

Зимницкая О. В.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА, Красноярск, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частая форма нарушений ритма сердца, распространенность которой повышается с возрастом. Замедление старения является одной из актуальных задач современной науки. Поэтому становится важным выявление лиц, имеющих маркеры преждевременного клеточного старения, для дальнейшей разработки фармакологических агентов, способных затормозить старение клеток. Мы предполагаем, что при ФП признаки клеточного старения появляются раньше, чем у лиц без ФП. Выполнены поиск, анализ и систематизация исследований взаимосвязи между маркерами клеточного старения в виде длины теломер лейкоцитов (ДТЛ) и уровня галектина-3 в плазме крови у пациентов с ФП. В большинстве проанализированных исследований уровень галектина-3 у пациентов с ФП был значительно выше, чем у практически здоровых лиц. ДТЛ лейкоцитов существенно не отличалась у пациентов с ФП и практически здоровых лиц. Соответственно, признаки клеточного старения у пациентов с ФП появляются раньше, чем у практически здоровых лиц. Дальнейшие клинические исследования маркеров клеточного старения у пациентов с ФП являются перспективным направлением в науке и требуют проведения крупных многоцентровых исследований с едиными дизайном и методологией исследования.

Ключевые слова	Теломеры; фибрилляция предсердий; клеточное старение; длина теломер лейкоцитов; взрослые; маркеры клеточного старения; галектин-3
Для цитирования	Zimnitskaya O.V., Drapkina O.M. The Relationship of Markers of Cellular Aging with Atrial Fibrillation. <i>Kardiologiia</i> . 2025;65(8):82–88. [Russian: Зимницкая О.В., Драпкина О.М. Взаимосвязь маркеров клеточного старения с фибрилляцией предсердий. <i>Кардиология</i> . 2025;65(8):82–88].
Автор для переписки	Зимницкая Ольга Викторовна. E-mail: zvezda_5786@mail.ru

### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная форма стойких нарушений ритма сердца. ФП ассоциирована с развитием хронической сердечной недостаточности, с тромбоэмболическими осложнениями. Частота развития ФП увеличивается с возрастом [1, 2]. Согласно данным Фрамингемского исследования, распространенность ФП за последние 50 лет увеличилась в 3 раза [3] и составляет 1–2% в популяции. Несмотря на большой опыт и объем накопленных знаний о причинах и механизмах развития ФП, вопрос патогенеза ФП остается дискуссионным [4].

Клеточное старение – сложный процесс, при котором происходят остановка клеточного цикла, ингибирование пролиферации, метаболическое перепрограммирование, укорочение теломер, дисфункция митохондрий, истощение стволовых клеток, нарушение межклеточной коммуникации, вызывая возникновение различных возрастных патологий [5–8].

Наблюдение за тем, что люди стареют с разной скоростью, привело к концепции биологического старения, при которой хронологическое старение определяется количеством лет от момента рождения, а биологическое старение характеризуется снижением функций органов и систем [9].

Под репликативным старением понимают клеточное старение, связанное с укорочением теломер, обусловлен-

