

Новые биомаркеры повреждения, воспаления и ремоделирования в дифференциальной диагностике типов сердечной недостаточности

Серезина Е. К., Обрезан А. Г.

Сердечная недостаточность (СН) — это глобальная пандемия, распространенность которой неуклонно растет. В настоящее время, основываясь на величине фракции выброса левого желудочка, выделяют три варианта данной патологии. В ходе изучения структурных, функциональных изменений миокарда, а также анализа данных клинических фармакологических исследований была сформулирована теория, что в основе патофизиологии СН лежат два процесса: систолическая и диастолическая дисфункция миокарда. Ввиду гетерогенности СН необходима разработка методов дифференциальной диагностики разных типов данной патологии для обеспечения адекватной оценки рисков и пациент-ориентированной терапии. Принимая во внимание объективность, воспроизводимость и высокую чувствительность биомаркеров повреждения, воспаления и ремоделирования миокарда, именно эти параметры могут быть использованы для данных целей. К настоящему времени, благодаря многочисленным исследованиям, было выявлено множество био-ориентированных молекул, таких как sST2, Gal-3, GDF-15, FABP, IGFBP, микроРНК, нуклеиновая кислота, некоторые из которых по своей чувствительности и специфичности превосходят используемые сегодня натрийуретические пептиды и высокочувствительные тропонины и уже внедряются в клиническую практику. В то же время целесообразно проведение дополнительных проспективных исследований для более объективной оценки их диагностической значимости и возможности применения в рамках рутинной диагностики и прогноза СН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, биомаркеры, sST2, Gal-3, GDF-15, FABP.

Отношения и деятельность: нет.

ООО Международный медицинский центр "СОГАЗ", Санкт-Петербург, Россия.

Серезина Е. К.* — врач-терапевт, аспирант, ORCID: 0000-0003-4239-9550, Обрезан А. Г. — главный врач, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-6115-7923.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zlotnikova.elena.konst@gmail.com

ИФР — инсулиноподобный фактора роста, ДД — диастолическая дисфункция, КТ-1 — кардиотропин-1, ЛЖ — левый желудочек, микроРНК — микроРНК, нуклеиновая кислота, ОЖК — окисление жирных кислот, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, FABP — цитоплазматические протеины, связывающие жирные кислоты, Gal-3 — галектин-3, GDF-15 — фактор дифференцировки роста 15, H-FABP — кардиоспецифичный цитоплазматический протеин, hs-cTn — высокочувствительный тропонин, IGFBP — белок, связывающий инсулиноподобный фактора роста, NT-proBNP — N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, PPAR-α — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами альфа, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста 2 типа.

Рукопись получена 17.05.2020

Рецензия получена 20.06.2020

Принята к публикации 29.06.2020



Для цитирования: Серезина Е. К., Обрезан А. Г. Новые биомаркеры повреждения, воспаления и ремоделирования в дифференциальной диагностике типов сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3914. doi:10.15829/1560-4071-2021-3914

New biomarkers of injury, inflammation and remodeling in the differential diagnosis of heart failure types

Serezina E. K., Obrezan A. G.

Heart failure (HF) is a global pandemic that is steadily increasing in prevalence. Currently, based on the left ventricular ejection fraction, three types of HF are distinguished. A theory was created that the HF pathophysiology is based on two processes: systolic and diastolic myocardial dysfunction. Due to the heterogeneity of HF, it is necessary to develop methods for differential diagnosis of its types to ensure adequate risk assessment and patient-centered therapy. Taking into account the objectivity, reproducibility, and high sensitivity of biomarkers of injury, inflammation, and myocardial remodeling, these parameters can be used for these purposes. To date, many biological molecules have been identified, such as sST2, Gal-3, GDF-15, FABP, IGFBP, micro-ribonucleic acid, sensitivity and specificity of which are superior to natriuretic peptides and high sensitivity troponins used today, and are already being introduced into clinical practice. At the same time, it is advisable to conduct additional prospective studies for a more objective assessment of diagnostic significance and the potential of its use in routine diagnosis and prognosis of heart failure.

