, что для профилактики ФП в периоперационный период рекомендуются промежуточные дозы (50–210 мг эквивалента дексаметазона) [41]. Промежуточные дозы кортикостероидов также снижали частоту рецидивов ФП в течение 3 дней после КА у 125 пациентов [42], а низкие дозы кортикостероидов не предотвращали ранний рецидив ФП [43]. Однако в исследовании, проведенном на 60 пациентах, перенесших КА, использование кортикостероидов не показало влияния на частоту ПОФП, несмотря на снижение маркеров воспаления [44]. Учитывая общий неблагоприятный профиль побочных эффектов, роль кортикостероидов в профилактике или лечении ФП остается неясной.

*Колхицин.* Уникальным противовоспалительным препаратом, который показал многообещающие результаты в снижении ССО у пациентов, является колхицин. Следует отметить, что колхицин в низких дозах, который десятилетиями используется для лечения хронических воспалительных заболеваний, также ингибирует инфламмосому NLRP3, что косвенно говорит о возможном терапевтическом эффекте при ФП [45].

Есть данные об эффективности колхицина в отношении ПОФП, потенциальные положительные эффекты колхицина в отношении других форм ФП нуждаются в проспективной оценке. Возможности применения колхицина для лечения ФП стоит рассматривать и на основании данных, полученных в исследованиях LoDoCo-MI и COLCOT, в которых продемонстрирована эффективность применения низких доз колхицина для снижения риска повторных ССО после инфаркта миокарда у пациентов с постоянно повышенными биомаркерами воспаления, в частности СРБ, что обеспечивает повышенный риск дальнейших ССО [46, 47]. Применение колхицина при ФП находится в процессе изучения и не исключает возможность его применения в будущем.

*Генно-инженерные биологические препараты.* Данный класс препаратов воздействует точно на ключевые механизмы воспаления и способен подавлять его. В исследовании CANTOS показано, что антагонист ИЛ-6 канакинумаб уменьшает ССО по сравнению с плацебо. В исследовании не оценивали влияние канакинумаба на ФП [48]. Любопытно, что тоцилизумаб, биологический иммунодепрессант, используемый при лечении ревматоидных заболеваний, избирательно блокирует рецепторы ИЛ-6. Он изучается как средство, препятствующее реакции отторжения при трансплантации сердца [49], но не использовался для лечения или профилактики ФП из-за его потенциально серьезных побочных эффектов и высокой стоимости. Многочисленные исследования на животных показали уменьшение ФП при использовании блокаторов ФНО- $\alpha$ -рецепторов. По данным систематического обзора, проведенного M. Ren, X. Li, L. Hao et al. [50], показано благотворное влияние блокады ФНО- $\alpha$  на профилактику ФП. Например, в модели ФП, индуцированной физической нагрузкой, ингибирование ФНО- $\alpha$  этанерцептом предотвращало структурное ремоделирование предсердий и снижало индуцируемость ФП в ответ на физическую нагрузку [51].

Таким образом, в будущем необходимы обширные исследования, чтобы установить причинный вклад воспаления и воспалительной передачи сигналов в патофизиологические механизмы ФП, а также выяснить возможность противовоспалительных агентов представлять собой новый терапевтический подход к лечению пациентов, страдающих ФП.

*Антикоагулянты.* Некоторые клинические исследования показывают, что в качестве альтернативы нацеливанию на специфические регуляторы воспаления ингибирование факторов свертывания крови также может оказывать противовоспалительное действие. Например, у пациентов, страдающих неклапанной ФП, получавших ингибиторы десятого фактора свертывающей системы крови, наблюдалось снижение как коагуляции, так и признаков воспаления по сравнению с контрольной группой [52]. Ясно, что необходимы дальнейшие проспективные исследования для определения

потенциальных анти-ФП эффектов пероральных антикоагулянтов.

*Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК).* Эффективность ПНЖК в профилактике или лечении ФП является спорной. Потребление ПНЖК, содержащихся в изобилии в жирной рыбе и льняном масле, орехах и других продуктах, улучшает сердечно-сосудистые исходы благодаря их гиполипидемическим и антиоксидантным эффектам. Однако под влиянием ПНЖК отмечается снижение синтеза провоспалительных цитокинов, происходит активация протеинкиназы С, образуются эйкозаноиды альтернативного семейства, что поддерживает хроническое воспаление. Тем не менее клиническая эффективность ПНЖК при ФП не доказана. Так в проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 1516 пациентов, перенесших операцию на сердце, ПНЖК не предотвращали развития ФП [53]. Однако роль ПНЖК в воспалительных механизмах, участвующих в развитии ССЗ, довольно противоречива. По данным проспективного исследования с участием 337 пациентов, страдающих ФП, не выявлено положительного влияния на уровни маркеров воспаления и снижения рецидивов ФП при использовании ПНЖК [54]. Большой метаанализ применения ПНЖК для профилактики ФП у послеоперационных пациентов не показал эффективности [53]. Более того, в метаанализе, посвященном сердечно-сосудистым исходам, прием ПНЖК был связан с повышенным риском ФП при применении дозы более 1 г в сутки [55]. Исходя из этого, можно сделать выводы о том, что польза от добавления ПНЖК в рацион пациентов для профилактики или лечения ФП является сомнительной и требует дальнейшего изучения.