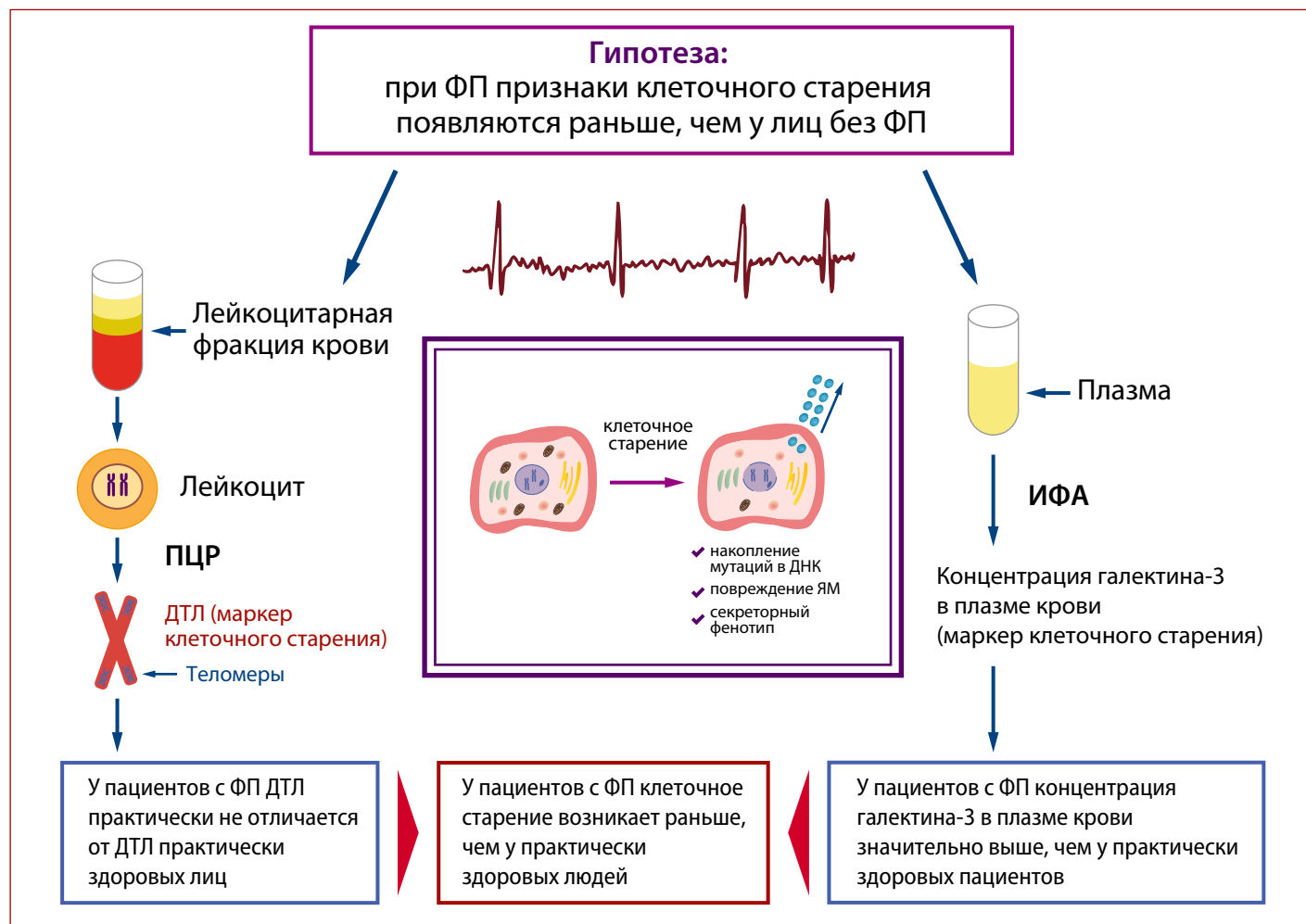
ное повреждением дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Повреждение ДНК возникает при окислительном стрессе, активации онкогенов и т.д. В ответ на повреждение ДНК происходит остановка клеточного цикла и активируется механизм репарации ДНК. Однако в сенесцентных клетках процессы репарации ДНК часто неэффективны, а каскад киназ, активированный в ответ на повреждение ДНК, приводит к развитию постоянной остановки клеточного цикла и старению клеток [10].

Показателями клеточного старения, которые изучались у пациентов с ФП, являются длина теломер лейкоцитов (ДТЛ) [11–13], концентрация галектина-3 в плазме крови [14], фактора роста/дифференцировки 15-го типа [15, 16]; сиртуина-1 [17, 18].

Впервые теломеры были идентифицированы в 1938 г. Мюллером, а в 1941 г. они вместе с исследователем В. McClintock [19] определили защитную роль теломер, за что были удостоены Нобелевской премии. Первые теломеры человека были выделены R. Moyzis и соавт. [20] в 1988 г. С тех пор биология теломеров широко изучается.

У человека теломеры состоят из повторяющихся нуклеотидных последовательностей (TTAGGG) и связанных с ними белков, которые защищают концы хромосом от деградации и слияния с соседними хромосомами и не позволяют механизмам репарации ДНК ошибочно принимать теломеры за поврежденную ДНК [21].

**Центральная иллюстрация.** Взаимосвязь между показателями клеточного старения (в виде ДТЛ и концентрации галектина-3 в плазме крови) и ФП



При каждом делении клетки происходит потеря 50–200 пар нуклеотидов теломерной последовательности. Длина теломер уменьшается из-за проблемы репликации концов и нуклеолитической деградации ДНК [22]. Более подробно о строении и функциях теломер описано в нашей статье [23]. Степень уменьшения длины теломер связана с возрастом и неблагоприятными факторами образа жизни, такими как курение, ожирение и стресс [24–26].

Вопрос о том, способствует ли укорочение ДТЛ развитию ФП и ее осложнений, остается спорным. В одних исследованиях [27–30] установлено, что при ФП ДТЛ уменьшается, а в других исследованиях [31] связь между ДТЛ и развитием ФП не выявлена.

