

Возможности метаболомного анализа для поиска новых предикторов фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца

С.В. Кузин^{1,2}, Н.Г. Ложкина^{1,3,4}, М.А. Сотникова^{4,5,7}, Н.В. Басов^{4,5}, А.Д. Рогачев^{4,5},
Е.В. Гайслер⁴, Ю.С. Сотникова^{4,5,6}, Ю.В. Патрушев^{4,6}, А.Г. Покровский⁴

¹ *ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины*

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² *Городская клиническая больница № 34*

630054, г. Новосибирск, ул. Титова, 18

³ *Городская клиническая больница № 1*

630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

⁴ *Новосибирский государственный университет*

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

⁵ *Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН*

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

⁶ *ФИЦ Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН*

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 5

⁷ *НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН*

630060, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

Резюме

Несмотря на продолжающиеся усилия, ограниченное понимание фундаментальных причин фибрилляции предсердий (ФП) по-прежнему затрудняет прогресс в ее диагностике и лечении. Патогенетические процессы, определяющие развитие ФП, тесно связаны с клеточным метаболизмом, в связи с этим метаболомика представляет собой перспективное направление для поиска новых биомаркеров, изучения метаболических механизмов ФП и определения потенциальных терапевтических мишеней. **Материал и методы.** В открытое кросс-секционное ретроспективное нерандомизированное выполненное методом параллельных групп исследование включены данные 34 пациентов женского и мужского пола с диагнозом ИБС. Пациенты были распределены на две группы: первая группа состояла из больных ИБС, имеющих ФП ($n = 17$), вторая – из пациентов с ИБС без ФП ($n = 17$). Анализ метаболомного профиля проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрической детекцией на масс-спектрометре с тройным квадруполом. **Результаты и их обсуждение.** В общей сложности выявлено 56 метаболитов, по содержанию которых в плазме крови группы пациентов с ФП и без ФП статистически значимо различались. **Заключение.** Представленные данные указывают на участие ряда метаболитов в энергетическом, аминокислотном и липидном обмене, а также в механизмах воспаления и фиброза. Эти соединения играют значимую роль в патогенезе ФП и могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры для диагностики и мониторинга протекания заболевания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, метаболомика, прогностические исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрической детекцией проведен при поддержке государственного задания № FSUS-2025-0012. Авторы также выражают благодарность государственному заданию № 075-00365-25-00 Новосибирского института органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН за предоставленные ресурсы. Подготовка монолитных колонок для ВЭЖХ выполнена при поддержке государственного задания № FWUR-2024-0032 ИК СО РАН.

Автор для переписки. Кузин С.В., e-mail: kuzinsv9753@mail.ru

Для цитирования. Кузин С.В., Ложкина Н.Г., Сотникова М.А., Басов Н.В., Рогачев А.Д., Гайслер Е.В., Сотникова Ю.С., Патрушев Ю.В., Покровский А.Г. Возможности метаболомного анализа для поиска новых предикторов фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):97–106. doi: 10.18699/SSMJ202602011

Potential of metabolomic analysis for searching for new predictors of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease

S.V. Kuzin^{1,2}, N.G. Lozhkina^{1,3,4}, M.A. Sotnikova^{4,5,7}, N.V. Basov^{4,5}, A.D. Rogachev^{4,5}, E.V. Gaisler⁴, Yu.S. Sotnikova^{4,5,6}, Yu.V. Patrushev^{4,6}, A.G. Pokrovsky⁴

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

² City Clinical Hospital No. 34
630054, Novosibirsk, Titova st., 18

³ City Clinical Hospital No. 1
630047, Novosibirsk, Zalesskogo st., 6

⁴ Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

⁵ Novosibirsk Institute of Organic Chemistry named after N.N. Vorozhtsov of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentyeva ave., 9

⁶ Federal Research Center G.K. Boreskov Institute of Catalysis of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentyeva ave., 5

⁷ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Arbuzova st., 6

Abstract

Despite ongoing efforts, limited understanding of the fundamental causes of atrial fibrillation (AF) continues to hinder progress in its diagnosis and treatment. Pathogenetic processes that determine the development of AF are closely related to cellular metabolism, in this regard, metabolomics is a promising direction for the search for new biomarkers, studying the metabolic mechanisms of AF, and identifying potential therapeutic targets. **Material and methods.** The open, cross-sectional, retrospective, non-randomized parallel group study included data from 34 female and male patients diagnosed with coronary artery disease (CAD). The patients were divided into two groups: the first group consisted of patients with CAD and AF ($n = 17$), the second – of patients with CAD without AF ($n = 17$). Metabolomic profiling was performed by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection on a triple quadrupole mass spectrometer. **Results and discussion.** In total, 56 metabolites were identified, the content of which in the blood plasma of the groups of patients with and without AF differed statistically significantly. **Conclusions.** The presented data indicate the involvement of a number of metabolites in energy, amino acid and lipid metabolism, as well as in the mechanisms of inflammation and fibrosis. These compounds play a significant role in the pathogenesis of AF and can be considered as potential biomarkers for the diagnosis and monitoring of the disease.

