

## Мерцательная аритмия у больных хронической обструктивной болезнью легких ассоциирована со структурными изменениями миокарда, но не с биомаркерами фиброза

Е.А. Волчкова<sup>1,2</sup>, А.Г. Никитин<sup>3</sup>, Н.Е. Резниченко<sup>4</sup>, А.А. Затейщикова<sup>1</sup>,  
И.В. Шаврин<sup>1</sup>, В.И. Сафарян<sup>1</sup>, В.В. Носиков<sup>3</sup>, Д.А. Затейщиков<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения Москвы,

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ,

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий» ФМБА России,

<sup>4</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 17» Департамента здравоохранения Москвы

Имеются данные об изменении вегетативного баланса в сторону преобладания симпатических влияний у больных с МА.

Цель исследования – выявление ассоциации уровня TGF-β1 в сыворотке крови и его генетического полиморфизма с развитием МА у больных ХОБЛ.

Материалы и методы: обследовано 167 больных ХОБЛ (44 с МА и 123 без МА). Всем больным проводили определение уровня TGF-β1 в сыворотке, изучение частоты полиморфного маркера rs1800471(Arg25Pro) гена TGF-β1, спирометрию, Эхо-КГ.

Результаты: не выявлено взаимосвязи развития МА у больных ХОБЛ с изменением концентрацией TGF-β1 в сыворотке и полиморфизмом rs1800471(Arg25Pro) гена TGF-β1.

Вывод: у больных с тяжелым течением ХОБЛ высокой активности процессов фиброза оказывается недостаточно для развития МА.

**Ключевые слова:** биомаркеры фиброза, хроническая обструктивная болезнь лёгких, мерцательная аритмия.

Backgrounds: There are findings which show a vegetative balance shift to sympathetic effects in patients with atrial fibrillation (AF). Aim: To reveal associations of TGF-β1 levels in blood serum and its genetic polymorphisms with AF progressing in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Materials and methods: 167 with COPD were examined (44 patients with AF and 123 patients without AF). In all patients TGF-β1 levels in serum, rate of polymorphic marker rs1800471 (Arg25Pro) of gene TGF-β1, spirometry and echocardiography data were studied. Results: There were no association revealed between AF development in patients with COPD and changes of TGF-β1 concentration in the serum and polymorphism rs1800471 (Arg25Pro) of gene TGF-β1. Conclusion: In patients with severe COPD forms a high fibrosis activity is not enough for developing AF.

**Key words:** fibrosis biomarkers, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), atrial fibrillation.

Мерцательная аритмия (МА) – наиболее распространённое нарушение ритма, требующее лечения [1]. Активно изучается этиология МА, выявлено множество заболеваний и факторов, предрасполагающих к развитию данного нарушения ритма, в том числе и генетических, однако природа МА по настоящий день остается до конца не изученной. Фиброз предсердий – важнейший патогенетический механизм развития МА, один из активных участников этого процесса – трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1). Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, частота развития которого в последние десятилетия нарастает, несмотря на развитие медицины [2], ассоциировано с мерцательной аритмией. В структуре нарушений ритма у больных ХОБЛ на долю МА приходится от 10 до 28% и даже, по некоторым источникам, до 84% [3]. TGF-β1 – профибротический цитокин, который контролирует синтез и состав внеклеточного матрикса, ингибирует деградацию коллагена, активация TGF-β1-рецепторов также приводит к экспрессии фактора роста соединительной тка-

ни (CTGF), который высвобождается локально, что еще больше стимулирует белки внеклеточного матрикса и усиливает прогрессирование фиброза [4]. Ген локализуется в длинном плече 19-й хромосомы (19q13.1). Изучено большое количество полиморфизмов гена TGF-β1. Только 5 из них имеют функциональное значение, Arg25Pro – один из них. Доминантный аллель Arg связан с увеличением экспрессии TGF-β1. Данный полиморфизм ранее не изучался ни у больных МА, ни у больных ХОБЛ, ни тем более при сочетании двух патологий.