Галектин-3 –  $\beta$ -галактозидсвязывающий белок, принадлежащий к семейству лектинов с плейотропной регуляторной активностью, уровень которого повышается при фиброзе миокарда и воспалении. Галектин-3 является потенциальным маркером клеточного старения [32–34].

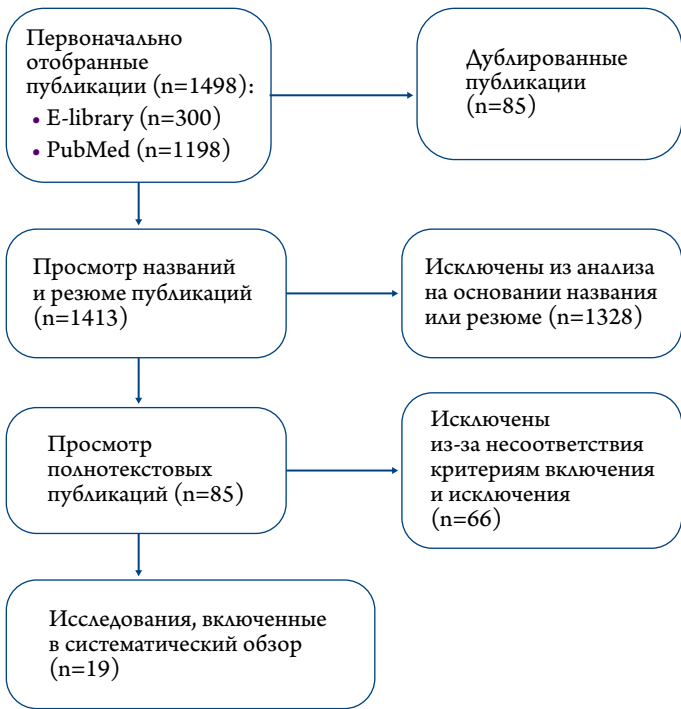
Гипотеза нашего исследования состоит в следующем: признаки клеточного старения у лиц с ФП возникают раньше, чем у лиц без ФП.

Целью данного систематического обзора являются поиск, анализ и систематизация исследований взаимосвязи между показателями клеточного старения (в виде ДТЛ и концентрации галектина-3 в плазме крови) и ФП (Центральная иллюстрация).

### Методологические подходы

Поиск статей проходил в базах e-library, PubMed, Google Scholar. Глубина поиска 10 лет (2014–2024 гг.) по ключевым словам: теломеры, фибрилляция предсердий, клеточное старение, длина теломер лейкоцитов, взрослые, маркеры клеточного старения, галектин-3, telomeres, atrial fibrillation, biological aging, leukocyte telomere length, adult, biological age markers, galectin-3. Публикации были найдены и отобраны с использованием рекомендаций Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. Всего найдено 1498 статей с использованием ключевых слов (рис. 1). Прочитаны и критически проанализированы рандомизированные клинические исследования, когортные исследования, исследования случай–контроль. Критерии включения: определение ДТЛ методом полимеразной

Рисунок 1. Схема отбора статей для анализа



цепной реакции в режиме реального времени, наличие в статьях первичных данных о ДТЛ и данные о концентрации галектина-3 в плазме крови у здоровых лиц

и у пациентов с ФП. Критерии исключения: отсутствие первичных данных о ДТЛ и данных о концентрации галектина-3 в плазме крови у здоровых лиц и у пациентов с ФП. Из исследования исключали репринты, материалы конференций, статьи, не имеющие полного текста в открытом доступе. В итоге отбора для анализа осталось 19 исследований, удовлетворяющих критериям включения и исключения.

Всего проанализировано 19 исследований: 12 исследований по оценке ДТЛ и 7 исследований по оценке концентрации галектина-3 в плазме крови.

В 12 исследованиях ДТЛ оценивалась у практически здоровых лиц и у пациентов с ФП. Абсолютные и относительные значения ДТЛ приведены в таблицах 1 и 2. В анализируемых исследованиях ДТЛ определялась с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Абсолютная ДТЛ представлена в виде пар нуклеотидов, относительная ДТЛ измерялась в условных единицах (усл. ед.).

В 7 исследованиях концентрация галектина-3 оценивалась у практически здоровых лиц и у пациентов с ФП. Уровни галектина-3 в плазме были количественно определены с использованием коммерчески доступных специфических иммуноферментных анализов (ELISA) в соответствии с протоколом производителя.