Key words: coronary artery disease, atrial fibrillation, metabolomics, prognostic studies.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection analysis was supported by state assignment No. FSUS-2025-0012. The authors also express their gratitude to state assignment No. 075-00365-25-00 of the Novosibirsk Institute of Organic Chemistry named after N.N. Vorozhtsov of the Siberian branch of the Russian Academy of science for the provided resources. The preparation of monolithic columns for HPLC was supported by state assignment No. FWUR-2024-0032 of the Institute of Organic Chemistry SB RAS.

Correspondence author. Kuzin S.V., e-mail: kuzinsv9753@mail.ru

Citation. Kuzin S.V., Lozhkina N.G., Sotnikova M.A., Basov N.V., Rogachev A.D., Gaisler E.V., Sotnikova Yu.S., Patrushev Yu.V., Pokrovsky A.G. Potential of metabolomic analysis for searching for new predictors of atrial fibrillation

in patients with coronary artery disease. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):97–106. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ202602011

Введение

Несмотря на многолетние усилия, ограниченное понимание молекулярных основ фибрилляции предсердий (ФП) препятствует прогрессу в ее диагностике и лечении. ФП является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма: в 2017 г. ее глобальная распространенность достигла 37,6 млн человек и продолжает расти. Учитывая возраст как основной фактор риска, ФП приобрела характер эпидемии среди стареющего населения [1, 2]. Это заболевание существенно снижает качество жизни, резко увеличивает риск инсульта, сердечной недостаточности и летального исхода. Для совершенствования методов диагностики и лечения ФП необходим глубокий анализ молекулярных механизмов, лежащих в ее основе. Среди вовлеченных в патогенез ФП молекулярных процессов выделяют нарушения протеостаза, повреждение ДНК, нарушения кальциевого обмена, воспалительного ответа и митохондриальную дисфункцию. Эти механизмы существенно влияют на метаболитический профиль крови, в связи с чем метаболомика представляет собой перспективное направление для поиска новых биомаркеров, изучения патогенетических механизмов ФП и выявления потенциальных терапевтических мишеней. За последние два десятилетия метаболомика зарекомендовала себя как эффективный инструмент в кардиологических исследованиях, позволяющий детально изучать метаболитические изменения, сопровождающие заболевания сердца.

Метаболомика – это область исследований, занимающаяся высокопроизводительной идентификацией, количественной оценкой и биоинформатическим анализом метаболома, т. е. совокупности малых органических молекул (молекулярная масса < 1500 Да), участвующих в обменных процессах клеток, тканей и биологических жидкостей. В отличие от других омиксных технологий, данный подход позволяет оценить функциональное состояние биологических систем, отражающее их метаболитический фенотип [3]. Целью настоящей работы является выявление ассоциированных с ФП изменений в метаболитическом профиле пациентов с ИБС с применением таргетированного скрининга методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрической детекцией.

Материал и методы

В открытое поперечное нерандомизированное выполненное методом параллельных групп исследование включены 34 женщины и мужчин с диагнозом ИБС, проходивших лечение в ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 34 и № 1 г. Новосибирска за период 2022–2024 гг., в условиях рутинной клинической практики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 15 от 6 июня 2023 г.).

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет, поступившие в клинику с диагнозом ИБС, подтвержденным всесторонним предшествующим обследованием – типичной клинической картиной, изменениями на ЭКГ, неинвазивными (стресс-эхокардиография, перфузионная сцинтиграфия миокарда) и инвазивными (селективная коронарная ангиография) инструментальными и лабораторными (реакция кардиоспецифических ферментов) исследованиями; подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: отсутствие подписанного добровольного информированного согласия; наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации (тяжелая активно-протекающая аутоиммунная патология, цирроз печени классов В и С по Чайлду – Пью, тяжелое нарушение функции почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин, нахождение на программном гемодиализе); исходно диагностированное психиатрическое расстройство; наличие активно протекающих злокачественных новообразований любой локализации.

Выполнены стандартный клинический респрос с определением жалоб, сбором анамнеза болезни и жизни пациентов; стандартный клинический осмотр с использованием методов пальпации, перкуссии, аускультации, измерения артериального давления; сбор антропометрических показателей пациентов (рост, вес, окружность талии, окружность бедер); общеклинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, коагулограмма; ЭКГ, УЗИ сердца, ультразвуковое доплеровское исследование брахиоцефальных артерий. Больные были распределены на две группы: с наличием ($n = 17$) и отсутствием ($n = 17$) ФП.

