

**А.Р. Кушугулова, С.С. Кожаметов, Л.Е. Чуленбаева,
А.А. Исильбаева, Ж. Джармуханов, М. Нургазиев,
А. Ковенский, А.Т. Таукелова, А.И. Сайлыбаева,
М.С. Бекбосынова**

**Микробиом кишечника и сердечная
недостаточность: биомаркеры, метаболиты
и терапевтические перспективы**

Монография



Москва 2025

УДК 616.12-008.46
ББК 54.101: 54.133
К 966

Рецензенты: Жолдыбаева Елена Витальевна, к.б.н., ассоциированный профессор, Заведующая национальной научной лабораторией биотехнологий коллективного пользования Национальный центр биотехнологий, Астана, Казахстан.

Мырзахметова Гульжан Шалатаевна, к.м.н., Заведующая отделением кардиологии 2, врач-кардиолог, КФ «University Medical Center».

**Кушугулова А.Р., Кожаметов С.С., Чуленбаева Л.Е., Исильбаева А.А.,
Джармуханов Ж., Нургазиев М., Ковенский А., Таукелова А.Т., Сайлыбаева А.И.,
Бекбосынова М.С.**

К 966 Микробиом кишечника и сердечная недостаточность: биомаркеры, метаболиты и терапевтические перспективы. Монография – М.: Мир науки, 2025. – Сетевое издание. Режим доступа: <https://izd-mn.com/PDF/17MNNPM25.pdf> – Загл. с экрана.

ISBN 978-5-907891-60-9

DOI: 10.15862/17MNNPM25

Монография «Микробиом кишечника и сердечная недостаточность: биомаркеры, метаболиты и терапевтические перспективы» представляет собой фундаментальный научный труд, посвященный изучению сложных взаимосвязей между кишечной микробиотой и патогенезом хронической сердечной недостаточности (ХСН). В работе детально анализируются современные представления о биомаркерах воспаления, сердечного ремоделирования и миокардиального некроза при различных фенотипах сердечной недостаточности, а также раскрывается значимость метаболитов кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании данной патологии.

Авторами проведен всесторонний анализ роли короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), ароматических аминокислот, желчных кислот и других микробных метаболитов в контексте «оси кишечник-сердце». Особое внимание уделяется диагностической и прогностической ценности метаболита ТМАО, триптофановых производных и фенилацетилглутамина при ХСН. Монография включает результаты систематического обзора и мета-анализа исследований, оценивающих различные биомаркеры при сердечной недостаточности с учетом фракции выброса левого желудочка.

Книга содержит актуальные данные о потенциальных механизмах воздействия метаболитов кишечной микробиоты на сердечно-сосудистую систему, включая их влияние на воспаление, окислительный стресс, метаболизм и сосудистую функцию. На основе последних научных исследований авторы предлагают перспективные направления для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий, основанных на модуляции кишечного микробиома и его метаболической активности.

Монография предназначена для кардиологов, гастроэнтерологов, микробиологов, специалистов в области метаболомики, а также научных работников, интересующихся междисциплинарными аспектами патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Представленная информация может стать основой для дальнейших исследований и разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению сердечной недостаточности.

Данное исследование финансировалось Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ПЦФ № BR21882152).

ISBN 978-5-907891-60-9

© Коллектив авторов

© ООО Издательство «Мир науки», 2025

Оглавление

Краткая аннотация книги	4
Перечень сокращений, условных обозначений, символов	5
Введение	7
Список использованной литературы	10
Глава 1. Биомаркеры хронической сердечной недостаточности	13
IL-6	24
TNF-alpha	25
hs-CRP	26
Биомаркеры сердечного ремоделирования	27
sST2	28
GDF-15	44
NT-proBNP	45
Biomarkers of myocardial necrosis	45
hs-TnT	45
hs-TnI	46
Cystatin C	46
Список использованной литературы	58
Глава 2. Значимость метаболитов кишечной микробиоты при сердечной недостаточности	69
ТМАО	70
Ароматические аминокислоты	71
Витамины группы В	73
Желчные кислоты	74
Короткоцепочечные жирные кислоты	75
Взаимосвязь короткоцепочечных жирных кислот и сердечной недостаточности	76
Фракция выброса левого желудочка и её связь с короткоцепочечными жирными кислотами при сердечной недостаточности	78
Взаимосвязь NT-proBNP и КЦЖК: перспективы исследований	79
Роль КЦЖК в регуляции почечной функции при ХСН	81
Список использованной литературы	83
Заключение	94

Краткая аннотация книги

Монография «Микробиом кишечника и сердечная недостаточность: биомаркеры, метаболиты и терапевтические перспективы» представляет собой фундаментальный научный труд, посвященный изучению сложных взаимосвязей между кишечной микробиотой и патогенезом хронической сердечной недостаточности (ХСН). В работе детально анализируются современные представления о биомаркерах воспаления, сердечного ремоделирования и миокардиального некроза при различных фенотипах сердечной недостаточности, а также раскрывается значимость метаболитов кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании данной патологии.

Авторами проведен всесторонний анализ роли короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), ароматических аминокислот, желчных кислот и других микробных метаболитов в контексте «оси кишечник-сердце». Особое внимание уделяется диагностической и прогностической ценности метаболита ТМАО, триптофановых производных и фенилацетилглутамина при ХСН. Монография включает результаты систематического обзора и мета-анализа исследований, оценивающих различные биомаркеры при сердечной недостаточности с учетом фракции выброса левого желудочка.

Книга содержит актуальные данные о потенциальных механизмах воздействия метаболитов кишечной микробиоты на сердечно-сосудистую систему, включая их влияние на воспаление, окислительный стресс, метаболизм и сосудистую функцию. На основе последних научных исследований авторы предлагают перспективные направления для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий, основанных на модуляции кишечного микробиома и его метаболической активности.

Монография предназначена для кардиологов, гастроэнтерологов, микробиологов, специалистов в области метаболомики, а также научных работников, интересующихся междисциплинарными аспектами патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Представленная информация может стать основой для дальнейших исследований и разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению сердечной недостаточности.

Данное исследование финансировалось Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ПЦФ № BR21882152)

Перечень сокращений, условных обозначений, символов

CH	Сердечная недостаточность
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Сердечная недостаточность с пониженной фракцией выброса).
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса)
HFmrEF	Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса)
XCH	Хроническая сердечная недостаточность
TMAO	триметиламин-N-оксид (trimethylamine N-oxide)
LPS	Липополисахариды
IL-6	Интерлейкин-6
TNF- α	фактор некроза опухоли-альфа
IL-1 β	Интерлейкин-1бета
CRP	C-реактивный белок
MCP-1	Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
КЦЖК	Короткоцепочечные Жирные Кислоты
NT-proBNP	N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)
hsCRP	Высокочувствительный C-реактивного белок
IL-18	Интерлейкин-18
AD-HFpEF	AD-HFpEF действительно расшифровывается как Acute Decompensated Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Острая декомпенсированная сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса)
S-HFpEF	Stable Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Стабильная сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса)
SMD	стандартизированная разница средних
NYHA	New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)
sST2	soluble suppression of tumorigenesis-2

ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
GDF-15	Фактор роста и дифференцировки-15 (Growth Differentiation Factor-15)
ФВЛЖ	Фракция Выброса Левого Желудочка
TIMP-1	Эндогенный или тканевой ингибитор металлопротеиназ-1
IBP-4	Insulin-like Growth Factor Binding Protein 4, или IGFBP-4
hs-TnI	high-sensitivity Troponin I
hs-TnT	high-sensitivity Troponin T
Gal-3	β -галактозидсвязывающий лектин
ET-1	эндотелин-1
ХБП	хроническая болезнь почек
PAGln	фенилацетилглутамин
FXR	фарнезоидный X-рецептор
TGR5	G-белок-сопряженный рецептор Такеда 5
САД	систолического артериального давления
ДАД	диастолического артериального давления
СКФ	скорость клубочковой фильтрации

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является хроническим прогрессирующим заболеванием [1-3], которое представляет собой комплекс клинических признаков нарушенной наполнения или выброса желудочков вследствие структурных или функциональных аномалий сердца. Это конечная стадия различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являющаяся неблагоприятным следствием дисбаланса компенсаторных механизмов и патологических процессов. Несмотря на значительный прогресс в современных подходах к лечению хронической сердечной недостаточности, частота повторных госпитализаций и смертность остаются высокими. Риск плохого прогноза при СН зависит от фракции выброса, ишемической этиологии, объема рубца, возраста и пола. Пациенты с HFrEF имеют повышенный риск смерти от прогрессирующей недостаточности насоса, а также от внезапной аритмии [4]. Ряд исследований показали, что микробы кишечника могут влиять на активность сердечно-сосудистой системы через ось "кишечник-сердце" [5]. Хроническое системное воспаление часто возникает у пациентов с ХСН, и это воспалительное состояние тесно связано с изменениями в морфологии, функции и бактериальной флоре кишечника. Сердечная недостаточность ассоциируется с истощением основной кишечной микробиоты и ростом других патогенных микроорганизмов в кишке, таких как *Candida*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Shigella* и *Yersinia* [6]. Установлено, что тяжесть течения заболевания и увеличение воспалительных маркеров в крови у пациентов с ХСН связаны с разрастанием патогенных бактерий в кишке [7]. Однако эти выводы сделаны главным образом на основе исследований с небольшими выборками: Luedde и коллеги наблюдали 20 пациентов с ХСН [8], Като и др. провели аналогичное исследование с такой же выборкой [9]. Единичные исследования микробиома, учитывающие фракции выброса, показали, что пациенты с ХСН с сниженной фракцией выброса имеют меньшее разнообразие кишечных бактерий и отличный состав микробиома кишечника по сравнению со здоровыми людьми [10]. В частности, у пациентов с ХСН с сниженной фракцией выброса увеличено количество потенциально вредных бактерий, таких как *Enterobacteriaceae* и *Streptococcus*, и уменьшено количество полезных бактерий, таких как *Lachnospiraceae* и *Bifidobacterium* [11]. Эти изменения в микробиоме кишечника, вероятно, способствуют развитию и прогрессированию ХСН путем стимуляции воспаления, оксидативного стресса и нарушения обмена веществ. В различных исследованиях авторы сфокусировались на узко специфичных группах в зависимости от тяжести и стадии заболевания, возраста, этнической принадлежности и пищевых привычек. Композиционный и функциональный состав микробиоты кишечника у разных людей может приводить к разным

реакциям на лечение и, в конечном счете, к разным результатам, поэтому необходимо провести дальнейшие исследования для изучения наиболее разнообразных аспектов, лежащих в основе взаимодействия между организмом и микробиотой, с целью лучше понять влияние прямого или косвенного воздействия на кишечную микробиоту и ее биологические функции.

Однако изменения затрагивают не только состав кишечной микробиоты, но и метаболиты, производимые кишечной микробиотой. У человека есть как минимум 6500 низкомолекулярных метаболитов, которые играют важную роль в биологических системах [12]. Исследования показали, что уровень ТМАО, метаболита, зависящего от кишечной микробиоты, повышен как при хронической, так и при острой сердечной недостаточности [13]. Повышенный уровень ТМАО напрямую способствует прогрессированию фиброза и дисфункции почек, что, в свою очередь, усиливает системную застойность и может вызывать отек стенки кишечника, приводящий к повышению проницаемости кишечной стенки. Повышенная проницаемость кишечного барьера связана с транслокацией эндотоксинов, микробных компонентов и метаболитов микробиоты, таких как липополисахариды (LPS), в системное кровотока [14, 15]. Это, в свою очередь, активирует цитокины и вызывает системное воспаление, способствующее прогрессии сердечной недостаточности. Поэтому определение уровня цитокинов, а также уровня ТМАО, может быть использовано для прогнозирования течения заболевания и эффективности терапии. Опубликовано, что уровень ТМАО положительно коррелировал с уровнем нескольких провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин-1бета (IL-1 β) у пациентов с ХСН [16, 17]. Это указывает на то, что ТМАО может способствовать воспалению при ХСН, стимулируя производство этих цитокинов. Повышенный уровень ТМАО ассоциировался с увеличенной экспрессией генов, участвующих в воспалении и окислительном стрессе [18, 19]. Исследование также показало, что уровень ТМАО положительно коррелировал с уровнем воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (CRP) и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1). Некоторые исследования предполагают, что уровень сывороточных провоспалительных цитокинов и ТМАО выше у пациентов с ХСН с сниженной фракцией выброса, что еще больше обостряет воспаление и способствует повреждению миокарда [20-22].

Важно отметить, что КЦЖК, образующиеся в результате переработки пищевых волокон кишечной микробиотой, представляют собой значимый метаболит. В зависимости от фракции выброса (сниженной или сохраненной), ХСН может иметь различные патофизиологические механизмы и клинические особенности. Проведение исследования по взаимодействию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) с фракциями выброса поможет выявить

специфические взаимосвязи и понять, как эти метаболиты влияют на разные формы ХСН. Что также может способствовать определению потенциальных терапевтических целей и стратегий лечения ХСН.

Очевидно, что окружающие факторы, такие как питание, физическая активность и курение, могут изменять кишечную микробиоту и, следовательно, оказывать некоторое патогенное воздействие [23-26]. Важно отметить, что не было проведено исследований, связывающих кишечную микробиоту с ХСН среди населения Центральной Азии, к которой относится и Казахстан. Население Казахстана является многонациональным, и питание существенно отличается от всех описанных и изученных диет в подробностях: средиземноморской, американской, восточноазиатской. Об этом свидетельствуют характеристики кишечной микробиоты населения Казахстана, проведенные нашей командой. Однако кишечная микробиота/метаболизм значительно подвержены влиянию лекарств [27], сопутствующих заболеваний [28-29] и искажают истинные признаки микробиома патологии. Поэтому мы будем использовать анализ корреляционной сети для совместного анализа биомаркеров, метаболитов и данных о кишечной микробиоте для выявления маркеров, которые могут быть связаны с ХСН через "кишечник-сердце" ось. Поэтому нами будет проведен комплексный корреляционный анализ данных о микробиоме, сывороточных метаболитах, этничности, диете и других биомаркерах хозяина в ХСН с целью выявления потенциальных ассоциаций и взаимодействий между этими факторами в развитии и прогрессировании ХСН.

На данный момент существует множество исследований, большинство из которых имеют преимущественно ассоциативный характер, исследуя связь между кишечным микробиомом и различными патологиями. Однако, чтобы установить причинно-следственную связь между составом микробиома и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), необходимо провести клинические исследования, особенно с использованием пробиотиков, способных изменять состав и функцию кишечного микробиома. Исследование их воздействия на ХСН может помочь понять, какие конкретные изменения связаны с улучшением или замедлением прогрессирования заболевания. Кишечный микробиом играет важную роль в регуляции иммунной системы и воспалительных процессов. Изучение влияния пробиотиков на эти механизмы может раскрыть их потенциальные противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, что может быть полезно для контроля воспаления, характерного для ХСН. Кроме того, изучение взаимодействия пробиотиков с другими препаратами, такими как антигипертензивные и диуретические средства, может быть важным для оптимизации фармакотерапии у пациентов с ХСН. Подтверждение роли кишечного микробиома в патогенезе ХСН и дальнейшее развитие пробиотической терапии могут

привести к улучшению прогноза и результатов лечения у пациентов с ХСН. В целом, проведение клинического исследования с применением пробиотиков при ХСН имеет потенциал расширить наши знания о роли кишечного микробиома в этом заболевании и создать основу для разработки новых стратегий лечения.

Список использованной литературы

1. Inamdar A.A., Inamdar A.C. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J. Clin. Med.* 2016; 5:62. doi: 10.3390/jcm5070062.
2. Jia Q, Wang L, Zhang X, Ding Y, Li H, Yang Y, Zhang A, Li Y, Lv S, Zhang J. Prevention and treatment of chronic heart failure through traditional Chinese medicine: Role of the gut microbiota. *Pharmacol Res.* 2020 Jan; 151:104552. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104552. Epub 2019 Nov 17. PMID: 31747557.
3. Norhammar A, Bodegard J, Vanderheyden M, et al Prevalence, outcomes and costs of a contemporary, multinational population with heart failure *Heart* 2023;109:548-556.
4. Haydock PM, Flett AS Management of heart failure with reduced ejection fraction *Heart* 2022;108:1571-1579.
5. Bartolomaeus H, McParland V, Wilck N. Gut-heart axis. How gut bacteria influence cardiovascular diseases. *Herz.* (2020) 45:134–41. 10.1007/s00059-020-04897-0
6. Divyansh Sharma, Abhishek Prashar, Associations between the gut microbiome, gut microbiology and heart failure: Current understanding and future directions, *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, Volume 17, 2022,100150, <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100150>.
7. Pasini E., Aquilani R., Testa C., et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Failure.* 2016;4(3):220–227. doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.009.
8. Luedde M, Winkler T, Heinsen FA, Rühlemann MC, Spehlmann ME, Bajrovic A, Lieb W, Franke A, Ott SJ, Frey N. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Fail.* 2017 Aug;4(3):282-290. doi: 10.1002/ehf2.12155. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28772054; PMCID: PMC5542738.
9. Kamo, T., Akazawa, H., Suda, W., Saga-Kamo, A., Shimizu, Y., Yagi, H., Liu, Q., Nomura, S., Naito, A.T., Takeda, N. and Harada, M., 2017. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PloS one*, 12(3), p.e0174099
10. Spehlmann M.E., Rangrez A.Y., Dhotre D.P., Schmiedel N., Chavan N., Bang C., Müller O.J., Shouche Y.S., Franke A., Frank D., et al. Heart Failure Severity Closely Correlates with Intestinal

- Dysbiosis and Subsequent Metabolomic Alterations. *Biomedicines*. 2022;10:809. doi: 10.3390/biomedicines10040809
11. Drapkina OM, Ashniev GA, Zlobovskaya OA, Yafarova AA, Dementeva EV, Kaburova AN, Meshkov IO, Sheptulina AF, Kiselev AR, Kontsevaya AV, Zhamalov LM, Koretskiy SN, Pokrovskaya MS, Akinshina AI, Zagaynova AV, Lukashina MV, Kirillov AV, Abramov IA, Tolkacheva LR, Bikaeva IO, Glazunova EV, Shipulin GA, Bobrova MM, Makarov VV, Keskinov AA, Yudin VS, Yudin SM. Diversities in the Gut Microbial Patterns in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Certain Heart Failure Phenotypes. *Biomedicines*. 2022 Oct 31;10(11):2762. doi: 10.3390/biomedicines10112762. PMID: 36359282; PMCID: PMC9687836.
12. Newgard C. B. Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do We Stand? - Science Direct. *Cell Metabolism*. 2017;25(1):43–56. doi: 10.1016/j.cmet.2016.09.018.
13. Tang WH, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:1908–1914. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.617.
14. Krack A, Richartz BM, Gastmann A et al. Studies on intragastric PCO₂ at rest and during exercise as a marker of intestinal perfusion in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure* 2004; 6:403–7.
15. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50:1561–9.
16. Subramaniam S, Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *Br J Pharmacol*. 2018 Apr;175(8):1344-1353. doi: 10.1111/bph.13959. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28745401; PMCID: PMC5866995.;
17. Farmer N, Gutierrez-Huerta CA, Turner BS, Mitchell VM, Collins BS, Baumer Y, Wallen GR, Powell-Wiley TM. Neighborhood Environment Associates with Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) as a Cardiovascular Risk Marker. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 18;18(8):4296. doi: 10.3390/ijerph18084296. PMID: 33919545; PMCID: PMC8072883.
18. Mutengo KH, Masenga SK, Mweemba A, Mutale W, Kirabo A. Gut microbiota dependant trimethylamine N-oxide and hypertension. *Front Physiol*. 2023 Apr 6;14:1075641. doi: 10.3389/fphys.2023.1075641. PMID: 37089429; PMCID: PMC10118022.;
19. Zheng Y, He JQ. Pathogenic Mechanisms of Trimethylamine N-Oxide-induced Atherosclerosis and Cardiomyopathy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2022;20(1):29-36. doi: 10.2174/1570161119666210812152802. PMID: 34387163; PMCID: PMC9680907.

20. Chaar, D., Dumont, B., Vulesevic, B., Neagoe, P.-E., Rakel, A., Sirois, M. G., and White, M. (2021) Neutrophils pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine release in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*, 8: 3855– 3864. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13539>;
21. Kinugasa Y, Nakamura K, Kamitani H, Hirai M, Yanagihara K, Kato M, Yamamoto K. Trimethylamine N-oxide and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021 Jun;8(3):2103-2110. doi: 10.1002/ehf2.13290. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33734604; PMCID: PMC8120352.;
22. Zhang Y., Wang Y., Ke B., Du J. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure (2021) *Translational Research*, 228, pp. 109 – 125 DOI: 10.1016/j.trsl.2020.08.007
23. Rothschild D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018; 555:210–215;
24. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England journal of medicine* 2013; 368:1279–90.;
25. Mekki K, Bouzidi-bekada N, Kaddous A, Bouchenak M. Mediterranean diet improves dyslipidemia and biomarkers in chronic renal failure patients. *Food & function* 2010; 1:110–5.;
26. David LA, Maurice CF, Carmody RN et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505:559–63.
27. Maier L, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018; 555:623–628; Forslund, S. K. et al. Combinatorial, additive and dose-dependent drug–microbiome associations. *Nature* 600, 500–505 (2021).
28. Cotillard A, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013; 500:585–588. Karlsson FH, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013; 498:99–103.
29. Le Chatelier E, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500:541–546

Глава 1. Биомаркеры хронической сердечной недостаточности

Фенотипическая вариативность ХСН имеет решающее значение, поскольку отражает различия в этиологии, демографических характеристиках, сопутствующих заболеваниях и терапевтических ответах (1-5). Хотя HFrEF и HFpEF имеют общие факторы риска и сопутствующие заболевания (6), они демонстрируют различную предрасположенность по половому признаку и различные базовые механизмы. HFpEF часто является результатом хронического воспаления, связанного с такими состояниями, как ожирение и диабет, приводящими к микрососудистому воспалению и оксидативному стрессу. Напротив, HFrEF происходит из различных этиологий, включая ишемическую кардиомиопатию, аритмогенные факторы и прямые повреждения сердца (7-9). Несмотря на отчетливые фенотипические различия HFmrEF, её стратегия лечения обычно рассматривается аналогично стратегии лечения HFpEF (10). Среди биомаркеров, NT-proBNP является наиболее перспективным, который в настоящее время наиболее широко используется при постановке диагноза и прогнозировании развития ХСН (11). Однако возникают дискуссии относительно использования NT-proBNP и других биомаркеров при ХСН, поскольку по отдельности они не являются специфичными в патогенезе сердечной недостаточности (12). Следовательно, существует необходимость в построении мультибиомаркерного подхода, направленного на разработку новой терапевтической стратегии для диагностики и лечения ХСН и её различных фенотипов (13). Биомаркеры ХСН, не имеют строгой классификации и индивидуально могут попадать в более чем одну категорию. Для более ясного понимания мы классифицировали их на основе их первичной ассоциации с патогенетическими процессами, а именно: биомаркеры воспаления, биомаркеры сердечного ремоделирования и биомаркеры миокардиального некроза (Рисунок 1). CRP секретируется во время большинства воспалительных реакций, которые могут быть вызваны инфекцией, повреждением тканей (14). Однако секреция CRP неспецифична и даёт скудную клиническую информацию. Высокочувствительный С-реактивного белок (hsCRP), был признан маркером воспаления, прогнозирующим обратные сердечно-сосудистые события (15). Далее мы приводим анализ исследований, отобранных нами в соответствии с критериями включения и исключения (16), Протокол зарегистрирован PROSPERO (CRD42025639405). Исследования, сообщающие о концентрациях с межквартильными интервалами, были пересчитаны с использованием метода Wan и соавт. (2014) (17).