Цель нашей работы – выявление ассоциации уровня TGF-β1 в сыворотке крови и его генетического полиморфизма с развитием МА у больных ХОБЛ.

### Характеристика больных и методы исследования

В исследование включали больных ХОБЛ независимо от наличия МА. Диагноз ХОБЛ был установлен на основании характерных жалоб, анамнеза, данных повторной спирометрии [5]. Наличие мерцательной аритмии устанавлива-

Клиническая характеристика больных

Параметр	Вся группа (n=167) 1	ХОБЛ (n=123) 2	ХОБЛ+МА (n=44) 3	<i>P</i> <sub>2-3</sub>
Пол: женский мужской	17 (10,2%) 150 (89,8%)	11 (8,9%) 112 (91,1%)	6 (13,6%) 38 (86,4%)	нд
Возраст, годы	67,9±9,51	67,7±9,91	68,6±8,38	нд
Рост, см	168,7±7,33	168,8±7,17	168,6±7,83	нд
Масса тела, кг	73,2±16,95	72,6±16,89	74,8±17,21	нд
Курение: не курит курит в анамнезе	6 (3,6%) 147 (88,0%) 19 (11,4%)	5 (4,1%) 107 (87,0%) 11 (8,9%)	1 (2,3%) 40 (90,9%) 3 (6,8%)	нд
FEV1% после BD	48,4±15,04	47,7±14,75	50,4±15,80	нд
FEV1/FVC после BD	46,37±11,001	46,2±10,79	46,8±11,69	нд
ГБ	145 (86,8%)	104 (84,6%)	41 (93,2%)	нд
ИБС	77 (46,1%)	48 (39,0%)	29 (65,9%)	0,002
ОИМ	39 (23,4%)	24 (19,5%)	15 (34,1%)	нд
НК	86(51,5%)	55 (44,7%)	31 (70,5%)	0,003
Инсульт	10 (6,0%)	8 (6,5%)	2 (4,5%)	нд
СД	18 (10,8%)	10 (8,1%)	8(18,2%)	нд
АПА	19(11,4%)	16 (13,0%)	3 (6,8%)	нд
Терапия ХОБЛ	153(91,6%)	116(94,3%)	37(84,1%)	нд

Примечание. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ+МА- хроническая обструктивная болезнь лёгких с мерцательной аритмией; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; СН — хроническая сердечная недостаточность; ОИМ- острый инфаркт миокарда в анамнезе; НК — недостаточность кровообращения; АПА- атеросклероз периферических артерий; FEV1% после BD — ОФВ1 % после бронходилататоров; FEV1/FVC после BD — индекс Тифно после бронходилататоров; нд — недостоверно.

ли на основании данных анамнеза, медицинской документации, данных холтеровского мониторинга ЭКГ [6]. Обследование проводили в период клинической и лабораторной ремиссии основного заболевания, компенсации явлений сердечной недостаточности (СН).

В исследование вошли 167 больных ХОБЛ (150 мужчин, 17 женщин), находившихся на стационарном лечении в ГКБ №51. Средний возраст больных составил 67,9±9,51 года (табл. 1). По данным спирометрии средний объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV1%) составил 48,4±15,04%, среднее соотношение FEV1 к форсированной жизненной емкости легких (FVC) после ингаляции бронходилататоров (FEV1/FVC) — 46,37±11,001. По наличию мерцательной аритмии пациенты были разделены на две группы: пациенты, страдающие ХОБЛ без МА (123 человека, или 73,7%), и пациенты, страдающие ХОБЛ с МА (44 человека, или 26,3%), длительность и форма мерцательной аритмии не учитывались.

Спирометрию проводили до 10 ч утра с помощью спирометра SchillerSPIROVITSP-1. Все больные не должны были курить за 12 ч до исследования, пользоваться короткодействующими

бронхолитиками за 8 ч, пролонгированными бронхолитиками за 24 ч, принимать теofilлин длительного высвобождения за 24 ч, β-адреноблокаторы в день исследования. Исследование выполняли после 10-минутного отдыха. Параметры спирометрии определяли исходно и через 20–30 мин после ингаляции 4 доз беродуала. Наличие и степень бронхообструкции определяли по процентному отношению FEV1 от должного и отношению FEV1/FVC после приёма бронходилататора [7].