Key words: heart failure, biomarkers, sST2, Gal-3, GDF-15, FABP.

Relationships and Activities: none.

LLC International Medical Center SOGAZ, St. Petersburg, Russia.

Serezina E. K.* ORCID: 0000-0003-4239-9550, Obrezan A. G. ORCID: 0000-0001-6115-7923.

*Corresponding author: zlotnikova.elena.konst@gmail.com

Received: 17.05.2020 **Revision Received:** 20.06.2020 **Accepted:** 29.06.2020

For citation: Serezina E. K., Obrezan A. G. New biomarkers of injury, inflammation and remodeling in the differential diagnosis of heart failure types. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3914. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-3914

Сердечная недостаточность (СН) — это глобальная пандемия, поражающая по меньшей мере 26 млн человек во всем мире, и ее распространенность растет. В настоящее время в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) принято различать следующие типы СН: СН с сохраненной ФВ (СНсФВ), СН с промежуточной ФВ (СНпФВ) и СН со сниженной ФВ (СНнФВ). Следует отметить, что существенную часть пациентов с СН составляют больные с СНсФВ [1]. При этом в ходе изучения структурных, функциональных изменений миокарда, а также анализа данных клинических фармакологических исследований была разработана теория, что в основе патофизиологии СН любого типа лежат два процесса: систолическая и диастолическая дисфункция (ДД) миокарда. Ввиду гетерогенности патофизиологии СН необходима разработка методов дифференциальной диагностики разных типов СН для обеспечения адекватной оценки рисков и пациент-ориентированной терапии. Принимая во внимание объективность, воспроизводимость и высокую чувствительность биомаркеров повреждения, воспаления и ремоделирования миокарда, эти параметры могут быть использованы для данных целей. Действительно, в основе миокардиальной дисфункции лежат такие механизмы, как повреждение и апоптоз кардиомиоцитов, хроническое воспаление, фиброз и ремоделирование миокарда, регулирующиеся сигнальными молекулами, что составляет основу их использования в качестве биомаркеров активности описанных процессов [2]. Однако, несмотря на большое количество исследований, посвященных поиску новых биомаркеров СН, был достигнут лишь ограниченный прогресс в контексте их внедрения в повседневную клиническую практику.

В настоящее время для диагностики СН широко используются лишь три биомаркера: натрийуретический пептид (NT-proBNP) и высокочувствительный тропонин I и T (hs-cTn I, hs-cTn T). NT-proBNP синтезируется клетками головного мозга, сосудов и в наибольшей степени кардиомиоцитами в ответ на растяжение миокарда вследствие перегрузки давлением, что отражает факт и степень СН. Высокочувствительные тропонины, являющиеся маркерами повреждения миокарда, высвобождаются при гибели кардиомиоцитов [3], в т.ч. провоцируемой их перегрузкой при СН. Однако данные биомаркеры не могут быть корректно использованы в дифференциальной диагностике различных типов СН. Ввиду вышесказанного, в последнее время проводится множество исследований, посвященных поиску новых биомаркеров данной патологии. Рассмотрим некоторые наиболее актуальные из них.

Одним из патофизиологических механизмов, лежащих в основе СН, является хроническое воспаление и как следствие фиброз миокарда [2]. Все боль-

ше новых биологически активных молекул, участвующих в регуляции синтеза коллагена, повышенной пролиферации фибробластов и ремоделирования миокарда, описывается в последнее время. Наиболее перспективными из них в рамках диагностики СН и ее дифференциации на СНсФВ и СНнФВ являются растворимая форма стимулирующего фактора роста 2 типа (sST2), галектин-3 (Gal-3), микроРНК (mi-RNA) и кардиотропин-1 (КТ-1).