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА).* Обнаружено, что ангиотензин II (АТII) оказывает провоспалительное действие, и многочисленные исследования документально подтвердили эффективность как иАПФ, так и БРА в первичной и вторичной профилактике ФП. Модуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) снижает развитие фиброза предсердий и ремоделирование камер сердца. Исследования на животных показали влияние АТII на ремоделирование, фиброз и реполяризацию в предсердиях, что способствует развитию ФП [56]. иАПФ и БРА одинаково эффективны в профилактике ФП [56]. Кроме того, ингибиторы РААС, вероятно, снижают воспаление в стенке предсердий, ОС и ремоделирование. Было предложено несколько механизмов эффективности иАПФ и БРА в профилактике ФП, включая уменьшение растяжения предсердий, снижение давления в предсердиях, предотвращение ангиотензин-индуцированного фиброза, снижение симпатического тонуса и прямое антиаритмическое действие [57].

*Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР).* В настоящее время хорошо известно, что альдостерон (ALD) способствует воспалению, ОС и развитию

фиброза в миокарде, следовательно, может создать субстрат для развития ФП. На экспериментальной модели продемонстрировано, что спиронолактон имел дозозависимый эффект (в более низких дозах был более эффективен, чем в высоких дозах) с точки зрения уменьшения развития фиброза предсердий и экспрессии TGF- $\beta$ 1, а также предотвращения возникновения ФП [58]. В исследовании с участием 203 пациентов оценивались уровни АТII, ALD, NP и размеры ЛП, показано, что при КА в сочетании с применением спиронолактона последний может непосредственно противодействовать эффектам ALD и АТII, а также обеспечивать профилактику рецидивов ФП и улучшать функцию ЛЖ. В данный момент проводятся многоцентровые, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования ALDOCURE и ALDO-POAF, в которых будет оцениваться роль ALD и АМКР в отношении ПОФП [59, 60].

В целом, исходя из данных, представленных в литературе, имеются обширные доказательства того, что воспаление вносит весомый вклад в патогенез ФП. Вышеизложенное свидетельствует о том, что все иммуновоспалительные маркеры находятся в тесном взаимодействии (каскад событий). Современные исследования продолжают расширять знания, свидетельствующие о связи между воспалением и ФП. Процессы, лежащие в основе ФП, существенно различаются у разных пациентов, поэтому вопросы развития и прогрессирования ФП нуждаются в дальнейшем изучении.

Развитие лабораторной диагностики привело к выявлению и внедрению в клиническую практику биомаркеров, отражающих процессы воспаления, к которым можно отнести ИЛ-6, 2, ФНО- $\alpha$  и другие. ФП ассоциирована с уровнем воспалительных маркеров, однако до сих пор остается неясным, что первично, — ФП может быть как причиной, так и следствием воспаления. Ряд воспалительных биомаркеров связан с риском развития ФП, но их практическая диагностическая ценность при ФП до конца не ясна. Проводится активная дискуссия о возможности использования уровня лабораторных маркеров воспаления для прогнозирования развития и рецидивирования ФП. Уровни интерлейкинов действительно отражают выраженность воспалительной реакции, но не стоит уменьшать роль маркеров воспаления, используемых в повседневной практике, таких как количество лейкоцитов и макрофагов, ферритин, СРБ, которые ранее доказали свою информативность в выявлении воспалительных изменений. Неоднозначным является вопрос о роли повышения цитокинов: является ли это следствием воспаления? Их роль в повреждении сердца или в кардиопротекции? На каком этапе кардиопротекция сменяется повреждением?