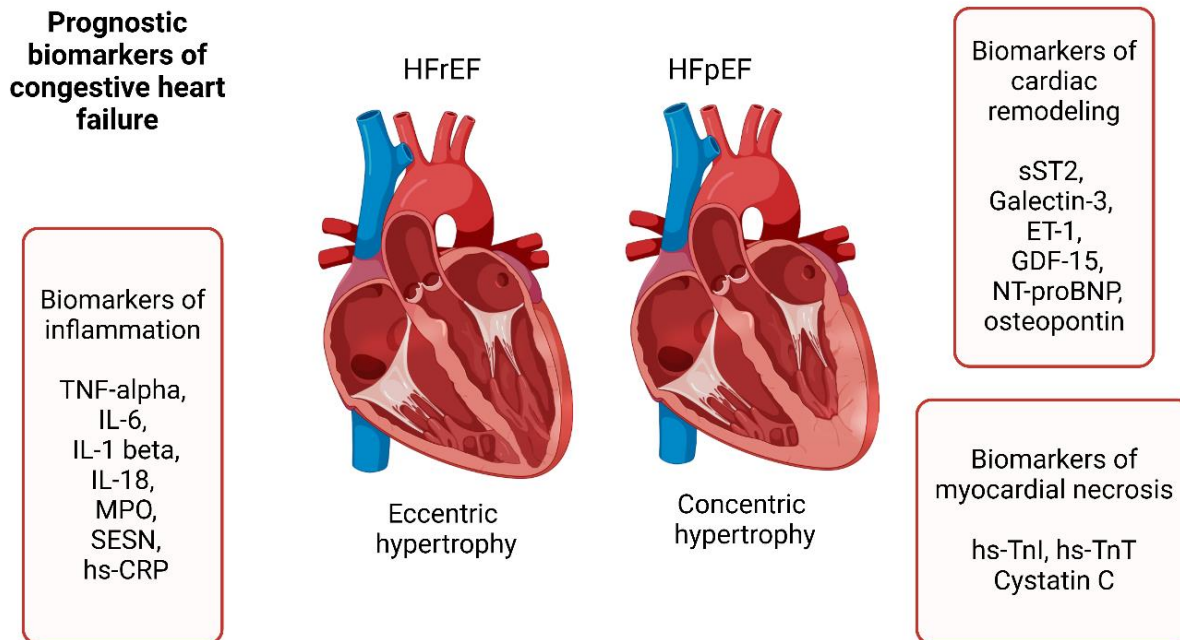


Рисунок 1. Прогностические биомаркеры хронической сердечной недостаточности. Создано с использованием Biorender.com.

Посредством выяснения сложного взаимодействия между воспалением, сердечным ремоделированием, миокардиальным некрозом и сердечной недостаточностью, мы прокладываем путь для подходов персонализированной медицины в управлении ХСН, потенциально революционизируя уход за пациентами и исходы данной патологии.

В таблице 1 мы собрали информацию по исследованиям, оценивающим воспалительные биомаркеры при хронической сердечной недостаточности. Лишь в нескольких статьях изучался IL-1 beta, причем в исследовании Almasood концентрация IL-1 beta была ниже предела обнаружения, в то время как в исследовании Станчу наблюдалось значительное повышение в когорте пациентов с ХСН по сравнению с контрольной группой (18, 19). Несмотря на теоретическую основу, предполагающую, что IL-18 и белки сестрины играют роль в воспалительном процессе, ассоциированном с сердечной недостаточностью (20-22), в ходе поиска не было обнаружено статей, измеряющих концентрации IL-18 и белков сестринов.

Таблица 1. Исследования, оценивающие воспалительные биомаркеры при хронической сердечной недостаточности

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры воспаления	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Tromp (2017) (23)	Chronic HF population, Netherlands	Case control study	460	HFrEF (364, 69.6±11.2), HFpEF (96, 74.5±10.0)	TNF-alpha, TNF-alpha-R1a, IL-6, MPO, hs-CRP	Atrial fibrillation (45.4%), diabetes mellitus (29.3%), COPD (28.3%), hypertension (41.5%), anemia (27.8%), myocardial infarction (40.7%)	Levels of hs-CRP were higher in HFpEF compared to HFrEF. There was no significant difference in the concentrations of TNF-alpha, TNF-alpha-R1a, MPO, and hs-CRP.
Boulogne (2017) (24)	Acute and chronic HF population, France	Clinical trial	75	Acute HFrEF (55, 71.0 (63.5–79.0)), Chronic HFrEF (20, 57.0 (48.0–62.5))	TNF-alpha, IL-6, MPO, hs-CRP	Diabetes (25%), COPD (7%), atrial fibrillation (34%)	TNF-alpha, MPO, and hs-CRP levels were significantly higher in acutely decompensated HF compared to chronic HF. IL-6 levels did not show a significant difference between the two cohorts.
Abernethy (2018) (25)	CHF population, USA	Randomized clinical trial	161	Stable HFpEF (83, 72 (65–79)), Acutely decompensated HFpEF (78, 73 (65–79))	TNF-alpha, IL-6, hs-CRP	Atrial fibrillation (60.2%), diabetes mellitus (47.8%), orthopnea (71.1%), hypertension (83.2%)	Compared to stable HFpEF, the acutely decompensated group had higher TNF-alpha, IL-6, and hs-CRP levels.
Almasood (2011) (18)	HF population, Saudi Arabia	Clinical trial	82	HF (82, 49.1±12)	TNF-alpha, IL-6, IL-1 beta	Diabetes (14.6%), hypertension (25.9%)	TNF-alpha and IL-6 were positively correlated with the NYHA class. IL-1 beta concentration was below the detection limit.
Pryds (2019) (26)	Chronic ischemic HF	Controlled clinical trial	42	HF (21, 66.7 ± 9.8),	TNF-alpha, IL-6, hs-CRP	Hypertension (52%)	Only NYHA I-II patients with a low comorbidity burden were recruited; therefore,

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры воспаления	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
	population, Denmark			HC (21, 63.1 ± 6.3)			inflammatory biomarkers showed a weak difference between HF and healthy controls. IL-1 beta concentration was below the detection limit and was not reported.
Stanciu (2018) (19)	CHF population, Romania	Clinical trial	62	HFrEF (32, 60±10), HC (30, 57±7)	TNF-alpha, IL-6, IL-1 beta	No comorbidities	CA-125 correlated with coronary sinus IL-1 beta, peripheral venous IL-6, and TNF-alpha levels. IL-1 beta levels were significantly different between the HFrEF and HC cohorts.
Susa (2012) (27)	Chronic systolic HF, Japan	Observational study	186	No cardiac event CHF (123, 57.1±13.6), cardiac event CHF (63, 55.8±17)	TNF-alpha, IL-6, hs-CRP	-	There was no difference in TNF-alpha and IL-6 concentrations between groups with and without cardiac events. However, hs-CRP levels were significantly higher in the event group.
Davarzani (2018) (28)	CHF population, Switzerland	Randomized controlled trial	499	No event CHF during last 19 months (312, 75.1±7.5), One or more events CHF (187, 77.9±7.2)	IL-6, hs-CRP	-	The event CHF cohort had a higher age, NYHA classification, and IL-6 and hs-CRP levels compared to the no-event CHF group.
Everett (2019) (29)	Myocardial infarction	Randomized controlled trial	10061	HF (385, 66 (59, 73)),	Hs-CRP, IL-6	Diabetes mellitus (40%), Hypertension (80%)	Therapy with an IL-1 beta inhibitor in the myocardial infarction population may

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры воспаления	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
	population, USA			HC (9676, 61 (54, 68))			reduce HF and HF-related mortality.
Fedacko (2014) (30)	Chronic HF adult population, India	Case control study	366	CHF (116, 51.7±7.5) (HF _r EF n=86, HF _p EF n=30), HC (250, 52.5±10.5)	TNF-alpha, IL-6	Hypertension	Pro-inflammatory cytokines can be indicators of the causes and severity of CHF. TNF-alpha and IL-6 concentrations are significantly higher in LVEF “<50%” group compared to LVEF “>50%”.
Nakamura (2009) (31)	CHF population, Japan	Observational study	118	NYHA I (26, 59.8±2.7), NYHA II (26, 59.7±2.4), NYHA III (25, 61.2±2.9), NYHA IV (21, 64.2±2.1), HC (20, 56.8±3.2)	TNF-alpha, hs-CRP	-	TNF-alpha and hs-CRP concentrations increased exponentially with increasing NYHA class.
Niebauer (2005) (32)	HF population, UK	Clinical trial	27	HF (18, 53.6±9.2), HC (9, 51.3±6.9)	TNF-alpha, TNF-SR1, TNF-SR2, IL-6	-	IL-6, TNF-alpha, and TNF-alpha receptor levels are not associated with adverse outcomes.
Richter (2013) (33)	HF population, Austria	Observational study	349	HF survivors (154, 67 (58-77)), HF non-survivors (195, 79 (67-83))	hs-TNF-alpha, MPO	COPD (19.2%), diabetes mellitus (40.1%), hypertension (69.1%)	TNF-alpha levels predicted all-cause mortality. Myeloperoxidase levels did not show any significant difference between the two groups and were not associated with mortality.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры воспаления	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
White (2006) (34)	CHF population, Canada	Randomized controlled trial	44	CHF (29, 61.9±2.7), HC (15, 54±3.2)	IL-6, hs-CRP	Hypertension (45%), diabetes (45%)	IL-6 and hs-CRP levels were significantly elevated in the CHF group compared to the healthy control group.
Askevold (2013) (35)	CHF population, Norway	Randomized controlled trial	1455	CHF (1455, 71.8±6.9)	IL-6, sgp130	Hypertension (69%), diabetes mellitus (26%), atrial fibrillation (21.9%), myocardial infarction (63.1%)	sgp130, but not IL-6, was found to be associated with fatal outcomes in ischemic CHF.
Grossman (2001) (36)	CHF population, Brazil	Controlled clinical trial	25	CHF (18,47±11), HC (7,38±10)	TNF-alpha, TNF-SR1, TNF-SR2	-	TNF-alpha production predominantly may occur at peripheral site.
Sobieszek (2020) (37)	CHF population, Poland	Clinical trial	66	HF (66, 77±9)	TNF-alpha	Diabetes mellitus (42.4%), Renal failure (37.9%)	There is negative correlation between TNF-alpha against irisin level. TNF-alpha concentration is significantly higher in cathectic CHF group.
Aulin (2022) (38)	Atrial fibrillation with HF, Sweden	Randomized clinical trial	11818	HFrEF (2048, 67.0 (60.0 - 74.0)), HFpEF (2520, 69.0 (61.0 - 74.0)), HC (7250, 70.0 (63.0-76.0))	IL-6	Diabetes mellitus (25%), hypertension (86.9%)	Inflammatory biomarkers improve the identification of the risk of developing or worsening HF.
Kaye (2022) (39)	HF population, Australia	Observational study	34	HFpEF (20, 70±2), HC (14, 53±2)	IL-6	Hypertension (65%), atrial fibrillation (55%), diabetes (25%), coronary disease (20%)	IL-6 levels correlated with BMI and age and were significantly higher in the HFpEF group compared to the HC group.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры воспаления	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Pandhi (2022) (40)	Chronic HF population, Europe (Netherlands)	Observational study	550	No congestion CHF (408, 66.6 ± 11.7), Severe congestion CHF (142, 69.6 ± 12.8)	IL-6	Diabetes (30%), hypertension (64%), atrial fibrillation (42%), COPD (14.5), renal disease (30%)	IL-6 is significantly elevated in patients with severe congestive CHF.
Wang (2014) (41)	HF population, China	Clinical trial	1812	HF (1364, 57.9±14.7), HC (448, 57.1±18.3)	IL-6	Hypertension (30.8%)	IL-6 independently was weak predictor of mortality.
Cakmak (2015) (42)	HF population, Turkey	Case control study	57	HFrEF (42, 56.57 ± 10.35), HC (15, 51.78 ± 3.9)	hs-CRP	Diabetes mellitus (40.4%), chronic renal disease (14.3%), hypertension (73.8%), hyperlipidemia (69%), atrial fibrillation (14.3%), COPD (14.3%), coronary artery disease (35.7%)	Some miRNA has positive correlation with hs-CRP cytokine levels.
De Marco (2021) (43)	HF population, USA/Canada /Russia	Randomized clinical trial	248	HFpEF with diabetes mellitus (116, 69±9.3), HFpEF without diabetes mellitus (132, 74.3±9.7)	hs-CRP	Cardiovascular disease (55.24%), myocardial infarction (21.37%), hypertension (93.55%), stroke (7.66%), COPD (11.3%), asthma (12.5%), dyslipidemia (78.22%), atrial fibrillation (49.6%)	The inflammatory biomarker high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was higher in patients with diabetes.
Djoussé (2014) (44)	HF population, USA	Randomized clinical trial	924	HF (462, 58.2±8.1), HC (462, 58.2±8.1)	hs-CRP	Atrial fibrillation (5.4%), diabetes (6.9%), hypertension (37.5%)	There is no significant difference in hs-CRP concentration between the HF and HC groups.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры воспаления	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Do (2013) (45)	Chronic HF population, Japan	Clinical trial	160	CHF (130, 58±1), HC (30, 54±2)	hs-CRP	-	hs-CRP concentration was significantly higher in CHF compared to HC. Rho-kinase activity was not associated with hs-CRP levels.
Dudek (2023) (46)	Chronic HF population, Poland	Observational study	110	CHF sST2<45.8 (74, 53±11.7), CHF sST2>45.8 (36, 53.4±11)	hs-CRP	Atrial fibrillation (16.4%), diabetes mellitus type II (25.5%), arterial hypertension (44.6%), thyroid disease (19.1%), COPD (12.7%)	hs-CRP levels increase with rising sST2 levels. The study showed that the combination of high hs-CRP (>6.4 mg/L) and elevated sST2 (>47.6 ng/mL) significantly increased the risk of mortality.
Dubrock (2018) (47)	HFpEF population, USA	Clinical trial	214	Normal hs-CRP HFpEF (93, 70 (65-79)), high hs-CRP HFpEF (121, 67 (61-76))	hs-CRP	Diabetes mellitus (43%), hypertension (85%), ischemic heart disease (38%), Atrial fibrillation (51%), COPD (20%), anemia (40%).	Correlation with hs-CRP level and NYHA functional classification wasn't observed. High level of hs-CRP was associated with comorbidity burden, but 40% of HFpEF patients had hs-CRP at a normal range. There were no significant associations between CRP and NT-proBNP.
Florea (2016) (48)	HF population, USA	Randomized controlled trial	3519	HFrEF (3198, 62±11), HF with improved EF (321, 61±11)	hs-CRP	Diabetes mellitus (25%), hypertension (6.5%), atrial fibrillation (11%), COPD (11.8%)	There was no difference in high-sensitivity C-reactive protein levels between the HFrEF and HFpEF groups.
Ge (2023) (49)	HF population, China	Observational study	276	HF (128, 61 (52-68)), HC (148, 61 (50-66))	hs-CRP	Hypertension (50%), diabetes mellitus (35.9%), hypercholesterolemia	hs-CRP and NT-proBNP concentrations were

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры воспаления	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
						(10.9%), atrial fibrillation (25.8%), COPD (2.3%), myocardial infarction (48.4%), anemia (3.9%)	significantly higher in HF compared to HC.
Gravning (2014) (50)	Chronic HF population, AstraZeneca	Randomized controlled trial	2490	HFrEF (2490, 71.8)	hs-CRP	Hypertension (70%), diabetes mellitus (26%), atrial fibrillation (21%)	Elevated hs-CRP levels are associated with hs-cTnT levels.
Loncar (2010) (51)	Chronic HF population, Serbia	Observational study	95	CHF (75, 68±7), HC (20, 67±7)	hs-CRP	Myocardial infarction (65%), atrial fibrillation (27%), hypertension (63%)	hs-CRP protein levels showed no significant difference between the healthy control and CHF cohorts.
Loncar (2012) (52)	Chronic HF population, Serbia	Randomized controlled trial	398	HFrEF (325, 72±5), HFpEF (73, 72±5)	hs-CRP	Diabetes (27%), hypertension (80.6%), coronary artery disease (63.6%)	hs-CRP protein levels showed no significant difference between the HFrEF and HFpEF groups.
Mohebi (2022a) (53)	HF population, USA	Observational study	1235	Stage A HF (77, 57.3±8.9), stage B HF (733, 66±11.3), stage C/D HF (425, 68.8±11.5)	hs-CRP	Type 2 diabetes (25.58%), hypertension (75.46%), hyperlipidemia (66.8%), CKD (13%), COPD (17.73%), myocardial infarction (23.24%), atrial fibrillation (18.62%)	In HF stage C/D, hs-CRP was associated with CV death and HF hospitalization.
Rathcke (2010) (54)	CHF population, Denmark	Observational study	311	CHF (194, 71±7.9), HC (117, 69.3±10.3)	hs-CRP	Diabetes mellitus (25.3%)	hs-CRP level is significantly higher in the CHF group compared to the healthy control group.
Ren (2023) (55)	HF population, China	Observational study	964	Event HF (232, 68±14), no-event HF (732, 62±14.4)	hs-CRP	Hypertension (57.8%), diabetes mellitus (35%), hyperlipidemia (32.4%), chronic kidney disease	hs-CRP level is significantly higher in event HF group compared to no-event HF.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры воспаления	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
						(18.2%), myocardial infarction (16.2%), stroke (13.7%), atrial fibrillation (28.8%)	
Teramoto (2024) (56)	Chronic HF, Japan	Randomized controlled trial	942	CHF under 50 years (73, 44 (39-47)), CHF 50-59 years (158, 56 (54-58)), CHF 60-69 years (296, 65.5 (63-80)), CHF 70-79 years (415, 75 (72-77))	hs-CRP	Diabetes (47.7%), dyslipidaemia (52%), ischaemic heart disease (49.3%), cardiomyopathy (25.5%), atrial fibrillation (41.5%)	hs-CRP was not correlated with increasing age. Adding GDF-15 to the fully adjusted model, which included demographics and other biomarkers (NT-proBNP, troponin, and CRP), showed a marginal improvement in model performance for HF hospitalization or all-cause death but not for major adverse cardiac events (MACE).
Tymińska (2019) (57)	Population without HF, Poland	Observational study	104	Without HF at 1 year (54, 58(43-67.3)), With HF at 1 year (50, 64(57-70.8))	hs-CRP	Hypertension (64%), atrial fibrillation (10%), diabetes (30%), chronic kidney disease (22%), COPD (6%)	Baseline hs-CRP levels are higher in the LVEF <50% group compared to the LVEF >50% group. The average hs-CRP level is higher in the HF group compared to those without HF during the one-year follow-up.
Wołowicz (2023) (58)	HF population, Poland	Observational study	120	Death HFrEF (44, 69.91±13.74), survived HFrEF (76, 55.53±12.8)	hs-CRP	-	hs-CRP levels showed no difference between the deceased HFrEF group and the surviving HFrEF group.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры воспаления	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Wołowiec (2024) (59)	HF population, Poland	Observational study	122	Stable HFrEF (52, 51.58±9.16), HFrEF with exacerbation (70, 67.93±14.38)	hs-CRP	Diabetes mellitus (40.9%), hypertension (53.3%), atrial fibrillation (49.1%)	Baseline hs-CRP concentration was higher in the exacerbation HFrEF group compared to the stable HFrEF group.
Yu (2024) (60)	HF population, China	Observational study	116	HF (80, 60.9±9.62), HC (36, 54.8±8.88)	hs-CRP	Diabetes mellitus (28.75%), hypertension (72.5%), atrial fibrillation (30%), chronic renal failure (13.75%), myocardial infarction (17.5%), cerebral stroke (21.25%)	hs-CRP level is significantly higher in the HF group compared to healthy controls.

IL-6

Abernethy обнаружил, что уровни IL-6 были выше при острой декомпенсированной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (AD-HFrEF) по сравнению со стабильной HFrEF (S-HFrEF) (25). Pandhi установил, что IL-6 был значительно повышен у пациентов с тяжелой ХСН (40). Исследование Almasood показало, что уровни IL-6 коррелируют с классом NYHA, указывая на тяжесть заболевания. Aulin предположил, что IL-6, наряду с другими биомаркерами, может улучшить выявление риска развития или ухудшения СН (38). Однако исследование Niebauer не выявило связи между IL-6 и ухудшением ХСН (32). На основании медианной продолжительности наблюдения в 1,9 года, IL-6 продемонстрировал более сильную связь со смертностью в группе здорового контроля (НС) по сравнению с группами СН (38). Susa сообщил, что уровень IL-6 не меняется между пациентами с ХСН с сердечными событиями и без них (27), но результаты 19-месячного наблюдения Davarzani за пациентами с ХСН показали, что группа с событиями имела более высокие уровни IL-6 по сравнению с группой без событий (28). Voulogne сообщил, что IL-6, среди других биомаркеров, не показал различий между когортами с острой и ХСН (24).

Подгрупповой мета-анализ, сравнивающий группы СН и контрольные группы по концентрации IL-6 (нг/л), включал восемь исследований, что проиллюстрировано на Рисунке (3). Форест-график продемонстрировал значительно повышенные уровни IL-6 в группе СН по сравнению с группой здорового контроля. Исследования White и Stanciu сообщили о наивысшей стандартизированной разнице средних (SMD) — 5,68 и 19,98 соответственно. Исследование Niebauer показало наименьшую SMD (0,24), указывая на отсутствие различий между СН и здоровыми контрольными группами.

Несмотря на общую значимую ассоциацию ($Z = 6,24$, $P < 0,00001$), высокая гетерогенность ($I^2 = 99\%$) предполагает значительную вариабельность между исследованиями, вероятно, из-за различий в популяциях исследования, подтипах сердечной недостаточности и степени тяжести.