У всех пациентов при поступлении были собраны образцы плазмы крови. Кровь отбирали в вакутейнеры с ЭДТА калия, после чего центрифугировали при 4000 g и 4 °C в течение 10 мин. Полученную плазму замораживали при –70 °C до проведения пробоподготовки и анализа. Пробоподготовка образцов проходила в соответствии с протоколом, описанным в работе [5]. Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрической детекцией проводили по методике, описанной в работе [6]. Монолитный материал колонки синтезировали согласно [7]: сополимеризацию выполняли в стеклянной трубке с внутренним диаметром 2 мм, используя смесь мономеров стирол/дивинилбензол/1-винил-1,2,4-триазол в объемном соотношении 10:50:40 соответственно. Управление устройством и сбор информации осуществляли с помощью программного обеспечения Analyst 1.6.3 (AB SCIEX, США). Переходы ионов-предшественников и фрагментных ионов, названия метаболитов, время фрагментации и соответствующие энергии столкновений адаптированы из работы [5, 8].

Хроматограммы обрабатывали с помощью программы Skyline v23.1 (<https://skyline.gs.washington.edu>). Для дальнейшего анализа использовали площади пиков, соответствующие содержанию метаболитов в образце. На предварительном этапе статистического анализа данные оценивали на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей

(Me [Q1; Q3]), для оценки различий использовали соответственно t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (%), для оценки различий применяли точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Далее, на втором этапе обработки данных, с целью дополнительного отсева возможных ложноположительных и ложноотрицательных результатов применяли модификацию косинусной меры с построением эмпирических распределений значений p , отдельно для преимущественно гидрофобных и преимущественно гидрофильных метаболитов (согласно пакетам обработки данных HILIC и RP в программе Skyline). Данные эмпирические распределения обозначали как Phi и рассчитывали по формуле: $Phi = \frac{\sum(Contr * Fibr)}{\sqrt{(\sum Contr^2) * (\sum Fibr^2)}}$, где Contr и Fibr – пациенты с отсутствием и наличием ФП соответственно; чем больше Phi, тем менее различаются распределения. Для определения отличий для пакета HILIC выбрано значение Phi = 0,574, для пакета и RP Phi = 0,609.

Результаты

Распределение всех проанализированных клинико-anamnestических показателей в группах было одинаковым, за исключением более низкой фракции выброса левого желудочка, что указывало на нарушение сердечной функции (табл. 1).

Между группами выявлены различия по 59 метаболитам, содержание которых было изменено у пациентов с ФП. Эти метаболиты относятся к различным химическим классам и участвуют

Таблица 1. Некоторые клинические характеристики пациентов из подгрупп исследования

Table 1. Some clinical characteristics of patients from the study subgroups

Показатель	Пациенты с отсутствием ФП	Пациенты с наличием ФП	p
Количество женщин, %	58,8	64,7	0,80
Возраст, лет	69,4 ± 9,2	72,3 ± 8,4	0,22
Индекс массы тела, кг/м ²	26,9±4,8	27,4±4,3	0,68
Фракция выброса левого желудочка, %	58,9 ±3,3	46,4±8,1	0,043
Содержание общего холестерина, ммоль/л	5,8±1,4	5,0±1,4	0,83
Содержание липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	2±1,1	1,1±0,3	0,65
Содержание липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3±1,3	3±1	0,37
Артериальная гипертензия, %	94,1	100	1,00
Сахарный диабет, %	36,4	40,2	0,75

Таблица 2. Метаболиты с повышенным содержанием у пациентов с ИБС и ФП по сравнению с больными ИБС без ФП**Table 2.** Metabolites with elevated levels in patients with CAD and AF in comparison to the patients with CAD and without AF