В настоящее время продолжают исследования направленные на поиск эффективных способов профилактики и лечения ФП, это касается не только инновационных препаратов, но и средств давно известных, имеющих известные точки приложения, но, возможно, являющихся



при определенных условиях предпочтительными с учетом их противовоспалительного потенциала и, следовательно, эффективными благодаря воздействию на воспалительные звенья патогенеза. Однако для того, чтобы эти возможности были реализованы, необходимы дальнейшие исследования. Новые противовоспалительные препараты, в том числе моноклональные антитела, продемонстрировали эффективность в подавлении воспаления, однако при ФП выбор препарата не очевиден, так как имеется ряд нежелательных эффектов, и тем не менее потенциально они могут стать средствами следующего поколения в области профилактики и лечения ФП. На данном этапе применение таких препаратов весьма ограничено, они требуют дальнейшего исследования и изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФП — важнейшая растущая статистическая проблема, которая привлекает к себе внимание и до сих пор остается нерешенной, а также многогранный процесс, в основе которого лежат сложные механизмы. Изучение роли воспаления в возникновении, рецидивировании, диагностике и лечении ФП, несомненно, получит свое развитие.

Траектория развития прецизионной медицины направлена на поиск эффективных способов профилактики и на расширение лечебных возможностей в отношении ФП. Для этого потребуются не только инструментальные, но и высокотехнологичные биохимические и молекулярно-генетические исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chugh S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation // *Circulation*. 2014. Vol. 129, No. 8. P. 837–847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
2. Ziegler L., Hedin U., Gottsäter A. Circulating Biomarkers in Lower Extremity Artery Disease // *Eur Cardiol Rev*. 2022. Vol. 17. ID e09. DOI: 10.15420/eur.2021.58
3. Wu N., Xu B., Xiang Y., et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis // *Int J Cardiol*. 2013. Vol. 169, No. 1. P. 62–72. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.078
4. Shan J., Xie W., Betzenhauser M., et al. Calcium Leak Through Ryanodine Receptors Leads to Atrial Fibrillation in 3 Mouse Models of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia // *Circ Res*. 2012. Vol. 111, No. 6. P. 708–717. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273342
5. Charitakis E., Tsartsalis D., Korela D., et al. Risk and protective factors for atrial fibrillation after cardiac surgery and valvular interventions: an umbrella review of meta-analyses // *Open Heart*. 2022. Vol. 9, No. 2. ID e002074. DOI: 10.1136/openhrt-2022-002074
6. Chung M., Martin D., Sprecher D., et al. C-Reactive Protein Elevation in Patients With Atrial Arrhythmias // *Circulation*. 2001. Vol. 104, No. 24. P. 2886–2891. DOI: 10.1161/hc4901.101760
7. Xu Q., Bo L., Hu J., et al. High mobility group box 1 was associated with thrombosis in patients with atrial fibrillation // *Medicine*. 2018. Vol. 97, No. 13. ID e0132. DOI: 10.1097/MD.00000000000010132
8. Scott L., Li N., Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation // *Int J Cardiol*. 2019. Vol. 287. P. 195–200. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.020
9. Bruins P., Te V., Yazdanbakhsh A., et al. Activation of the Complement System During and After Cardiopulmonary Bypass Surgery // *Circulation*. 1997. Vol. 96, No. 10. P. 3542–3548. DOI: 10.1161/01.CIR.96.10.3542
10. Maixet J.-M., Paganelli F., Scaglione J., Levy S. Antibodies Against Myosin in Sera of Patients with Idiopathic Paroxysmal Atrial Fibrillation // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998. Vol. 9, No. 6. P. 612–617. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00942.x
11. Liu T., Li G., Li L., Korantzopoulos P. Association Between C-Reactive Protein and Recurrence of Atrial Fibrillation After Successful Electrical Cardioversion // *J Am Coll Cardiol*. 2007. Vol. 49, No. 15. P. 1642–1648. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.042
12. Кутелев Г.Г., Мирзоев Н.Т., Иванов В.В., и др. Клиническое наблюдение новой коронавирусной инфекции с развитием сердечно-сосудистых осложнений на фоне коморбидной патологии // *Доктор.Ру*. 2022. Т. 21, № 6. С. 25–28. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-25-28
13. Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Пугачев М.И., Киреева Е.Б. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19 // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2022. Т. 24, № 1. С. 199–208. DOI: 10.17816/brmma90733
14. Aulin J., Hijazi Z., Siegbahn A., et al. Serial measurement of interleukin-6 and risk of mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation: Insights from ARISTOTLE and RE-LY trials // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, No. 9. P. 2287–2295. DOI: 10.1111/jth.14947
15. Roldán V., Marín F., Díaz J., et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation // *J Thromb Haemost*. 2012. Vol. 10, No. 8. P. 1500–1507. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04812.x
16. Hak Ł., Myśliwska J., Wickiewicz J., et al. Interleukin-2 as a Predictor of Early Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiopulmonary Bypass Graft (CABG) // *J Interferon Cytokine Res*. 2009. Vol. 29, No. 6. P. 327–332. DOI: 10.1089/jir.2008.0082.2906
17. Rizos I., Tsiodras S., Rigopoulos A., et al. Interleukin-2 serum levels variations in recent onset atrial fibrillation are related with