Таблица 1. Длина теломер лейкоцитов у практически здоровых лиц

Источник	Характеристика исследования	Характеристика группы	Число обследуемых, n	Возраст, годы	Пол (м/ж), %	ДТЛ	
						абсолютная, bp	относительная (T/S ratio), усл. ед.
D. Scarabino и соавт., 2017 [35]	Обсервационное, поперечное проспективное	Итальянцы без ФП	56	73,8±10,6	33,9/66,1	N/A	0,88±0,15
M. Lui и соавт., 2016 [36]	Обсервационное, поперечное	Китайцы без ФП	79	67,18±5,3	40,5/59,5	N/A	0,98
S. Sindi и соавт., 2021 [37]	Рандомизированное клиническое проспективное (продольное)	Финны без ФП	379	69±4,8	50,4/49,6	N/A	1,06±0,3
S. Wang и соавт., 2021 [38]	Случай–контроль	Китайцы без ФП	131	59,95±6,17	52/48	N/A	1,07±0,33
D. H. Zhang и соавт., 2014 [39]	Случай–контроль	Китайцы без ФП	137	57,57±12,23	51/49	N/A	1,2±0,78
C. Chen и соавт., 2014 [40]	Обсервационное, проспективное (продольное)	Австралийцы без ФП	14	О среднем возрасте нет данных. Возраст 75 лет и старше	N/A	N/A	1,21±0,43
P. F. Tempaku и соавт., 2016 [41]	Случай–контроль	Бразильцы без ФП	613	38,4±13	38,7/61,3	N/A	1,39±0,24
M. Hinterberger и соавт., 2017 [42]	Обсервационное, проспективное (продольное)	Австрийцы без ФП	264	75,7±0,45	42/58	5643±736	N/A
K-L. Pan и соавт., 2019 [43]	Когортное	Китайцы без ФП	26	43,42±10,23	53,8/46,2	7190±540	N/A
E-J. Kim и соавт., 2021 [44]	Обсервационное, поперечное	Корейцы без ФП	28	67,9±9,1	29/71	7200±700	N/A

ДТЛ – длина теломер лейкоцитов; bp – пары нуклеотидов; N/A – нет данных; ФП – фибрилляция предсердий; усл. ед. – условные единицы.

**Таблица 2. Длина теломер лейкоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Источник	Характеристика исследования	Характеристика группы	Число обследуемых, n	Возраст, годы	Пол (м/ж), %	ДТЛ	
						абсолютная, bp	относительная (T/S ratio), усл. ед.
S. Wang и соавт., 2021 [38]	Случай–контроль	Китайцы с ФП	219	61,5±6,49	63,5/36,5	N/A	0,93±0,26
Q. Wang и соавт., 2022 [45]	Поперечное	Китайцы с персистирующей ФП	115	64,3±9,1	58,3/41,7	N/A	1,2±0,3
Q. Wang и соавт., 2022 [45]	Поперечное	Китайцы с пароксизмальной ФП	154	64,3±0,4	58,4/41,6	N/A	1,4±0,3
J. D. Roberts и соавт., 2014 [46]	Когортное	Американцы с ФП	476	72,8±5,1	42,6/57,4	6330	N/A
K.-L. Pan и соавт., 2019 [43]	Когортное	Китайцы с ФП	105	54,07±10,80	68,6/31,4	6400±840	N/A

ДТЛ – длина теломер лейкоцитов; bp – пары нуклеотидов; N/A – нет данных; ФП – фибрилляция предсердий; усл. ед. – условные единицы.

**Таблица 3. Концентрация галектина-3 у практически здоровых лиц**

Источник	Характеристика исследования	Характеристика группы	Число обследуемых, n	Возраст, годы	Пол (м/ж), %	Концентрация галектина-3 в плазме крови, нг/мл
L. Djousse и соавт., 2014 [47]	Случай–контроль	Американцы без ФП	462	58,3±8,1	N/A	1,47 [1,16; 1,68]
X.-Y. Wu и соавт., 2015 [48]	Когортное	Китайцы без ФП	46	46,1±10,7	95,7/94,3	3,63±1,18
S. F. Issa и соавт., 2015 [49]	Случай–контроль	Датчане без ФП	14	47 [45; 49]	28,6/71,4	4,5 [3,48; 5,53]
J. Kornej и соавт., 2015 [50]	Случай–контроль	Немцы без ФП	14	58±11	50/50	5,8±1,8

N/A – нет данных; ФП – фибрилляция предсердий.