Всем больным выполняли трансторакальную эхокардиографию (ЭХО-КГ) на эхокардиографе Acuson 128. Двухмерную эхокардиографию и доплер-эхокардиографию проводили по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии [8].

Уровень TGF-β1 определяли с использованием иммуноферментного набора для количественного определения человеческого TGF-β1 в человеческой сыворотке, плазме, моче и супернатанте культур клеток (Bender MedSystems). Для анализа была использована сыворотка крови, отделенная от сгустка эритроцитов сразу после свёртывания крови. Образцы хранились при температуре

Таблица 2

Эхокардиографические параметры у больных ХОБЛ в зависимости от наличия МА

Параметры	ХОБЛ (n=123)	ХОБЛ+МА (n=44)	p
Аорта, см	3,48±0,461	3,4±0,531	нд
МЖП, см	1,02±0,172	1,04±0,204	нд
ЗСЛЖ, см	1,0±0,17	1,03±0,148	нд
КДР, см	4,6 ±0,69	4,8 ±0,53	нд
КСР, см	3,1 (2,7;3,5)	3,3 (2,7;3,8)	нд
КДО, мл	96,8 (81,2;123,9)	110 (90;133)	нд
КСО, мл	36,2 (28,7;51,5)	41 (33;60)	нд
ФВ, %	61 (55;67)	60(50;66)	нд
Объём ЛП, мл	53 (43;72)	84,5 (54,2;102,9)	< 0,0001
Объём ПП, мл	45 (36;58)	64,2 (48,5;85,7)	< 0,0001
Диаметр ПЖ, см	3,2 (2,9;3,7)	3,4(3,0;3,9)	нд
RVW_d, см	0,46(0,40;0,63)	0,5(0,4;0,8)	нд
PV_max, м/с	0,75 (0,63;0,89)	0,82(0,66;0,92)	нд
PV_AT, мс	102,6± 30,93	88,3± 30,29	0,01
PV_ET, мс	287,2±40,63	276,3±58,82	нд
TR_Vmax, м/с	1,67 (1,12; 2,66)	2,17 (1,35;2,67)	нд
TR_grad, (мм рт.ст.)	16 (5,6; 37)	19,9 (7,5;29,3)	нд
НПВ коллабирует > 50% *	110 (92,4%)	41 (95,3%)	нд
коллабирует <50%	9 (7,6%)	2 (4,7%)	

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ+МА – хроническая обструктивная болезнь лёгких с мерцательной аритмией; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объём; КСО – конечный систолический объём; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; RVW\_d – толщина стенки ПЖ; PV\_max – скорость потока в легочной артерии; PV\_AT – время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ; PV\_ET – длительность изгнания; TR\_Vmax – максимальная скорость трикуспидальной регургитации; TR\_grad – градиент трикуспидальной регургитации; НПВ – нижняя полая вена; нд – недостоверно; \* для показателя НПВ n=119 для группы ХОБЛ и n=43 для группы ХОБЛ+МА.

–20 °С непосредственно до момента использования. Количественное определение TGF-β1 производилось методом иммуноферментного анализа. Нормальное значение от 4639 до 14757 пг/мл.