- cardioversion outcome // *Cytokine*. 2007. Vol. 40, No. 3. P. 157–164. DOI: 10.1016/j.cyto.2007.08.013
18. Cabrera-Bueno F., Medina-Palomo C., Ruiz-Salas A., et al. Serum levels of interleukin-2 predict the recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein ablation // *Cytokine*. 2015. Vol. 73, No. 1. P. 74–78. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.01.026
19. Wu Z.-K., Laurikka J., Vikman S., et al. High Postoperative Interleukin-8 Levels Related to Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery // *World J Surg*. 2008. Vol. 32, No. 12. P. 2643–2649. DOI: 10.1007/s00268-008-9758-7
20. Liuba I., Ahlmroth H., Jonasson L., et al. Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation // *Europace*. 2008. Vol. 10, No. 7. P. 848–853. DOI: 10.1093/europace/eun111
21. Choi Y.-J., Choi E.-K., Han K.-D., et al. Increased risk of atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study // *World J Gastroenterol*. 2019. Vol. 25, No. 22. P. 2788–2798. DOI: 10.3748/wjg.v25.i22.2788
22. Deng H., Xue Y.-m., Zhan X.-z., et al. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the pathogenesis of atrial fibrillation // *Chin Med J*. 2011. Vol. 124, No. 13. P. 1976–1982.
23. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation // *JACC: Clin Electrophysiol*. 2017. Vol. 3, No. 5. P. 425–435. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.03.002
24. Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Rasekhi R.T. The role of long noncoding RNAs in atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. 2020. Vol. 17, No. 6. P. 1043–1049. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.01.015
25. Rahmutula D., Zhang H., Wilson E.E., Olgin J.E. Absence of natriuretic peptide clearance receptor attenuates TGF- $\beta$ 1-induced selective atrial fibrosis and atrial fibrillation // *Cardiovasc Res*. 2019. Vol. 115, No. 2. P. 357–372. DOI: 10.1093/cvr/cvy224
26. Doulamis I.P., Samanidis G., Tzani A., et al. Proteomic profile of patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019. Vol. 28, No. 1. P. 94–101. DOI: 10.1093/icvts/ivy210
27. Bouchot O., Guenancia C., Kahli A., et al. Low Circulating Levels of Growth Differentiation Factor-15 Before Coronary Artery Bypass Surgery May Predict Postoperative Atrial Fibrillation // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015. Vol. 29, No. 5. P. 1131–1139. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.01.023
28. Mikkelsen L.F., Nordestgaard B.G., Schnohr P., Ellervic C. Increased Ferritin Concentration and Risk of Atrial Fibrillation and Heart Failure in Men and Women: Three Studies of the Danish General Population Including 35799 Individuals // *Clin Chem*. 2019. Vol. 65, No. 1. P. 180–188. DOI: 10.1373/clinchem.2018.292763
29. Amar D., Goenka A., Zhang H., et al. Leukocytosis and Increased Risk of Atrial Fibrillation After General Thoracic Surgery // *Ann Thorac Surg*. 2006. Vol. 82, No. 3. P. 1057–1061. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.03.103
30. Lamm G., Auer J., Weber T., et al. Postoperative White Blood Cell Count Predicts Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006. Vol. 20, No. 1. P. 51–56. DOI: 10.1053/j.jvca.2005.03.026
31. Schuessler R., Ishii Y., Khagi Y., et al. The effects of inflammation on heart rate and rhythm in a canine model of cardiac surgery // *Heart Rhythm*. 2012. Vol. 9, No. 3. P. 432–439. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.09.074
32. Sun Z., Zhou D., Xie X., et al. Cross-talk between macrophages and atrial myocytes in atrial fibrillation // *Basic Res Cardiol*. 2016. Vol. 111, No. 6. ID 63. DOI: 10.1007/s00395-016-0584-z
33. Pena J.M., MacFadyen J., Glynn R.J., Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial // *Eur Heart J*. 2012. Vol. 33, No. 4. P. 531–537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr460
34. Maesen B., Nijs J., Maessen J., et al. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms // *Europace*. 2012. Vol. 14, No. 2. P. 159–174. DOI: 10.1093/europace/eur208
35. Reilly S.N., Jayaram R., Nahar K., et al. Atrial Sources of Reactive Oxygen Species Vary With the Duration and Substrate of Atrial Fibrillation // *Circulation*. 2011. Vol. 124, No. 10. P. 1107–1117. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029223
36. Siu C.-W., Lau C.-P., Tse H.-F. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion // *Am J Cardiol*. 2003. Vol. 92, No. 11. P. 1343–1345. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.08.023
37. Young-Xu Y., Jabbour S., Goldberg R., et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease // *Am J Cardiol*. 2003. Vol. 92, No. 12. P. 1379–1383. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.08.040
38. Kim Y.R., Nam G.-B., Han S., et al. Effect of Short-Term Steroid Therapy on Early Recurrence During the Blanking Period After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015. Vol. 8, No. 6. P. 1366–1372. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002957
39. Kim D.-R., Won H., Uhm J.-S., et al. Comparison of Two Different Doses of Single Bolus Steroid Injection to Prevent Atrial Fibrillation Recurrence after Radiofrequency Catheter Ablation // *Yonsei Med J*. 2015. Vol. 56, No. 2. P. 324. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.2.324
40. Ho K., Tan J.A. Benefits and Risks of Corticosteroid Prophylaxis in Adult Cardiac Surgery // *Circulation*. 2009. Vol. 119, No. 14. P. 1853–1866. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.848218
41. Baker W.L., White C.M., Kluger J., et al. Effect of perioperative corticosteroid use on the incidence of postcardiothoracic surgery atrial fibrillation and length of stay // *Heart Rhythm*. 2007. Vol. 4, No. 4. P. 461–468. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.11.026
42. Koyama T., Tada H., Sekiguchi Y., et al. Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence With Corticosteroids After Radiofrequency Catheter Ablation // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 56, No. 18. P. 1463–1472. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.057
43. Won H., Kim J.-Y., Shim J., et al. Effect of a Single Bolus Injection of Low-Dose Hydrocortisone for Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation // *Circ J*. 2013. Vol. 77, No. 1. P. 53–59. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-0728
44. Iskandar S., Reddy M., Afzal M.R., et al. Use of Oral Steroid and its Effects on Atrial Fibrillation Recurrence and Inflammatory Cytokines Post Ablation — The Steroid AF Study // *J Atr Fibrillation*. 2017. Vol. 9, No. 5. ID 1604. DOI: 10.4022/jafib.1604
45. Martínez G.J., Celermajer D.S., Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation // *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 269. P. 262–271. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027
46. Bouabdallaoui N., Tardif J.-C., Waters D.D., et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes

Trial (COLCOT) // *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41, No. 42. P. 4092–4099. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa659

47. Hennessy T., Soh L., Bowman M., et al. The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCo-MI) study: A pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction // *Am Heart J*. 2019. Vol. 215. P. 62–69. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.06.003

48. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377, No. 12. P. 1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914

49. January S., Pottebaum A., Raymer D., Lavine K. Tocilizumab for Antibody-Mediated Rejection in the Setting of Cardiac Allograft Vasculopathy // *J Heart Lung Transplant*. 2019. Vol. 38, No. 4. P. S38–S39. DOI: 10.1016/j.healun.2019.01.079

50. Ren M., Li X., Hao L., Zhong J. Role of tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation: A novel potential therapeutic target? // *Ann Med*. 2015. Vol. 47, No. 4. P. 316–324. DOI: 10.3109/07853890.2015.1042030

51. Aschar-Sobbi R., Izaddoustdar F., Korogyi A.S., et al. Increased atrial arrhythmia susceptibility induced by intense endurance exercise in mice requires TNFα // *Nat Commun*. 2015. Vol. 6, No. 1. ID 6018. DOI: 10.1038/ncomms7018

52. Katoh H., Nozue T., Michishita I. Anti-inflammatory effect of factor-Xa inhibitors in Japanese patients with atrial fibrillation // *Heart and Vessels*. 2017. Vol. 32, No. 9. P. 1130–1136. DOI: 10.1007/s00380-017-0962-y

53. Mozaffarian D., Wu J.H.Y., de Oliveira Otto M.C., et al. Fish Oil and Post-Operative Atrial Fibrillation // *J Am Coll Cardiol*. 2013. Vol. 61, No. 21. P. 2194–2196. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.045

54. Nigam A., Talajic M., Roy D., et al. Fish Oil for the Reduction of Atrial Fibrillation Recurrence, Inflammation, and Oxidative Stress // *J Am Coll Cardiol*. 2014. Vol. 64, No. 14. P. 1441–1448. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.956

55. Gencer B., Djousse L., Al-Ramady O.T., et al. Effect of Long-Term Marine ω-3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Circulation*. 2021. Vol. 144, No. 25. P. 1981–1990. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654

56. Jansen H.J., Mackasey M., Moghtadaei M., et al. Distinct patterns of atrial electrical and structural remodeling in angiotensin II mediated atrial fibrillation // *J Mol Cell Cardiol*. 2018. Vol. 124. P. 12–25. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.09.011