Метаболит	Пациенты с отсутствием ФП	Пациенты с наличием ФП
Метионинсульфоксид	9,00 [5; 13]	26,00 [22; 30]
Эйкозапентаеновая кислота	10,35 [6,00; 15,00]	24,65 [21,00; 30,00]
Пироглутаминовая кислота	11,06 [5,00; 15,00]	23,94 [19,00; 30,00]
Никотинамидмононуклеотид	11,82 [5,00; 18,00]	23,18 [16,00; 30,00]
5-Метилтиоаденозин	12,65 [5,00; 22,00]	22,35 [17,00; 29,00]
Цитидиндифосфат	14,76 [7,00; 19,00]	20,24 [15,00; 25,00]
Лизофосфатидилхолин (22:0)	9,00 [5,00; 13,00]	26,00 [22,00; 30,00]
Фосфатидилинозитол (16:0/16:0)	9,18 [5,00; 13,00]	25,82 [22,00; 30,00]
Лизофосфатидилхолин (24:1)	9,29 [5,00; 13,00]	25,71 [22,00; 30,00]
Фосфатидилхолин (18:1/22:6)	9,65 [5,00; 14,00]	25,35 [22,00; 30,00]
Витамин К	9,18 [5,00; 13,00]	25,82 [22,00; 30,00]
Холестерин	9,24 [5,00; 13,00]	25,76 [22,00; 30,00]
7-Дегидрохолестерин	9,53 [5,00; 13,00]	25,47 [21,00; 30,00]
Десмостерол	10,88 [6,00; 16,00]	24,12 [22,00; 30,00]
Цианокобаламин (витамин В ₁₂)	11,29 [5,00; 16,00]	23,71 [20,00; 29,00]
Кортикостерон	11,88 [6,00; 16,00]	23,12 [19,00; 29,00]
Зимостерол	13,24 [6,00; 19,00]	21,76 [11,00; 30,00]
Кардиолипин (18:2/18:1/18:1/20:4)	10,00 [5,00; 15,00]	25,00 [21,00; 30,00]
Кардиолипин (18:2/18:2/18:2/20:4)	14,06 [7,00; 17,00]	20,94 [15,00; 24,00]
Фосфатидилглицерин (16:0/16:0)	13,94 [9,00; 17,00]	21,06 [18,00; 30,00]

Примечание. Результаты представлены в виде безразмерных величин при расчете ранговым методом.

в ключевых биохимических процессах, включая энергетический метаболизм, обмен пуринов, липидов и аминокислот, пути воспаления, окислительного стресса и фиброза. Детализированные данные о типах различий в содержании и характеристике различавшихся метаболитов приведены в табл. 2 и 3.

Обсуждение

Разнообразие метаболитов, отличающихся по содержанию, в двух группах достаточно широкое. Большинство принадлежит к различным группам химических веществ, участвующих в многообразных биохимических путях, а многие из них связаны с ключевыми процессами, определяющими нормальную физиологию и патологические состояния.

Энергетический метаболизм

Эффективное взаимодействие митохондриальных и цитозольных процессов, обеспечивающих как потребление, так и ресинтез АТФ, критически важно для поддержания энергетического гомеостаза и нормальной электрической активности предсердий. С возрастом предсердный мио-

кард демонстрирует снижение энергетической эффективности, что может способствовать повышенной склонности к развитию ФП. В стареющем предсердном миокарде снижается скорость оборота АТФ, что сопровождается угнетением экспрессии генов, участвующих в метаболизме АТФ и глицерол-3-фосфата [9]. В настоящем исследовании мы выяснили, что содержание основных компонентов метаболических путей обеспечения энергетического обмена (в частности гликолиза и клеточного дыхания), а именно АТФ, глицерол-3-фосфата, пирувата и аденилосукцината, у больных ФП снижено. Основой изучения энергетического метаболизма при ФП ранее являлись животные модели. В исследовании [10] индукция ФП у овец приводила к увеличению содержания метаболитов гликолиза и глюконеогенеза (1,3-бисфосфоглицериновой кислоты, 2-фосфоглицериновой кислоты, пирувата и лактата) в плазме крови по сравнению с ложнопериоперированными овцами. Это показывает сложность прямой трансляции результатов исследований на животных по отношению к людям даже в таких эволюционно-консервативных метаболических путях, как обеспечение организма энергией.

Таблица 3. Метаболиты с пониженным содержанием у пациентов с ИБС и ФП по сравнению с больными ИБС без ФП**Table 3.** Metabolites with lowered levels in patients with CAD and AF in comparison to the patients with CAD and without AF