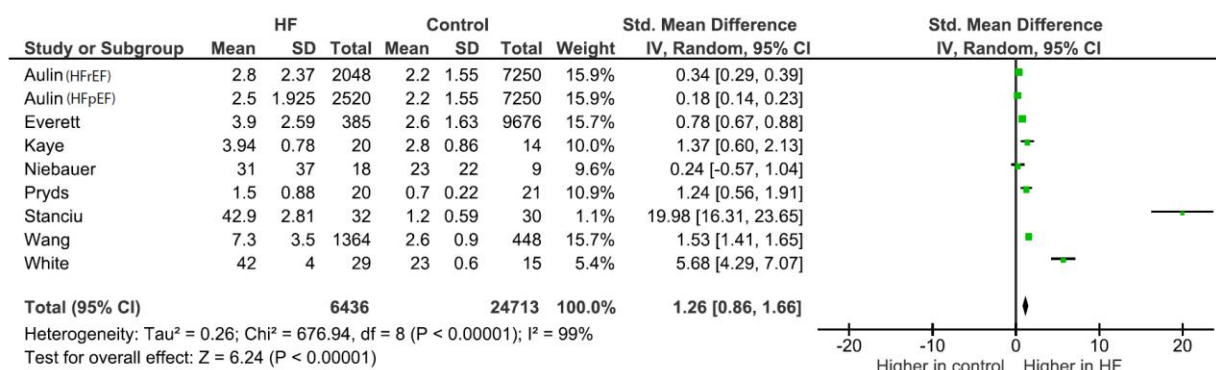


Рисунок 2. Анализ субгрупп по концентрации IL-6

Мета-анализ, сравнивающий концентрацию IL-6 (нг/л) между группами HFrEF и HFpEF, включал три исследования, как проиллюстрировано на рисунке 3. Общая SMD составила 0,14 (95% ДИ: от -0,22 до 0,50) при $p = 0,45$, что указывает на отсутствие статистически значимых различий в уровнях IL-6 между HFrEF и HFpEF. Гетерогенность анализа высока ($I^2 = 88\%$), что показывает существенную вариативность результатов в разных исследованиях.

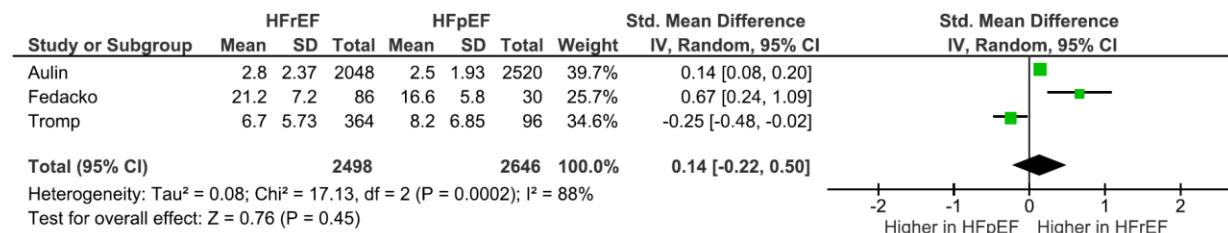


Рисунок 3. Метаанализ концентрации IL-6 в сравнении с фенотипами ХСН.

TNF-alpha

Tromp сообщил, что уровни TNF-alpha существенно не различаются между фенотипами HFrEF и HFpEF (23). Согласно работам Almasood и Nakamura, уровни TNF-alpha коррелировали с тяжестью класса NYHA (18, 31). Fedacko указал, что TNF-alpha может быть связан с причиной и тяжестью ХСН, в то время как Richter показал, что TNF-alpha может прогнозировать смертность от всех причин в популяции с СН (30, 33). С другой стороны, Susa и Niebauer сообщили, что TNF-alpha не ассоциирован с неблагоприятными исходами при СН (27, 32).

Результаты подгруппового мета-анализа TNF-alpha (пг/мл), представленные на Рисунке (5), показывают существенную вариацию концентраций TNF-alpha между пациентами с сердечной недостаточностью и здоровыми контрольными группами. Общий размер эффекта

(SMD = 2,69 [1,42, 3,96]) указывает на то, что у пациентов с сердечной недостаточностью уровни TNF-alpha значительно повышены по сравнению со здоровыми контрольными группами. Подгрупповой анализ Nakamura выявляет четкую прогрессию уровней TNF-alpha, увеличивающихся от NYHA I (SMD 1,20) до NYHA IV (SMD 7,02) (31). Это предполагает прямую связь между тяжестью сердечной недостаточности и воспалительным ответом, о чем свидетельствуют уровни TNF-alpha. Несмотря на стабильную ассоциацию между сердечной недостаточностью и более высокими уровнями TNF-alpha, высокая гетерогенность ($I^2 = 94\%$) указывает на значительную вариабельность между исследованиями. Значимый общий эффект ($Z = 4,15, P < 0,0001$) подтверждает, что TNF-alpha значительно повышен у пациентов с сердечной недостаточностью и потенциально может рассматриваться как биомаркер СН.

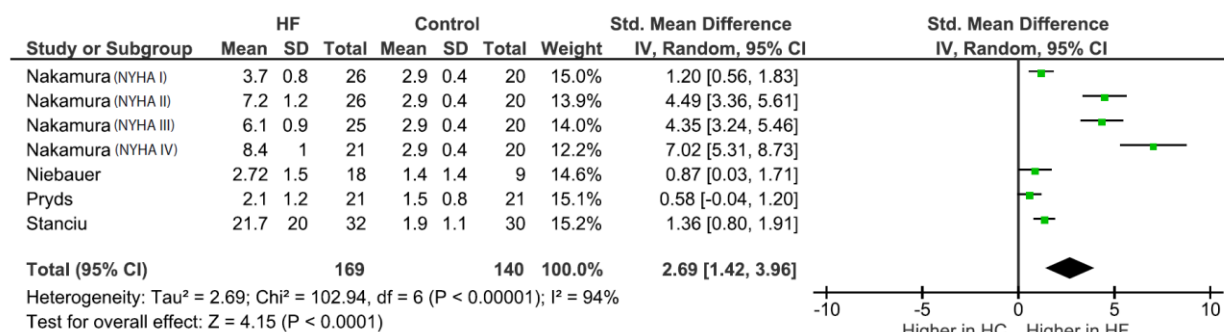


Рисунок 4. Анализ субгрупп по концентрации TNF-alpha.

hs-CRP

Tromp и Tumincka в своих исследованиях показали, что уровни hs-CRP значительно выше в группе HFpEF по сравнению с HFrEF (23, 57). Напротив, Loncar сообщил, что уровни hs-CRP не демонстрируют существенной разницы между группами HFpEF и HFrEF (52). Susa, Davarzani и Rep сообщили, что уровни hs-CRP коррелируют с сердечными событиями (27, 28, 55). Обсервационное исследование Dudek показало, что повышенный уровень hs-CRP в сочетании с повышенным sST2 был ассоциирован с увеличенным риском смертности у пациентов с ХСН (46). Многочисленные включенные исследования показали, что уровни hs-CRP выше в группе ХСН по сравнению со здоровыми контрольными группами; однако Djousse и Loncar сообщили об отсутствии различий в концентрации hs-CRP между пациентами с СН и группой здорового контроля (44, 51).

Сакмак обнаружил положительную корреляцию между новыми биомаркерами СН, микроРНК и уровнями hs-CRP (42). Dubrock сообщил, что высокие уровни hs-CRP были ассоциированы с большей коморбидностью, более молодым возрастом, более высокими уровнями NT-proBNP, дисфункцией правого желудочка, сниженной толерантностью к физической нагрузке и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (47). Однако у 40% пациентов с HFrEF уровни hs-CRP находились в пределах нормального диапазона, и корреляции с функциональным классом NYHA не наблюдалось (47).

Подгрупповой мета-анализ, проиллюстрированный на Рисунке (6), показывает в целом значительно повышенный уровень hs-CRP (мг/дл) в популяции с СН по сравнению со здоровыми контрольными группами (SMD 1,41). Подгрупповой анализ Nakamura показал четкую тенденцию к увеличению уровней hs-CRP с ухудшением сердечной недостаточности, при этом SMD возрастает от 0,44 при NYHA I до 4,40 при NYHA IV. Это подтверждает гипотезу о том, что системное воспаление усиливается с повышением тяжести сердечной недостаточности. Тест на общий эффект был значимым ($Z = 6,81, P < 0,00001$), усиливая ассоциацию между уровнями hs-CRP и тяжестью сердечной недостаточности. Однако гетерогенность ($I^2=96\%$) высока, поэтому точный диапазон повышения hs-CRP заметно варьирует между исследованиями.

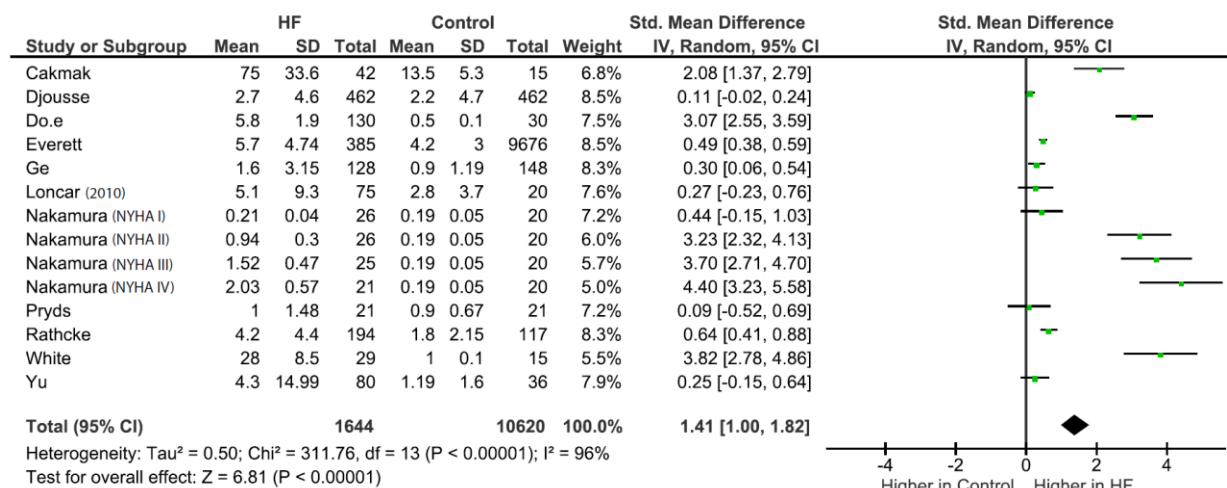


Рисунок 5. Анализ субгрупп по концентрации hs-CRP.

Биомаркеры сердечного ремоделирования

Andersson выявил, что при сердечной недостаточности вазодилатация, опосредованная рецептором эндотелина А, преимущественно снижается, несмотря на то, что уровень эндотелина-1 высок (61). Pandhi сообщил, что застой повышает уровни эндотелина-1 (40). Исследование

Mohebi указывает, что эндотелин-1 может рассматриваться как надежный предиктор неблагоприятных исходов при СН (53), в то время как Galindo-Fraga сообщил, что эндотелин ассоциирован с плохим прогнозом при тяжелой СН (62).

Согласно Tromp и Boulogne, уровни Галектина-3 не были значительно различны между фенотипами или между острыми и хроническими формами СН (23, 24). Mohebi сообщил, что Галектин-3 является значимым предиктором госпитализации и сердечно-сосудистой смерти (53). Gosse предложил диапазоны концентрации Галектина-3 в соответствии с тяжестью СН: "100-460 пг/мл" для легкой, "460-1170 пг/мл" для умеренной и ">1170 пг/мл" для тяжелой СН (63). Уровни Галектина-3 были значительно коррелированы с сахарным диабетом, но не с ХОБЛ (43, 64).

Существует ограниченное количество исследований, измеряющих уровни остеопонтин. Согласно исследованию Tromp, его уровни не различаются между фенотипическими группами (23). Остеопонтин является хорошим предиктором неблагоприятных исходов. Согласно Behnes, его прогностическая ценность выше по сравнению с NT-proBNP (65).

sST2

Согласно Mohebi, sST2 является надежным биомаркером для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с прогрессирующей СН (53). К такому же выводу пришли Davarzani и Bahuleyan, которые обнаружили ассоциацию sST2 с неблагоприятными исходами и сердечными событиями (28, 77). Однако Boulogne сообщил противоположные результаты, дополнительно указывая, что уровни sST2 не различаются между острыми и хроническими формами СН (24). Crnko сделал важное наблюдение, указывающее, что уровни sST2 колеблются в течение дня, с наивысшей концентрацией во второй половине дня и наименьшей ночью (78). Это открытие предполагает необходимость учета времени забора образцов крови для улучшения прогностического потенциала sST2. Исследование Menghoum показало значительное повышение sST2 при HFpEF по сравнению с контрольными субъектами (70). Напротив, Firouzabadi сообщил об отсутствии значимых различий в концентрациях sST2 между группами СН и контроля (79).

Таблица 2. Исследования, оценивающие биомаркеры сердечного ремоделирования при ХСН

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Tromp (2017) (23)	Chronic HF population, Netherlands	Case control study	460	HFrEF (364, 69.6±11.2), HFpEF (96, 74.5±10.0)	ST-2, GDF-15, Gal-3, ET-1, NT-proBNP, osteopontin	Atrial fibrillation (45.4%), diabetes mellitus (29.3%), COPD (28.3%), hypertension (41.5%), anemia (27.8%), myocardial infarction (40.7%)	NT-proBNP concentration is significantly lower in patients with HFpEF compared to those with HFrEF. There wasn't a significant difference in Galectin-3, ST2, osteopontin, GDF-15, or Endothelin-1 concentrations between phenotypes.
Florea (2016) (48)	HF population, USA	Randomized controlled trial	3519	HFrEF (3198, 62±11), HF with improved EF (321, 61±11)	sST2, GDF-15, Gal-3, ET-1, NT-proBNP	Diabetes mellitus (25%), hypertension (6.5%), atrial fibrillation (11%), COPD (11.8%)	HFrEF group has lower NT-proBNP, sST2, Galectin-3, Endothelin-1 and GDF-15 concentrations compared to HFpEF group.
Mohebi (2022a) (53)	HF population, USA	Observational study	1235	Stage A HF (77, 57.3±8.9), stage B HF (733, 66±11.3), stage C/D HF (425, 68.8±11.5)	sST2, Gal-3, ET-1, NT-proBNP	Type 2 diabetes (25.58%), hypertension (75.46%), hyperlipidemia (66.8%), CKD (13%), COPD (17.73%), myocardial infarction (23.24%), atrial fibrillation (18.62%)	In the earlier stages (Stage A/B) of HF, NT-proBNP, Endothelin-1, and Galectin-3 are significant predictors of HF hospitalization and cardiovascular (CV) death. sST2 is a reliable biomarker for predicting adverse outcomes in patients with advanced heart failure (Stage C/D).
Davarzani (2018) (28)	CHF population, Switzerland	Randomized controlled trial	499	No event CHF during last 19 months (312, 75.1±7.5), One or	sST2, GDF-15, NT-proBNP, osteopontin	-	The event CHF cohort has a higher age, NYHA class, and GDF-15, sST2, and NT-proBNP levels compared to the no-event CHF group.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
				more events CHF (187, 77.9±7.2)			
Ehteshami-Afshar (2021) (64)	Chronic HF population, Novartis Pharmaceuticals	Randomized controlled trial	8399	HFrEF without COPD (7319, 63.3±11.6), HFrEF with COPD (1080, 67.4±9.5)	ST2, GDF-15, Gal-3, NT-proBNP	Hypertension (70.72%), atrial fibrillation (36.8%), myocardial infarction (43.26%), diabetes mellitus (34.48%), stroke (8.6%)	GDF-15 and NT-proBNP concentrations were significantly higher in HFrEF with COPD group. COPD was not associated with ST2 and Galectin-3.
Boulogne (2017) (24)	Acute and chronic HF population, France	Clinical trial	75	Acute HFrEF (55, 71.0 (63.5–79.0)), Chronic HFrEF (20, 57.0 (48.0–62.5))	sST2, GDF-15, Gal-3	Diabetes (25%), COPD (7%), atrial fibrillation (34%)	GDF-15 levels moderately decreased in the CHF cohort compared to AHF. sST2 and Galectin-3 levels did not differ significantly between the two cohorts and were not associated with adverse outcomes.
De Marco (2021) (43)	HF population, USA/Canada/Russia	Randomized clinical trial	248	HFpEF with diabetes mellitus (116, 69±9.3), HFpEF without diabetes mellitus (132, 74.3±9.7)	sST2, Gal-3, NT-proBNP	Cardiovascular disease (55.24%), myocardial infarction (21.37%), hypertension (93.55%), stroke (7.66%), COPD (11.3%), asthma (12.5%), dyslipidemia (78.22%), atrial fibrillation (49.6%)	Galectin-3 levels were significantly higher in the HFpEF with diabetes group. sST2 and NT-proBNP concentrations showed no difference between groups.
Gaggin (2016) (66)	Chronic HF population, USA	Randomized controlled trial	108	HFrEF with cachexia (20, -), HFrEF without cachexia (88, -)	sST2, ET-1, NT-proBNP	-	Patients who developed cachexia during follow-up had higher concentrations of sST2, ET-1, and NT-proBNP compared to those with HF without cachexia.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Jungbauer (2014) (67)	Chronic HF population, Germany	Clinical trial	233	CHF (149, 61.8±11.6), HC (84, 42.9±8.3)	GDF-15, Gal-3, NT-proBNP	-	The multimarker panel consisting of NT-proBNP, hs-TnT, TIMP-1, GDF-15, and IBP-4 showed improved prognostic information compared to the combination of NT-proBNP and hs-TnT alone.
Tymińska (2019) (57)	Population without HF, Poland	Observational study	104	Without HF at 1 year (54, 58(43-67.3)), With HF at 1 year (50, 64(57-70.8))	sST2, Gal-3, NT-proBNP	Hypertension (64%), atrial fibrillation (10%), diabetes (30%), chronic kidney disease (22%), COPD (6%)	Galectin-3 negatively correlates with LV end-diastolic volume and was the primary predictor of the endpoint. Galectin-3 and sST2 were not associated with diastolic dysfunction parameters; therefore, they cannot be used for the diagnosis of HFpEF. NT-proBNP was higher in the LVEF <50% group compared to the LVEF >50% group.
Ahmad (2023) (68)	Chronic HF population, Pakistan	Observational study	139	Ischemic chronic HF (56, 66.8±4.2), Non-ischemic chronic HF (24, 66.8±3.9), HC (59, 63.5±3.6)	sST2, Gal-3	-	Galectin-3 levels are higher in the ischemic CHF group, but there is no association between Galectin-3 and frailty in CHF. sST2 levels were observed to be high in both ischemic and non-ischemic cohorts and correlated with cardiac contractile dysfunction, LV remodeling, and hypertrophy.
Lupón (2013) (69)	Chronic HF population, Spain	Clinical trial	876	Alive HF (565, 66.1 (56.5-74.3)), Deceased HF (311, 75.6 (69.9-81.0))	hs-ST2, NT-proBNP	Hypertension (61.2%), diabetes mellitus (35.8%), chronic obstructive lung disease	NT-proBNP added to multimarker analysis with hs-cTnT and hs-ST2 does not improve prognostic accuracy. The

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
						(16.9%), sleep apnoea (4.5%), atrial fibrillation (16.7%)	combination of hs-cTnT and hs-ST2 identified more decedents during follow-up compared to the combination of NT-proBNP, hs-cTnT, and hs-ST2.
Menghonom (2024) (70)	HF population, Belgium	Observational study	164	HFpEF (139, 78±8), HC (25, 77±5)	sST2, NT-proBNP	Atrial fibrillation (60%), coronary artery disease (33%), myocardial infarction (12%), COPD (9%), sleep apnoea (13%)	NT-proBNP and sST2 levels were significantly higher in HFpEF compared to HC. CA 125 and NT-proBNP levels were independently associated with long-term all-cause mortality.
Roy (2020) (71)	HF population, Belgium	Clinical trial	174	HFpEF (143, 78±8), HC (31, 75±6)	sST2, NT-proBNP	Atrial fibrillation (62%), chronic obstructive pulmonary disease (10%), sleep apnoea (13%)	With higher fibroblast growth factor 23 (FGF-23) concentrations, levels of sST2 and NT-proBNP increase. sST2 and NT-proBNP levels are significantly higher in HFpEF compared to HC.
Mendez-Fernandez (2020) (72)	HF population, Spain	Observational study	311	HFmrEF (90, 67±14), HFpEF (221, 73±12)	GDF-15, NT-proBNP	Hypertension (77%), diabetes mellitus (37%), dyslipidemia (48%), atrial fibrillation (49%)	GDF-15 emerged as an independent predictor of all-cause mortality in patients with LVEF >40%. It was superior in prognostic assessments of the HFpEF and HFmrEF cohorts.
Teramoto (2024) (56)	Chronic HF, Japan	Randomized controlled trial	942	CHF under 50 years (73, 44 (39-47)), CHF 50-59 years (158, 56 (54-58)), CHF 60-69 years (296, 65.5	GDF-15, NT-proBNP	Diabetes (47.7%), dyslipidaemia (52%), ischaemic heart disease (49.3%), cardiomyopathy (25.5%), atrial fibrillation (41.5%)	GDF-15 is a powerful determinant of cardiovascular endpoints, in addition to other established risk factors, particularly in patients around 70 years old. In patients aged 60–70,

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
				(63-80)), CHF 70-79 years (415, 75 (72-77))			NT-proBNP showed a strong association with diabetes as a comorbid condition.
Claus (2020) (73)	CHF population, France/Germany	Observational study	153	CHF (73, 64.3±16.2), HC (80, 56.6±18.2)	GDF-15, NT-proBNP	-	A multi-marker model combining clinical parameters, NT-proBNP, GDF-15, and cNEP activity provided the best discrimination between CHF and healthy control cohorts.
Aulin (2022) (38)	Atrial fibrillation with HF, Sweden	Randomized clinical trial	11818	HFrEF (2048, 67.0 (60.0 - 74.0)), HFpEF (2520, 69.0 (61.0 - 74.0)), HC (7250, 70.0 (63.0-76.0))	GDF-15, NT-proBNP	Diabetes mellitus (25%), hypertension (86.9%)	GDF-15 improves the identification of the risk of developing or worsening HF. NT-proBNP was more strongly associated with adverse events in the HFrEF group compared to HFpEF.
Richter (2013) (33)	HF population, Austria	Observational study	349	HF survivors (154, 67 (58-77)), HF non-survivors (195, 79 (67-83))	GDF-15, NT-proBNP	COPD (19.2%), diabetes mellitus (40.1%), hypertension (69.1%)	A multi-biomarker score consisting of NT-proBNP, fractalkine, hepatocyte growth factor (HGF), GDF-15, soluble apoptosis-stimulating fragments (sFAS), and soluble tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (sTRAIL) demonstrated that a multi-biomarker approach reflecting the multisystemic character of HF is superior to a comprehensive conventional prediction algorithm