Растворимый sST2

ST2 является членом семейства рецепторов к интерлейкину-1 и состоит из двух изоформ, трансмембранной (ST2L) и растворимой циркулирующей формы (sST2). Взаимодействие интерлейкина-33 с ST2L замедляет процессы фиброобразования и ремоделирования миокарда, поддерживая сохранение систолической и диастолической функции ЛЖ [4]. Уровень растворимого ST2 в сыворотке (sST2) значимо увеличивается при растяжении миокарда, повышенном давлении наполнения ЛЖ и СН [5]. С 2013г sST2 включен в рекомендации ACCF/ANA 2013г для стратификации риска у пациентов с острой и хронической СН [6]. По данным ряда исследований, выявлена положительная корреляция между sST2, NT-proBNP и ФВ ЛЖ, что подтверждает значимость данного биомаркера в диагностике и клиническом прогнозе СН [7]. Однако данные о корреляции уровня sST2 с проявлениями ДД противоречивы [8]. Ввиду вышесказанного, необходимо проведение дальнейших исследований для определения возможной роли данного маркера в дифференциальной диагностике разных типов СН.

Галектин-3 (Gal-3)

По данным ряда исследований, повышение уровня Gal-3 коррелирует с увеличением степени периваскулярного и миокардиального фиброза, а также с ухудшением прогноза СН [9]. Более того, de Boer RA, et al. показали, что данный биомаркер является лучшим прогностическим предиктором СН, чем такие традиционные молекулы как С-реактивный белок и NT-proBNP [10]. Кроме того, было обнаружено, что Gal-3 участвует не только в адгезии, росте и пролиферации фибробластов, но и в механизмах проапоптоза и хронического воспаления [5]. В настоящее время выявлено нарастание концентрации данного биомаркера в крови с возрастом, что позволяет предположить его вклад в реализацию механизмов старения миокарда. Кроме того, это же исследование выявило стойкую корреляцию между Gal-3 и эхокардиографическими параметрами ДД ЛЖ, что позволяет рассматривать его как новый достоверный биомаркер СН [11].

МикроРибонуклеиновая кислота (микроРНК)

В настоящее время известно, что такие сигнальные молекулы, как sST2, Gal-3 и интерлейкин-1 реализуют свое сигнальное действие, следствием

которого является фиброз миокарда, путем регуляции окисления жирных кислот (ОЖК) на эпигенетическом уровне через систему микроРНК [12]. По данным отдельных исследований, нарушение ОЖК в кардиомиоцитах приводит к ДД миокарда и этот патологический эффект устраняется при восстановлении корректности процесса ОЖК [13]. Было выявлено различие в концентрации свободных жирных кислот в плазме у пациентов с разными типами СН. Так, у пациентов с СНнФВ количество свободных жирных кислот, как правило, было больше, чем у пациентов с СНпФВ и СНсФВ, что свидетельствует о различиях в механизмах нарушения энергетики между подтипами СН [14]. Кроме того, была исследована связь между различными микроРНК, степенью фиброза миокарда и ремоделированием сердца [15].

В настоящее время проведено много исследований, по данным которых как плазматические, так и плазменные микроРНК за счет своей стабильности показали себя надежными биомаркерами СН, а эффективность диагностики при их помощи не уступает таковой при использовании эталонного NT-proBNP [16].

Более того, недавно были выявлены новые молекулы микроРНК как перспективные биомаркеры, позволяющие не только диагностировать, но и дифференцировать СНнФВ от СНсФВ: микроРНК -125a-5p, -183-3p, -190a, -193b-3p, -193b-5p, -211-5p, -494, -545-5p, -550a-5p, -638, -671-5p, -1233, -3135b, -3908 и -5571-5p. В заключение следует отметить, что использование комбинации микроРНК и NT-proBNP повышает чувствительность и специфичность диагностики и дифференциации СН [17, 18].