**Таблица 4. Концентрация галектина-3 у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Источник	Характеристика исследования	Характеристика группы	Число обследуемых, n	Возраст, годы	Пол (м/ж), %	Концентрация галектина-3 в плазме крови, нг/мл
X.-Y. Wu и соавт., 2015 [48]	Случай–контроль	Китайцы с персистирующей ФП	50	48,9±7,8	94/6	5,4±2,24
J. Kornej и соавт., 2015 [50]	Случай–контроль	Немцы с ФП	105	62±9	65/35	7,8±2,9
M. Pavlovic и соавт., 2021 [51]	Когортное	Сербы с ФП и ОКСбпST	32	68,81±9,48	53,1/46,9	10,01±2,49
N. Clementy и соавт., 2016 [52]	Когортное	Французы с ФП	160	61±10	71/29	14,4±5,6
A. Kisheva и соавт., 2021 [53]	Рандомизированное клиническое	Болгары с ФП после восстановления синусового ритма	67	67,36±7,25	52/48	16,9±6,8

ФП – фибрилляция предсердий; ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

В исследовании, проведенном S. Wang и соавт. [38], обнаружено, что относительная ДТЛ у пациентов с ФП была меньше, чем у лиц того же возраста с синусовым ритмом, и положительно коррелировала с тяжестью ФП. Исследование J. Roberts и соавт. [46] не выявило доказательств связи между ДТЛ и ФП и доказательств относительного укорочения теломер предсердных клеток при ФП. Таким образом, авторы делают вывод, что хроно-

логическое старение, независимое от биологических маркеров старения, является основным фактором риска развития ФП. В исследовании K.-L. Pan и соавт. [43] среди лиц моложе 50 лет ДТЛ у здоровых лиц была больше, чем у пациентов с пароксизмальной ФП (n=31; 7340±580 пар нуклеотидов против 6440±910 пар нуклеотидов; p=0,01).

В единичных исследованиях проводилась оценка ДТЛ отдельно для пациентов с пароксизмальной и пациентов



с персистирующей ФП. Например, в поперечном исследовании Q. Wang и соавт. (2022) [45] установлено, что ДТЛ была значимо связана с формой ФП. У пациентов с персистирующей ФП ДТЛ была статистически значимо меньше, чем у пациентов с пароксизмальной ФП ( $p < 0,002$ ).

Кроме того, было проанализировано 7 исследований, в которых оценивался уровень галектина-3 в плазме крови у пациентов с ФП и практически здоровых лиц (табл. 3 и 4).

X.-Y. Wu и соавт. [48] установили, что концентрация галектина-3 в плазме крови повышена у пациентов с персистирующей ФП без структурного заболевания сердца и является независимым прогностическим фактором рецидива ФП после абляции. Исследование J. Kognej и соавт. [50] показывает, что уровень галектина-3 был выше у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой без ФП ( $p = 0,013$ ). M. Pavlovic и соавт. [51] показали, что пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и с ФП имели значительно более высокие уровни галектина-3 в плазме ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с ОКСбпST без ФП.

В исследовании N. Clementy и соавт. [52] установили, что более высокий уровень галектина-3 был у пациентов с ФП, у которых позже развился рецидив ФП после абляции. A. Kiseva и соавт. [53] выявили, что более высокий уровень галектина-3 при ФП был связан с женским полом, нарушением функции почек, подагрой.

В большинстве исследований уровень галектина-3 у пациентов с ФП был значительно выше, чем у практически здоровых лиц.

## Заключение

Проанализированы рандомизированные клинические исследования, когортные исследования и исследования случай–контроль, в которых определялась длина теломер лейкоцитов как измеримого маркера клеточного старения у практически здоровых лиц и у пациентов с фибрилляцией предсердий. В большинстве представленных исследо-

ваний длина теломер лейкоцитов статистически значимо не различалась у пациентов с фибрилляцией предсердий и практически здоровых лиц.

Кроме того, проанализированы исследования, в которых определялся уровень галектина-3 в плазме крови пациентов с фибрилляцией предсердий и практически здоровых лиц. В большинстве представленных исследований уровень галектина-3 у пациентов с фибрилляцией предсердий был значительно выше, чем у практически здоровых лиц. По нашему мнению, так как галектин-3 является маркером клеточного старения и фиброза, появление фибрилляции предсердий у пациентов повышает вероятность ускоренного старения сердца и сосудов.

Несмотря на научную и клиническую значимость проанализированных исследований, внедрение в клиническую практику определения маркеров клеточного старения у лиц с фибрилляцией предсердий в настоящее время затруднено из-за различий в дизайне и методологии анализируемых исследований. Авторы считают, что клинические исследования маркеров клеточного старения у пациентов с фибрилляцией предсердий являются наиболее перспективными и требуют проведения крупных многоцентровых исследований с единым дизайном и методологией исследования.