57. Schneider M.P., Hua T.A., Böhm M., et al. Prevention of Atrial Fibrillation by Renin-Angiotensin System Inhibition // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 55, No. 21. P. 2299–2307. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.043

58. Tang M., Chen Y., Sun F., Yan L. The Dose-Dependent Effects of Spironolactone on TGF-β1 Expression and the Vulnerability to Atrial Fibrillation in Spontaneously Hypertensive Rats // *Cardiol Res Pract*. 2021. Vol. 2021. ID 9924381. DOI: 10.1155/2021/9924381

59. Chequel M., Ollitrault P., Saloux E., et al. Preoperative Plasma Aldosterone Levels and Postoperative Atrial Fibrillation Occurrence Following Cardiac Surgery: A Review of Literature and Design of the ALDO-POAF Study (ALDOsterone for Prediction of Post-Operative Atrial Fibrillation) // *Curr Clin Pharmacol*. 2016. Vol. 11, No. 3. P. 150–158. DOI: 10.2174/1574884711666160714162128

60. Alexandre J., Ollitrault P., Fischer M.-O., et al. Spironolactone and perioperative atrial fibrillation occurrence in cardiac surgery patients: Rationale and design of the ALDOCURE trial // *Am Heart J*. 2019. Vol. 214. P. 88–96. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.04.023

## REFERENCES

1. Chugh S, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119

2. Ziegler L, Hedin U, Gottsäter A. Circulating Biomarkers in Lower Extremity Artery Disease. *Eur Cardiol Rev*. 2022;17:e09. DOI: 10.15420/ocr.2021.58

3. Wu N, Xu B, Xiang Y, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;169(10):62–72. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.078

4. Shan J, Xie W, Betzenhauser M, et al. Calcium Leak Through Ryanodine Receptors Leads to Atrial Fibrillation in 3 Mouse Models of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Res*. 2012;111(6):708–717. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273342

5. Charitakis E, Tsartsalis D, Korela D, et al. Risk and protective factors for atrial fibrillation after cardiac surgery and valvular interventions: an umbrella review of meta-analyses. *Open Heart*. 2022;9(2):e002074. DOI: 10.1136/openhrt-2022-002074

6. Chung M, Martin D, Sprecher D, et al. C-Reactive Protein Elevation in Patients With Atrial Arrhythmias. *Circulation*. 2001;104(24):2886–2891. DOI: 10.1161/hc4901.101760

7. Xu Q, Bo L, Hu J, et al. High mobility group box 1 was associated with thrombosis in patients with atrial fibrillation. *Medicine*. 2018;97(13):e0132. DOI: 10.1097/MD.00000000000010132

8. Scott L, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2019;287:195–200. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.020

9. Bruins P, Te V, Yazdanbakhsh A, et al. Activation of the Complement System During and After Cardiopulmonary Bypass Surgery. *Circulation*. 1997;96(10):3542–3548. DOI: 10.1161/01.CIR.96.10.3542