Кардиотропин-1 (КТ-1)

КТ-1 является цитокином, который в кардиомиоцитах и фибробластах сердца участвует в клеточном ответе на механическое (растяжение желудочка), гуморальное (ангиотензин II, альдостерон, катехоламины), метаболическое (глюкоза, инсулин) воздействие и гипоксический стресс. При остром стрессе КТ-1 способствует выживанию клеток. Однако, если стрессовые сигналы сохраняются, хроническая активация КТ-1 приводит к гипертрофии кардиомиоцитов, а в последствии к дисфункции ЛЖ [19]. Современные исследования сообщают о положительной корреляции данного биомаркера и повышенного индекса массы миокарда ЛЖ [20]. КТ-1 также экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов и оказывает прямые вазальные эффекты, что приводит к атерогенезу, сосудистой дисфункции, артериальной ригидности и повышению артериального давления [19].

Относительно ассоциаций КТ-1 и СН известно, что уровни КТ-1 в плазме коррелируют со степенью систолической дисфункции у пациентов с СН. Он по-

вышен у пациентов с диастолической СН и положительно коррелирует с давлением наполнения ЛЖ [19]. Кроме того, уровни КТ-1 достоверно предсказывают СН у пациентов с артериальной гипертензией: концентрация данного биомаркера положительно коррелирует с NT-proBNP и отрицательно коррелирует с ФВ ЛЖ [19]. КТ-1 является предиктором смертности при хронической СН, независимо как от этиологии, так и от BNP [19].

Другим патофизиологическим механизмом, лежащим в основе СН, является хроническое воспаление, активность которого регулируется множеством биологически активных молекул. Рассмотрим наиболее чувствительные и специфичные из них.

Фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15)

GDF-15 — цитокин, ингибирующий макрофаги и участвующий в регуляции гипертрофии и апоптоза кардиомиоцитов, продукция которого увеличивается при гипоксии и перегрузке давлением. Было показано, что точность диагностики, определения рисков и прогноза СН при помощи GDF-15 сопоставима с таковой при использовании NT-proBNP [21]. Li J, et al. показали, что более высокий уровень GDF-15 в плазме был связан с поздними классами СН (по классификации NYHA, ACCF/АНА) и со снижением ФВ ЛЖ. Более того, выявлено, что уровни GDF-15 были более значительно увеличены у пациентов с СНнФВ по сравнению с пациентами СНсФВ и СНпФВ, поэтому данный биомаркер может быть использован в дифференциальной диагностике типов СН [22]. Помимо уровня GDF-15 в дифференциальной диагностике типов СН могут быть использованы и иные биомаркеры, объединяемые, например, в нижеследующем уравнении: (С-реактивный белок + GDF-15 + sST2) / NT-proBNP [23].

Повышенный уровень GDF-15 коррелирует с такими параметрами ДД ЛЖ, как индекс массы миокарда ЛЖ, индекс объема левого предсердия и соотношение E/e' [24]. Помимо диагностических возможностей этот биомаркер может быть использован для скрининга и оценки риска развития ДД ЛЖ у пожилых, а также для повышения точности диагностики бессимптомной ДД ЛЖ [25].

Пентраксин-3

Пентраксин-3 является белком острой фазы воспаления, который вырабатывается клетками иммунной системы, адипоцитами, гладкими миоцитами и фибробластами. Он участвует в развитии таких патологических процессов, как хроническое воспаление, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция (и как следствие — артериальная гипертензия), а также ремоделирование миокарда. Исследования показали, что данный биомаркер превосходит по точности диагностики нарушений диастолической функции миокарда иных представителей своего семейства (например, высокочувствительный С-реактивный

белок) и поэтому может быть использован для диагностики ранней СН [26]. Однако пока не вполне доказана значимость пентраксина-3 в дифференциальной диагностике типов СН, а также клинического прогноза, что требует проведения дополнительных исследований.