Выделение ДНК осуществлялось на автоматической станции QiaCube. Амплификацию полиморфного участка гена проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на термоциклере “ABI StepOnePlus” (Applied Biosystems) в 20 мкл реакционной смеси следующего состава: 70 мМ Трис-НСl, рН 8.8, 16.6 мМ сульфат аммония, 0.01% твин-20, 2 мМ магния хлорида, 200 нМ каждого dNTP, 500 нМ праймеров, 250 нМ флуоресцентных зондов, 1.5 ед. Таq ДНК-полимеразы, 50-100 нг геномной ДНК. Условия амплификации фрагментов ДНК: 95С/2 мин – 1-й цикл; 94С/10 с, 54-66С/60 – 40 циклов. Анализ генотипов полиморфного маркера гена проводили методом детекции флуоресценции «по конечной точке» на термоциклере “ABI StepOnePlus” (Applied Biosystems) с помощью встроенных средств программного обеспечения SDS версии 2.2. Информация по исполь-

зованным праймерам и зондам TGF-β1rs1800471 (Arg25Pro): FJ- GCTCCATGTCGATAGTCTTG; RJ- CTGCTGCTGCTGCTGCTAC; RJ2- GCTGCTGTGGCTACTG; FAM- CCTGGCCGGCCGG – BHQ-1; VIC- CCTGGCCCCGCCGG – BHQ-2. Распределение частот генотипов исследованного полиморфного маркера соответствовало уравнению Харди–Вайнберга (aa<sup>2</sup>+2ab+bb<sup>2</sup>=1). Соответствие распределению рассчитывалось с помощью веб программы Genetic Scrollsv2.1[http://genplex.ru/tools/gscrolls].

Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет программ SPSS 20,0. Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков методом Колмогорова–Смирнова. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее с указанием стандартного отклонения, для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиль. Дискретные величины сравнивали с применением критерия χ<sup>2</sup> Пирсона. Сравнение количе-

Таблица 3

Сравнение генетических данных и концентрации TGF-β1 у больных ХОБЛ в зависимости от наличия МА

Биомаркеры фиброза	ХОБЛ	ХОБЛ+МА	<i>p</i>
Полиморфизм гена TGF-β1 rs1800471(Arg25Pro)Arg/Arg; Arg/Pro; Pro/Pro (ХОБЛ <i>n</i> =122, ХОБЛ+МА <i>n</i> =44)	107(87,7%); 13 (10,7%); 2(1,6%)	41 (93,2%); 3 (6,8%) 0	нд
Концентрация TGF-β1 (4639- 14757), пг/мл	17835 (12102; 31461)	18193 (10445; 27528)	нд
Концентрация при FEV1>50% (ХОБЛ <i>n</i> =56, ХОБЛ+МА <i>n</i> =23)	21975,6±12818,99	16640,4±10813,30	нд
Концентрация при FEV1<50% (ХОБЛ <i>n</i> =64, ХОБЛ+МА <i>n</i> =21)	21984±14139,9	24783±14545,1	нд

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ+МА – хроническая обструктивная болезнь лёгких с мерцательной аритмией; TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β1; FEV1% после BD – ОФВ1 % после бронходилататоров; нд – недостоверно.

Таблица 4

Предикторы МА при ХОБЛ: результаты однофакторного и многофакторного анализа

Параметр	ОШ	ДИ	<i>p</i> 1	ОШ	ДИ	<i>p</i> 2
ИБС	3,02	1,469-6,212	0,003	2,8	1,11-7,04	0,03
СН	2,95	1,408-6,172	0,004	1,1	0,42-2,83	нд
PV_AT, мс	0,98	0,971-0,996	0,012	0,99	0,976-1,004	нд
Объём ЛП, мл	1,03	1,018-1,047	<i>p</i> <0,0001	1,02	1,003-1,039	0,024
Объём ПП, мл	1,03	1,011-1,039	<i>p</i> <0,0001	1,01	0,994-1,031	нд

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – хроническая сердечная недостаточность PV\_AT – время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; *p*1 – достоверность при проведении однофакторного анализа; *p*2 – достоверность при проведении многофакторного анализа; нд – недостоверно.

