

<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-24-4-67-72>© О.П. Ишевская^{1*}, А.М. Намитокков^{1,2}, Е.Д. Космачева^{1,2}

БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

✉ * О.П. Ишевская, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, ishevskaya@yandex.ru

Поступила в редакцию 26 августа 2021 г. Исправлена 20 сентября 2021 г. Принята к печати 6 октября 2021 г.

Ежегодно во всем мире наблюдается прирост числа пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Ранняя диагностика состояния и прогнозирование неблагоприятного течения позволяют усовершенствовать тактику ведения пациентов и замедлить прогрессирование заболевания.

В настоящий момент наиболее универсальным биомаркером СН считается предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), однако и он обладает рядом недостатков. Поиск идеального биомаркера направлен в область молекулярной биологии и генетики. МикроРНК выполняют в организме регулирующие функции, обладают кардио-специфичностью и плазменной устойчивостью.

В ряде исследований микроРНК показали сопоставимую с NT-proBNP диагностическую и прогностическую ценность. Кроме того, потенциальные возможности метода не ограничиваются только диагностикой. МикроРНК могут также использоваться в качестве терапевтических мишеней лечения СН.

сердечная недостаточность, биомаркер, натрийуретический пропептид, микроРНК

Ключевые слова:**Цитировать:**

Ишевская О.П., Намитокков А.М., Космачева Е.Д. Биомаркеры сердечной недостаточности: современное состояние вопроса. *Инновационная медицина Кубани*. 2021;(4):67–72. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-24-4-67-72>

© Olga P. Ishevskaya^{1*}, Alim M. Namitokov^{1,2}, Elena D. Kosmacheva^{1,2}

BIOMARKERS OF HEART FAILURE: CURRENT STATE OF PROBLEM

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation² Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

✉ * Olga P. Ishevskaya, Kuban State Medical University, 4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, ishevskaya@yandex.ru

Received: August 26, 2021. Received in revised form: September 20, 2021. Accepted: October 6, 2021.

There is constant increase in patients with heart failure every year worldwide. Early diagnosis and prediction of deterioration could upgrade management of patients and slow down the progression of heart failure.

The brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) is considered to be the universal biomarker, although it has several limitations. The search of ideal biomarker is directed into molecular biology and genetics. MicroRNAs regulate different processes in human body, present myocardial specificity, and plasma stability.

It has been proven in different trials that diagnostic and prognostic level of microRNAs is equal to NT-proBNP. Potential opportunities of the method are not only diagnosis but therapeutic targets for heart failure.

heart failure, biomarker, NT-proBNP, microRNA

Keywords:**Cite this article as:**

Ishevskaya O.P., Namitokov A.M., Kosmacheva E.D. Biomarkers of heart failure: current state of problem. *Innovative Medicine of Kuban*. 2021;(4):67–72. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-24-4-67-72>

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой клинический синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению вследствие структурных и/или функциональных изменений [1]. Во всем мире

СН страдает более 26 млн человек. Ожидается, что к 2060 г. их число увеличится втрое [2]. Связано это и с тенденцией к росту доли лиц пожилого возраста, и с повышением выживаемости после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [3, 4]. Соизмеримо увеличению заболеваемости и смертности возрастают как



Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

прямые затраты государства, так и непрямые потери в экономике. В связи с этим наибольшее значение приобретают мероприятия по профилактике заболевания. Эффективная профилактика СН возможна только после правильной стратификации риска неблагоприятного исхода [5]. В настоящий момент ведутся многочисленные исследования по поиску биологических маркеров – предикторов СН.

Определение «биомаркер» используется как медицинский термин (MeSH от англ. «medical subject headings») с 1989 г. и представляет количественно измеряемый биологический параметр – индикатор нормальных или патологических процессов, или ответа на фармакологические препараты [6, 7]. Биомаркеры должны соответствовать таким критериям, как доказательность, практическое применение, проспективное подтверждение, высокая надежность и воспроизводимость, быстрота исполнения, доступная цена. Кроме того, полученные результаты должны помогать в принятии решений, повышать эффективность лечения, улучшать прогноз [8, 9].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По базам данных MEDLINE и Embase проведен поиск оригинальных исследований и мета-анализов, посвященных описанию биомаркеров СН, их способности предопределять тяжелое течение заболевания и неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. Поиск по названию включал ключевые слова: heart failure, biomarker, microRNA. Исключались исследования не на английском языке.