Цитоплазматические протеины, связывающие жирные кислоты (FABP)

Среди новых маркеров миокардиального повреждения следует выделить семейство FABP. Они участвуют в клеточном метаболизме жирных кислот, обратимо связывая и транспортируя длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты из клеточных мембран в митохондрии [27]. Кроме того, данные протеины участвуют в регуляции процессов роста и пролиферации клеток и могут активировать рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR). Поэтому FABP играют функциональную роль в липидном обмене и энергетическом гомеостазе [28]. Изучение представителей данного семейства — кардиоспецифичного цитоплазматического протеина, связывающего жирные кислоты H-FABP (Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein) и подтипа FABP4 — позволили выявить положительные корреляции между этими белками и такими маркерами повреждения миокарда и СН, как NT-proBNP и hs-cTn [29]. Рассмотрим подробнее данные новые биомаркеры повреждения миокарда и возможность их применения в диагностике указанной кардиальной патологии.

H-FABP

H-FABP присутствует в цитоплазме кардиомиоцитов и быстро высвобождается в ответ на повреждение сердца [30]. При этом он быстрее, чем hs-cTn, высвобождается из клеток в системный кровоток из-за его небольшого размера, свободной цитоплазматической локализации и, предположительно, кратковременного увеличения проницаемости сарколеммных мембран [31]. Интересно, что прогностическая способность H-FABP представляется более точной, чем уровни hsTn. Это также относится к пациентам с подозрением на острый коронарный синдром, но с отрицательным показателем тропонина [32]. Кроме того, при хронической СН наблюдается постоянное повреждение миокарда и поэтому, подобно hsTn, H-FABP повышается у пациентов с данной патологией и будет являться потенциальным биомаркером повреждения миокарда [33]. Во многих исследованиях была продемонстрирована положительная корреляция между H-FABP и hs-cTn, кроме того, некоторые авторы заявляют о дополнительных преимуществах сочетания H-FABP с hs-cTn в рамках ранней диагностики повреждения миокарда [28].

Важно отметить, что на уровни H-FABP также влияют физические упражнения, уровни липидов в плазме и агонисты рецепторов, активируемых пе-

роксисомными пролифераторами (PPAR- α); следовательно, его внутриклеточные уровни зависят от метаболических возможностей кардиомиоцитов. Таким образом, плазменный H-FABP является маркером не только повреждения, но и метаболического статуса миокарда [15]. Можно предположить, что соотношение H-FABP/тропонин в плазме также отражает информацию о метаболической функции кардиомиоцитов у пациентов с СН.

Кроме изложенного, обращает внимание связь повышенного H-FABP со снижением деформационных свойств миокарда правого желудочка. Недавно была продемонстрирована сильная корреляция этого маркера с риском возникновения серьезных осложнений и смертности. Так, даже несмотря на отсутствие проспективных исследований в данной области, в Руководстве ESC 2019г по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии упоминается использование H-FABP для стратификации рисков и прогноза [34].

Данные об использовании данного биомаркера для дифференциальной диагностики СН весьма противоречивы. Так, Kutsuzawa D, et al. отметили, что уровни H-FABP в сыворотке не различались у пациентов с СНсФВ и СНнФВ [33], в то время как Dalos D, et al. наблюдали экспоненциальное повышение уровня H-FABP с уменьшением ФВ ЛЖ [35].

О возможности использования данного биомаркера для клинического прогноза проведено небольшое количество исследований, среди которых следует отметить, что Kutsuzawa D, et al. наблюдали независимую корреляцию более высоких уровней H-FABP и возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СНсФВ [33].

FABP4 или адипоцитный FABP

Адипоцитный FABP экспрессируется в метаболически активных жировых клетках. Он, так же как и другие пептиды семейства FABP, участвует в метаболизме жирных кислот, липидов и эйкозаноидов, а также в регуляции липидного обмена. Кроме того, FABP4 экспрессирован и в макрофагах, поэтому он принимает участие в развитии атеросклероза как через механизм нарушения липидного обмена, так и путем поддержания хронического воспаления в интиме сосудов [36].

Интересно, что на модели атеросклероза у животных с дефицитом аполипопротеина Е было показано предупреждение образования и развития атеросклеротических бляшек при фармакологическом ингибировании FABP4 [37].