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
							that includes clinical variables and NT-proBNP.
Poglajen (2019) (74)	Chronic HF population (Slovenia)	Clinical trial	61	Ischemic cardiomyopathy CHF (19, 55±8), nonischemic dilated cardiomyopathy (42, 51±10)	Gal-3, NT-proBNP	-	Galectin-3 and NT-proBNP levels did not reveal a difference between ischemic and non-ischemic dilated cardiomyopathy cohorts.
Dubrock (2018) (47)	HF population, USA	Clinical trial	214	Normal hs-CRP HFpEF (93, 70 (65-79)), high hs-CRP HFpEF (121, 67 (61-76))	ET-1, NT-proBNP	Diabetes mellitus (43%), hypertension (85%), ischemic heart disease (38%), Atrial fibrillation (51%), COPD (20%), anemia (40%).	No correlation was observed between hs-CRP levels and NYHA functional classification. A high level of hs-CRP was associated with comorbidity burden, but 40% of HFpEF patients had hs-CRP within the normal range. There were no significant associations between CRP and NT-proBNP. In both bivariate and multivariate analyses, CRP was associated with higher levels of endothelin-1.
Pandhi (2022) (40)	Chronic HF population, Europe (Netherlands)	Observational study	550	No congestion CHF (408, 66.6 ± 11.7), Severe congestion CHF (142, 69.6 ± 12.8)	ET-1, NT-proBNP	Diabetes (30%), hypertension (64%), atrial fibrillation (42%), COPD (14.5), renal disease (30%)	Endothelin-1 and NT-proBNP are significantly elevated in patients with severe congestive CHF.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Wright (2009) (75)	HF population, New Zealand	Randomized controlled trial	299	HF (74, 74±11), HC (225, 72±11)	ET-1, NT-proBNP	-	Endothelin-1 increases with urocortin levels. When NT-proBNP results were considered alone, plasma levels in the upper tertile carried a 58% chance of a final diagnosis of heart failure. When both NT-proBNP and urocortin levels were in the upper tertile, the likelihood rose to 75%, and half of all patients with heart failure exhibited top-tertile levels for both peptides.
Akiyama (2020) (76)	HF population, France	Observational study	59	HFpEF (34, 83 (76–89)), HFrEF (25, 63 (57–76))	sST2	-	No difference in sST2 levels was observed between HFrEF and HFpEF groups.
Bahuleyan (2018) (77)	HF population, India	Observational study	141	HF without adverse outcome (84, 59.5±10.3), HF with adverse outcome (57, 61.6±10.7)	sST2	Diabetes mellitus (72.3%), hypertension (59.6%), dyslipidemia (51.1%), coronary artery disease (55.3%)	The baseline concentration of sST2 was significantly higher among patients with adverse outcomes compared to those without adverse outcomes.
Crnko (2020) (78)	Chronic HF population, Netherlands	Observational study	32	CHF (16, 59±13), HC (16, 54±16)	sST2	Diabetes mellitus (31.3%), myocardial infarction (25%), atrial fibrillation (37.5%)	In the vast majority of subjects, sST2 concentration peaked in the afternoon, with the lowest levels occurring at night. Understanding this diurnal variation will improve the use of sST2 as a prognostic biomarker.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Firouzabadi (2020) (79)	HF population, Iran	Observational study	66	HF (44, 66±11), HC (22, 65.2±10.2)	sST2	Diabetes mellitus (40.9%), atrial fibrillation (11.4%), hyperlipidemia (54.5%), stroke (4.5%)	There was no association between HF and HC cohorts based on sST2 concentration.
Gruson (2014) (80)	HF population, Belgium	Observational study (Letter to editor)	137	HFrEF NYHA II-IV (137, 67±14)	sST2	-	In a backward stepwise multivariate COX analysis including age, EF, eGFR, sST2, BNP, NT-proBNP, and proBNP levels, only sST2 remained significantly associated with CV death. sST2 was the strongest predictor of long-term CV death in systolic HF.
Andersson (2005) (61)	CHF population, Sweden	Clinical trial	30	CHF (15, 75 (65-81), HC (15, 75)	ET-1	Atrial fibrillation (33.3%), other comorbidities excluded	Heart failure patients exhibit reduced vasodilation in response to endothelin-1, primarily due to a general decline in vascular reactivity and increased vascular stiffness. Despite elevated endothelin-1 levels, endothelin A-mediated vasodilation is significantly diminished, while endothelin B receptor responses remain unchanged.
Galindo-Fraga (2003) (62)	HF population, Mexico	Observational study	43	NYHA I (24, 57±16), NYHA II (15, 65±16), NYHA III (4, 48±22)	ET	Diabetes mellitus (50%), chronic renal failure (14%)	There was a significant difference in endothelin levels between NYHA I and II, and between NYHA I and III, but no difference between NYHA II and III.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Behnes (2013) (65)	CHF population, Germany	Clinical trial	401	Acute CHF (122, 73), no acute CHF (279, 65)	osteopontin	Atrial fibrillation (22%), coronary artery disease (32%), myocardial infarction (22%), valvular heart disease (29%), COPD (8%), chronic kidney disease (17%)	Osteopontin independently predicted all-cause mortality and aCHF-related rehospitalization at 1 and 5 years. Compared to NT-proBNP, osteopontin had superior prognostic value, particularly in aCHF patients and for predicting aCHF-related rehospitalization.
Coculescu (2019) (81)	Chronic HF population, Romania	Observational study	91	CHF (91, 54.55) subgrouped by NYHA classification	osteopontin	-	Higher osteopontin serum levels in men suggest more frequent and intense myocardial remodeling in DHF. Since osteopontin levels correlate with symptom severity, they should be used not only as a biomarker for heart failure but also for prognostic assessment.
Chiu (2024) (82)	HF population, USA	Randomized controlled trial	212	NT-proBNP/cGMP Q1 (53, 62 (55-67)), Q2 (53, 68 (63-76)), Q3 (53, 73 (67-80)), Q4 (53, 73 (65-79))	Gal-3	Hypertension (84.9%), diabetes (42.9%), atrial fibrillation (51.4%), myocardial infarction (28.3%), COPD (28.3%)	LVEF was not associated with the NT-proBNP/cGMP ratio. Patients with a higher NT-proBNP/cGMP ratio had higher Galectin-3 levels. hs-CRP was associated with NT-proBNP levels alone but not with the NT-proBNP/cGMP ratio.
Gocer (2019) (63)	HF population, Turkey/Kyrgyzstan	Observational study	100	NYHA I-IV (100, 41.1)	Gal-3	-	Plasma Galectin-3 concentrations for different NYHA classes—mild, moderate, and severe HF—were proposed to be 100–460, 460–1170, and >1170 pg/mL, respectively.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Pryds (2019) (26)	Chronic ischemic HF population, Denmark	Controlled clinical trial	42	HF (21, 66.7 ± 9.8), HC (21, 63.1 ± 6.3)	Gal-3	Hypertension (52%)	Galectin-3 level higher in HF population compared to healthy control.
AbouEzzeddine (2017) (83)	HF population, USA	Clinical trial	174	Low ST2 HF (58, 67 (61-74)), Mid ST2 HF (58, 71 (64-79)), High ST2 HF (58, 69 (63-77))	NT-proBNP	Hypertension (83.9%), atrial fibrillation (48.85%), COPD (18.4%), diabetes mellitus (40.8%)	According to the analysis, patients with higher ST2 levels were more likely to have diabetes mellitus, hypertension, or atrial fibrillation/flutter. Patients with higher ST2 levels also had more congestion and higher NT-proBNP levels.
Mohebi (2022b) (84)	HF population, USA	Observational study	794	HF duration <12 months (178, 61.8±13.1), HF 12-24 months (80, 65.2±14.6), HF 24-60 months (185, 64.3±12.7), HF >60 months (351, 67.3±10.7)	NT-proBNP	Hypertension (88%), stroke (10.8%), myocardial infarction (41.4%), diabetes mellitus (45.5%), atrial fibrillation (33.75%)	NT-proBNP levels have not shown a significant difference based on HF duration.
Abernethy (2018) (25)	CHF population, USA	Randomized clinical trial	161	Stable HFpEF (83, 72 (65-79)), Acutely decompensated HFpEF (78, 73 (65-79))	NT-proBNP	Atrial fibrillation (60.2%), diabetes mellitus (47.8%), orthopnea (71.1%), hypertension (83.2%)	NT-proBNP levels are significantly higher in acutely decompensated HFpEF compared to stable HFpEF.
Askevoold	CHF population, Norway	Randomized controlled trial	1455	CHF (1455, 71.8±6.9)	NT-proBNP	Hypertension (69%), diabetes mellitus (26%), atrial fibrillation (21.9%),	NT-proBNP levels are higher in the highest quartile of sgp130. Area under the curve analyses

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
(2013) (35)						myocardial infarction (63.1%)	favored NT-proBNP as the best single marker for all endpoints and also demonstrated the limited isolated discriminatory power of sgp130.
Bai (2012) (85)	HF population, China	Observational study	220	HFrEF (67, 51±12.6), HFmrEF & HFpEF (66, 56.3±11.5), HC (87, -)	NT-proBNP	Hypertension (37%), diabetes mellitus (21.7%), myocardial infarction (53%), coronary arterial disease (55%)	NT-proBNP was significantly higher in the HFrEF group compared to the HFpEF group.
Brankovic (2019) (86)	Chronic HF population, Netherlands	Clinical trial	263	Composite endpoint CHF (70, 69±13), no composite endpoint CHF (193, 66±12)	NT-proBNP	Atrial fibrillation (40%), myocardial infarction (36%), diabetes (31%), hypercholesterolemia (36%), hypertension (46%), COPD (12%)	Hospitalization for acute or worsened HF was defined as admission due to an exacerbation of HF symptoms, in combination with two or more of the following: BNP or NT-proBNP >3× the upper limit of normal, or signs of worsening HF.
Chenevier-Gobeaux (2008) (87)	CHF population, France	Observational study	253	65-85 years old CHF (144, 75±6), >85 85 years old CHF (109, 90±4)	NT-proBNP	Hypertension (51.8%), coronary artery disease (40%), COPD (23.3%)	In patients older than 85 years, NT-proBNP levels are naturally higher, and the "grey zone" (uncertain diagnosis range) is wider (1,750–6,000 pg/mL) compared to 650–3,000 pg/mL in CHF patients aged 65–85 years.
Cristóbal (2023) (88)	HF population, Spain	Observational study	168	HFrEF (134, 71 (61-78)), HFpEF (134, 78 (71-82))	NT-proBNP	-	NT-proBNP is a strong prognostic biomarker for survival in both HFrEF and HFpEF groups.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Drum (2017) (89)	HF population, Singapore	Observational study	657	HFrEF (219, 64.7±12), HFpEF (219, 68.2±11.2), HC (219, 65±9)	NT-proBNP	Hypertension (75.8%), diabetes mellitus (57.5%), atrial fibrillation (26%)	TB4 predicts mortality independently of clinical risk factors and NT-proBNP.
Dudek (2023) (46)	Chronic HF population, Poland	Observational study	110	CHF sST2<45.8 (74, 53±11.7), CHF sST2>45.8 (36, 53.4±11)	NT-proBNP	Atrial fibrillation (16.4%), diabetes mellitus type II (25.5%), arterial hypertension (44.6%), thyroid disease (19.1%), COPD (12.7%)	Higher sST2 concentrations are associated with higher NT-proBNP levels. sST2 protein concentration is an independent risk factor for all-cause mortality in patients with stable HF with reduced left ventricular ejection fraction.
Ekure (2011) (90)	CHF population, Nigeria	Observational study	56	CHF (28, 48.5±62.24 months), HC (28, 48.72±62.15 months)	NT-proBNP	-	Plasma NT-proBNP levels are significantly higher in children with congestive heart failure compared to healthy controls. A high NT-proBNP threshold was identified at 951 pg/mL.
Fröhling (2024) (91)	Chronic HF population, Germany	Observational study	146	CHF (105, 64±17), acutely decompensated HF (41, 69±23.5)	NT-proBNP	Arterial hypertension (59%), dyslipidemia (42%), diabetes mellitus (25.7%)	NT-proBNP levels were significantly higher in the acute decompensated HF group compared to the CHF group.
Gao (2019) (92)	Chronic HF population, China	Observational study	344	HFrEF (168, 57.25±14.92), HC (176, 55.11±13.44)	NT-proBNP	Myocardial infarction (31%), diabetes mellitus (23.8%), hypertension (39.3%)	CTRP3 and CTRP9 levels were negatively correlated with NT-proBNP. After a 36-month follow-up, and after adjusting for age, LVEF, and NT-proBNP, we observed that CTRP3 or CTRP9 levels below the 25th percentile

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
							were predictors of total mortality and hospitalization.
Gohar (2017) (93)	HF population, Singapore	Observational study	1096	HFrEF (853, 60.2±11.8), HFpEF (243, 68.3±11.4)	NT-proBNP	Coronary artery disease (52.5%), atrial fibrillation (22.5%), hypertension (71.9%), diabetes mellitus (57%)	NT-proBNP does not provide additional prognostic value to the clinical model in HFpEF, as hsTnI and hsTnT do.
Gravning (2014) (50)	Chronic HF population, AstraZeneca	Randomized controlled trial	1245	HFrEF hs-cTnT<14 (629, 70.3±6.5), HFpEF hs-cTnT>14 (616, 73.3±6.9)	NT-proBNP	Hypertension (70%), diabetes mellitus (26%), atrial fibrillation (21%)	The introduction of hs-cTnT levels into the multivariable model (including hs-CRP and NT-proBNP) significantly improved prognostic discrimination for adverse events in HF.
Loncar (2010) (51)	Chronic HF population, Serbia	Observational study	95	CHF (75, 68±7), HC (20, 67±7)	NT-proBNP	Myocardial infarction (65%), atrial fibrillation (27%), hypertension (63%)	Receptor activator of nuclear factor-κB ligand (sRANKL) is significantly associated with serum NT-proBNP and adiponectin, regardless of BMI and renal function.
Loncar (2012) (52)	Chronic HF population, Serbia	Randomized controlled trial	398	HFrEF (325, 72±5), HFpEF (73, 72±5)	NT-proBNP	Diabetes (27%), hypertension (80.6%), coronary artery disease (63.6%)	NT-proBNP concentration was significantly higher in the HFrEF group compared to the HFpEF group.
Maeder (2013) (94)	Chronic HF population, Switzerland	Randomized controlled trial	622	HFrEF (499, 76.1±7.5), HFpEF (123, 80.1±7)	NT-proBNP	Hypertension (74.3%), diabetes (35.7%), stroke (15.8%), COPD (20%), peripheral arterial occlusive disease (20%)	NT-proBNP concentration was significantly higher in the HFrEF group compared to the HFpEF group.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Obokata (2019) (95)	HF population, USA	Observational study	58	HFpEF (38, 69±11), HC (20, 62±11)	NT-proBNP	Hypertension (92%), coronary disease (39%), diabetes (39%), atrial fibrillation (18%)	NT-proBNP concentration was significantly higher in the HFpEF group compared to the healthy control group.
Rathcke (2010) (54)	CHF population, Denmark	Observational study	311	CHF (194, 71±7.9), HC (117, 69.3±10.3)	NT-proBNP	Diabetes mellitus (25.3%)	NT-proBNP concentration was significantly higher in the CHF group compared to the healthy control group. A weak correlation was found between YKL-40 and NT-proBNP concentration.
Sobieszek (2020) (37)	CHF population, Poland	Clinical trial	66	HF (66, 77±9)	NT-proBNP	Diabetes mellitus (42.4%), Renal failure (37.9%)	NT-proBNP concentration is significantly higher in cathetic CHF group.
Stanciu (2018) (19)	Chronic HF population, Romania	Clinical trial	62	HFrEF (32, 60±10), HC (30, 57±7)	NT-proBNP	No comorbidities	A direct comparison with NT-proBNP revealed that CA-125 is at least as reliable as NT-proBNP in the diagnosis of CHF.
Thibodeau (2022) (96)	HF population, USA	Observational study	153	No congestion HF (65, 61 (50-69)), Mild congestion (35, 59 (50-65)), moderate-severe congestion HF (53, 65 (49-69))	NT-proBNP	Diabetes (40.5%), hypertension (60.8%)	Clinical congestion was associated with a higher frequency of the specific combination of elevated NT-proBNP and hs-troponin T levels.
van Wezenbeek (2018) (97)	HF population, USA	Observational study	166	HFrEF (109, 57±10), HFpEF (57, 53±9)	NT-proBNP	-	NT-proBNP and hs-CRP independently predict peak VO ₂ in HF.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры сердечного ремоделирования	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Wang (2014) (41)	HF population, China	Clinical trial	1812	HF (1364, 57.9±14.7), HC (448, 57.1±18.3)	NT-proBNP	Hypertension (30.8%)	NT-proBNP concentration was significantly higher in the HFpEF group compared to the healthy control group.
Wołowicz (2023) (58)	HF population, Poland	Observational study	120	Death HF _r EF (44, 69.91±13.74), survived HF _r EF (76, 55.53±12.8)	NT-proBNP	-	Plasma catestatin (CST) correlated with NT-proBNP levels. NT-proBNP predicted all-cause death in the HF population.
Wołowicz (2024) (59)	HF population, Poland	Observational study	122	Stable HF _r EF (52, 51.58±9.16), HF _r EF with exacerbation (70, 67.93±14.38)	NT-proBNP	Diabetes mellitus (40.9%), hypertension (53.3%), atrial fibrillation (49.1%)	Baseline NT-proBNP concentration was higher in the exacerbation HF _r EF group compared to the stable HF _r EF group.
Yu (2024) (60)	HF population, China	Observational study	116	HF (80, 60.9±9.62), HC (36, 54.8±8.88)	NT-proBNP	Diabetes mellitus (28.75%), hypertension (72.5%), atrial fibrillation (30%), chronic renal failure (13.75%), myocardial infarction (17.5%), cerebral stroke (21.25%)	NT-proBNP levels are closely related to HF severity, NYHA grade, end-diastolic pressure, and the degree of hemodynamic disturbance.

Согласно включенным исследованиям, sST2 не коррелирует с сопутствующими состояниями, такими как сахарный диабет и ХОБЛ, но показал значимость в прогнозировании СН у пациентов с кахексией (43, 64, 66).

Из мета-анализа, проиллюстрированного на Рисунке (7), общая SMD составляет -0,11, указывая на то, что уровни sST2 немного выше в группе HFpEF. Однако они всё равно не показывают значимой разницы. Общий эффект составляет $Z=1,07$ ($P=0,29$), и все три исследования пересекают линию отсутствия эффекта. Гетерогенность низкая ($I^2=11\%$), показывая, что исследования согласованы и не варьируют кардинально.

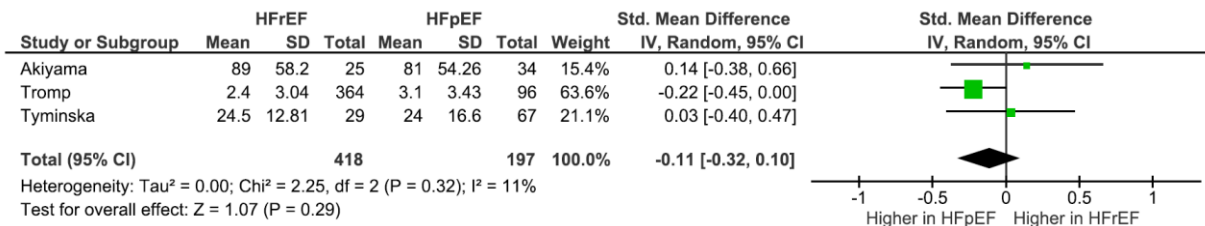


Figure 7. Meta-analysis of sST2 concentration comparing HF phenotypes.

GDF-15

Mendez-Fernandez отметил, что GDF-15 является независимым предиктором смертности от всех причин у пациентов с СН с ФВЛЖ " $>40\%$ " (72). Аналогично, Teramoto сообщил, что GDF-15 прогнозирует сердечно-сосудистые конечные точки, но специфически у пожилых пациентов (56). Исследование Davarzani показывает, что GDF-15 ассоциирован с сердечными событиями у пациентов с ХСН (28). При сравнении ХСН с сопутствующими заболеваниями, Ehteshami-Afshar сообщил о значительном повышении GDF-15 у пациентов с ХСН и ХОБЛ (64).

Из мета-анализа, проиллюстрированного на Рисунке (8), мы оценили, что хотя результат достигает статистической значимости $Z=3,05$ ($P=0,002$), его клиническое применение для различия HFpEF от ФВЛЖ " $<50\%$ " является слабым. Гетерогенность значительно низкая ($I^2=0\%$), что может указывать на необходимость дальнейших исследований для установления, действительно ли GDF-15 помогает в дифференциации фенотипов в клинической практике.

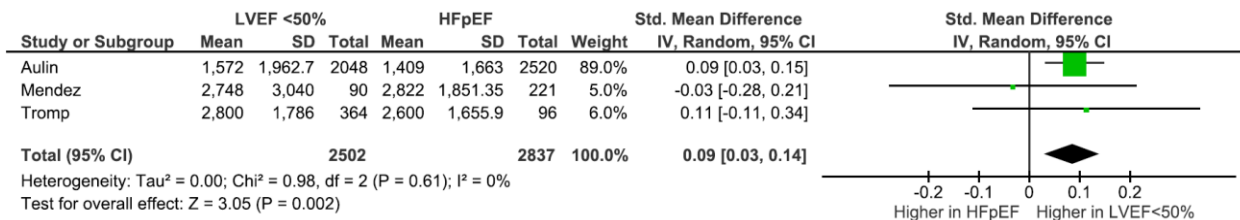


Рисунок 7. Метаанализ по концентрации GDF-15 в сравнении с фенотипами ХСН

NT-proBNP

Richter сообщил, что мультибиомаркерный подход был более эффективным по сравнению с традиционным прогнозированием, использующим клинические параметры и NT-proBNP (33). Двойной подход с использованием NT-proBNP и hs-TnT показал менее эффективный прогноз по сравнению с мультимаркерной панелью, состоящей из NT-proBNP, hs-TnT, TIMP-1, GDF-15 и IВР-4 (33). Аналогично, Wright наблюдал повышенную вероятность прогнозирования сердечной недостаточности при комбинировании NT-proBNP и уровней уроркотина, по сравнению с прогнозами, сделанными отдельно (75). С другой стороны, Liróп наблюдал, что прогностическая точность hs-cTnT и hs-ST2 была лучше при совместном использовании, чем при комбинации с NT-proBNP (69).

Мета-анализ, проиллюстрированный на Рисунке (9), показывает, что NT-proBNP имеет статистически значимую разницу при сравнении групп HFpEF и HFrEF. Однако в клиническом отношении эта разница ограничена. SMD 0,47 соответствует малому или умеренному размеру эффекта. Тем не менее, в комбинации с другими биомаркерами NT-proBNP может быть валидным диагностическим инструментом.

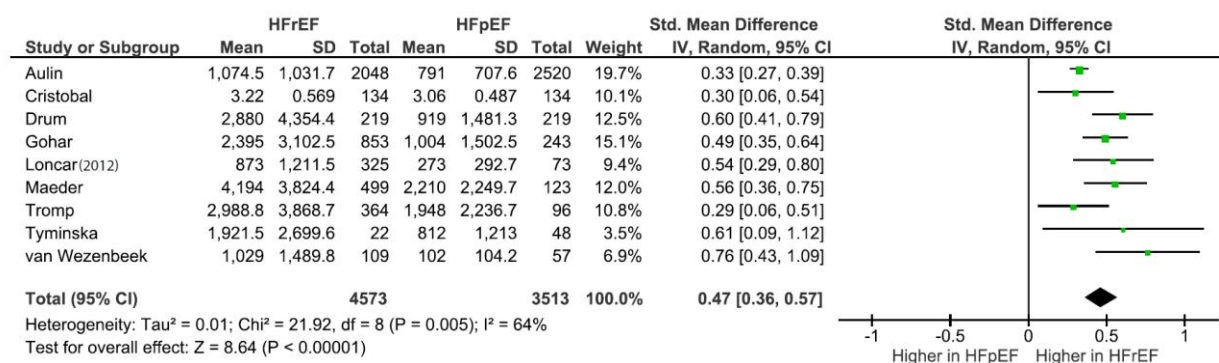


Рисунок 8. Мета-анализ концентрации NT-proBNP в сравнении фенотипов ХСН

Biomarkers of myocardial necrosis

hs-TnT

Исследование Galindo-Fraga не показало корреляции между уровнями hs-TnT и тяжестью СН (62). hs-TnT значительно коррелировал с ХОБЛ, но не показал корреляции с сахарным диабетом (43, 64). Roу сообщил, что hs-TnT является потенциальным предиктором первичной конечной точки (71).