ЦЕЛЮ

явилось изучение конкретных проблем существующих биомаркеров и поиск новых, отвечающих всем параметрам этого определения.

ПЕРВЫЕ ПОИСКИ

Применительно к СН биомаркеры могут отражать причины возникновения СН, диагностировать синдром патологического накопления жидкости, оценивать тяжесть и предполагать риск прогрессирования заболевания [10]. Исходя из патогенеза СН, было предложено несколько направлений для поиска подходящих маркеров: биомаркеры миокардиального растяжения, повреждения кардиомиоцитов, ремоделирования, воспаления, почечной дисфункции, нейрогуморальной активности и оксидативного стресса [11]. Сердечный протеин, связывающий жирные кислоты, глутатионовая трансфераза, фактор дифференцировки 15, копептин и другие продемонстрировали связь с тяжестью СН, но так и не вошли в клинические рекомендации.

В настоящий момент единственным биомаркером СН, признанным Американским колледжем карди-

ологии/Американской ассоциацией сердца (ACC/AHA), Обществом сердечной недостаточности Америки (HFSA) и Европейским кардиологическим обществом (ESC) считается семейство натрийуретических пептидов (НУП) [1, 12–14]. Предшественник мозгового НУП (NT-proBNP) не должен использоваться для скрининга у бессимптомных пациентов, но рекомендован для исключения СН.

В рекомендациях ACC/AHA NT-proBNP получил Класс I по прогнозированию развития дисфункции ЛЖ при впервые возникшей СН [15]. Однако в ряде случаев подтвержденной СН НУП демонстрирует неожиданно низкий уровень. По данным K.N. Bachmann и соавт., уровни НУП < 50 пг/мл наблюдались у 4,9% госпитализированных с СН пациентов, в 14% случаев – при наличии структурных или функциональных изменений и в 16,3% – у пациентов с нарушениями гемодинамики [16]. Высокий индекс массы тела оказался наиболее сильным предиктором неожиданно низкого уровня НУП. Поскольку не было обнаружено специфических генов, связанных с нарушением детекции НУП в крови, результаты исследования позволяют сделать предположение о наличии у некоторых пациентов дефицита натрийуретических пептидов, которые могут способствовать перегрузке объемом или давлением. В связи с тем, что НУП синтезируются в ответ на гиперволемию, ожирение, почечная недостаточность, поражение легких и другие состояния могут влиять на их уровень [17]. Кроме того, выявлена корреляция с полом и возрастом [18], а также влияние лекарственных препаратов на уровень НУП. Например, сакубитрил/валсартан вызывает увеличение концентрации мозгового НУП и снижение NT-proBNP в крови [19]. Такое состояние, как фибрилляция предсердий также может приводить к снижению диагностической и прогностической точности NT-proBNP [20].

В рекомендации ACC/AHA вошли тропонин, галектин-3 и растворимый белок подавления туморогенности (sST2), которые получили Класс IIb по прогнозированию развития СН. Отмечается вклад известных маркеров почечного повреждения на стратификацию риска неблагоприятного прогноза у пациентов с СН [12]. Однако большинство маркеров не являются строго специфичными для миокарда, поэтому наличие коморбидной патологии или других вмешивающихся факторов затрудняют трактовку полученных результатов.

De Boer R.A. и соавт. проанализировали данные нескольких крупномасштабных популяционных регистров на предмет определения биомаркеров развития СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) (n = 22 756). Взята граница фракции выброса 50%. За 12-летний период наблюдения у 633 участников развилась