## Благодарности

*Выражаем благодарность дизайнеру отдела светодизайна компании «Омега» Качура Е. В. за помощь в подготовке центральной иллюстрации статьи.*

## Финансирование статьи

*Авторы заявляют об отсутствии финансирования статьи.*

## Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Статья поступила 25.02.2025**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Obukhova N.T., Agaltsov M.V., Drapkina O.M. Comparative characteristics of patients with a combination of obstructive sleep apnea and paroxysmal atrial fibrillation in the groups of interventional and conservative treatment of arrhythmia. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(7):38–44. [Russian: Обухова Н.Т., Агальцов М.В., Драпкина О.М. Сравнительная характеристика пациентов с сочетанием обструктивного апноэ сна и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группах интервенционного и медикаментозного лечения аритмии. Российский кардиологический журнал. 2024;29(7):38–44]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5777
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2018;137(12):e67–492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
3. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet. 2015;386(9989):154–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8
4. Kazanova P.V., Basieva M.A., Shvartz V.A. Immune remodeling in the pathogenesis of atrial fibrillation. Annals of Arrhythmology. 2023;20(2):119–30. [Russian: Казанова П.В., Басиева М.А., Шварц В.А. Иммунное ремоделирование в патогенезе фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2023;20(2):119–30]. DOI: 10.15275/annaritm.2023.2.7
5. Vasilevich N.I. Knowing the enemy: molecular markers of aging. Laboratory and Production. 2020;13(3–4):118–28. [Russian: Васильевич Н.И. Знать врага в лицо: молекулярные маркеры старения. Лаборатория и производство. 2020;13(3–4):118–28]. DOI: 10.32757/2619-0923.2020.3-4.13.118.128