Мета-анализ, проиллюстрированный на Рисунке (10), показывает статистически значимую разницу между HFpEF и HFrEF. Однако SMD 0,34 указывает на то, что уровни hs-TnT в значительной степени перекрываются между двумя группами, таким образом ограничивая его клиническую полезность для дифференциации фенотипов. Гетерогенность низкая ($I^2=0\%$), что показывает согласованность исследований.

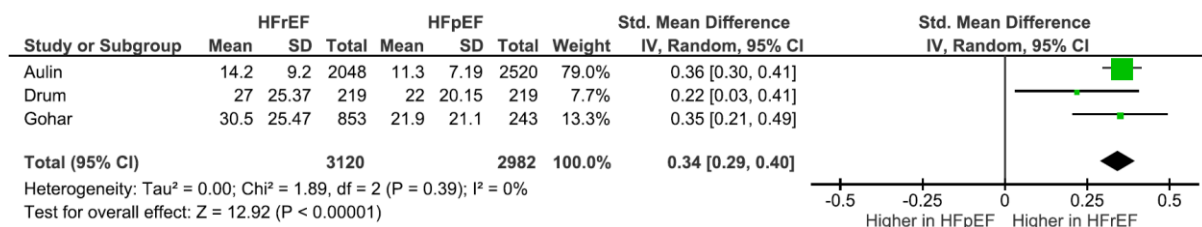


Рисунок 9. Мета-анализ концентрации hs-TnT при сравнении фенотипов ХСН.

hs-TnI

Исследование Mohebi показывает, что уровни hs-cTnI увеличиваются с тяжестью СН (53). С другой стороны, Do сообщает об отсутствии значимой разницы между группами ХСН и контроля (45).

Объединенная стандартизированная разница средних (SMD) для hs-TnI составляет приблизительно 0,36 ($p = 0,01$), свидетельствуя о несколько более высоких уровнях при HFpEF (Рисунок 11). Это малый или умеренный размер эффекта, предполагающий частичное перекрытие между двумя подтипами СН. Гетерогенность составляет $I^2 = 73\%$, указывая на умеренную вариабельность между исследованиями. Хотя уровни hs-TnI статистически различаются между HFrEF и HFpEF, разница недостаточно велика, чтобы служить сильным фенотипическим дискриминатором самостоятельно.

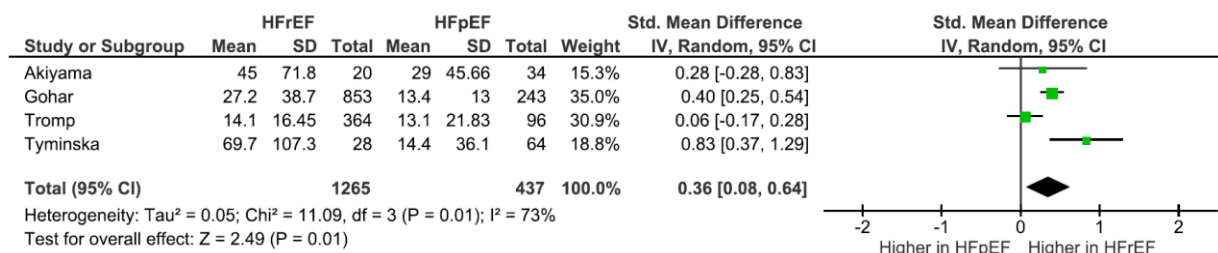


Figure 11. Мета-анализ концентрации hs-TnI при сравнении фенотипов ХСН

Cystatin C

Согласно исследованию Mohebi, уровни Цистатина С значительно увеличиваются с повышением тяжести СН (53). Aulin сообщил, что цистатин С ассоциирован с госпитализацией

по поводу СН и смертью (38). Как Aulin, так и Акиyата указали, что Цистатин С не показывает значимой разницы между фенотипическими группами и не может быть использован для их клинической дифференциации (38, 76)

Таблица 3. Исследования, оценивающие биомаркеры миокардиального некроза при ХСН

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры миокардиального некроза	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Aulin (2022) (38)	Atrial fibrillation with HF, Sweden	Randomized clinical trial	11818	HFrEF (2048, 67.0 (60.0 - 74.0)), HFpEF (2520, 69.0 (61.0 - 74.0)), HC (7250, 70.0 (63.0-76.0))	hs-cTnT, cystatin C	Diabetes mellitus (25%), hypertension (86.9%)	hs-cTnT and cystatin C levels were highest in the HFrEF group, followed by HFpEF, and lowest in healthy controls. hs-cTnT and cystatin C levels were independently associated with HF hospitalization and death.
Davarzani (2018) (28)	CHF population, Switzerland	Randomized controlled trial	499	No event CHF during last 19 months (312, 75.1±7.5), One or more events CHF (187, 77.9±7.2)	hs-cTnT, cystatin C	-	The event CHF cohort had a higher age, NYHA group, hs-cTnT and cystatin C levels compared to the no-event CHF group.
Gohar (2017) (93)	HF population, Singapore	Observational study	1096	HFrEF (853, 60.2±11.8), HFpEF (243, 68.3±11.4)	hs-TnT, hs-TnI	Coronary artery disease (52.5%), atrial fibrillation (22.5%), hypertension (71.9%), diabetes mellitus (57%)	Both TnT and TnI are elevated in HF and independently predict poorer outcomes. Their prognostic value is stronger in HFpEF than in HFrEF, with hs-TnT showing the best performance in HFpEF. Notably, hs-TnI is a better predictor in men than in women, highlighting a sex-specific aspect.
Akiyama (2020) (76)	HF population, France	Observational study	59	HFpEF (34, 83 (76–89)), HFrEF (25, 63 (57–76))	hs-TnI, cystatin C	-	No differences in hs-TnI and cystatin C levels between phenotype groups were observed.
Dubrock (2018) (47)	HF population, USA	Clinical trial	214	Normal hs-CRP HFpEF (93, 70 (65-79)), high hs-	hs-TnI, cystatin C	Diabetes mellitus (43%), hypertension (85%), ischemic heart disease (38%), Atrial fibrillation	There is no association between hs-TnI and cystatin C with hs-CRP concentration.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры миокардиального некроза	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
				CRP HFpEF (121, 67 (61-76))		(51%), COPD (20%), anemia (40%).	
Mohebi (2022a) (53)	HF population, USA	Observational study	1235	Stage A HF (77, 57.3±8.9), stage B HF (733, 66±11.3), stage C/D HF (425, 68.8±11.5)	hs-cTnI, cystatin C	Type 2 diabetes (25.58%), hypertension (75.46%), hyperlipidemia (66.8%), CKD (13%), COPD (17.73%), myocardial infarction (23.24%), atrial fibrillation (18.62%)	hs-cTnI and cystatin C levels significantly increase with HF severity. hs-cTnI level was not associated with HF or CV death in stage C/D HF.
Askevoll (2013) (35)	CHF population, Norway	Randomized controlled trial	1455	CHF (1455, 71.8±6.9)	TnT	Hypertension (69%), diabetes mellitus (26%), atrial fibrillation (21.9%), myocardial infarction (63.1%)	Troponin T level increases with higher levels of sgp130.
Brankovic (2019) (86)	Chronic HF population, Netherlands	Clinical trial	263	Composite endpoint CHF (70, 69±13), no composite endpoint CHF (193, 66±12)	hs-cTnT	Atrial fibrillation (40%), myocardial infarction (36%), diabetes (31%), hypercholesterolemia (36%), hypertension (46%), COPD (12%)	hs-cTnT level is significantly higher in the composite endpoint CHF group compared to the no composite endpoint CHF group.
De Marco (2021) (43)	HF population, USA/Canada/Russia	Randomized clinical trial	248	HFpEF with diabetes mellitus (116, 69±9.3), HFpEF without diabetes mellitus (132, 74.3±9.7)	hs-TnT	Cardiovascular disease (55.24%), myocardial infarction (21.37%), hypertension (93.55%), stroke (7.66%), COPD (11.3%), asthma (12.5%), dyslipidemia (78.22%), atrial fibrillation (49.6%)	Troponin T concentration shows no significant difference between HF groups with and without diabetes.
Drum (2017) (89)	HF population, Singapore	Observational study	657	HFrEF (219, 64.7±12), HFpEF	hs-TnT	Hypertension (75.8%), diabetes mellitus (57.5%), atrial fibrillation (26%)	hs-TnT concentration is highest in the HFrEF group and significantly lower in the healthy control group.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры миокардиального некроза	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
				(219, 68.2±11.2), HC (219, 65±9)			
Ehteshami-Afshar (2021) (64)	Chronic HF population, Novartis Pharmaceuticals	Randomized controlled trial	8399	HFrEF without COPD (7319, 63.3±11.6), HFrEF with COPD (1080, 67.4±9.5)	hs-TnT	Hypertension (70.72%), atrial fibrillation (36.8%), myocardial infarction (43.26%), diabetes mellitus (34.48%), stroke (8.6%)	hs-TnT concentration was significantly higher in the HFrEF with COPD group.
Florea (2016) (48)	HF population, USA	Randomized controlled trial	3519	HFrEF (3198, 62±11), HF with improved EF (321, 61±11)	hs-TnT	Diabetes mellitus (25%), hypertension (6.5%), atrial fibrillation (11%), COPD (11.8%)	The HFrEF group has a lower hs-TnT concentration compared to the HF group.
Galindo-Fraga (2003) (62)	HF population, Mexico	Observational study	43	NYHA I (24, 57±16), NYHA II (15, 65±16), NYHA III (4, 48±22)	TnT	Diabetes mellitus (50%), chronic renal failure (14%)	There is no significant difference in troponin T levels across NYHA classes.
Jungbauer (2014) (67)	Chronic HF population, Germany	Clinical trial	233	CHF (149, 61.8±11.6), HC (84, 42.9±8.3)	hs-TnT	-	A multimarker panel consisting of NT-proBNP, hs-TnT, TIMP-1, GDF-15, and IBP-4 provided improved prognostic information compared to the combination of NT-proBNP and hs-TnT alone. hs-TnT levels were significantly higher in CHF patients compared to healthy controls.
Lupón (2013) (69)	Chronic HF population, Spain	Clinical trial	876	Alive HF (565, 66.1 (56.5-74.3)), Deceased HF (311, 75.6 (69.9-81.0))	hs-TnT	Hypertension (61.2%), diabetes mellitus (35.8%), chronic obstructive lung disease (16.9%), sleep	hs-TnT levels were significantly higher in the deceased HF group compared to the alive HF group. The combination of hs-cTnT and hs-ST2 identified more decedents

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры миокардиального некроза	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
						apnoea (4.5%), atrial fibrillation (16.7%)	during follow-up compared to the combination of NT-proBNP, hs-cTnT, and hs-ST2.
Menghoun (2024) (70)	HF population, Belgium	Observational study	164	HFpEF (139, 78±8), HC (25, 77±5)	hs-TnT	Atrial fibrillation (60%), coronary artery disease (33%), myocardial infarction (12%), COPD (9%), sleep apnoea (13%)	hs-TnT levels were significantly higher in HFpEF compared to HC. hs-TnT levels were associated with higher carbohydrate antigen 125 (CA125).
Mohebi (2022b) (84)	HF population, USA	Observational study	794	HF duration <12 months (178, 61.8±13.1), HF 12-24 months (80, 65.2±14.6), HF 24-60 months (185, 64.3±12.7), HF >60 months (351, 67.3±10.7)	hs-cTnT	Hypertension (88%), stroke (10.8%), myocardial infarction (41.4%), diabetes mellitus (45.5%), atrial fibrillation (33.75%)	There is no association between hs-cTnT level and HF duration.
Pandhi (2022) (40)	Chronic HF population, Europe (Netherlands)	Observational study	550	No congestion CHF (408, 66.6 ± 11.7), Severe congestion CHF (142, 69.6 ± 12.8)	TnT	Diabetes (30%), hypertension (64%), atrial fibrillation (42%), COPD (14.5), renal disease (30%)	Troponin T concentration is significantly elevated in patients with severe congestive CHF compared to those without congestion.
Roy (2020) (71)	HF population, Belgium	Clinical trial	174	HFpEF (143, 78±8), HC (31, 75±6)	hs-TnT	Atrial fibrillation (62%), chronic obstructive pulmonary disease (10%), sleep apnoea (13%)	hs-TnT is a predictor of the primary endpoint. Its level is significantly higher in HFpEF compared to HC.
Teramoto (2024) (56)	Chronic HF, Japan	Randomized controlled trial	942	CHF under 50 years (73, 44 (39-47)), CHF 50-59 years (158, 56	Troponin	Diabetes (47.7%), dyslipidaemia (52%), ischaemic heart disease (49.3%), cardiomyopathy	Troponin levels increase with age in the CHF cohort.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры миокардиального некроза	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
				(54-58)), CHF 60-69 years (296, 65.5 (63-80)), CHF 70-79 years (415, 75 (72-77))		(25.5%), atrial fibrillation (41.5%)	
Wołowiec (2023) (58)	HF population, Poland	Observational study	120	Death HFrEF (44, 69.91±13.74), survived HFrEF (76, 55.53±12.8)	TnT	-	Troponin T level is significantly higher in the deceased HFrEF group compared to the surviving HFrEF group.
Wołowiec (2024) (59)	HF population, Poland	Observational study	122	Stable HFrEF (52, 51.58±9.16), HFrEF with exacerbation (70, 67.93±14.38)	TnT	Diabetes mellitus (40.9%), hypertension (53.3%), atrial fibrillation (49.1%)	Baseline Troponin T concentration was higher in the exacerbation HFrEF group compared to the stable HFrEF group.
Chiu (2024) (82)	HF population, USA	Randomized controlled trial	212	NT-proBNP/cGMP Q1 (53, 62 (55-67)), Q2 (53, 68 (63-76)), Q3 (53, 73 (67-80)), Q4 (53, 73 (65-79))	TnI	Hypertension (84.9%), diabetes (42.9%), atrial fibrillation (51.4%), myocardial infarction (28.3%), COPD (28.3%)	Patients with a higher NT-proBNP/cGMP ratio had higher troponin I levels. Troponin I was significantly associated with the NT-proBNP/cGMP ratio but not with NT-proBNP alone.
Doi (2013) (45)	Chronic HF population, Japan	Clinical trial	160	CHF (130, 58±1), HC (30, 54±2)	hs-cTnI	-	There is no significant difference between the healthy control group and the CHF group.
Gaggini (2016) (66)	Chronic HF population, USA	Randomized controlled trial	108	HFrEF with cachexia (20, -), HFrEF without cachexia (88, -)	hs-TnI	-	Patients who developed cachexia during follow-up had higher concentrations of hs-TnI compared to those with HF without cachexia.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры миокардиального некроза	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Hajsadeghi (2019) (98)	Decompensated HF population, Iran	Observational study	97	HF with rehospitalization (16, 48±16), HF without rehospitalization (72, 44±17)	hs-cTnI	Diabetes (16%), hypertension (37%)	Hs-cTnI levels are significantly higher in rehospitalized patients and in those with diabetes.
Ren (2023) (55)	HF population, China	Observational study	964	Event HF (232, 68±14), no-event HF (732, 62±14.4)	cTnI	Hypertension (57.8%), diabetes mellitus (35%), hyperlipidemia (32.4%), chronic kidney disease (18.2%), myocardial infarction (16.2%), stroke (13.7%), atrial fibrillation (28.8%)	cTnI levels are significantly higher in the event HF group compared to the no-event HF group.
Tromp (2017) (23)	Chronic HF population, Netherlands	Case control study	460	HFrEF (364, 69.6±11.2), HFpEF (96, 74.5±10.0)	cTnI	Atrial fibrillation (45.4%), diabetes mellitus (29.3%), COPD (28.3%), hypertension (41.5%), anemia (27.8%), myocardial infarction (40.7%)	There was no significant difference in cTnI concentration between HFrEF and HFpEF groups.
Tymińska (2019) (57)	Population without HF, Poland	Observational study	104	Without HF at 1 year (54, 58(43-67.3)), With HF at 1 year (50, 64(57-70.8))	cTnI	Hypertension (64%), atrial fibrillation (10%), diabetes (30%), chronic kidney disease (22%), COPD (6%)	cTnI level was higher in the LVEF <50% group compared to the LVEF >50% group. Baseline cTnI level was significantly higher in patients who developed HF within one year.
AbouEzzeddine (2017) (83)	HF population, USA	Clinical trial	174	Low ST2 HF (58, 67 (61-74)), Mid ST2 HF (58, 71 (64-79)), High ST2 HF (58, 69 (63-77))	Cystatin C	Hypertension (83.9%), atrial fibrillation (48.85%), COPD (18.4%), diabetes mellitus (40.8%)	Cystatin C level increases significantly with increasing ST2 tertiles.

Статья	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Число субъектов	Подгруппы (N, возраст)	Биомаркеры миокардиального некроза	Сопутствующие заболевания	Выводы исследования
Gao (2019) (92)	Chronic HF population, China	Observational study	344	HFrEF (168, 57.25±14.92), HC (176, 55.11±13.44)	Cystatin C	Myocardial infarction (31%), diabetes mellitus (23.8%), hypertension (39.3%)	Cystatin C level is significantly higher in the HFrEF group compared to the HC group.
Ge (2023) (49)	HF population, China	Observational study	276	HF (128, 61 (52-68)), HC (148, 61 (50-66))	Cystatin C	Hypertension (50%), diabetes mellitus (35.9%), hypercholesterolemia (10.9%), atrial fibrillation (25.8%), COPD (2.3%), myocardial infarction (48.4%), anemia (3.9%)	Cystatin C level is significantly higher in the HF group compared to the HC group.
Yu (2024) (60)	HF population, China	Observational study	116	HF (80, 60.9±9.62), HC (36, 54.8±8.88)	Cystatin C	Diabetes mellitus (28.75%), hypertension (72.5%), atrial fibrillation (30%), chronic renal failure (13.75%), myocardial infarction (17.5%), cerebral stroke (21.25%)	Cystatin C level is significantly higher in the HF group compared to healthy controls.

Исследование Everett показало многообещающее будущее для анти-цитокиновой терапии: моноклональное антитело против IL-1 beta значительно снизило частоту госпитализаций и смертность, что раскрывает важность хронического воспаления в патогенезе ХСН (29). Средние концентрации IL-6 и TNF-alpha были значительно выше среди пациентов с более низкой фракцией выброса "<50%" по сравнению с теми, у кого была нормальная фракция выброса ">50%" (30). Однако уровень цитокина IL-6 при HFrEF не показал разницы по сравнению с HFpEF согласно высокозвешенному исследованию Aulin (38). Исследование Stanciu показало наивысшую разницу концентрации IL-6 между пациентами с СН и здоровыми контрольными группами, что может быть связано с тем фактом, что набранные пациенты с СН находились в стадии ухудшения, готовясь к операции (19). Однако, подгрупповой анализ не предоставляет отдельных оценок для HFpEF и HFrEF из-за недостатка исследований, специфически ориентированных на эти состояния. Кроме того, концентрация воспалительных биомаркеров положительно коррелирует с количеством сопутствующих заболеваний, усложняя дифференциацию между HFpEF и HFrEF (47). Исследование Aulin продемонстрировало преобладание биомеханического стресса при HFrEF, показывая более высокие уровни NT-proBNP при HFrEF (1074 нг/л) по сравнению с HFpEF (791 нг/л) (38). Пороговое значение плазменного NT-proBNP для критериев включения пациентов с сердечной недостаточностью значительно варьирует. В исследовании Pandhi пороговое значение составляло NT-proBNP ">2000 пг/мл", тогда как в исследовании Dubrock это было NT-proBNP ">400 пг/мл" (40, 47). В исследовании Stanciu как концентрация NT-proBNP в коронарном синусе (CS), так и в периферической вене (PV) коррелировала с уровнями CS IL-6, IL1-beta и TNF-alpha (19). Согласно результатам клинических испытаний CORONA, NT-proBNP был самым сильным предиктором смерти от ухудшения сердечной недостаточности в течение 3-месячного периода наблюдения (50, 99).

Нормальные значения биомаркеров, согласно исследованиям Boulogne и Dubrock, следующие: hs-CRP "<3 мг/л", TNF-alpha "<6 пг/мл", IL-6 "<7 пг/мл", MPO "<50 пг/мл", ST2 "<35 нг/мл", GDF-15 "<1200 нг/л", Gal-3 "<10 нг/мл" (24, 47). Пороговые уровни биомаркеров для выявления кахектической ХСН составляют ">5 мг/л" для hs-CRP и ">4 пг/мл" для IL-6 (37). Согласно исследованию Nakamura, нормальное значение для hs-CRP составляло 0,02 мг/дл, а для TNF-alpha - 3,8 пг/мл (31). В исследовании Everett пациенты с уровнями hs-CRP "<2 мг/л" считались достигшими успеха лечения, что указывает на пороговое значение лечения, установленное в клиническом исследовании CANTOS (29). Thibodeau сообщил о повышенных пороговых уровнях NT-proBNP и hs-TnT как 1000 пг/мл и 52 нг/л, соответственно (96). Стандарты

уровня NT-proBNP зависят от возраста и увеличиваются с возрастом (100). Chenevier-Gobeaux сообщил о пороговых значениях NT-proBNP как 1700 пг/мл для пациентов "<85 лет" и 2800 пг/мл для тех, кому ">85 лет" с ХСН. Стратегия лечения Maeder была сосредоточена на снижении NT-proBNP ниже критериев включения: "<400 нг/л" у пациентов "<75 лет", "<800 нг/л" у тех, кому "≥75 лет" (94). Согласно литературе, терапия, направляемая NT-proBNP, улучшает управление заболеванием и показывает тенденцию к снижению затрат, с наивысшей экономической эффективностью у пациентов с СН в возрасте 60-75 лет с двумя или менее сопутствующими заболеваниями (101, 102).

В то время как некоторые биомаркеры, такие как NT-proBNP и hs-TnT, остаются центральными для диагностики и прогноза, другие, включая ET-1, sST2 и GDF-15, показывают потенциал, но требуют дальнейшей валидации. Мультибиомаркерные подходы могут улучшить точность прогнозирования, хотя клиническая реализация остается сложной из-за перекрытия биомаркеров и их вариабельности. Мультибиомаркерный подход продемонстрировал превосходящую прогностическую ценность по сравнению с оценками на основе одного биомаркера в прогнозе сердечной недостаточности. Richter сообщил, что комбинация NT-proBNP, hs-TnT, TIMP-1, GDF-15 и IBP-4 обеспечивала более точные прогнозы, чем опора исключительно на NT-proBNP (33). Аналогично, Wright наблюдал, что комбинирование NT-proBNP с уровнями уроекортинина улучшало способность прогнозировать исходы сердечной недостаточности более эффективно, чем использование любого маркера по отдельности (75). Результаты Lurón далее поддерживают этот подход, указывая, что hs-cTnT и hs-ST2 вместе предлагают лучшую прогностическую точность, чем при комбинации с NT-proBNP (69). Мета-анализ, проиллюстрированный на Рисунке (9), подчеркивает, что хотя NT-proBNP сам по себе показывает статистически значимую разницу между HFrEF и HFpEF, его клиническая полезность ограничена. Однако, при интеграции в мультимаркерную панель, NT-proBNP значительно улучшает диагностические и прогностические возможности, подчеркивая потенциал комплексной стратегии биомаркеров в управлении сердечной недостаточностью. Стандартизация протоколов забора образцов, особенно для чувствительных ко времени биомаркеров, таких как sST2, может улучшить диагностическую точность (78). Будущие исследования должны сосредоточиться на уточнении пороговых значений биомаркеров и установлении их полезности в различении фенотипов СН, в конечном итоге улучшая индивидуализированные стратегии управления СН.