В последние годы были выявлены связи повышенного уровня FABP4 с гипертрофией ЛЖ, вызванной перегрузкой давлением, а также систолической и ДД [38]. Ремоделирование сердца, связанное с активностью FABP4, и сердечная дисфункция могут непосредственно способствовать развитию СН.

Liu N, et al. показали, что концентрации FABP4 в сыворотке значительно выше у пациентов с СН, чем у субъектов без нее, и эта ассоциация увеличивалась с приростом тяжести СН [39].

Кроме того, FABP4 положительно коррелирует с сывороточными уровнями NT-proBNP, а также со всеми параметрами эхокардиографического исследования, и особенно — с ФВ ЛЖ. Интересно, что при компенсации СН за время госпитализации концентрации данных биомаркеров значимо снижались [40]. Более того, авторы предложили FABP4 в качестве независимого фактора риска СН [39].

Учитывая вышеизложенное, фармакологическое ингибирование активности этого пептида или снижение его уровня в крови может рассматриваться как потенциальный терапевтический подход для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и СН. В настоящее время синтезированы нейтрализующие антитела к FABP4, а также целый ряд его ингибиторов, и ведутся лабораторные и клинические испытания, определяющие их эффективность и безопасность.

Таким образом, FABP4, секретируемый из жировой ткани или макрофагов и кардиомиоцитов, влияет на сердечную функцию и может выступать маркером СН, однако лежащие в основе патофизиологии молекулярные механизмы, с помощью которых FABP4 регулирует функцию кардиомиоцитов, требуют дополнительного изучения. В настоящее время проводятся дополнительные исследования, посвященные возможности применения семейства FABP в диагностике кардиальной патологии.

Инсулиноподобный фактор роста-связывающие белки (IGFBP)

Из метаболических биомаркеров СН обращают на себя внимание системы инсулиноподобного фактора роста (ИФР) и ИФР-связывающих белков (IGFBP), регулирующие ремоделирование сердца,

сократимость миокарда и функции сосудистой системы и, следовательно, участвующие в механизмах появления и развития СН. На данный момент наиболее изучены такие представители семейства, как IGFBP-1, IGFBP-2 и IGFBP-7. Была выявлена положительная корреляция между увеличением концентрации данных веществ, степенью тяжести СН и клиническим прогнозом пациентов, которая оценивалась по уровню тропонинов и натрийуретических пептидов [41]. Кроме того, обнаружена связь IGFBP-7 с ДД ЛЖ и с повышенным отложением коллагена, что позволяет рассматривать данную молекулу в качестве маркера HFrEF [42]. Однако механизмы влияния и клиническая значимость данных биомаркеров не вполне изучены и требуют проведения дополнительных исследований.