Метаболит	Пациенты с отсутствием ФП	Пациенты с наличием ФП
дГДФ	26,00 [22,00; 30,00]	9,00 [5,00; 13,00]
АДФ	25,94 [22,00; 30,00]	9,06 [5,00; 13,00]
АМФ	25,71 [22,00; 30,00]	9,29 [5,00; 13,00]
Никотинамид	25,88 [22,00; 30,00]	9,12 [5,00; 13,00]
Таурин	25,59 [22,00; 30,00]	9,41 [5,00; 14,00]
АТФ	25,47 [22,00; 30,00]	9,52 [5,00; 14,00]
Глицерофосфохолин	25,29 [22,00; 30,00]	9,71 [5,00; 14,00]
Сфингозин-1-фосфат	25,47 [22,00; 33,00]	9,53 [4,00; 14,00]
Гипотаурин	24,59 [19,00; 30,00]	10,41 [5,00; 14,00]
Пировиноградная кислота	24,59 [21,00; 30,00]	10,41 [6,00; 14,00]
Глицерол-3-фосфат	24,53 [21,00; 30,00]	10,47 [6,00; 14,00]
Аденилянтарная кислота	24,29 [20,00; 30,00]	10,71 [5,00; 15,00]
Цитидинтрифосфат	23,71 [18,00; 30,00]	11,29 [6,00; 16,00]
Цитруллин	20,71 [10,00; 29,00]	14,29 [9,00; 20,00]
Гипоксантин	22,59 [18,00; 28,00]	12,41 [6,00; 15,00]
Аконитовая кислота	23,12 [18,00; 30,00]	11,88 [6,00; 16,00]
1-Метилникотинамид	22,24 [17,00; 28,00]	12,76 [6,00; 19,00]
Серотонин	22,47 [18,00; 28,00]	12,53 [5,00; 17,00]
Инозиндифосфат	21,76 [16,00; 27,00]	13,24 [6,00; 18,00]
Фосфатидилсерин (18:0/20:4)	25,71 [22,00; 30,00]	9,24 [5,00; 13,00]
Фосфатидилсерин (18:0/18:1)	25,71 [22,00; 30,00]	9,29 [5,00; 14,00]
Сфингомиелин (d18:1/24:2 OH)	25,59 [22,00; 30,00]	9,41 [5,00; 14,00]
Сфингомиелин (d18:1/22:1)	22,18 [17,00; 30,00]	12,82 [6,00; 20,00]
Сфингомиелин (d18:1/18:1)	21,88 [18,00; 28,00]	13,12 [7,00; 17,00]
Сфингомиелин (d18:1/24:2)	22,06 [15,00; 28,00]	12,94 [5,00; 19,00]
Сфингомиелин (d18:1/26:0 OH)	22,59 [17,00; 30,00]	12,41 [6,00; 18,00]
Фосфатидилинозитол (38:5)	25,47 [22,00; 30,00]	9,53 [5,00; 14,00]
Фосфатидилинозитол (38:4)	25,12 [21,00; 30,00]	9,88 [5,00; 13,00]
Фосфатидилинозитол (38:3)	22,53 [16,00; 29,00]	12,47 [5,00; 18,00]
α -Токоферол	25,24 [22,00; 30,00]	9,76 [6,00; 14,00]
Деоксиаденозиндифосфат	23,71 [20,00; 30,00]	11,29 [6,00; 16,00]
Плазмалоген (20:4/p18:0)	23,88 [21,00; 30,00]	11,12 [5,00; 16,00]
Плазмалоген (p18:0/22:6)	23,00 [18,00; 28,00]	12,00 [6,00; 15,00]
Фосфатидилэтанолламин (20:4/18:1)	24,29 [19,00; 30,00]	10,71 [5,00; 15,00]
Фосфатидилэтанолламин (36:4)	22,94 [17,00; 29,00]	12,06 [5,00; 18,00]
Глицерофосфохолин	25,29 [22,00; 30,00]	9,71 [5,00; 14,00]
Бис(моноацилглицеро)фосфат (16:0/16:0)	22,76 [15,00; 30,00]	12,24 [5,00; 18,00]
Лизофосфатидилхолин (18:0)	23,71 [19,00; 30,00]	11,29 [5,00; 16,00]
Лизофосфатидилхолин (16:0)	23,18 [19,00; 30,00]	11,82 [6,00; 16,00]

Пути воспаления, окислительного стресса и фиброза

Фиброз предсердий рассматривается как один из ключевых механизмов, лежащих в основе развития и хронизации ФП. Все больше исследований сосредоточено на роли серосодержащих соединений в развитии предсердного фиброза.

Таурин и сероводород демонстрируют антифибротические свойства за счет противовоспалительного действия и регуляции ионных каналов. При метаболомном исследовании образцов ткани предсердий у больных ФП, полученных при проведении операций на сердце, обнаружено повышение уровня таурина и снижение содержания

гипоксантина [11]. Сульфоксид метионина накапливается в тканях с возрастом, и, согласно отдельным исследованиям, его уровень в миокарде может ассоциироваться с окислительным стрессом. Предполагается, что это связано с избыточной продукцией активных форм кислорода вследствие дерегуляции иммунного ответа [12].

В подтверждение предшествующих исследований мы обнаружили, что уровень основных серосодержащих соединений, участвующих как в поддержании и противодействии окислительному стрессу, так и в развитии фиброза, у пациентов с ФП изменен. При этом содержание сульфоксида метионина и 5-метил-тиоаденозина было повышенным, а таурина, гипотаурина и цитруллина – сниженным. Данный факт свидетельствует о сложном взаимодействии метаболизма на клеточном уровне и не всегда присутствующем соответствии между тканевыми и плазменными показателями.

Пурины

У пациентов с ФП ранее отмечалось нарушение обмена пуриновых нуклеотидов, что коррелировало с тяжестью заболевания. Мочевая кислота – конечный продукт катаболизма пуриновых оснований, и нарушения этого пути рассматриваются как один из факторов, вовлеченных в развитие и прогрессирование ФП. Кроме того, аденозин – промежуточный метаболит пуринового обмена – может участвовать в патогенезе заболевания за счет влияния на электрофизиологические свойства миокарда [13]. В нашем исследовании содержание продуктов аденозинового обмена в сыворотке крови больных ФП было сниженным, что согласуется с предшествующими данными [11].