СНсФВ, а у 841 – СНнФВ. Наличие НУП достоверно ассоциировалось с возникновением СНсФВ (отношение рисков (ОР) 1,27; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,16–1,40, $p < 0,001$) и отношение альбумина к креатинину мочи (ОР 1,33; 95% ДИ 1,20–1,48; $p < 0,001$). В то время как 6 биомаркеров ассоциировались с манифестацией СНнФВ: НУП (ОР 1,54; 95% ДИ, 1,41–1,68; $p < 0,001$), отношение альбумина к креатинину мочи (ОР 1,21; 95% ДИ 1,11–1,32; $p < 0,001$), высокочувствительный тропонин (ОР 1,37; 95% ДИ 1,29–1,46; $p < 0,001$), цистатин С (ОР 1,19; 95% ДИ 1,11–1,27; $p < 0,001$), Д-димер (ОР 1,22; 95% ДИ 1,11–1,35; $p < 0,001$) и С-реактивный белок (ОР 1,19; 95% ДИ 1,11–1,28; $p < 0,001$). Когортный анализ в данном исследовании выявил степень корреляции значений биомаркеров с риском развития СН. В тех регистрах, где наблюдалось преобладание старшей возрастной группы с высокой частотой коморбидной патологии, ассоциация лабораторных результатов с исходом была слабой. Та же ситуация наблюдалась у участников, клинически относящихся к низкому риску [21]. Таким образом, наибольшая предсказательная ценность отмечалась в группе промежуточного риска.

Дифференцировка и пролиферация кардиомиоцитов представляет собой сложный многоуровневый процесс, контролируемый в том числе на транскрипционном и эпигенетическом уровнях, поэтому традиционные биомаркеры не обладают достаточной специфичностью для использования их в качестве предикторов течения СН.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ

Исследование генома открыло такие развивающиеся направления, как транскриптомика, протеомика, метаболомика и эпигеномика, изучающие закономерности развития патологического фенотипа кардиомиопатии [22]. Получение новых знаний в данных областях поможет ответить на два главных вопроса: какие молекулы присутствуют на разных стадиях развития заболевания и какие представляют собой потенциальные мишени для терапевтического воздействия [23]. Геномика выявляет нуклеотидные полиморфизмы или целые гены, отвечающие за развитие болезни. Были обнаружены локусы, ассоциированные с развитием дилатационной кардиомиопатии (CLCNKA, BAG3, HSPB7) [24, 25]. Ведется поиск локусов, отвечающих за прогрессирование СН и развитие ишемической болезни сердца. Эпигеномика изучает процессы метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты, гистонные модификации, хроматинные перестройки. Были выявлены локусы метилирования, ассоциированные с возникновением СН [26]. Транскриптомика занимается изучением регуляции в экспрессии генов, где основные успехи связаны с микроРНК (микроРНК) [27]. Интерес пред-

ставляет также протеомика, так как набор внутри- и внеклеточных белков меняется в зависимости от фазы клеточного цикла, возраста и состояния клетки, например во время стресса [28]. М. Brioschi и соавт. с помощью масс-спектроскопии и мониторинга множественных реакций выявили плазменные белки, специфичные для пациентов СН: нейропиплин-2, бета-2-микроглобулин, альфа-1-антихимотрипсин, компонент комплемента C9, концентрация которых коррелирует с тяжестью заболевания и степенью легочной дисфункции [29]. Подробное изучение белковых модификаций поможет выявить механизмы развития и прогрессирования СН. Метаболомика использует магнитный резонанс, спектроскопию и масс-спектрометрию для выделения гена или белка, однако на настоящий момент мало исследований, посвященных СН.

РОЛЬ микроРНК

После расшифровки человеческого генома в 2001 г. стало понятно, что более 99% генов не используется для синтеза белка, а представляют собой некодирующие рибонуклеиновые кислоты, выполняющие регуляторные функции [30]. МикроРНК образуются из длинноцепочечных предшественников путем отщепления микроРНК-содержащих шпилек с помощью фермента DROSHA-DGCR8 (Drosha рибонуклеаза III; Критический участок гена 8 синдрома ДиДжорджи) в ядре и комплекса DICER-TRBP (Dicer 1, Рибонуклеаза III; Элемент ответа на трансактивацию РНК-связывающего протеина) в цитоплазме. Зрелая микроРНК состоит из 21–23 нуклеотидов. В комплексе с белками Argonautes микроРНК вызывает инактивацию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) или ингибирует трансляцию. Сайты связывания микроРНК находятся на 3' и 5' нетранслируемых участках. Каждая микроРНК может регулировать сотни мРНК также, как и мРНК может регулироваться более чем одной микроРНК. Тем самым образуется сеть с большой степенью избыточности, которая необходима для стабилизации регуляторных механизмов [31].