Существует недостаток систематических обзоров, связанных с диагностической ролью воспалительных биомаркеров при сердечной недостаточности. Предыдущий мета-анализ,

изучавший CRP, IL-6 и TNF рецептор-1 при HFrEF и HFpEF, заключил, что HFpEF может быть дифференцирован от HFrEF по более высокой концентрации IL-6 и более низкому уровню NO (103). Однако в нашем исследовании не обнаружено различий между HFrEF и HFpEF на основе воспалительных биомаркеров. Результаты мета-анализов уровней IL-6, hs-CRP и TNF-alpha у пациентов с сердечной недостаточностью по сравнению со здоровыми контрольными группами постоянно демонстрируют, что системное воспаление значительно повышено при сердечной недостаточности, причем воспалительные маркеры показывают сильную ассоциацию с тяжестью заболевания. Однако высокая гетерогенность, наблюдаемая в этих мета-анализах, предполагает, что необходимы дальнейшие исследования для выяснения взаимосвязи между IL-6, TNF-alpha и hs-CRP в отношении подтипов сердечной недостаточности, и для оценки того, могут ли IL-6, TNF-alpha и hs-CRP служить надежными биомаркерами тяжести заболевания или ответа на лечение.

Исследования показывают, что высокочувствительный сердечный тропонин и цистатин С являются сильными предикторами смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности (104-108). Важность мониторинга множественных биомаркеров была описана в недавнем систематическом обзоре, но критерии включения были сосредоточены в основном на острой форме сердечной недостаточности (109). Rabkin провел систематический обзор с мета-анализом, сфокусированным на GDF-15, Галектине-3, sST2 и NT-proBNP (110). Они пришли к аналогичным выводам при сравнении уровней NT-proBNP между HFrEF и HFpEF. Однако мета-анализ sST2 и GDF-15 дал несколько отличающиеся результаты. Rabkin сообщил, что уровни sST2 были немного выше при HFrEF, с более высокой гетерогенностью в исследованиях ($I^2=55,8\%$). Напротив, наш мета-анализ обнаружил повышенные уровни sST2 в фенотипе HFpEF с низкой гетерогенностью ($I^2=11\%$). Мета-анализ GDF-15 также значительно отличался от наблюдений Rabkin. Наши результаты продемонстрировали статистически значимое повышение GDF-15 при HFrEF, а Rabkin не показал статистической значимости, с немного более высокой концентрацией при HFpEF. Необходимы дальнейшие исследования для оценки уровней sST2 и GDF-15 между фенотипами СН, так как малое количество исследований и ограниченные размеры популяций могут не точно представлять природу фенотипов СН.

IL-6, TNF-alpha, hs-CRP демонстрируют потенциал в качестве индикаторов тяжести, прогрессирования и ответа на лечение, прокладывая путь к персонализированному управлению. Примечательно, что сопутствующие заболевания значительно влияют на концентрации биомаркеров, что требует нюансированной интерпретации, особенно при дифференциации HFrEF от HFpEF. Недостаток данных, специфичных для HFpEF, подчеркивает острую

необходимость в исследованиях. Помимо воспаления, биомаркеры сердечного ремоделирования, такие как sST2, Галектин-3, GDF-15, остеокальцин и ET-1, предоставляют ценную прогностическую информацию, отражающую фиброз, деградацию внеклеточного матрикса и неблагоприятное ремоделирование желудочков. Эти маркеры продемонстрировали прогностический потенциал для прогрессирования сердечной недостаточности, госпитализации и смертности, хотя их клиническое применение остается ограниченным из-за вариабельности между исследованиями. Кроме того, биомаркеры миокардиального некроза, включая hs-TnT, hs-TnI и Цистатин С, имеют решающее значение для оценки повреждения миокарда и различия между ишемическими и неишемическими этиологиями сердечной недостаточности. Их повышенные уровни при HFrEF предполагают прямую связь с повреждением кардиомиоцитов и некрозом, дополнительно усиливая их диагностическую и прогностическую значимость. Учитывая многогранную патофизиологию сердечной недостаточности, мультибиомаркерный подход, интегрирующий воспалительные, ремоделирующие и некротические биомаркеры, может повысить диагностическую точность и стратификацию риска. Будущие исследования должны сосредоточиться на совершенствовании панелей биомаркеров, установлении оптимальных пороговых значений и изучении их роли в персонализированном управлении сердечной недостаточностью. Стандартизированные протоколы забора образцов и лонгитюдные исследования необходимы для валидации этих результатов и оптимизации клинического применения.

Список использованной литературы

1. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008;117(19):2544-65.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39.
3. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):279-86.
4. Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(6):400-23.

5. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 1993;72(3):310-3.
6. Jeong EM, Dudley SC, Jr. Diastolic dysfunction. *Circ J*. 2015;79(3):470-7.
7. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):251-65.
8. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
9. Golla MSG, Hajouli S, Ludhwani D. Heart Failure and Ejection Fraction. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
10. Li P, Zhao H, Zhang J, Ning Y, Tu Y, Xu D, et al. Similarities and Differences Between HFmrEF and HFpEF. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:678614.
11. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):625-43.
12. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(25):2357-68.
13. Topf A, Mirna M, Ohnewein B, Jirak P, Kopp K, Fejzic D, et al. The Diagnostic and Therapeutic Value of Multimarker Analysis in Heart Failure. An Approach to Biomarker-Targeted Therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:579567.
14. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
15. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29(8):439-93.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n71.
17. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*. 2014;14(1):135.
18. Almasood A, Sheshgiri R, Joseph JM, Rao V, Kamali M, Tumiatl L, et al. Human leukocyte antigen-G is upregulated in heart failure patients: A potential novel biomarker. *Human Immunology*. 2011;72(11):1064-7.

19. Stanciu AE, Stanciu MM, Vatasescu RG. NT-proBNP and CA 125 levels are associated with increased pro-inflammatory cytokines in coronary sinus serum of patients with chronic heart failure. *Cytokine*. 2018;111:13-9.
20. Xiao H, Li H, Wang JJ, Zhang JS, Shen J, An XB, et al. IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon β -adrenergic insult. *Eur Heart J*. 2018;39(1):60-9.
21. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Inomata T, Machida Y, Osada K, Izumi T. Circulating levels of interleukin 18 reflect etiologies of heart failure: Th1/Th2 cytokine imbalance exaggerates the pathophysiology of advanced heart failure. *J Card Fail*. 2002;8(1):21-7.
22. Sun Y, Wu Y, Tang S, Liu H, Jiang Y. Sestrin proteins in cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*. 2020;508:43-6.
23. Tromp J, Khan MAF, Klip IT, Meyer S, de Boer RA, Jaarsma T, et al. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(4).
24. Boulogne M, Sadoune M, Launay JM, Baudet M, Cohen-Solal A, Logeart D. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2017;226:53-9.
25. Abernethy A, Raza S, Sun JL, Anstrom KJ, Tracy R, Steiner J, et al. Pro-Inflammatory Biomarkers in Stable Versus Acutely Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8).
26. Pryds K, Rahbek Schmidt M, Bjerre M, Thiel S, Refsgaard J, Bøtker HE, et al. Effect of long-term remote ischemic conditioning on inflammation and cardiac remodeling. *Scand Cardiovasc J*. 2019;53(4):183-91.
27. Susa T, Kobayashi S, Tanaka T, Murakami W, Akashi S, Kunitsugu I, et al. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a novel biomarker for predicting cardiac events and evaluating the effectiveness of carvedilol treatment in patients with chronic systolic heart failure. *Circulation Journal*. 2012;76(1):117-26.
28. Davarzani N, Sanders-van Wijk S, Maeder MT, Rickenbacher P, Smirnov E, Karel J, et al. Novel concept to guide systolic heart failure medication by repeated biomarker testing—results from TIME-CHF in context of predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA Journal*. 2018;9(2):161-73.
29. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, Thuren T, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(10):1289-99.

30. Fedacko J, Singh RB, Gupta A, Hristova K, Toda E, Kumar A, et al. Inflammatory mediators in chronic heart failure in North India. *Acta Cardiologica*. 2014;69(4):391-8.
31. Nakamura T, Funayama H, Kubo N, Yasu T, Kawakami M, Momomura Si, et al. Elevation of plasma placental growth factor in the patients with ischemic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2009;131(2):186-91.
32. Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, Coats AJ. Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(2):189-93.
33. Richter B, Koller L, Hohensinner PJ, Zorn G, Brekalo M, Berger R, et al. A multi-biomarker risk score improves prediction of long-term mortality in patients with advanced heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):1251-7.
34. White M, Ducharme A, Ibrahim R, Whittom L, Lavoie J, Guertin MC, et al. Increased systemic inflammation and oxidative stress in patients with worsening congestive heart failure: improvement after short-term inotropic support. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(4):483-9.
35. Askevold ET, Nymo S, Ueland T, Gravning J, Wergeland R, Kjekshus J, et al. Soluble glycoprotein 130 predicts fatal outcomes in chronic heart failure: analysis from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):91-8.
36. Grossman GB, Rohde LE, Clausell N. Evidence for increased peripheral production of tumor necrosis factor-alpha in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2001;88(5):578-81.
37. Sobieszek G, Powrózek T, Mazurek M, Skwarek-Dziekanowska A, Małeczka-Massalska T. Electrical and hormonal biomarkers in cachectic elderly women with chronic heart failure. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4).
38. Aulin J, Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Gersh BJ, Granger CB, et al. Biomarkers and heart failure events in patients with atrial fibrillation in the ARISTOTLE trial evaluated by a multi-state model. *Am Heart J*. 2022;251:13-24.
39. Kaye DM, Nanayakkara S, Wang B, Shihata W, Marques FZ, Esler M, et al. Characterization of Cardiac Sympathetic Nervous System and Inflammatory Activation in HFpEF Patients. *JACC: Basic to Translational Science*. 2022;7(2):116-27.
40. Pandhi P, ter Maaten JM, Anker SD, Ng LL, Metra M, Samani NJ, et al. Pathophysiologic Processes and Novel Biomarkers Associated With Congestion in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2022;10(9):623-32.
41. Wang W, Zhang X, Ge N, Liu J, Yuan H, Zhang P, et al. Procalcitonin testing for diagnosis and short-term prognosis in bacterial infection complicated by congestive heart failure: A multicenter analysis of 4,698 cases. *Critical Care*. 2014;18(1).

42. Cakmak HA, Coskunpinar E, Ikitimur B, Barman HA, Karadag B, Tiryakioglu NO, et al. The prognostic value of circulating microRNAs in heart failure: Preliminary results from a genome-wide expression study. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2015;16(6):431-7.
43. De Marco C, Claggett BL, de Denus S, Zile MR, Huynh T, Desai AS, et al. Impact of diabetes on serum biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the TOPCAT trial. *ESC Heart Failure*. 2021;8(2):1130-8.
44. Djoussé L, Matsumoto C, Petrone A, Weir NL, Tsai MY, Gaziano JM. Plasma galectin 3 and heart failure risk in the Physicians' Health Study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(3):350-4.
45. Do.e Z, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto S, et al. Rho-kinase activation in patients with heart failure. *Circulation Journal*. 2013;77(10):2542-50.
46. Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, Sawczak F, Krysztofiak H, Lesiak M, et al. sST2 and Heart Failure—Clinical Utility and Prognosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(9).
47. DuBrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201836.
48. Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Heart failure with improved ejection fraction: clinical characteristics, correlates of recovery, and survival. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(7).
49. Ge Y, Liu X, Chen H, Li G, Xing X, Liu J, et al. The serum soluble scavenger with 5 domains levels: A novel biomarker for individuals with heart failure. *Frontiers in Physiology*. 2023;14.
50. Gravning J, Askevold ET, Nymo SH, Ueland T, Wikstrand J, McMurray JJ, et al. Prognostic effect of high-sensitive troponin T assessment in elderly patients with chronic heart failure: results from the CORONA trial. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):96-103.
51. Loncar G, Bozic B, Cvorovic V, Radojicic Z, Dimkovic S, Markovic N, et al. Relationship between RANKL and neuroendocrine activation in elderly males with heart failure. *Endocrine*. 2010;37(1):148-56.
52. Loncar G, von Haehling S, Tahirovic E, Inkrot S, Mende M, Sekularac N, et al. Effect of beta blockade on natriuretic peptides and copeptin in elderly patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the CIBIS-ELD trial. *Clin Biochem*. 2012;45(1-2):117-22.
53. Mohebi R, Murphy S, Jackson L, McCarthy C, Abboud A, Murtagh G, et al. Biomarker prognostication across Universal Definition of Heart Failure stages. *ESC Heart Failure*. 2022;9(6):3876-87.
54. Rathcke CN, Kistorp C, Raymond I, Hildebrandt P, Gustafsson F, Lip GYH, et al. Plasma YKL-40 levels are elevated in patients with chronic heart failure. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2010;44(2):92-9.

55. Ren L, Li F, Tan X, Fan Y, Ke B, Zhang Y, et al. Abnormal plasma ceramides refine high-risk patients with worsening heart failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10.
56. Teramoto K, Nochioka K, Sakata Y, Nishimura K, Shimokawa H, Yasuda S. Prognostic significance of growth differentiation factor-15 across age in chronic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2024;11(3):1666-76.
57. Tymińska A, Kapłon-Cieślicka A, Ozierański K, Budnik M, Wancerz A, Sypień P, et al. Association of Galectin-3 and Soluble ST2, and Their Changes, with Echocardiographic Parameters and Development of Heart Failure after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Dis Markers*. 2019;2019:9529053.
58. Wołowiec Ł, Banach J, Budzyński J, Wołowiec A, Kozakiewicz M, Bieliński M, et al. Prognostic Value of Plasma Catestatin Concentration in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Two-Year Follow-Up. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(13).
59. Wołowiec Ł, Rogowicz D, Budzyński J, Banach J, Wołowiec A, Kozakiewicz M, et al. Prognostic value of plasma secretoneurin concentration in patients with heart failure with reduced ejection fraction in one-year follow-up. *Annals of Medicine*. 2024;56(1).
60. Yu ZL, Cai ZH, Zheng JT, Jiang HY, Zhou YQ, Wong NK, et al. Serum fibroblast growth factor-2 levels complement vital biomarkers for diagnosing heart failure. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2024;24(1).
61. Andersson SE, Edvinsson ML, Alving K, Edvinsson L. Vasodilator effect of endothelin in cutaneous microcirculation of heart failure patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;97(2):80-5.
62. Galindo-Fraga A, Arrieta O, Castillo-Martínez L, Narváez R, Oseguera-Moguel J, Orea-Tejeda A. Elevation of plasmatic endothelin in patients with heart failure. *Archives of Medical Research*. 2003;34(5):367-72.
63. Gocer H, Günday M, Ünal M. Plasma galectin-3 as a biomarker for clinical staging of heart failure: A cross-sectional evaluation of 100 cases. *Clinica Terapeutica*. 2019;170(4):e267-e71.
64. Ehteshami-Afshar S, Mooney L, Dewan P, Desai AS, Lang NN, Lefkowitz MP, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Insights From PARADIGM-HF. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(4):e019238.
65. Behnes M, Brueckmann M, Lang S, Espeter F, Weiss C, Neumaier M, et al. Diagnostic and prognostic value of osteopontin in patients with acute congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(12):1390-400.

66. Gaggin HK, Belcher AM, Gandhi PU, Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr. Serial Echocardiographic Characteristics, Novel Biomarkers and Cachexia Development in Patients with Stable Chronic Heart Failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 9. United States 2016. p. 429-31.
67. Jungbauer CG, Riedlinger J, Block D, Stadler S, Birner C, Buesing M, et al. Panel of emerging cardiac biomarkers contributes for prognosis rather than diagnosis in chronic heart failure. *Biomark Med.* 2014;8(6):777-89.
68. Ahmad F, Karim A, Khan J, Qaisar R. Circulating H-FABP as a biomarker of frailty in patients with chronic heart failure. *Experimental Biology and Medicine.* 2023;248(16):1383-92.
69. Lupón J, de Antonio M, Galán A, Vila J, Zamora E, Urrutia A, et al. Combined use of the novel biomarkers high-sensitivity troponin T and ST2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(3):234-43.
70. Menghoum N, Badii MC, Deltombe M, Lejeune S, Roy C, Vancraeynest D, et al. Carbohydrate antigen 125: a useful marker of congestion, fibrosis, and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure.* 2024;11(3):1493-505.
71. Roy C, Lejeune S, Slimani A, de Meester C, Ahn As SA, Rousseau MF, et al. Fibroblast growth factor 23: a biomarker of fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure.* 2020;7(5):2494-507.
72. Mendez Fernandez AB, Ferrero-Gregori A, Garcia-Osuna A, Mirabet-Perez S, Pirla-Buxo MJ, Cinca-Cusculloa J, et al. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure.* 2020;7(5):2223-9.
73. Claus R, Berliner D, Bavendiek U, Vodovar N, Lichtinghagen R, David S, et al. Soluble neprilysin, NT-proBNP, and growth differentiation factor-15 as biomarkers for heart failure in dialysis patients (SONGBIRD). *Clinical Research in Cardiology.* 2020;109(8):1035-47.
74. Poglajen G, Ksela J, Frljak S, Zemljic G, Boznar Alic E, Cerar A, et al. Favorable Response to CD34+ Cell Therapy Is Associated with a Decrease of Galectin-3 Levels in Patients with Chronic Heart Failure. *Dis Markers.* 2019;2019:8636930.
75. Wright SP, Doughty RN, Frampton CM, Gamble GD, Yandle TG, Richards AM. Plasma urocortin 1 in human heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2(5):465-71.
76. Akiyama E, Cinotti R, Čerlinskaitė K, Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R, et al. Improved cardiac and venous pressures during hospital stay in patients with acute heart failure: an echocardiography and biomarkers study. *ESC Heart Failure.* 2020;7(3):996-1006.

77. Bahuleyan CG, Alummoottil GK, Abdullakutty J, Lordson AJ, Babu S, Krishnakumar VV, et al. Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with reduced ejection fraction – A multicenter study. *Indian Heart Journal*. 2018;70:S79-S84.
78. Crnko S, Printezi MI, Jansen TPJ, Leiteris L, van der Meer MG, Schutte H, et al. Prognostic biomarker soluble ST2 exhibits diurnal variation in chronic heart failure patients. *ESC Heart Failure*. 2020;7(3):1224-33.
79. Firouzabadi N, Dashti M, Dehshahri A, Bahramali E. Biomarkers of IL-33 and SST2 and lack of association with carvedilol therapy in heart failure. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 2020;12:53-8.
80. Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, Rousseau MF. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2014;172(1):e250-e2.
81. Coculescu BI, Manole G, Dincă GV, Coculescu EC, Berteanu C, Stocheci CM. Osteopontin—a biomarker of disease, but also of stage stratification of the functional myocardial contractile deficit by chronic ischaemic heart disease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2019;34(1):783-8.
82. Chiu L, Agrawal V, Armstrong D, Brittain E, Collins S, Hemnes AR, et al. Correlates of Plasma NT-proBNP/Cyclic GMP Ratio in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: An Analysis of the RELAX Trial. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(7):e031796.
83. AbouEzzeddine OF, McKie PM, Dunlay SM, Stevens SR, Felker GM, Borlaug BA, et al. Suppression of tumorigenicity 2 in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(2).
84. Mohebi REZA, Liu YUXI, Felker GM, Prescott MF, Ward JH, PiÑA IL, et al. Heart Failure Duration and Mechanistic Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*. 2022;28(12):1673-82.
85. Bai Y, Zhang P, Zhang X, Huang J, Hu S, Wei Y. LTBP-2 acts as a novel marker in human heart failure a preliminary study. *Biomarkers*. 2012;17(5):407-15.
86. Brankovic M, Martijn Akkerhuis K, Mouthaan H, Constantinescu A, Caliskan K, van Ramshorst J, et al. Utility of temporal profiles of new cardio-renal and pulmonary candidate biomarkers in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2019;276:157-65.
87. Chenevier-Gobeaux C, Delerme S, Allo JC, Arthaud M, Claessens YE, Ekindjian OG, et al. B-type natriuretic peptides for the diagnosis of congestive heart failure in dyspneic oldest-old patients. *Clinical Biochemistry*. 2008;41(13):1049-54.

88. Cristóbal H, Enjuanes C, Batlle M, Tajés M, Campos B, Francesch J, et al. Prognostic Value of Soluble AXL in Serum from Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(3).
89. Drum CL, Tan WKY, Chan SP, Pakkiri LS, Chong JPC, Liew OW, et al. Thymosin beta-4 is elevated in women with heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(6).
90. Ekure EN, Okoromah CA, Ajuluchukwu JN, Mbakwem A, Oladipo J. Diagnostic usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide among children with heart failure in a Tertiary hospital in Lagos, Nigeria. *West African Journal of Medicine*. 2011;30(1):30-4.
91. Fröhling T, Semo D, Mirna M, Paar V, Shomanova Z, Motloch LJ, et al. Novel Biomarkers as Potential Predictors of Decompensated Advanced Chronic Heart Failure—Single Center Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(22).
92. Gao C, Zhao S, Lian K, Mi B, Si R, Tan Z, et al. C1q/TNF-related protein 3 (CTRP3) and 9 (CTRP9) concentrations are decreased in patients with heart failure and are associated with increased morbidity and mortality. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1).
93. Gohar A, Chong JPC, Liew OW, den Ruijter H, de Kleijn DPV, Sim D, et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1638-47.
94. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, Abbühl H, Gutmann M, Erne P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Findings from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(10):1148-56.
95. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, Melenovsky V, Olson TP, Jarolim P, et al. The neurohormonal basis of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2019;40(45):3707-17.
96. Thibodeau JT, Pham DD, Kelly SA, Ayers CR, Garg S, Grodin JL, et al. Subclinical Myocardial Injury and the Phenotype of Clinical Congestion in Patients With Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*. 2022;28(3):422-30.
97. van Wezenbeek J, Canada JM, Ravindra K, Carbone S, Trankle CR, Kadariya D, et al. C-Reactive Protein and N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Levels Correlate With Impaired Cardiorespiratory Fitness in Patients With Heart Failure Across a Wide Range of Ejection Fraction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5.