10. Maixet J-M, Paganelli F, Scaglione J, Levy S. Antibodies Against Myosin in Sera of Patients with Idiopathic Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9(6):612–617. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00942.x
11. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association Between C-Reactive Protein and Recurrence of Atrial Fibrillation After Successful Electrical Cardioversion. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1642–1648. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.042
12. Kutelev GG, Mirzoev NT, Ivanov VV, et al. Clinical Case of the Novel Coronavirus Infection with the Development of Cardiovascular Complications Against the Background of Comorbid Pathology. *Doctor.Ru.* 2022;21(6):25–28. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-25-28
13. Mirzoev NT, Kutelev GG, Pugachev MI, Kireeva EB. Cardiovascular complications in patients after coronavirus DISEASE-2019. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2022;24(1):199–208. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma90733
14. Aulin J, Hijazi Z, Siegbahn A, et al. Serial measurement of interleukin-6 and risk of mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation: Insights from ARISTOTLE and RE-LY trials. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2287–2295. DOI: 10.1111/jth.14947
15. Roldán V, Marín F, Díaz J, et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1500–1507. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04812.x
16. Hak Ł, Myśliwska J, Wickiewicz J, et al. Interleukin-2 as a Predictor of Early Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiopulmonary Bypass Graft (CABG). *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29(6):327–332. DOI: 10.1089/jir.2008.0082.2906
17. Rizos I, Tsioufas S, Rigopoulos A, et al. Interleukin-2 serum levels variations in recent onset atrial fibrillation are related with cardioversion outcome. *Cytokine.* 2007;40(3):157–164. DOI: 10.1016/j.cyto.2007.08.013
18. Cabrera-Bueno F, Medina-Palomo C, Ruiz-Salas A, et al. Serum levels of interleukin-2 predict the recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein ablation. *Cytokine.* 2015;73(1):74–78. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.01.026
19. Wu Z-K, Laurikka J, Vikman S, et al. High Postoperative Interleukin-8 Levels Related to Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *World J Surg.* 2008;32(12):2643–2649. DOI: 10.1007/s00268-008-9758-7
20. Liuba I, Ahlmroth H, Jonasson L, et al. Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2008;10(7):848–853. DOI: 10.1093/europace/eun111
21. Choi Y-J, Choi E-K, Han K-D, et al. Increased risk of atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study. *World J Gastroenterol.* 2019;25(22):2788–2798. DOI: 10.3748/wjg.v25.i22.2788
22. Deng H, Xue Y-m, Zhan X-z, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Chin Med J.* 2011;124(13):1976–1982.
23. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC: Clin Electrophysiol.* 2017;3(5):425–435. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.03.002
24. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Rasekhi RT. The role of long noncoding RNAs in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2020;17(6):1043–1049. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.01.015
25. Rahmutula D, Zhang H, Wilson EE, Olgin JE. Absence of natriuretic peptide clearance receptor attenuates TGF- $\beta$ 1-induced selective atrial fibrosis and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2019;115(2):357–372. DOI: 10.1093/cvr/cvy224
26. Doulamis IP, Samanidis G, Tzani A, et al. Proteomic profile of patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thor Surg.* 2019;28(1):94–101. DOI: 10.1093/icvts/ivy210
27. Bouchot O, Guenancia C, Kahli A, et al. Low Circulating Levels of Growth Differentiation Factor-15 Before Coronary Artery Bypass Surgery May Predict Postoperative Atrial Fibrillation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(5):1131–1139. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.01.023
28. Mikkelsen LF, Nordestgaard BG, Schnohr P, Ellervic C. Increased Ferritin Concentration and Risk of Atrial Fibrillation and Heart Failure in Men and Women: Three Studies of the Danish General Population Including 35799 Individuals. *Clin Chem.* 2019;65(1):180–188. DOI: 10.1373/clinchem.2018.292763
29. Amar D, Goenka A, Zhang H, et al. Leukocytosis and Increased Risk of Atrial Fibrillation After General Thoracic Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(3):1057–1061. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.03.103
30. Lamm G, Auer J, Weber T, et al. Postoperative White Blood Cell Count Predicts Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20(1):51–56. DOI: 10.1053/j.jvca.2005.03.026
31. Schuessler R, Ishii Y, Khagi Y, et al. The effects of inflammation on heart rate and rhythm in a canine model of cardiac surgery. *Heart Rhythm.* 2012;9(3):432–439. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.09.074
32. Sun Z, Zhou D, Xie X, et al. Cross-talk between macrophages and atrial myocytes in atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol.* 2016;111(6):63. DOI: 10.1007/s00395-016-0584-z
33. Pena JM, MacFadyen J, Glynn RJ, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J.* 2012;33(4):531–537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr460
34. Maesen B, Nijs J, Maessen J, et al. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace.* 2012;14(2):159–174. DOI: 10.1093/europace/eur208
35. Reilly SN, Jayaram R, Nahar K, et al. Atrial Sources of Reactive Oxygen Species Vary With the Duration and Substrate of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2011;124(10):1107–1117. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029223
36. Siu C-W, Lau C-P, Tse H-F. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol.* 2003;92(11):1343–1345. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.08.023
37. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2003;92(12):1379–1383. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.08.040
38. Kim YR, Nam G-B, Han S, et al. Effect of Short-Term Steroid Therapy on Early Recurrence During the Blanking Period After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(6):1366–1372. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002957