Метаболизм сложных липидов

Большинство кандидатов в предиктивные биомаркеры ФП, по данным предшествующих исследований [14], состояли из ацилкарнитинов – метаболитов, принадлежащих к жирным кислотам со средней и длинной цепью. Однако в нашей работе статистически значимых различий в содержании ацилкарнитинов не выявлено, а более информативными можно считать сложные продукты липидного обмена с включением нелипидных компонентов. Так, согласно [15], основным показателем служит уменьшение содержания в плазме крови пациентов с ФП лизофосфатидилхолина 20:3/0:0. В нашем исследовании изменение концентрации лизофосфатидилхолинов выражалось в следующем: содержание лизофосфатидилхолина (22:0) и лизофосфатидилхолина (24:1) при ФП повышено, а лизофосфатидилхолина (18:0) и

лизофосфатидилхолина (16:0) – понижено. Также мы отметили снижение уровня представителей и других подклассов сложных липидов: фосфатидилсеринов – (18:0/20:4), (18:0/18:1), фосфатидилинозитолов – (38:5), (38:4), (38:3) и фосфатидилэтаноламинов – (20:4/18:1) и (36:4). В противоречие предшествующим данным [15], уровни холестерина и его производных (7-дегидрохолестерина, десмостерола, кортикостерона и зимостерола) в группе пациентов с ФП повышены. Данное наблюдение, по нашему мнению, также, вероятно, связано с явлениями окислительного стресса.

Помимо исследования отдельных метаболитов, ранее проводилась оценка различных метаболических путей при ФП, их изменений и нарушений в них [15]. По этим данным было определено, что метаболизм сфинголипидов и биосинтез ненасыщенных жирных кислот у пациентов с ФП значительно изменены. Сфинголипиды, такие как церамиды, церамид-1-фосфат и сфингозин-1-фосфат, могут участвовать в регуляции сердечного фиброза за счет различных механизмов [16]. Несколько церамидов и сфингомиелинов были связаны с риском ФП среди 4206 участников исследования здоровья сердечно-сосудистой системы (Cardiovascular Health Study) [17]. Таким образом, церамиды, по крайней мере, некоторые из них, действуют как кардиотоксины, которые ухудшают функцию сердца, и предполагают, что применение вмешательств для снижения их уровня может оказывать защитное действие на сердце. В то же время по данным [18] предполагается, что истощение уровней церамидов при критических состояниях способствует худшему прогнозу для выживаемости.

Сфингозин-1-фосфат, один из биологически активных сфинголипидов, участвует в регуляции процессов фиброза тканей [19]. Его концентрация в тканях и плазме крови коррелирует с уровнем профибротических факторов, включая TGF- β , PDGF и CTGF [20]. По нашим данным, содержание сфинголипидов (сфингозин-1-фосфата и его производных сфингомиелинов (d18:1/24:2OH, d18:1/22:1, d18:1/18:1, d18:1/24:2, d18:1/26:0OH)), а также плазмалогенов 20:4/p18:0 и p18:0/22:6 снижено у пациентов с ФП. Плазмалогены (особый подкласс фосфолипидов, в которых в первом положении глицеринового остатка находится длинноцепочечный спирт, связанный винил-эфирной связью) обладают антиоксидантной активностью, снижая чувствительность клеточных мембран к окислительному повреждению. Эти свойства рассматриваются как потенциально значимые в патогенезе ФП, учитывая роль в ее развитии воспаления и окислительного стресса [21].

Ограничения исследования

Методологическими недостатками работы, на наш взгляд, являются отсутствие рандомизации – акцент в исследовании смещен на пациентов многопрофильных стационаров, что может свидетельствовать о более тяжелом течении изучаемой патологии (как ИБС, так и ФП), не до конца отражающем популяционные данные; ограниченное число центров (включены данные о пациентах только двух клинических центров); кросс-секционный характер исследования – для более детального отбора возможных прогностических маркеров ФП у больных ИБС необходим более точный проспективный анализ с неоднократным лонгитюдным обследованием пациентов в течение длительного периода времени.

Заключение

Обнаруженные изменения содержания в плазме крови пациентов с ФП метаболитов, ассоциированных с энергетическим, аминокислотным и липидным обменом, а также с воспалительными и фибротическими процессами, свидетельствуют о нарушении метаболической регуляции и позволяют рассматривать эти метаболиты в качестве потенциальных биомаркеров заболевания. Для установления причинно-следственных связей и разработки метаболически ориентированных терапевтических стратегий необходимы дальнейшие исследования. Для успешной интеграции предложенных биомаркеров в клиническую практику необходимы: проведение крупных многоцентровых клинических исследований (для подтверждения клинической значимости биомаркеров и определения их оптимальной роли в диагностике и лечении ФП); валидация на множественных внешних когортах пациентов (для определения прогностической ценности отдельных биомаркеров); поиск патогенетически обоснованных терапевтических мишеней с использованием *in vivo* исследований на животных моделях (для определения горизонтов планирования влияния новых терапевтических путей на исходы и прогнозы при ФП).