Таким образом, благодаря многочисленным исследованиям, посвященным поиску новых лабораторных показателей СН, были обнаружены молекулы, обладающие большей чувствительностью и специфичностью, чем уже давно входящие в стандарты диагностики. Кроме того, данные биомаркеры могут быть использованы в дифференциальной диагностике разных типов СН и в персонифицированном прогнозе пациентов. В настоящее время проводится поиск возможностей фармакологической коррекции активности некоторых из них с целью замедления процессов ремоделирования миокарда. Однако необходимо проведение дополнительных проспективных исследований для более объективной оценки их диагностической значимости и возможности применения в рамках рутинной диагностики и прогноза СН.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD003331. doi:10.1002/14651858.CD003331.pub5.
- Michels da Silva D, Langer H, Graf T. Inflammatory and Molecular Pathways in Heart Failure-Ischemia, HFrEF and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2322. doi:10.3390/ijms20092322.
- Yan I, Börschel CS, Neumann JT, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels and Prediction of Heart Failure: Results From the BiomarCaRE Consortium. *JACC Heart Fail*. 2020;8(5):401-11. doi:10.1016/j.jchf.2019.12.008.
- Huang A, Qi X, Hou W, et al. Prognostic value of sST2 and NT-proBNP at admission in heart failure with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction. *Acta Cardiologica*. 2017;73(1):41-48. doi:10.1080/00015385.2017.1325617.
- Mocan M, Mocan Hognogi LD, Anton, FP, et al. Biomarkers of Inflammation in Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Dis Markers*. 2019;2019:7583690. doi:10.1155/2019/7583690.
- Solomon SD, Zile M, Pleske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387-95. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005.
- Dattagupta A, Immaneni S. ST2: current status. *Indian Heart J*. 2018;70 Suppl 1(Suppl 1):S96-S101. doi:10.1016/j.ihj.2018.03.001.
- Serezhina EK, Obrezan AG. Biomarkers of myocardial damage and remodeling in the diagnosis of heart failure with a preserved ejection fraction. *Russian Medical Journal. Medical Review*. 2019;10(1):23-6. (In Russ.) Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Биомаркеры повреждения и ремоделирования миокарда в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. *Российский медицинский журнал*. "Медицинское обозрение". 2019;10(1):23-6.
- Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, et al. CT-1 (cardiotrophin-1)-Gal-3 (galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension*. 2019;73(3):602-611. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874.
- De Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*. 2011;43(1):60-8. doi:10.3109/07853890.2010.538080.
- Keng BMH, Gao F, Ewe SH, et al. Galectin-3 as a candidate upstream biomarker for quantifying risks of myocardial ageing. *ESC Heart Fail*. 2019;6(5):1068-1076. doi:10.1002/ehf2.12495.
- Chen YT, Wong LL, Liew OW, et al. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF) and Preserved Ejection Fraction (HFpEF): The Diagnostic Value of Circulating MicroRNAs. *Cells*. 2019;8(12):1651. doi:10.3390/cells8121651.
- Choi YS, de Mattos AB, Shao D, et al. Preservation of myocardial fatty acid oxidation prevents diastolic dysfunction in mice subjected to angiotensin II infusion. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;100:64-71. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.09.001.
- Mraz M, Malinova K, Mayer J, et al. MicroRNA isolation and stability in stored RNA samples. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;390(1):1-4. doi:10.1016/j.bbrc.2009.09.061.