МикроРНК не склонны к быстрому разрушению, поэтому могут быть измерены как в тканях, так и в биологических жидкостях. Существует несколько способов измерения микроРНК в крови. Наиболее надежным на настоящий момент представляется метод полимеразной цепной реакции, суть которого состоит в использовании праймеров к известным микроРНК с последующей амплификацией. Метод гибридизации микрочипов отличается большей доступностью и возможностью проанализировать сотни микроРНК в панели с большей скоростью, однако является менее точным. Также стоит отметить, что оба метода способны определять только известные последовательности нуклеотидов и не подходят для открытия новых

микроРНК. Секвенирование РНК решает эти задачи и позволяет идентифицировать ранее неизвестные микро-РНК и измерять их количественно [32]. В связи с необходимостью систематизации информации была создана специализированная база данных микроРНК miRBase. В настоящее время она поддерживается Манчестерским университетом и является главным централизованным хранилищем информации, куда вносятся все открываемые микроРНК и где собраны сведения о более чем 38589 последовательностях 271 организмов. По данным обновления от 2018 г., у человека открыто 2654 зрелых микроРНК [33].

В патогенезе сердечной недостаточности роль микроРНК признана в таких процессах, как гипертрофия кардиомиоцитов, фиброз, рецепция и сигнализирование, циркуляция внутриклеточного кальция [34–38]. Понимание патогенеза СН обнаруживает точки приложения для углубленного изучения. Если ранее исследование запускалось только после выдвижения гипотезы о значимости фактора, то в современных условиях более эффективным подходом считается тотальное изучение всех возможных мишеней с последующим анализом и определением совокупности предикторов [39]. Так, Y. Gonen и соавт. проанализировали 186 микроРНК у 30 пациентов с систолической СН, по сравнению с группой контроля. В результате были определены 4 микроРНК, имеющие значимо повышенный уровень у пациентов с хронической СН (miR-423-5p, miR-320a, miR-22, miR-92b). Чувствительность и специфичность достигли 90% [40].

Неоднократно исследователями сравнивались диагностические и прогностические возможности признанного биомаркера NT-proBNP и различных микроРНК. Так, M.F. Seronde и соавт. изучали miR-423-5p и еще 4 микроРНК в проспективном исследовании у двух независимых когорт ($n = 338$, где преобладали пациенты с острой СН; валидированная когорта $n = 711$). Уровень miR-423-5p был ниже у пациентов с острой СН, по сравнению с СН со стабильным течением ($p < 0,001$), причем степень снижения ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом. Обнаружено, что пациенты, которым в течение последующего года требовались повторные госпитализации, имели более низкий уровень miR-423-5p ($p = 0,0001$), а больные с уровнем miR-423-5p, находящимся в нижнем квартале, продемонстрировали высокий риск двухлетней смертности ($p = 0,02$) [41]. Хотя в диагностике СН не было превосходства miR-423-5p над NT-proBNP, в отношении прогнозирования неблагоприятных исходов miR-423-5p значимо превосходит NT-proBNP [42].

T.J. Wang и соавт. сравнили возможности NT-proBNP и панели из 8 микро-РНК в диагностике хронической СН у пациентов, включенных в соответствующие регистры Сингапура и Новой Зеландии ($n = 1710$) (площадь под кривой (AUC) 0,96 со специ-

фичностью 0,88, точность 0,89 NT-proBNP; AUC 0,96 со специфичностью 0,91, точность 0,90 панели микроРНК). В 113 случаях на основании только значений NT-proBNP пациенты ложноположительно были отнесены к группе СН или ложноотрицательно СН была исключена. Комбинированный показатель NT-proBNP и панели из 8 микро-РНК показал AUC 0,87 со специфичностью 0,75, точность 0,77 в определении категории СН [43].

S. Stojkovic и соавт. обнаружили значимое повышение miR-122 среди 40 умерших пациентов с СНнФВ, по сравнению с группой контроля (36 выживших пациентов) [44]. MiR-122 явилась независимым предиктором смертности от всех причин даже после корректировки по таким вмешивающимся факторам, как пол, возраст, фракция выброса, NT-proBNP, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации, функциональный класс СН, дисфункция правого желудочка, предшествовавший инфаркт миокарда. Кроме того, miR-122 повысила прогностическую вероятность смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти в совокупности с NT-proBNP. Несмотря на то, что miR-122 в большей степени представлена в печени, где регулирует гены, отвечающие за метаболизм холестерина и жирных кислот, она остается независимым предиктором неблагоприятного прогноза даже с поправкой на дисфункцию правого желудочка, содержание холинэстеразы и гамма-глутамилтранспептидазы в крови, тем самым определяя другие пути связи miR-122 с неблагоприятным исходом, нежели застойные явления и поражение печени [44].