ственных признаков, подчиняющихся нормальному распределению, проводили с использованием  $\tau$ -критерия Стьюдента, не подчиняющихся нормальному распределению – с использованием непараметрического теста Манна–Уитни для несвязанных групп. Клинические показатели, связь которых с МА носили достоверный характер при однофакторном анализе, включены в многофакторный анализ, проводимый методом логистической регрессии. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Сформированные группы (ХОБЛ без МА и ХОБЛ с МА) не отличались по большинству показателей, за исключением анамнеза ишемической болезни (ИБС) – 48 (39%) в группе ХОБЛ против 29 (65,9%) в группе ХОБЛ+МА ( $p=0,002$ ) и сердечной недостаточности – 55 (44,7%) в группе ХОБЛ против 31 (70,5%) в группе ХОБЛ+МА ( $p=0,003$ ) (см. табл. 1).

При сравнении эхокардиографических показателей выявлено достоверное различие объема левого предсердия (ЛП) (53 мл (43;72) против 84,5 мл (54,2;102,9),  $p < 0,0001$ ); объема правого предсердия (ПП) (45 мл (36;58) против 64,2 мл (48,5;85,7),  $p < 0,0001$ ) в сторону увеличения последних в группе больных ХОБЛ с МА. Также отличалось время ускорения потока в выносящем

тракте ПЖ (PV\_AT) (102,6 ± 30,93 мс против 88,3 ± 30,29 мс,  $p=0,01$ ), было достоверно больше в группе больных ХОБЛ без МА (табл. 2).

Концентрация TGF-β1 в сыворотке превышала нормальные значения в обеих группах, однако статистических различий между группами не выявлено. Концентрация TGF-β1 не зависела от степени тяжести ХОБЛ (при делении всей группы больных ХОБЛ по показателю FEV1 <50% и >50%): FEV1<50% ( $n=85$ ) 19275 (11974; 32932) и FEV1>50% ( $n=79$ ) 17835 (11814; 28392),  $p=нд$ , также не выявлено статистически значимого изменения концентрации TGF-β1 в зависимости от FEV1 и внутри групп ХОБЛ и ХОБЛ с МА, однако отмечена тенденция к увеличению концентрации TGF-β1 у больных с FEV1 меньше 50% внутри группы ХОБЛ+МА (табл. 3). Ассоциации полиморфизма rs1800471 (Arg25Pro) гена TGF-β1с МА среди больных ХОБЛ также не обнаружено.

Параметры, ассоциированные с МА по данным однофакторного анализа, были включены в многофакторный анализ. Независимыми факторами МА явились объем левого предсердия (ОШ 1,02, ДИ 1,003–1,039,  $p=0,024$ ) и анамнез ИБС (ОШ 2,8, ДИ 1,11–7,04,  $p=0,03$ ) (табл. 4).

Итак, в нашей работе впервые изучена концентрация TGF-β1 в сыворотке, частота полиморфизма rs1800471 (Arg25Pro) гена TGF-β1 у больных ХОБЛ без МА и у больных ХОБЛ с МА. Сравнимые группы отличались по некото-