Список литературы / References

1. Li H., Song X., Liang Y., Bai X., Liu-Huo W.S., Tang C., Chen W., Zhao L. Global, regional, and national burden of disease study of atrial fibrillation/flutter, 1990–2019: results from a global burden of disease study, 2019. *BMC Public Health*. 2022;22(1):2–15. doi: 10.1186/s12889-022-14403-2
2. Kornej J., Börschel C., Benjamin E., Schnabel R. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights. *Circ.*

Res. 2020;127(1):4–20. doi: 10.1161/CIRCRESA-NA.120.316340

3. Yang Q., Wu G., Han L., Feng Y., Lin S., Lv Q., Yang J., Hu J. Taurine reverses atrial structural remodeling in Ach-CaCl₂ induced atrial fibrillation rats. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;975(2):831–841. doi: 10.1007/978-94-024-1079-2_65

4. Johnson C., Gonzalez F. Challenges and opportunities of metabolomics. *J. Cell. Physiol.* 2012;227(8):2975–2981. doi: 10.1002/jcp.24002

5. Li K., Naviaux J.C., Bright A.T., Wang L., Naviaux R.K. A robust, single-injection method for targeted, broad-spectrum plasma metabolomics. *Metabolomics*. 2017;13(10):122. doi: 10.1007/s11306-017-1264-1

6. Basov N.V., Rogachev A.D., Aleshkova M.A., Gaisler E.V., Sotnikova Y.S., Patrushev Y.V., Tolstikova T.G., Yarovaya O.I., Pokrovsky A.G., Salakhutdinov N.F. Global LC-MS/MS targeted metabolomics using a combination of HILIC and RP LC separation modes on an organic monolithic column based on 1-vinyl-1,2,4-triazole. *Talanta*. 2024;267:1251–1268. doi: 10.1016/j.talanta.2023.125168

7. Patrushev Y.V., Sotnikova Y.S., Sidel'nikov V.N. A monolithic column with a sorbent based on 1-vinyl-1,2,4-triazole for hydrophilic HPLC. *Prot. Met. Phys. Chem. Surfaces*. 2020;56:49–53. doi: 10.1134/S2070205119060248

8. Yuan M., Breitkopf S.B., Yang X., Asara J.M. A positive/negative ion-switching, targeted mass spectrometry-based metabolomics platform for bodily fluids, cells, and fresh and fixed tissue. *Nat. Protoc.* 2012;7(5):872–881. doi: 10.1038/nprot.2012.024

9. Nemetlu E., Gupta A., Zhang S., Viqar M., Holmuhamedov E., Terzic A., Jahangir A., Dzeja P. Decline of phosphotransfer and substrate supply metabolic circuits hinders ATP cycling in aging myocardium. *PLoS. ONE*. 2015;10(9):e0135665. doi: 10.1371/journal.pone.0136556

10. Jie Q.Q., Li G., Duan L.B., Li X.B., Yang W., Chu Y.P., Yu S.D., Liu X.Y., Wang C.Y., Liu F.F., ... Wu L. Remodeling of myocardial energy and metabolic homeostasis in a sheep model of persistent atrial fibrillation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;517(1):8–14. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.112

11. Lai S., Hua X., Gao R., Zeng L., Song J., Liu J., Zhang J. Combinational biomarkers for atrial fibrillation derived from atrial appendage and plasma metabolomics Analysis. *Sci. Rep.* 2018;8(1):16930. doi: 10.1038/s41598-018-34930-6

12. Ардашев А.В., Беленков Ю.Н., Матюкевич М.Ч., Снежицкий В.А. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии. *Кардиология*. 2021;61(2):91–98. doi: 10.18087/cardio.2021.2.n1348

Ardashev A.V., Belenkov Yu.N., Matyukovich M.Ch., Snezhitskiy V.A. Atrial fibrillation and mortality: prognostic factors and direction of preven-