Понимание роли маркеров СН открывает терапевтические пути воздействия. Известно, что miR-19a/19b ингибирует гены Bim1 и Pten, ассоциированные с апоптозом [45, 46]. Y.-H. Gao и соавт. с помощью аденоассоциированного вируса 9 вводили интракардиально копию miR-19a/19b мышам после моделирования инфаркта миокарда (лигирование передней нисходящей артерии). В группе контроля никакого вмешательства после лигирования коронарной артерии не выполнялось. Затем в течение периода наблюдения (до 12 мес.) изучалось содержание miR-19a/19b, лабораторные маркеры, гистологические образцы, проводилось эхокардиографическое исследование и оценивалась смертность. У исследуемой группы экспрессия miR-19a/19b повысилась на 4-е сутки после инъекции, но не определялась спустя 2 мес. и далее. У исследуемой группы, по сравнению с группой контроля чаще сохранялась сократительная функция миокарда, была меньшая площадь рубца; также через 2 месяца после инъекции miR-19a/19b снижался уровень мозгового НУП. Более 50% мышей группы контроля погибли в течение недели от ИМ, в то время как в исследуемой группе смертельный исход наблюдался в 20% [47]. Таким образом, экспрес-

сия miR-19a/19b позволяет предотвратить развитие СН после инфаркта миокарда на животной модели.

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Требуется еще много исследований для определения универсального биомаркера – предиктора развития СН, однако на настоящий момент наиболее обширные поиски ведутся на молекулярном уровне, в особенности среди микроРНК. Дальнейшее изучение многочисленных функций микроРНК открывает не только диагностические, но и терапевтические возможности, поэтому требует совместной работы клиницистов, молекулярных биологов и генетиков.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
2. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: reventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014;1(1):4–25. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12005>
3. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(5):276–289. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.26>
4. Nagavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
5. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068–3072. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000039105.49749.6F>
6. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
7. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335–2362. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570>
8. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2009;119(17):2408–2416. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192278>
9. Morrow DA, De Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115(8):949–952. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683110>
10. Tang WHW, Francis GS, Morrow DA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation*. 2007;116(5):99–109. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185267>
11. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, Simic D, Radovanovic S, Simic T. Novel Biomarkers of Heart Failure. *Advances in Clinical Chemistry*. 2017;79:93–152. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2016.09.002>
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):147–239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>
13. Heart Failure Society of America. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010;16(6):e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.04.004>
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137–e161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
15. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772–810. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>
16. Bachmann KN, Gupta DK, Xu M, et al. Unexpectedly Low Natriuretic Peptide Levels in Patients With Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2021;9(3):192–200. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.10.008>
17. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: Determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):345–353. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.025>
18. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: The framingham heart study. *Circulation*. 2012;126(13):1596–1604. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129437>
19. Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, et al. Effect of Nephilysin Inhibition on Various Natriuretic Peptide Assays. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1273–1284. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.063>
20. Richards M, Di Somma S, Mueller C, et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: Results from the BACH study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC Hear Fail*. 2013;1(3):192–199. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.02.004>
21. De Boer RA, Nayor M, DeFilippi CR, et al. Association of cardiovascular biomarkers with incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):215–224. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4987>
22. Apple FS, Cullen L, Felker GM, Ginsburg G, Morrow D. Cardiovascular Disease: Impact of Biomarkers, Proteomics, and Genomics. *Clin Chem*. 2017;63(1):1–4. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.263350>
23. Edwards AVG, White MY, Cordwell SJ. The role of proteomics in clinical cardiovascular biomarker discovery. *Mol Cell Proteomics*. 2008;7(10):1824–1837. <https://doi.org/10.1074/mcp.R800007-MCP200>
24. Cappola TP, Matkovich SJ, Wang W, et al. Loss-of-function DNA sequence variant in the CLCNKA chloride channel implicates the cardio-renal axis in interindividual heart failure risk variation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(6):2456–2461. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017494108>
25. Villard E, Perret C, Gary F, et al. A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2011;32(9):1065–1076. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr105>
26. Meder B, Haas J, Sedaghat-Hamedani F, et al. Epigenome-Wide Association Study Identifies Cardiac Gene