рым клиническим и инструментальным характеристикам, однако при многофакторном анализе факторами, ожидаемо ассоциированными с МА, явились больший объём ЛП и анамнез ИБС. В обеих группах концентрация TGF- $\beta$ 1 значительно превышала нормальные значения. Несмотря на тенденцию к более высоким средним значениям TGF- $\beta$ 1 в группе больных ХОБЛ с МА - 17835 (12102; 31461) против 18193 (10445; 27528) соответственно, статистических различий по данному показателю между группами не обнаружено. Если в ряде работ продемонстрировано повышение концентрации TGF- $\beta$ 1 у больных ХОБЛ по сравнению с аналогичным показателем у здоровых [9, 10], то в отношении МА результаты противоречивы. Так, у пациентов с декомпенсацией застойной сердечной недостаточности низкий уровень биомаркера был связан с развитием МА [11]. По другим данным, в модели на животных отмечена взаимосвязь МА с повышением концентрации TGF- $\beta$ 1 в сыворотке [12]. Ранее в корейской популяции выявлена отрицательная корреляция между концентрацией TGF- $\beta$ 1, FEV1 и FVC [9]. В нашей группе не выявлено различий в уровне концентрации TGF- $\beta$ 1 в группах, разделённых по степени тяжести ХОБЛ (FEV1 < 50% и FEV1 > 50%), выявлена обратная корреляция между концентрацией TGF $\beta$ 1и FEV1, однако статистически незначимая, что может быть связано с тем, что для пациентов корейской популяции сравнение концентрации TGF- $\beta$ 1 и FEV1 проводилось между курильщиками, страдающими ХОБЛ, и курильщиками без ХОБЛ, а в нашей работе сравнение проводилось только для курильщиков, страдающих ХОБЛ, причем с небольшим разбросом показателя FEV1. Также сравниваемые группы не отличались по частоте полиморфизма rs1800471 (Arg25Pro) гена TGF- $\beta$ 1, в обеих группах преобладал доминантный аллель Arg, ассоциирующийся с большей экспрессией TGF- $\beta$ 1, что и наблюдалось среди наших больных. В отношении МА данный полиморфизм ранее не изучался, имеются неоднозначные данные только об одном полиморфизме гена TGF- $\beta$ 1 и его причастности к МА – rs1800469 (C-509T). В китайской популяции наличие СТ и ТТ генотипов полиморфизма C-509T гена TGF- $\beta$ 1 было ассоциировано с риском идиопатической МА и рецидивом МА после аблации [13]. Ранее в исследовании, так же проводимом среди китайской популяции, не выявлено взаимосвязи между данным полиморфизмом и МА для больных как с идиопатической, так и с пароксизмальной формой [14]. Носительство рецессивного аллеля полиморфизма rs1800469 (C-509T) гена TGF- $\beta$ 1 наряду с другими полиморфизмами этого гена (rs2241712, rs1982073) играло протективную роль в отно-

шении развития ХОБЛ, только полиморфизм rs 6957 был связан с увеличением риска ХОБЛ [15], относительно rs1800471 (Arg25Pro) данных нет.

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных с тяжелым течением ХОБЛ существенное значение для формирования МА имеют структурные изменения миокарда предсердий, а высокой активности процессов фиброза оказывается недостаточно для развития этого нарушения ритма.

### Литература

1. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57(11): e101-e198.
2. Murray C.J.L., AD. L. Evidence-based health policy lessons from the Global Burden of Disease study. *Science*. 1996; 274: 740-743.
3. Kleiger R.E., Senior R.M.: Longterm electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway-obstruction. *Chest*. 1974; 65(5): 483-487.
4. Ihn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF- $\beta$  and CTGF. *Current opinion in rheumatology*. 2002; 14(6): 681-685.
5. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 2013; 187(4): 347-365.
6. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart. J*. 2012; 33(21): 2719-2747.
7. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal*. 2005; 26(2): 319-338.
8. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005; 18(12): 1440-1463.
9. Mak J.C., Chan-Yeung M.M., Ho S.P. et al. Elevated plasma TGF- $\beta$  1 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2009; 103(7): 1083-1089.

10. Hodge S., Hodge G., Reynolds P. et al. Increased production of TGF- $\beta$  and apoptosis of T lymphocytes isolated from peripheral blood in COPD. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2003; 285(2): L492-L499.
11. Behnes M., Hoffmann U., Lang S. et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) in atrial fibrillation and acute congestive heart failure. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2011; 100(4): 335-342.
12. Li X., Ma C., Dong J. et al. The fibrosis and atrial fibrillation: is the transforming growth factor-beta 1 a candidate etiology of atrial fibrillation. *Medical hypotheses*. 2008; 70(2): 317-319.
13. Cao H., Zhou Q., Lan R. et al. A Functional Polymorphism C-509T in TGFbeta-1 Promoter Contributes to Susceptibility and Prognosis of Lone Atrial Fibrillation in Chinese Population. *PloS one*. 2014; 9(11): e112912.
14. Zheng W., Yan C., Wang X. et al. The TGFB1 Functional Polymorphism rs1800469 and Susceptibility to Atrial Fibrillation in Two Chinese Han Populations. *PloS one*. 2013.
15. Smolonska J., Wijmenga C., Postma D.S., Boezen H.M.: Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009; 180(7): 618-631.