6. Gupta K, Mathew AB, Chakrapani H, Saini DK. H2S contributed from CSE during cellular senescence suppresses inflammation and nitrosative stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2023;1870(2):119388. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2022.119388
7. Raisi-Estabragh Z, Szabo L, Schuermans A, Salih AM, Chin CWL, Vágó H et al. Noninvasive Techniques for Tracking Biological Aging of the Cardiovascular System. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2024;17(5):533–51. DOI: 10.1016/j.jcmg.2024.03.001
8. Huang W, Hickson LJ, Eirin A, Kirkland JL, Lerman LO. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. *Nature Reviews Nephrology*. 2022;18(10):611–27. DOI: 10.1038/s41581-022-00601-z
9. Hamczyk MR, Nevado RM, Barettino A, Fuster V, Andrés V. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(8):919–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.062
10. Kieronska-Rudek A, Ascencio K, Chlopicki S, Szabo C. Increased hydrogen sulfide turnover serves a cytoprotective role during the development of replicative senescence. *Biochemical Pharmacology*. 2024;230(Pt 2):116595. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116595
11. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and Aging. *Physiological Reviews*. 2008;88(2):557–79. DOI: 10.1152/physrev.00026.2007
12. Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, Butterworth AS, Thompson A, Willeit P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g4227. DOI: 10.1136/bmj.g4227
13. Codd V, Wang Q, Allara E, Musicha C, Kaptoge S, Stoma S et al. Polygenic basis and biomedical consequences of telomere length variation. *Nature Genetics*. 2021;53(10):1425–33. DOI: 10.1038/s41588-021-00944-6
14. Procyk G, Czapl A, Jałocha K, Tymńska A, Grabowski M, Gąsecka A. The role of galectin-3 in atrial fibrillation. *Journal of Molecular Medicine*. 2023;101(12):1481–92. DOI: 10.1007/s00109-023-02378-5
15. Li N, Feng Q, Yu F, Zhou J, Guo X. Plasma growth differentiation factor-15 in patients with “lone” atrial fibrillation. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(5):e24373. DOI: 10.1002/jcla.24373
16. Gizatulina T.P., Khorkova N.Yu., Martyanova L.U., Petelina T.I., Zueva E.V., Shirokov N.E. et al. The level of growth differentiation factor 15 as a predictor of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2021;61(7):44–54. [Russian: Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю., Мартянова Л.У., Петелина Т.И., Зуева Е.В., Широков Н.Е. и др. Уровень ростоого фактора дифференцировки 15 в качестве предиктора тромбоза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2021;61(7):44–54]. DOI: 10.18087/cardio.2021.7.n1588
17. Jin X, Zhang Y, Zhou Y, Luo Y, Han X, Gao Y et al. Sirt1 Deficiency Promotes Age-Related AF Through Enhancing Atrial Necrosis by Activation of RIPK1 Acetylation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2024;17(7):e012452. DOI: 10.1161/CIRCEP.123.012452
18. Sun X, Bu P, Liu J, Wang X, Wu X, Zhao L. Expression of SIRT1 in right auricle tissues and the relationship with oxidative stress in patients with atrial fibrillation. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*. 2012;28(9):972–4. PMID: 22980663
19. McClintock B. The Stability of Broken Ends of Chromosomes in Zea Mays. *Genetics*. 1941;26(2):234–82. DOI: 10.1093/genetics/26.2.234
20. Moyzis RK, Buckingham JM, Cram LS, Dani M, Deaven LL, Jones MD et al. A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)<sub>n</sub>, present at the telomeres of human chromosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988;85(18):6622–6. DOI: 10.1073/pnas.85.18.6622
21. Rutherford Siegel S, Calcagni EA, Draughon KM, Logue SF. A Dual-Labeled Multiplex Absolute Telomere Length Method to Measure Average Telomere Length. *DNA*. 2024;4(4):370–9. DOI: 10.3390/dna4040026
22. Rubtsova M, Dontsova O. Human Telomerase RNA: Telomerase Component or More? *Biomolecules*. 2020;10(6):873. DOI: 10.3390/biom10060873
23. Zimnitskaya OV, Petrova MM, Lareva NV, Cherniaeva MS, Al-Zamil M, Ivanova AE et al. Leukocyte Telomere Length as a Molecular Biomarker of Coronary Heart Disease. *Genes*. 2022;13(7):1234. DOI: 10.3390/genes13071234
24. Arai Y, Martin-Ruiz CM, Takayama M, Abe Y, Takebayashi T, Koyasu S et al. Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal Study of Semi-supercentenarians. *EBioMedicine*. 2015;2(10):1549–58. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.07.029
25. Brown LL, Zhang YS, Mitchell C, Ailshire J. Does Telomere Length Indicate Biological, Physical, and Cognitive Health Among Older Adults? Evidence from the Health and Retirement Study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018;73(12):1626–32. DOI: 10.1093/gerona/gly001
26. Pusceddu I, Farrell C-JL, Di Pierro AM, Jani E, Herrmann W, Herrmann M. The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2015;53(11):1661–78. DOI: 10.1515/cclm-2014-1184
27. Allende M, Molina E, González-Porras JR, Toledo E, Lecumberri R, Hermida J. Short Leukocyte Telomere Length Is Associated With Cardioembolic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2016;47(3):863–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011837
28. Sinner M, Kupka D, Wilfert W, Waldenberger M, Peters A, Holdt L et al. Telomere length is associated with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.0499. DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.0499
29. Sha Z, Hou T, Zhou T, Dai Y, Bao Y, Jin Q et al. Causal relationship between atrial fibrillation and leukocyte telomere length: A two sample, bidirectional Mendelian randomization study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1093255. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1093255
30. Zheng Y, Zhang N, Wang Y, Wang F, Li G, Tse G et al. Association between leukocyte telomere length and the risk of atrial fibrillation: An updated systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2022;81:101707. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101707
31. Siland JE, Geelhoed B, Van Gelder IC, Van Der Harst P, Rienstra M. Telomere length and incident atrial fibrillation – data of the PRE-VEND cohort. *PLOS ONE*. 2017;12(2):e0171545. DOI: 10.1371/journal.pone.0171545
32. Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Garatachea N, Alis R, Fiuza-Luces C et al. Galectin-3, osteopontin and successful ageing. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2016;54(5):873–7. DOI: 10.1515/cclm-2015-0821
33. Gong M, Cheung A, Wang Q, Li G, Goudis CA, Bazoukis G et al. Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020;34(3):e23104. DOI: 10.1002/jcla.23104
34. Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, Fortunato G. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(23):9232. DOI: 10.3390/ijms21239232
35. Scarabino D, Broggio E, Gambina G, Corbo RM. Leukocyte telomere length in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease patients. *Experimental Gerontology*. 2017;98:143–7. DOI: 10.1016/j.exger.2017.08.025
36. Liu M, Huo YR, Wang J, Wang C, Liu S, Liu S et al. Telomere Shortening in Alzheimer’s Disease Patients. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 2016;46(3):260–5. PMID: 27312549
37. Sindi S, Solomon A, Kåreholt I, Hovatta I, Antikainen R, Hänninen T et al. Telomere Length Change in a Multidomain Lifestyle Intervention to Prevent Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2021;76(3):491–8. DOI: 10.1093/gerona/glaa279
38. Wang S, Gao Y, Zhao L, Hu R, Yang X, Liu Y. Shortened leukocyte telomere length as a potential biomarker for predicting the progression of atrial fibrillation from paroxysm to persistence in the short-term. *Medicine*. 2021;100(23):e26020. DOI: 10.1097/MD.00000000000026020
39. Zhang D, Wen X, Zhang L, Cui W. DNA Methylation of Human Telomerase Reverse Transcriptase Associated With Leukocyte Telomere Length