39. Kim D-R, Won H, Uhm J-S, et al. Comparison of Two Different Doses of Single Bolus Steroid Injection to Prevent Atrial Fibrillation Recurrence after Radiofrequency Catheter Ablation. *Yonsei Med J.* 2015;56(2):324. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.2.324
40. Ho K, Tan JA. Benefits and Risks of Corticosteroid Prophylaxis in Adult Cardiac Surgery. *Circulation.* 2009;119(14):1853–1866. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.848218
41. Baker WL, White CM, Kluger J, et al. Effect of perioperative corticosteroid use on the incidence of postcardiothoracic surgery atrial fibrillation and length of stay. *Heart Rhythm.* 2007;4(4):461–468. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.11.026
42. Koyama T, Tada H, Sekiguchi Y, et al. Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence With Corticosteroids After Radiofrequency Catheter Ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(18):1463–1472. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.057
43. Won H, Kim J-Y, Shim J, et al. Effect of a Single Bolus Injection of Low-Dose Hydrocortisone for Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation. *Circ J.* 2013;77(1):53–59. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-0728
44. Iskandar S, Reddy M, Afzal MR, et al. Use of Oral Steroid and its Effects on Atrial Fibrillation Recurrence and Inflammatory Cytokines Post Ablation — The Steroid AF Study. *J Atr Fibrillation.* 2017;9(5):1604. DOI: 10.4022/jafib.1604
45. Martínez GJ, Celermajor DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis.* 2018;269:262–271. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027
46. Bouabdallaoui N, Tardif J-C, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J.* 2020;41(42):4092–4099. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa659
47. Hennessy T, Soh L, Bowman M, et al. The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCo-MI) study: A pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2019;215:62–69. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.06.003
48. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
49. January S, Pottebaum A, Raymer D, Lavine K. Tocilizumab for Antibody-Mediated Rejection in the Setting of Cardiac Allograft Vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(4):S38–S39. DOI: 10.1016/j.healun.2019.01.079
50. Ren M, Li X, Hao L, Zhong J. Role of tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation: A novel potential therapeutic target? *Ann Med.* 2015;47(4):316–324. DOI: 10.3109/07853890.2015.1042030
51. Aschar-Sobbi R, Izaddoustdar F, Korogyi AS, et al. Increased atrial arrhythmia susceptibility induced by intense endurance exercise in mice requires TNFα. *Nat Commun.* 2015;6(1):6018. DOI: 10.1038/ncomms7018
52. Katoh H, Nozue T, Michishita I. Anti-inflammatory effect of factor-Xa inhibitors in Japanese patients with atrial fibrillation. *Heart and Vessels.* 2017;32(9):1130–1136. DOI: 10.1007/s00380-017-0962-y
53. Mozaffarian D, Wu JHY, de Oliveira Otto MC, et al. Fish Oil and Post-Operative Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(21):2194–2196. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.045
54. Nigam A, Talajic M, Roy D, et al. Fish Oil for the Reduction of Atrial Fibrillation Recurrence, Inflammation, and Oxidative Stress. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(14):1441–1448. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.956
55. Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, et al. Effect of Long-Term Marine ω-3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2021;144(25):1981–1990. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654
56. Jansen HJ, Mackasey M, Moghtadaei M, et al. Distinct patterns of atrial electrical and structural remodeling in angiotensin II mediated atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2018;124:12–25. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.09.011
57. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, et al. Prevention of Atrial Fibrillation by Renin-Angiotensin System Inhibition. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2299–2307. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.043
58. Tang M, Chen Y, Sun F, Yan L. The Dose-Dependent Effects of Spironolactone on TGF-β1 Expression and the Vulnerability to Atrial Fibrillation in Spontaneously Hypertensive Rats. *Cardiol Res Pract.* 2021;2021:9924387. DOI: 10.1155/2021/9924387
59. Chequel M, Ollitrault P, Saloux E, et al. Preoperative Plasma Aldosterone Levels and Postoperative Atrial Fibrillation Occurrence Following Cardiac Surgery: A Review of Literature and Design of the ALDO-POAF Study (ALDOsterone for Prediction of Post-Operative Atrial Fibrillation). *Curr Clin Pharmacol.* 2016;11(3):150–158. DOI: 10.2174/1574884711666160714162128
60. Alexandre J, Ollitrault P, Fischer M-O, et al. Spironolactone and perioperative atrial fibrillation occurrence in cardiac surgery patients: Rationale and design of the ALDOCURE trial. *Am Heart J.* 2019;214:88–96. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.04.023

## ОБ АВТОРАХ

\*Егор Евгеньевич Кружалин, слушатель ординатуры;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8693-1281>;  
eLibrary SPIN: 5994-9914; e-mail: [gogil01@mail.ru](mailto:gogil01@mail.ru)

## AUTHORS INFO

\*Egor E. Kruzhalin, resident;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8693-1281>;  
eLibrary SPIN: 5994-9914; e-mail: [gogil01@mail.ru](mailto:gogil01@mail.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Евгений Владимирович Крюков**, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; Scopus Author ID: 57208311867; eLibrary SPIN: 3900-3441

**Дмитрий Викторович Черкашин**, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>; eLibrary SPIN: 2781-9507

**Геннадий Геннадьевич Кутелев**, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>; eLibrary SPIN: 5139-8511

**Андрей Евгеньевич Аланичев**, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4135-5815>; eLibrary SPIN: 6223-7758

**Evgeniy V. Kryukov**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; Scopus Author ID: 57208311867; eLibrary SPIN: 3900-3441

**Dmitriy V. Cherkashin**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>; eLibrary SPIN: 2781-9507

**Gennady G. Kutelev**, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>; eLibrary SPIN: 5139-8511

**Andrey E. Alanicev**, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4135-5815>; eLibrary SPIN: 6223-7758