Patterning and a Novel Class of Biomarkers for Heart Failure. *Circulation*. 2017;136(16):1528–1544. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027355>

27. Toma M, Mak GJ, Chen V, et al. Differentiating heart failure phenotypes using sex-specific transcriptomic and proteomic biomarker panels. *ESC Hear Fail*. 2017;4(3):301–311. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12136>

28. Stenemo M, Nowak C, Byberg L, et al. Circulating proteins as predictors of incident heart failure in the elderly. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):55–62. <https://doi.org/10.1002/ehf.980>

29. Brioschi M, Gianazza E, Agostoni P, Zoanni B, Mallia A, Banfi C. Multiplexed MRM-based proteomics identified multiple biomarkers of disease severity in human heart failure. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms22020838>

30. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860–921. <https://doi.org/10.1038/35057062>

31. Gomes CPDC, Schreen B, Kuster GM, et al. Regulatory RNAs in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141:313–328. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042474>

32. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet*. 2012;13(5):358–369. <https://doi.org/10.1038/nrg3198>

33. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. MiRBase: From microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D155–D162. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1141>

34. Carè A, Catalucci D, Felicetti F, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2007;13(5):613–618. <https://doi.org/10.1038/nm1582>

35. Van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(48):18255–18260. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608791103>

36. Nagpal V, Rai R, Place AT, et al. MiR-125b Is Critical for Fibroblast-to-Myofibroblast Transition and Cardiac Fibrosis. *Circulation*. 2016;133(3):291–301. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018174>

37. Kim IM, Wang Y, Park KM, et al. β -arrestin1-biased β 1-adrenergic receptor signaling regulates MicroRNA processing. *Circ Res*. 2014;114(5):833–844. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302766>

38. Kumarswamy R, Lyon AR, Volkmann I, et al. SERCA2a gene therapy restores microRNA-1 expression in heart failure via an Akt/FoxO3A-dependent pathway. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1067–1075. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs043>

39. Perrino C, Barabási AL, Condorelli G, et al. Epigenomic and transcriptomic approaches in the post-genomic era: Path to novel targets for diagnosis and therapy of the ischaemic heart? Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res*. 2017;113(7):725–736. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx070>

40. Goren Y, Kushnir M, Zafir B, Tabak S, Lewis BS, Amir O. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(2):147–154. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr155>

41. Seronde MF, Vausort M, Gayat E, et al. Circulating microRNAs and outcome in patients with acute heart failure. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142237. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142237>

42. Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational

Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2186–2194. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.228>

43. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.060>

44. Stojkovic S, Koller L, Sulzgruber P, et al. Liver-specific microRNA-122 as prognostic biomarker in patients with chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2020;303:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.11.090>

45. Mavrakis KJ, Wolfe AL, Oricchio E, et al. Genome-wide RNA-mediated interference screen identifies miR-19 targets in Notch-induced T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Cell Biol*. 2010;12(4):372–379. <https://doi.org/10.1038/ncb2037>

46. Gao Y-H, Qian J-Y, Chen Z-W, et al. Suppression of Bim by microRNA-19a may protect cardiomyocytes against hypoxia-induced cell death via autophagy activation. *Toxicol Lett*. 2016;257:72–83. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.05.019>

47. Gao F, Kataoka M, Liu N, et al. Therapeutic role of miR-19a/19b in cardiac regeneration and protection from myocardial infarction. *Nat Commun*. 2019;10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09530-1>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ишевская Ольга Петровна, аспирант кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0013-1425>

Намиток Алим Муратович, к. м. н., ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; заведующий кардиологическим отделением № 2 для больных с инфарктом миокарда, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5866-506X>

Космачева Елена Дмитриевна, д. м. н., зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по лечебной работе, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Olga P. Ishevskaia, Postgraduate Student of the Therapy Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0013-1425>

Alim M. Namitokov, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Therapy Department no. 1, Kuban State Medical University, Head of the Cardiology Department no. 2 for patients with myocardial infarction, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5866-506X>

Elena D. Kosmacheva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Therapy Department no. 1, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician for Medical Work, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1. (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>

Funding: the study was not sponsored.

Conflict of interest: none declared.