- mere Length Shortening in Hyperhomocysteinemia-Type Hypertension in Humans and in a Rat Model. *Circulation Journal*. 2014;78(8):1915–23. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0233
40. Chen C, Upton C, Braidly N, Khalil J, Fang Z, Xu Y et al. Association Between Leukocyte Telomere Length and Vascular Dementia and Cancer Mortality in an Elderly Population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014;62(7):1384–6. DOI: 10.1111/jgs.12910
41. Tempaku PF, Mazzotti DR, Hirotsu C, Andersen ML, Xavier G, Maurya PK et al. The effect of the severity of obstructive sleep apnea syndrome on telomere length. *Oncotarget*. 2016;7(43):69216–24. DOI: 10.18632/oncotarget.12293
42. Hinterberger M, Fischer P, Huber K, Krugluger W, Zehetmayer S. Leukocyte telomere length is linked to vascular risk factors not to Alzheimer's disease in the VITA study. *Journal of Neural Transmission*. 2017;124(7):809–19. DOI: 10.1007/s00702-017-1721-z
43. Pan K-L, Hsiao Y-W, Lin Y-J, Lo L-W, Hu Y-F, Chung F-P et al. Shorter Leukocyte Telomere Length Is Associated With Atrial Remodeling and Predicts Recurrence in Younger Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation After Radiofrequency Ablation. *Circulation Journal*. 2019;83(7):1449–55. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0880
44. Kim E-J, Koh S-H, Ha J, Na DL, Seo SW, Kim H-J et al. Increased telomere length in patients with frontotemporal dementia syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;428:117565. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117565
45. Wang Q, Liu Z, Dong Y, Yang X, Chen M, Gao Y. Leukocyte Telomere Length Predicts Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation in the Long Term After Catheter Ablation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;8:813390. DOI: 10.3389/fcvm.2021.813390
46. Roberts JD, Dewland TA, Longoria J, Fitzpatrick AL, Ziv E, Hu D et al. Telomere Length and the Risk of Atrial Fibrillation: Insights Into the Role of Biological Versus Chronological Aging. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(6):1026–32. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001781
47. Djoussé L, Matsumoto C, Petrone A, Weir NL, Tsai MY, Gaziano JM. Plasma galectin 3 and heart failure risk in the Physicians' Health Study. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(3):350–4. DOI: 10.1002/ehf.21
48. Wu X-Y, Li S-N, Wen S-N, Nie J-G, Deng W-N, Bai R et al. Plasma galectin-3 predicts clinical outcomes after catheter ablation in persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *Europace*. 2015;17(10):1541–7. DOI: 10.1093/europace/euv045
49. Issa SF, Christensen AF, Lottenburger T, Junker K, Lindegaard H, Hørslev-Petersen K et al. Within-day variation and influence of physical exercise on circulating Galectin-3 in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2015;82(1):70–5. DOI: 10.1111/sji.12301
50. Kornej J, Schmidl J, Ueberham L, John S, Daneschnejad S, Dinov B et al. Galectin-3 in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation. *PLOS ONE*. 2015;10(4):e0123574. DOI: 10.1371/journal.pone.0123574
51. Pavlović M, Apostolović S, Stokanović D, Momčilović S, Jevtović-Stoimenov T, Zdravković SĆ et al. The Association between Galectin-3 and hs-CRP and the Clinical Outcome after Non-ST-Elevation Myocardial Infarction with Preexisting Atrial Fibrillation. *Scientific Reports*. 2017;7(1):15106. DOI: 10.1038/s41598-017-15265-0
52. Clementy N, Benhenda N, Piver E, Pierre B, Bernard A, Fauchier L et al. Serum Galectin-3 Levels Predict Recurrences after Ablation of Atrial Fibrillation. *Scientific Reports*. 2016;6(1):34357. DOI: 10.1038/srep34357
53. Kisheva A, Yotov Y, Chervenkov T, Angelov A, Bocheva Y. Galectin-3 in patients with atrial fibrillation and restored sinus rhythm. *Folia Medica*. 2021;63(3):329–36. DOI: 10.3897/folmed.63.e55313