- tion. *Kardiologiya = Cardiology*. 2021;61(2):91–98. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2021.2.n1348
13. Borghi C., Agabiti-Rosei E., Johnson R.J., Kielstein J.T., Lurbe E., Mancia G., Redon J., Stack A.G., Tsioufis K.P. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2020;80:1–11. doi: 10.1016/j.ejim.2020.07.006
14. Krause J., Nickel A., Madsen A., Aitken-Buck H.M., Stoter A.M.S., Schrapers J., Ojeda F., Geiger K., Kern M., Kohlhaas M., ... Zeller T. An arrhythmogenic metabolite in atrial fibrillation. *J. Transl. Med.* 2023;21(1):566. doi: 10.1186/s12967-023-04420-z
15. Emmert D.B., Vukovic V., Dordevic N., Weichenberger C.X., Losi C., D'Elia Y., Volpato C., Hernandez V.V., Gögele M., Foco L., ... De Bortoli M. Genetic and metabolic determinants of atrial fibrillation in a general population sample: the CHRIS study. *Biomolecules*. 2021;11(11):1663. doi: 10.3390/biom11111663
16. Watterson K.R., Lanning D.A., Diegelmann R.F., Spiegel S. Regulation of fibroblast functions by lysophospholipid mediators: potential roles in wound healing. *Wound Repair. Regen.* 2007;15(5):607–616. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00292.x
17. Ji R., Akashi H., Drosatos K., Liao X., Jiang H., Kennel P.J., Brunjes D.L., Castillero E., Zhang X., Deng L.Y., ... Schulze P.C. Increased de novo ceramide synthesis and accumulation in failing myocardium. *JCI Insight*. 2017;2(9):e82922. doi: 10.1172/jci.insight.82922
18. Lozhkina N.G., Gushchina O.I., Basov N.V., Gaisler E.V., Rogachev A.D., Sotnikova Y.S., Patrushev Y.V., Pokrovsky A.G. Ceramides as potential new predictors of the severity of acute coronary syndrome in conjunction with SARS-CoV-2 infection. *Acta Naturae*. 2024;16(2):53–60. doi: 10.32607/actanaturae.27400
19. Sauer B., Vogler R., von Wenckstern H., Fujii M., Anzano M.B., Glick A.B., Schäfer-Korting M., Roberts A.B., Kleuser B. Involvement of Smad signaling in sphingosine 1-phosphate-mediated biological responses of keratinocytes. *J. Biol. Chem.* 2004;279(37):38471–38479. doi:10.1074/jbc.M313557200
20. Schwalm S., Pfeilschifter J., Huwiler A. Sphingosine-1-phosphate: a Janus-faced mediator of fibrotic diseases. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013;1831(1):239–250. doi: 10.1016/j.bbaliip.2012.07.022
21. Braverman N.E., Moser A.B. Functions of plasmalogen lipids in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012;1822(9):1442–1452. doi: 10.1016/j.bbadiis.2012.05.008

Сведения об авторах:

Кузин Станислав Викторович, ORCID: 0009-0006-7665-503X, e-mail: kuzinsv9753@mail.ru
Ложкина Наталья Геннадьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru
Сотникова Мария Артуровна, ORCID: 0009-0004-3171-0387, e-mail: m.sotnikova1@g.nsu.ru
Басов Никита Вячеславович, ORCID: 0000-0001-6390-5796, e-mail: n.basov@g.nsu.ru
Рогачев Артем Дмитриевич, к.х.н., ORCID: 0000-0002-3338-8529, e-mail: a.rogachev@nsu.ru
Гайслер Евгений Владимирович, к.т.н., e-mail: e.gaisler@nsu.ru
Сотникова Юлия Сергеевна, к.х.н., ORCID: 0000-0002-0545-703X, e-mail: i.sotnikova@g.nsu.ru
Патрушев Юрий Валерьевич, к.х.н., ORCID: 0000-0002-2078-5488, e-mail: i.patrushev@g.nsu.ru
Покровский Андрей Георгиевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, e-mail: a.pokrovskii@g.nsu.ru

Information about the authors:

Stanislav V. Kuzin, ORCID: 0009-0006-7665-503X, e-mail: kuzinsv9753@mail.ru
Natalya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4832-3197,
e-mail: lozhkina.n@mail.ru
Maria A. Sotnikova, ORCID: 0009-0004-3171-0387, e-mail: m.sotnikova1@g.nsu.ru
Nikita V. Basov, ORCID: 0000-0001-6390-5796, e-mail: n.basov@g.nsu.ru
Artyom D. Rogachev, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-3338-8529,
e-mail: a.rogachev@nsu.ru
Evgeniy V. Gaisler, candidate of technical sciences, e-mail: e.gaisler@nsu.ru
Yulia S. Sotnikova, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-0545-703X, e-mail: i.sotnikova@g.nsu.ru
Yuriy V. Patrushev, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-2078-5488, e-mail: i.patrushev@g.nsu.ru
Andrey G. Pokrovsky, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS,
e-mail: a.pokrovskii@g.nsu.ru

Поступила в редакцию 30.06.2025
После доработки 09.08.2025
После повторной доработки 09.12.2025
Принята к публикации 24.01.2026

Received 30.06.2025
Revision received 09.08.2025
Second revision received 09.12.2025
Accepted 24.01.2026