98. Hajsadeghi S, Bagheri Y, Ghafouri MH, Kerman SRJ, Hassanzadeh M. High-sensitive troponin I and re-hospitalization in patients with decompensated congestive heart failure. *Acta Medica Iranica*. 2019;57(2):116-21.
99. Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, et al. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1850-9.
100. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, Fuat A, Gaze DC, Gustafsson F, et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1881-9.
101. Moertl D, Steiner S, Coyle D, Berger R. Cost-utility analysis of nt-probnp-guided multidisciplinary care in chronic heart failure. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013;29(1):3-11.
102. Sanders-van Wijk S, van Asselt AD, Rickli H, Estlinbaum W, Erne P, Rickenbacher P, et al. Cost-effectiveness of N-terminal pro-B-type natriuretic-guided therapy in elderly heart failure patients: results from TIME-CHF (Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure). *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):64-71.
103. Gui XY, Rabkin SW. C-Reactive Protein, Interleukin-6, Trimethylamine-N-Oxide, Syndecan-1, Nitric Oxide, and Tumor Necrosis Factor Receptor-1 in Heart Failure with Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: a Meta-Analysis. *Curr Heart Fail Rep*. 2023;20(1):1-11.
104. Aimo A, Januzzi JL, Jr., Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S, et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation*. 2018;137(3):286-97.
105. Nagarajan V, Hernandez AV, Tang WH. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. *Heart*. 2012;98(24):1778-86.
106. Yousufuddin M, Abdalrhim AD, Wang Z, Murad MH. Cardiac troponin in patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 2016;11(6):446-54.
107. Chen S, Tang Y, Zhou X. Cystatin C for predicting all-cause mortality and rehospitalization in patients with heart failure: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019;39(2).
108. Evans JDW, Dobbin SJH, Pettit SJ, Di Angelantonio E, Willeit P. High-Sensitivity Cardiac Troponin and New-Onset Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of 67,063 Patients With 4,165 Incident Heart Failure Events. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(3):187-97.

-
109. Singh G, Bamba H, Inban P, Chandrasekaran SH, Priyatha V, John J, et al. The role of biomarkers in the prognosis and risk stratification in heart failure: A systematic review. *Disease-a-Month*. 2024;70(10):101782.
110. Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):799-812.

Глава 2. Значимость метаболитов кишечной микробиоты при сердечной недостаточности

Частота возникновения сердечной недостаточности (СН) варьирует и увеличивается с возрастом, особенно среди пожилых людей (1-2). СН затронула 2,01% индивидуумов, со средним возрастом 75,2 лет, 48,8% имели ишемическую болезнь сердца, и 34,5% имели сахарный диабет, 49% имели хроническую болезнь почек (ХБП) III-V стадии (3). ХСН связана с высокой смертностью, и несмотря на лечение, прогноз остается неблагоприятным, с повторными госпитализациями и ухудшением качества жизни для многих пациентов (4,5). Симптомы и/или признаки, вызваны структурными и/или функциональными аномалиями сердца, сопровождающиеся нарушением компенсаторных механизмов и патогенетических процессов (6). СН может проявляться в острой форме, связанной с циркулирующими маркерами, участвующими в развитии и прогрессировании СН, такими как хроническое заболевание, характеризующееся измененным воспалительным статусом, обусловленным провоспалительными медиаторами, которые играют решающую роль в её развитии (7).

Важность метаболитов кишечной микробиоты, особенно короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), при сердечной недостаточности (СН) обусловлена их ролью в модуляции различных физиологических процессов, которые влияют на сердечную функцию и общее сердечно-сосудистое здоровье. КЦЖК, включая ацетат, пропионат и бутират, образуются путем ферментации пищевых волокон кишечными бактериями (8,9). Понимание взаимосвязи между метаболитами кишечной микробиоты, особенно короткоцепочечными жирными кислотами, и сердечной недостаточностью является решающим для осмысления сложного взаимодействия между здоровьем кишечника и сердечно-сосудистой функцией. КЦЖК, получаемые в результате ферментации пищевых волокон кишечными бактериями, стали ключевыми посредниками в этих взаимоотношениях (10,11).

Исследование, основанное на экспериментальной мышинной модели миокардита, оценивало состав кишечной микробиоты на разных стадиях и при различной степени тяжести сердечной дисфункции. Кроме того, были проведены комплексные исследования ассоциаций между кишечным микробиомом и циркулирующими метаболитами в организме (12,13). В научной литературе фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) часто признается решающим параметром для оценки сердечной функции при сердечной недостаточности. Её связь с КЦЖК может быть недостаточно документирована, поскольку КЦЖК чаще связывают с кишечной микробиотой и метаболическим здоровьем, а не напрямую с сердечной функцией. Однако новые

исследования указывают на то, что кишечная микробиота и её метаболиты, включая КЦЖК, могут косвенно влиять на сердечно-сосудистое здоровье через системное воспаление, метаболизм и другие пути. Дальнейшее исследование потенциальной связи между ФВЛЖ и КЦЖК было бы ценным для всестороннего понимания их взаимодействия с сердечно-сосудистыми заболеваниями (13).

Исследования указывают на то, что кишечная микробиота и её побочные продукты могут влиять на возникновение сердечной недостаточности (СН) и связанные с ней риски. Метаболиты, ассоциированные с кишечной микробиотой, могут воздействовать на множественные системы организма, включая сердечно-сосудистую систему. Примечательно, что короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) оказывают положительное влияние на здоровье, а у пациентов с СН наблюдается снижение количества бактерий, участвующих в производстве КЦЖК.

Кишечный микробиом влияет на метаболизм организма и функционирование его иммунной системы. В настоящее время проводятся исследования потенциального использования кишечного микробиома как мишени для диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Кишечная микробиота производит многочисленные метаболиты, которые поступают в кровоток и могут выполнять различные биологические функции в организме хозяина. Изучение экспрессии метаболитов микробиома помогает дифференцировать и идентифицировать метаболические профили для различных заболеваний. Метаболиты могут влиять на различные физиологические процессы и пути, вовлеченные в сердечно-сосудистое здоровье, включая воспаление, окислительный стресс и метаболизм липидов (14).

ТМАО

Опубликованные исследования разъяснили многогранные механизмы, посредством которых ТМАО, образующийся в результате метаболизма пищевых субстратов кишечными бактериями, усугубляет ХСН. ТМАО является биологически активным соединением, формирующимся из пищевых субстратов в результате метаболизма холина, фосфатидилхолина, L-карнитина, лецитина, бетаина и диметилглицина кишечной микробиотой в толстом кишечнике (15). Повышенный ТМАО напрямую способствует прогрессирующему фиброзу и почечной дисфункции, что в свою очередь усугубляет системный застой и может вызывать отек стенки кишечника, приводя к повышенной проницаемости кишечной стенки. Повышенная проницаемость кишечного барьера ассоциируется с транслокацией эндотоксинов, микробных компонентов и микробных метаболитов, таких как липополисахариды (ЛПС), в системный кровоток (16,17). Это в свою очередь активирует цитокины и вызывает системное воспаление,

способствуя прогрессированию сердечной недостаточности. Было опубликовано, что уровни ТМАО положительно коррелировали с уровнями нескольких провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин-1бета (IL-1 β) у пациентов с СН (18,19). Это предполагает, что ТМАО может способствовать воспалению при СН путем стимуляции продукции этих цитокинов. Повышенные уровни ТМАО были ассоциированы с увеличенной экспрессией генов, вовлеченных в воспаление и окислительный стресс (20,21). Исследование также обнаружило, что уровни ТМАО положительно коррелировали с уровнями воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (CRP) и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1). Некоторые исследования предполагают, что уровни сывороточных провоспалительных цитокинов и ТМАО выше у пациентов с HFrEF, что дополнительно усугубляет воспаление и способствует повреждению миокарда (20,22,23).

Имеющиеся данные указывают на то, что ТМАО способствует воспалению, нарушает пути клеточной сигнализации и нарушает взаимодействие клеток и тканей, тем самым ухудшая тяжесть ХСН (24,25). Кроме того, у пациентов с сердечной недостаточностью наблюдалось обогащение Actinobacteria. Было обнаружено повышение численности рода Bifidobacterium, тогда как Megamonas был истощен. Уровень кишечного метаболита ТМАО в плазме был повышен, и была обнаружена положительная корреляция между численностью рода Escherichia/Shigella и уровнями ТМАО и индоксил сульфата (26). ТМАО, образующийся преимущественно из продуктов животного происхождения с высоким содержанием насыщенных или ненасыщенных жиров, является одним из наиболее изученных метаболитов с сильной проатеросклеротической активностью, продуцируемых кишечной микробиотой. Он потенциально играет роль в развитии атеросклероза, и повышенные уровни ТМАО в крови ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности (27).

Ароматические аминокислоты

Кишечные бактерии ферментируют ароматические аминокислоты, способствуя образованию метаболитов, которые могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на здоровье кишечника и общее благополучие. Аминокислоты, такие как триптофан, тирозин и фенилаланин, подвергаются ферментации кишечными микробами, что приводит к образованию различных метаболитов, которые значительно влияют на здоровье (28,29). Метаболиты триптофана, образуемые микробиотой, напрямую воздействуют на сосудистый эндотелий, влияя на развитие воспалительных сосудистых фенотипов (30). Многие грамотрицательные, а также грамположительные виды кишечной микробиоты производят

различные катаболиты триптофана. Таким образом, обогащение метаболитами триптофана ассоциировано с Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria; Clostridium, Pseudomonas, Ruminococcus, Bacillus и др. (31-33).

Индоксил сульфат является одним из таких метаболитов, который способствует сосудистому воспалению и может стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, способствуя развитию атеросклероза и других сосудистых заболеваний. Напротив, индол-3-пропионовая кислота и индол-3-альдегид оказывают защитное действие на сосудистую систему. Индол-3-пропионовая кислота обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Она защищает сосудистый эндотелий, уменьшая окислительный стресс, воспаление и апоптоз в кардиомиоцитах, следовательно, улучшая сосудистое здоровье (34,35). Однако исследования показали, что IPA модулирует функцию митохондрий в сердечных клетках и улучшает дисфункцию сердца у мышей, указывая на её потенциальное защитное влияние на функцию сердца (36). В то же время, некоторые исследования показали, что более высокие уровни определенных метаболитов, полученных из индола и фенила, таких как индоксил сульфат, фенил сульфат и индол-3-альдегид, в плазме коррелируют с прогрессирующим атеросклерозом. Эти метаболиты были особенно отмечены за их роль в усугублении сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции, которые являются ключевыми факторами в прогрессировании атеросклероза и плохом послеоперационном восстановлении (37). Кроме того, многочисленные исследования изучали влияние индоксил сульфата и аналогичных индольных соединений на прогрессирование ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень индоксил сульфата в крови был ассоциирован с тяжестью ХБП и связан с кальцификацией аорты, артериальной жесткостью, периферическими сосудистыми заболеваниями и смертностью (38,39).

Недавние исследования подчеркнули значительную роль другого метаболита, полученного из фенилаланина из пищевых белков, метаболизируемого кишечными бактериями, известного как фенилацетилглутамин (PAGln), при сердечной недостаточности (40). Повышенные уровни PAGln ассоциированы с увеличенным риском сердечной недостаточности, так как он может негативно влиять на функцию сердца путем взаимодействия с адренергическими рецепторами в сердечных клетках, действуя через G-белок-сопряженные рецепторы и участвуя в функции тромбоцитов и тромбозе. Это взаимодействие может ухудшать способность сердца эффективно перекачивать кровь (41-43). Идентификация специфических кишечных бактерий, ответственных за производство PAGln, может привести к разработке новых методов лечения, направленных на снижение его уровней в организме. Это подчеркивает важность оси кишечник-

сердце и открывает новые возможности для предотвращения и лечения сердечной недостаточности через модуляцию микробиома (44). У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) наблюдалось значительное увеличение микробного разнообразия и композиционные изменения, такие как обогащение *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Romboutsia* и *Blautia* (45,46), *Proteobacteria*, *Staphylococcus aureus* (47), ассоциированные с PAgIn.

Витамины группы В

Некоторые микробные сообщества в человеческом кишечнике производят витамины. Представители прототрофных бактерий, способных к эффективному перекрестному питанию, могут способствовать здоровью как микробиоты, так и хозяина, усиливая синтез важных метаболитов, таких как бутират, и обеспечивая необходимыми витаминами ауксотрофные бактерии в кишечнике (48). Витамины группы В играют решающую роль в здоровье человека, и их взаимоотношения с кишечной микробиотой представляют значительный интерес (49). Кишечный микробиом, который включает типы бактерий, такие как *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Euryarchaeota* (50), среди прочих, может синтезировать и использовать различные витамины группы В, тем самым способствуя повышению уровня витаминов в организме хозяина и общему здоровью.

Некоторые штаммы молочнокислых бактерий производят комплексные витамины, такие как фолат (В9) и кобаламин (В12), в то время как определенные *Firmicutes* и *Proteobacteria* играют значительную роль в поддержании их уровней в организме. Бактерии, такие как *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Prevotella* и *Clostridium*, участвуют в биосинтезе тиамин (В1) (48,51). Дефицит тиамин ассоциирован с сердечно-сосудистой системой, включая СН, инфаркт миокарда и нарушения сердечной проводимости (52). Повышение уровней тиамин может улучшить функцию левого желудочка и может быть полезным как часть режима лечения для этих пациентов (53). Пищевые молочнокислые бактерии, а также кишечные комменсалы, такие как *Bifidobacterium*, включая представителей *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* и *Proteobacteria*, могут производить рибофлавин (В2) (54) и фолат (В9), которые жизненно важны для клеточного функционирования и производства энергии (48,51).

В целом, витамины группы В (В1/В2/В6/В12) способствуют улучшению энергетического метаболизма, снижению окислительного стресса и апоптоза кардиомиоцитов, тем самым приводя к уменьшению миокардиального фиброза при СН (55). Более того, эти витамины увеличивают давление в сердечных артериях во время сокращения сердца, улучшают наполнение сердца кровью во время его расслабления и облегчают кровоток через центральные вены. В то же время

это снижает частоту сердечных сокращений и повышает эффективность левого желудочка сердца в выбросе крови; кроме того, это облегчает сердечную дисфункцию при гипергомоцистеинемии (55-58). Таким образом, исследования указывают на то, что витамины, производимые кишечными бактериями, могут играть значительную роль в поддержании сердечно-сосудистого здоровья, включая защиту от сердечной недостаточности (59,60).

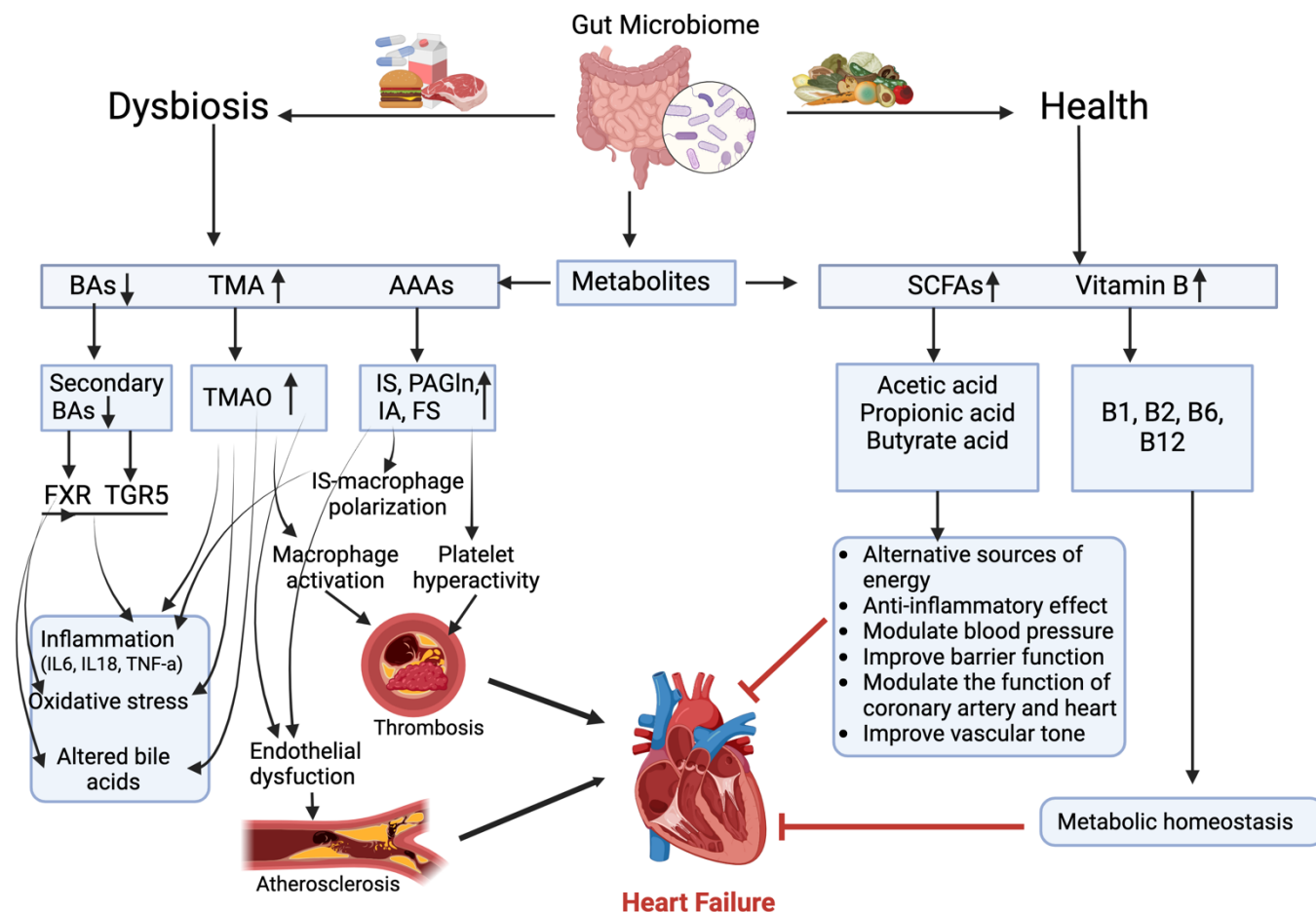


Рисунок 1. Роль метаболитов кишечного микробиома в патогенезе сердечной недостаточности

Желчные кислоты

Изменения в метаболизме желчных кислот, опосредованные кишечной микробиотой, возникли как еще один сложный аспект патогенеза ХСН. Опубликованные данные указывают на то, что нарушения в динамике желчных кислот могут способствовать прогрессированию заболевания, подчеркивая важность дальнейших исследований в этой области (61-63). Желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина в процессе, называемом биосинтезом. Первоначально холестерин преобразуется в холецистокинин, затем в холевую кислоту, и впоследствии он трансформируется в первичные желчные кислоты, такие как холевая кислота

или хенодесоксихолевая кислота. Эти первичные кислоты затем могут быть превращены во вторичные желчные кислоты в кишечнике через действие микробиоты. Желчные кислоты играют важную роль в пищеварении, поддерживая всасывание жиров и жирорастворимых витаминов (64). Желчные кислоты могут действовать как сигнальные молекулы, влияющие на функцию сердца через взаимодействие со специфическими рецепторами, такими как фарнезоидный X-рецептор (FXR) и G-белок-сопряженный рецептор Такеда 5 (TGR5), экспрессируемые в сердце. Желчные кислоты, включая литохолевую кислоту и её таурин-конъюгаты, могут напрямую стимулировать кальций-активируемые калиевые каналы большой проводимости в гладкомышечных клетках, приводя к вазодилатации и регуляции артериального давления (65). Нарушение регуляции сигнальных путей желчных кислот может привести к сердечной дисфункции, включая нарушенную сократимость и гипертрофию. Кроме того, метаболизм желчных кислот может быть изменен при СН, хотя точные механизмы и клинические последствия все еще выясняются. Mayerhofer и соавт. провели исследование, в котором измерялись плазменные уровни первичных, вторичных и общих желчных кислот. Было обнаружено, что первичные желчные кислоты были ниже, в то время как соотношение вторичных к первичным желчным кислотам было выше у пациентов с СН по сравнению с контрольной группой. Приблизительно 40% пациентов с самым высоким тертильным соотношением вторичных к первичным желчным кислотам умерли в течение 5.6 лет наблюдения. У пациентов с ХСН наблюдалось снижение сывороточных уровней первичных желчных кислот и увеличение специфических вторичных желчных кислот, приводящее к повышенному соотношению вторичных/первичных желчных кислот (66). Учитывая эти результаты, авторы предполагают, что повышенные уровни вторичных желчных кислот могут способствовать системному воспалению и окислительному стрессу, наблюдаемым при ХСН, возможно усугубляя сердечную дисфункцию. Они предлагают, что нацеливание на метаболизм желчных кислот может быть новым терапевтическим подходом для управления ХСН, хотя для полного понимания механизмов и клинических последствий этих результатов необходимы дальнейшие исследования (67). Соответственно, Vasavan и соавт. предполагают, что направленное воздействие на сигнальные пути желчных кислот потенциально предлагает терапевтические преимущества в лечении СН, хотя необходимы дальнейшие исследования в этой области (68).

Короткоцепочечные жирные кислоты

Определенные типы кишечных бактерий ассоциированы с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний (69,70). СН является основной причиной

летальных исходов в случае большинства сердечных заболеваний. Недавние научные направления в исследованиях СН сосредоточены на изменениях микробиома, точнее бактерий, производящих КЦЖК (71-74), что может быть перспективной областью в диагностике, лечении и прогнозе СН. Таким образом, Sun и соавт. продемонстрировали своеобразные сдвиги микробиома у пациентов с СН, а именно истощение в количестве КЦЖК-продуцирующих бактерий, таких как роды Ruminococcaceae и Lachnospiraceae (75). Кишечный микробиом может влиять на физиологию организма через различные механизмы. Бактериальная транслокация и экспрессия бактериальных продуктов из кишечного микробиома могут влиять на организм. В частности, многие метаболиты всасываются в системный кровоток и могут влиять на органы прямо или косвенно (76,77).

Бактериальная ферментация приводит к созданию КЦЖК, таких как ацетат, пропионат и бутират. Эти КЦЖК положительно влияют на здоровье толстой кишки, помогая в предотвращении заболеваний, способствуя росту кишечной ткани и снижая уровень холестерина в крови (78-80). Согласно Carley и соавт., КЦЖК играют ключевую роль в СН благодаря более эффективному окислению, именно на митохондриальном уровне, даже превосходя кетоны как энергетический ресурс (81). Например, бутират обычно производится в кишечном эпителии и обычно присутствует в крови в очень низких концентрациях. Метаболиты бутирата в крови могут регулировать физиологические процессы в организме хозяина (82). Известно, что бутират оказывает местное противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника и участвует в стимуляции регуляторных Т-клеток (83). В другом исследовании было выявлено истощение таксонов в семействе Lachnospiraceae, а также низкое изобилие группы Eubacterium hallii, которые являются продуцентами бутирата. Были обнаружены значимые ассоциации между альфа-разнообразием или генами, кодирующими бутират-ацетоацетат-КоА трансферазу, и клиническими или гемодинамическими маркерами СН. Наблюдались более высокие уровни Prevotella, Hungatella и Succinlasticum (84). Повышенная экспрессия ацетата кишечной микробиотой стимулирует активацию нервной системы и когнитивных функций, увеличивает аппетит и способствует ожирению. Преобразование ацетата в другие КЦЖК, такие как бутират, может представлять собой еще один способ регуляции ожирения и гиперинсулинемии (85,86).