15. Piek A, Du W, de Boer RA, et al. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(4):246-63. doi:10.1080/10408363.2018.1460576.
16. Wong LL, Zou R, Zhou L, et al. Combining Circulating MicroRNA and NT-proBNP to Detect and Categorize Heart Failure Subtypes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1300-1313. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.060.
17. Chen F, Yang J, Li Y, et al. Circulating microRNAs as novel biomarkers for heart failure. *Hellenic J Cardiol*. 2018;59:209-14. doi:10.1016/j.hjc.2017.10.002.
18. Guo M, Luo J, Zhao J, et al. Combined use of circulating miR-133a and NT-proBNP improves heart failure diagnostic accuracy in elderly patients. *Med Sci Monit*. 2018;24:8840-8. doi:10.12659/MSM.911632.
19. Hogas S, Bilha SC, Branisteanu D, et al. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):897-913. doi:10.5114/aoms.2016.58664.
20. Berezin AE. Prognostication in Different Heart Failure Phenotypes: The Role of Circulating Biomarkers. *J Circ Biomark*. 2016;5:6. doi:10.5772/62797.
21. Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med*. 2018;41(2):599-614. doi:10.3892/ijmm.2017.3311.
22. Li J, Cui Y, Huang A, et al. Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure. *Med Sci Monit*. 2018;24:4992-4999. doi:10.12659/msm.910671.
23. Sinning C, Kempf T, Schwarzl M, et al. Biomarkers for characterization of heart failure — Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2017;227:272-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.110.
24. Wu CK, Su M, Wu, YF, Hwang, et al. Combination of Plasma Biomarkers and Clinical Data for the Detection of Myocardial Fibrosis or Aggravation of Heart Failure Symptoms in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients. *J Clin Med*. 2018;7(11):427. doi:10.3390/jcm7110427.
25. Meluzin J, Tomandl J. Can biomarkers help to diagnose early heart failure with preserved ejection fraction? *Dis Markers*. 2015;2015:426045. doi:10.1155/2015/426045.
26. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Incremental Prognostic Significance of the Elevated Levels of Pentraxin 3 in Patients With Heart Failure With Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e000928. doi:10.1161/jaha.114.000928.
27. Otaki Y, Watanabe T, Kubota I. Heart-type fatty acid-binding protein in cardiovascular disease: a systemic review. *Clin Chim Acta*. 2017;474:44-53. doi:10.1016/j.cca.2017.09.007.
28. Rezar J, Gschwandtner D, Felder TK, et al. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) and its Role as a Biomarker in Heart Failure: What Do We Know So Far? *J Clin Med*. 2020;9(1):164. doi:10.3390/jcm9010164.
29. Ho SK, Wu YW, Tseng WK, et al. The prognostic significance of heart-type fatty acid binding protein in patients with stable coronary heart disease. *Sci Rep*. 2018;8(1):14410. doi:10.1038/s41598-018-32210-x.
30. Liebetrau C, Nef HM, Dörr O, et al. Release kinetics of early ischaemic biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Heart*. 2014;100(8):652-7. doi:10.1136/heartjnl-2013-305253.
31. Iida M, Yamazaki M, Honjo H, et al. Predictive value of heart-type fatty acid-binding protein for left ventricular remodelling and clinical outcome of hypertensive patients with mild-to-moderate aortic valve diseases. *J Hum Hypertens*. 2007;21(7):551-7. doi:10.1038/sj.jhh.1002195.
32. Jo MS, Lee J, Kim SY, et al. Comparison between creatine kinase MB, heart-type fatty acid-binding protein, and cardiac troponin T for detecting myocardial ischemic injury after cardiac surgery. *Clinica Chimica Acta*. 2018;488:174-8. doi:10.1016/j.cca.2018.10.040.
33. Kutsuzawa D, Arimoto T, Watanabe T, et al. Ongoing myocardial damage in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2012;60(6):454-61. doi:10.1016/j.jicc.2012.06.006.
34. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
35. Dalos D, Spinka G, Schneider M, et al. New Cardiovascular Biomarkers in Ischemic Heart Disease — GDF-15, A Probable Predictor for Ejection Fraction. *J Clin Med*. 2019;8(7):924. doi:10.3390/jcm8070924.
36. Furuhashi, M. Fatty Acid-Binding Protein 4 in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(3):216-232. doi:10.5551/jat.48710.
37. Çimen I, Kocatürk B, Koyuncu S, et al. Prevention of atherosclerosis by bioactive palmitoleate through suppression of organelle stress and inflammasome activation. *Sci Transl Med*. 2016;8(358):358ra126. doi:10.1126/scitranslmed.aaf9087.
38. Zhang J, Qiao C, Chang L, et al. Cardiomyocyte Overexpression of FABP4 Aggravates Pressure Overload-Induced Heart Hypertrophy. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0157372. doi:10.1371/journal.pone.0157372.
39. Liu M, Zhou M, Bao Y, et al. Circulating adipocyte fatty acid-binding protein levels are independently associated with heart failure. *Clinical Science*. 2013;124(2):115-22. doi:10.1042/CS20120004.
40. Cabre A, Valdovinos P, Lazaro I, et al. Parallel evolution of circulating FABP4 and NT-proBNP in heart failure patients. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12(1):72. doi:10.1186/1475-2840-12-72.
41. Brankovic M, Akkerhuis KM, Mouthaan H, et al. Cardiomatabolic biomarkers and their temporal patterns predict poor outcome in chronic heart failure (Bio-SHIFT study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):3954-3964. doi:10.1210/je.2018-01241.
42. Barroso MC, Kramer F, Greene SJ, et al. Serum insulin-like growth factor-1 and its binding protein-7: potential novel biomarkers for heart failure with preserved ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):199. doi:10.1186/s12872-016-0376-2.