Взаимосвязь короткоцепочечных жирных кислот и сердечной недостаточности

Дисбаланс микробиоты является основной причиной снижения уровней бутирата в кишечнике и ассоциирован с развитием рассеянного склероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование, проведенное учеными, выявило значительные различия в

бактериальном составе кишечной микробиоты у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (СН). Было обнаружено, что тип *Proteobacteria* значительно преобладал, в то время как тип *Firmicutes* был значительно снижен. В микробиоте пациентов с СН наблюдалось снижение численности родов *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* и *Dialister*, и увеличение численности родов *Enterococcus* и *Enterococcaceae* (87). Существуют многочисленные факторы, ассоциированные с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, однако растущее количество данных указывает на значительную роль кишечного микробиома и метаболитов в развитии таких заболеваний. И наоборот, благотворные эффекты короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), синтезируемых из пищевых волокон кишечными бактериями, широко документированы в литературе. КЦЖК не только служат важнейшими энергетическими субстратами, но и проявляют ряд защитных эффектов, модулируя противовоспалительные каскады и улучшая метаболический гомеостаз. Эти результаты подчеркивают потенциальную терапевтическую ценность КЦЖК в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) (88-90).

Однако существует небольшое количество исследований, описывающих прямое влияние КЦЖК на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование, проведенное Peng и соавт., обнаружило, что микробные сообщества в человеческом кишечнике в основном принадлежат к *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. На уровне рода группа с СН продемонстрировала более высокие уровни *Shigella*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Gemmiger* и *Akkermansia*, в то время как более низкие уровни наблюдались для *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*. Кроме того, оценка концентраций КЦЖК в фекалиях показала, что уровни изомасляной кислоты и уксусной кислоты были ниже у пациентов с СН по сравнению с контрольной группой. Согласно корреляционному анализу, *Firmicutes* и *Bacteroidetes* показали положительные корреляции с большинством КЦЖК. Кроме того, *Verrucomicrobia* положительно коррелировали с валериановой кислотой и изовалериановой кислотой, в то время как численность *Chlamydiae* положительно коррелировала с капроновой кислотой (91).

Современные исследования предполагают, что короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) оказывают защитное действие против сердечно-сосудистых заболеваний, хотя прямое влияние КЦЖК на сердечную недостаточность (СН) полностью не изучено. Однако в исследованиях на животных было обнаружено, что прием клетчатки и ацетата уменьшает соотношение массы сердца к массе тела, снижает гипертрофию и улучшает функцию сердца (92). Экспериментальные данные на мышах показали, что введение бутирата сохраняет сердечную функцию после инфаркта миокарда при наличии интактной кишечной микробиоты. Известно, что

бактерии, продуцирующие бутират, улучшают состояние сердца, обеспечивая новое понимание оси кишечник-сердце во время сердечного восстановления (93). Авторы отметили, что у пациентов, получающих пробиотическое вмешательство, наблюдалось увеличение способности к продукции КЦЖК, что коррелировало со снижением систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и уровней высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), достигая значимости. Эти изменения в артериальном давлении коррелируют со сдвигами в потенциальной продукции КЦЖК, указывая на потенциальную связь между модуляцией кишечной микробиоты, продукцией КЦЖК и регуляцией артериального давления (94). Таким образом, способность к продукции КЦЖК может быть полезным индикатором для оценки состояния интерфейса хозяин-микробиом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Фракция выброса левого желудочка и её связь с короткоцепочечными жирными кислотами при сердечной недостаточности

Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) является ключевым параметром для оценки сердечной функции при сердечной недостаточности (СН). Этот показатель количественно определяет процент крови, выбрасываемой из левого желудочка во время каждого сердечного цикла. Нормальные значения ФВЛЖ обычно варьируют от 55-70%. При СН ФВЛЖ может быть снижена из-за нарушенной сократимости сердечной мышцы или увеличения желудочка. Это указывает на снижение сердечной функции и может использоваться для классификации тяжести сердечной недостаточности и мониторинга эффективности лечения. Важно отметить, что ФВЛЖ является лишь одним из нескольких параметров, используемых для оценки сердечной функции при сердечной недостаточности (62,95-97).

На протяжении многих лет фракция выброса из левого желудочка широко использовалась как стандартный индикатор функции этой части сердца при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и медицинских процедурах. Снижение сердечной функции из-за СН может привести к уменьшению кровотока к кишечнику, в результате чего кишечная ткань получает меньше кислорода, что со временем может вызвать повреждение ткани (98). В результате этих изменений в функции кишечного барьера может возникнуть повышенная кишечная проницаемость, развитие кишечной недостаточности, бактериальная транслокация и повышение циркулирующих эндотоксинов, потенциально запуская воспаление, связанное с сердечно-сосудистыми заболеваниями (99).

Исследования сообщают о сниженной ФВЛЖ как индикаторе СН. Пациенты с СН демонстрировали измененную структуру и функцию кишечника, что приводило к значительному снижению разнообразия кишечной микробиоты. Кроме того, сообщалось, что *Romboutsia* и *Blautia*, *Eubacterium* и *Ruminococcus* положительно коррелировали с ФВЛЖ (45). Обогащение родов *Bradyrhizobium*, *Sphingomonas* и *Sphingosinicella* отрицательно коррелировало с уровнями ФВЛЖ. Концентрации ацетата, пропионата и бутирата в фекалиях были значительно ниже у лиц с СН. Снижение концентраций короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в фекалиях было связано с уменьшением основных КЦЖК-продуцирующих бактерий. Кроме того, концентрация ацетата, пропионата и бутирата в образцах стула положительно коррелировала с ФВЛЖ (100,101).

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), продуцируемые кишечной микробиотой, могут помочь улучшить или сохранить фракцию выброса при сердечной недостаточности (СН) через такие механизмы, как улучшение использования сердечной энергии, уменьшение гипертрофии/фиброза и улучшение сосудистой функции. КЦЖК, такие как бутират, ацетат и пропионат, могут играть защитную роль при СН со сниженной фракцией выброса (HFrEF). Было обнаружено, что у пациентов с HFrEF численность бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Lachnospiraceae*, позволяет предположить, что более низкие уровни КЦЖК могут способствовать патогенезу HFrEF (102). Согласно современным исследованиям, бутират усиливает митохондриальный синтез аденозинтрифосфата (АТФ) и сократительную функцию в крысиной модели метаболического заболевания сердца, потенциально исправляя энергетическое голодание в поврежденном сердце. В мышинной модели было показано, что пропионат уменьшает миокардиальную гипертрофию, фиброз и сосудистую дисфункцию, что может помочь сохранить фракцию выброса. КЦЖК могут улучшать энергетический метаболизм миокарда через механизмы, такие как увеличение активности фермента ACSM3, который способствует окислению бутирата для производства АТФ в поврежденном сердце. Диета с высоким содержанием клетчатки, дополненная ацетатом, предотвращала развитие гипертонии и СН у мышей с гипертонией, вероятно, опосредованное благотворными эффектами КЦЖК (103,104). В итоге, КЦЖК, продуцируемые кишечной микробиотой, могут помочь улучшить или сохранить фракцию выброса при СН через механизмы, такие как улучшение использования сердечной энергии, уменьшение гипертрофии/фиброза и улучшение сосудистой функции (105,106).

Взаимосвязь NT-проBNP и КЦЖК: перспективы исследований

По имеющимся данным, специфическая корреляция между N-концевым предшественником мозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP) и короткоцепочечными

жирными кислотами (КЦЖК) при сердечной недостаточности недостаточно тщательно изучена. NT-proBNP является маркером сердечного стресса, его уровни часто повышены при сердечной недостаточности, отражая увеличенную нагрузку на стенку желудочка и объемную перегрузку (107). С другой стороны, КЦЖК образуются преимущественно в результате ферментации пищевых волокон кишечной микробиотой и оказывают различные благоприятные эффекты на сердечно-сосудистое здоровье, включая потенциальные противовоспалительные и метаболические воздействия. Хотя растущие данные подтверждают участие кишечной микробиоты и её метаболитов, включая КЦЖК, в патофизиологии сердечной недостаточности, их специфическая связь с уровнями NT-proBNP у пациентов с сердечной недостаточностью остается неясной и требует дальнейшего исследования.

Современные исследования показали, что пациенты с уровнями NT-proBNP выше среднего демонстрировали изменения в составе кишечной микробиоты, характеризующиеся снижением численности *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Parasutterella*, *Coprobacter*, *Ruminococcus gauvreauii* и *Clostridium methylpentosum*, наряду с увеличением относительной численности *Clostridium sensu stricto* и *Veillonella*. На функциональном уровне некоторые из этих таксонов являются известными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), таких как ацетат и бутират. Однако, статистически значимых корреляций между уровнями NT-proBNP и составом кишечной микробиоты или между фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и составом кишечной бактериальной популяции обнаружено не было. Тем не менее, уровни триметиламин-N-оксида (ТМАО) были значительно повышены у пациентов с NT-proBNP выше медианы (108,109).

Также было обнаружено, что повышенные уровни NT-proBNP отрицательно коррелируют с ФВЛЖ, и их уровни повышались с улучшением сердечной функции независимо от причины сердечной недостаточности. Обратная зависимость между уровнями С-реактивного белка (СРБ), NT-proBNP и ФВЛЖ указывает на то, что более высокий уровень NT-proBNP обычно соответствует более низкой ФВЛЖ, свидетельствуя о более тяжелом состоянии сердечной недостаточности (110). В исследовании Matin и соавт. авторы исследовали влияние употребления пробиотиков на уровни NT-proBNP, высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) в сыворотке и артериальное давление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Результаты исследования предоставляют информацию о потенциальных терапевтических эффектах пробиотиков в лечении ХСН, проливая свет на их влияние на важные биомаркеры, такие как NT-proBNP, а также на уровни артериального давления (111). Таким образом, вполне возможно, что будущие исследования могут изучить потенциальные корреляции между уровнями

КЦЖК и NT-proBNP у пациентов с сердечной недостаточностью для лучшего понимания взаимодействия между кишечной микробиотой, КЦЖК и сердечной функцией при данном состоянии.

Роль КЦЖК в регуляции почечной функции при ХСН

Известно, что нарушение функции почек сопутствует заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а сердечно-сосудистый риск увеличивается с прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) (112-114). Более того, современные исследования подчеркивают "ось кишечник-почка" как один из ключевых пунктов в регуляции функции почек через метаболические и иммунные взаимодействия (115). Известно, что в составе бактерий, синтезирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), происходят изменения при прогрессировании ХБП. Это поднимает вопросы о потенциальной роли этих метаболитов в прогрессировании ХБП и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений (116,117). Эти изменения могут влиять на воспалительные процессы, иммунный ответ и метаболическое здоровье, делая КЦЖК потенциально значимыми в контексте лечения и предотвращения осложнений, связанных с ХБП. Накопленные исследования, основанные на влиянии КЦЖК на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), демонстрируют негативную тенденцию между этими двумя параметрами (118,119). Zhong и соавт. сообщают о значительно сниженном уровне пропионата, ацетата и бутирата у пациентов с низкой функцией почек (118). Wang и соавт. сообщили о снижении уровня бутирата у пациентов с нарушенной функцией почек и отрицательной корреляции между уровнем бутирата и функцией почек (119). Известно, что различные представители кишечного микробиома способны производить КЦЖК, но основной эффект проявляется благодаря взаимодействию между КЦЖК и множественными рецепторами внутри и вне кишечника. Бутират соединяется со специфическими рецепторами (G-протеин-связанный рецептор для продукта бактериальной ферментации) на дендритных клетках и приводит к активации T-клеток и дальнейшей секреции противовоспалительных цитокинов. Регуляция T-лимфоцитов обеспечивается пропионатом и ацетатом, связывая определенные рецепторы, эти кислоты способствуют дифференцировке T-лимфоцитов, что приводит к активации физиологической и иммунологической функции кишечника (120,121). Таким образом, благодаря КЦЖК патологические процессы, такие как окислительный стресс, воспалительное повреждение и ишемия, находятся под контролем (122). Уремические токсины, происходящие из кишечного микробиома, также способствуют снижению СКФ (123,124). Недавние открытия предполагают, что истощение КЦЖК связано с повышением специфического токсина индоксил

сульфата и его токсическим воздействием на почечные тубулярные клетки (125). Таким образом, недавнее исследование Steenbeke и соавт. наблюдало снижение уровня КЦЖК у пациентов на диализе (126), продвигая перспективу уменьшения уремических токсинов путем регулирования состава кишечного микробиома, точнее КЦЖК. Было обнаружено, что КЦЖК, производимая комменсальными кишечными бактериями, в частности значительно более высокая концентрация валерата в плазме, тесно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ХБП, независимо от возраста, диабета, гипертонии и использования статинов. Включение валерата в модель с соотношением белок/креатинин в моче (UPCR), СКФ, гипертонией и диабетом значительно улучшило её эффективность в выявлении этих заболеваний (127). Накопленные данные продвигают КЦЖК как новый подход для прогнозирования и лечения СН путем регулирования состава кишечного микробиома, и, таким образом, определение уровня КЦЖК считается перспективным.

Таким образом, исследования показали, что короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), являющиеся метаболическими продуктами бактерий, играют ключевую роль в регуляции метаболизма человека. В то же время, дисбиоз микробиоты и накопление определенных микробных метаболитов усугубляют прогрессирование сердечной недостаточности (СН) через различные пути. Помимо учета наличия КЦЖК в кишечнике, важно также принимать во внимание их концентрацию в крови и других тканях, поскольку КЦЖК могут влиять на различные органы и системы организма. Исследования продемонстрировали, что продукция и потребление КЦЖК могут улучшать или поддерживать фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) при СН, существенно влияя на взаимосвязь между микробиотой и исходами СН. Многие исследования сосредоточены на понимании сложного взаимодействия между кишечной микробиотой, КЦЖК и патофизиологией СН, предлагая представления о потенциальных стратегиях, нацеленных на ось кишечник-сердце.

Взаимосвязь между метаболитами кишечной микробиоты, особенно КЦЖК и СН, требует дальнейших исследований для полного выяснения лежащих в основе механизмов их действия и изучения их потенциала в качестве терапевтических мишеней и прогностических факторов риска для профилактики и лечения СН, установления четких причинно-следственных связей. Повышенные уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при СН ассоциированы с изменениями в составе кишечной микробиоты, характеризующимися уменьшением или увеличением определенных таксонов, продуцирующих КЦЖК, и соответствующих метаболитов. Изменения в составе КЦЖК-синтезирующих бактерий также происходят при прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) и связанных с ней

сердечно-сосудистых осложнений. Накопление определенных метаболитов и уремических токсинов, происходящих из кишечного микробиома, также способствует снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

В целом, связь между метаболитами кишечной микробиоты, особенно КЦЖК, и СН сложна и многогранна. Дальнейшие исследования необходимы для полного определения лежащих в основе механизмов их действия и изучения их потенциала в качестве терапевтических мишеней и прогностических факторов риска для профилактики и лечения СН, устанавливая четкие причинно-следственные связи.

Список использованной литературы

1. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. *Card Fail Rev.* 2023;9.
2. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 2021;128(10).
3. Norhammar A, Bodegard J, Vanderheyden M, Tangri N, Karasik A, Maggioni A Pietro, et al. Prevalence, outcomes and costs of a contemporary, multinational population with heart failure. *Heart.* 2023;109(7).
4. Metra M, Tomasoni D, Adamo M, Bayes-Genis A, Filippatos G, Abdelhamid M, et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(6).
5. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Vol. 22, *European Journal of Heart Failure.* John Wiley and Sons Ltd; 2020. p. 1342–56.
6. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3).
7. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. Vol. 27, *Heart Failure Reviews.* 2022.
8. Sata Y, Marques FZ, Kaye DM. The Emerging Role of Gut Dysbiosis in Cardio-metabolic Risk Factors for Heart Failure. Vol. 22, *Current Hypertension Reports.* 2020.

9. Mamic P, Chaikijurajai T, Tang WHW. Gut microbiome - A potential mediator of pathogenesis in heart failure and its comorbidities: State-of-the-art review. Vol. 152, Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2021.
10. Hu T, Wu Q, Yao Q, Jiang K, Yu J, Tang Q. Short-chain fatty acid metabolism and multiple effects on cardiovascular diseases. Vol. 81, Ageing Research Reviews. 2022.
11. Overby HB, Ferguson JF. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Facilitate Microbiota:Host Cross talk and Modulate Obesity and Hypertension. Vol. 23, Current Hypertension Reports. 2021.
12. Spehlmann ME, Rangrez AY, Dhotre DP, Schmiedel N, Chavan N, Bang C, et al. Heart Failure Severity Closely Correlates with Intestinal Dysbiosis and Subsequent Metabolomic Alterations. Biomedicines. 2022;10(4).
13. Ahmad AF, Caparrós-Martin JA, Gray N, Lodge S, Wist J, Lee S, et al. Insights into the associations between the gut microbiome, its metabolites, and heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2023;325(6).
14. Luo Q, Hu Y, Chen X, Luo Y, Chen J, Wang H. Effects of Gut Microbiota and Metabolites on Heart Failure and Its Risk Factors: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. Front Nutr. 2022;9.
15. Shanmugham M, Bellanger S, Leo CH. Gut-Derived Metabolite, Trimethylamine-N-oxide (TMAO) in Cardio-Metabolic Diseases: Detection, Mechanism, and Potential Therapeutics. Vol. 16, Pharmaceuticals. 2023.
16. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered Intestinal Function in Patients With Chronic Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2007;50(16).
17. Krack A, Richartz BM, Gastmann A, Greim K, Lotze U, Anker SD, et al. Studies on intragastric PCO₂ at rest and during exercise as a marker of intestinal perfusion in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2004;6(4).
18. Farmer N, Gutierrez-Huerta CA, Turner BS, Mitchell VM, Collins BS, Baumer Y, et al. Neighborhood environment associates with trimethylamine-n-oxide (Tmao) as a cardiovascular risk marker. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(8).
19. Subramaniam S, Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. Vol. 175, British Journal of Pharmacology. 2018.
20. Zheng Y, He JQ. Pathogenic Mechanisms of Trimethylamine N-Oxide-induced Atherosclerosis and Cardiomyopathy. Curr Vasc Pharmacol. 2021;20(1).
21. Mutengo KH, Masenga SK, Mweemba A, Mutale W, Kirabo A. Gut microbiota dependant trimethylamine N-oxide and hypertension. Vol. 14, Frontiers in Physiology. 2023.

22. Zhang Y, Wang Y, Ke B, Du J. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure. Vol. 228, Translational Research. 2021.
23. Chaar D, Dumont B, Vulesevic B, Neagoe PE, Rakel A, Sirois MG, et al. Neutrophils pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine release in patients with heart failure and reduced ejection fraction. ESC Heart Fail. 2021;8(5).
24. Arias N, Arboleya S, Allison J, Kaliszewska A, Higarza SG, Gueimonde M, et al. The relationship between choline bioavailability from diet, intestinal microbiota composition, and its modulation of human diseases. Vol. 12, Nutrients. 2020.
25. Simó C, García-Cañas V. Dietary bioactive ingredients to modulate the gut microbiota-derived metabolite TMAO. New opportunities for functional food development. Vol. 11, Food and Function. 2020.
26. Hayashi T, Yamashita T, Watanabe H, Kami K, Yoshida N, Tabata T, et al. Gut microbiome and plasma microbiome-related metabolites in patients with decompensated and compensated heart failure. Circulation Journal. 2019;83(1).
27. Lemos BS, Medina-Vera I, Malysheva O V., Caudill MA, Fernandez ML. Effects of Egg Consumption and Choline Supplementation on Plasma Choline and Trimethylamine-N-Oxide in a Young Population. J Am Coll Nutr. 2018;37(8).
28. Swer NM, Venkidesh BS, Murali TS, Mumbrekar KD. Gut microbiota-derived metabolites and their importance in neurological disorders. Vol. 50, Molecular Biology Reports. 2023.
29. Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: Major fermentation by-products and their impact on host health. Microbiome. 2019;7(1).
30. Paeslack N, Mimmler M, Becker S, Gao Z, Khuu MP, Mann A, et al. Microbiota-derived tryptophan metabolites in vascular inflammation and cardiovascular disease. Vol. 54, Amino Acids. 2022.
31. Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. Vol. 8, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2018.
32. Kaur H, Bose C, Mande SS. Tryptophan Metabolism by Gut Microbiome and Gut-Brain-Axis: An in silico Analysis. Front Neurosci. 2019;13.
33. Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. Vol. 9, Nature Communications. 2018.

34. Li C, Chang J, Wang Y, Pan G. Indole-3-propionic acid, a product of intestinal flora, inhibits the HDAC6/NOX2 signaling and relieves doxorubicin-induced cardiomyocyte damage. *Folia Morphol (Warsz)*. 2023;
35. Li Q, Xia B, Wu J, Yuan X, Lu X, Huang C, et al. Indole-3-Carbinol (I3C) Protects the Heart From Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibiting Oxidative Stress, Inflammation, and Cellular Apoptosis in Mice. *Front Pharmacol*. 2022;13.
36. Gesper M, Nonnast ABH, Kumowski N, Stoehr R, Schuett K, Marx N, et al. Gut-Derived Metabolite Indole-3-Propionic Acid Modulates Mitochondrial Function in Cardiomyocytes and Alters Cardiac Function. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8.
37. Cason CA, Dolan KT, Sharma G, Tao M, Kulkarni R, Helenowski IB, et al. Plasma microbiome-modulated indole- and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and postoperative outcomes. *J Vasc Surg*. 2018 Nov 1;68(5):1552-1562.e7.
38. Narasaki Y, Rhee C, Zhao Y, Kalantar-Zadeh K, Lau WL. Association Between Dietary Protein Sources and Gut-Derived Uremic Toxins in Patients on Long-Term Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2022;33.
39. Barreto FC, Barreto D V., Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(10).
40. Romano KA, Nemet I, Prasad Saha P, Haghikia A, Li XS, Mohan ML, et al. Gut Microbiota-Generated Phenylacetylglutamine and Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2023;16(1).
41. Zong X, Fan Q, Yang Q, Pan R, Zhuang L, Tao R. Phenylacetylglutamine as a risk factor and prognostic indicator of heart failure. *ESC Heart Fail*. 2022;9(4).
42. Wei H, Wu J, Wang H, Huang J, Li C, Zhang Y, et al. Increased circulating phenylacetylglutamine concentration elevates the predictive value of cardiovascular event risk in heart failure patients. *J Intern Med*. 2023;294(4).
43. Nemet I, Saha PP, Gupta N, Zhu W, Romano KA, Skye SM, et al. A Cardiovascular Disease-Linked Gut Microbial Metabolite Acts via Adrenergic Receptors. *Cell*. 2020;180(5).
44. Tang WHW, Nemet I, Li XS, Wu Y, Haghikia A, Witkowski M, et al. Prognostic value of gut microbe-generated metabolite phenylacetylglutamine in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(2).
45. Zhang Z, Cai B, Sun Y, Deng H, Wang H, Qiao Z. Alteration of the gut microbiota and metabolite phenylacetylglutamine in patients with severe chronic heart failure. *Front Cardiovasc Med*. 2023;9.

46. Fang C, Zuo K, Fu Y, Li J, Wang H, Xu L, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota and Metabolite Phenylacetylglutamine in Coronary Artery Disease Patients With Stent Stenosis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9.
47. Zhu Y, Dwidar M, Nemet I, Buffa JA, Sangwan N, Li XS, et al. Two distinct gut microbial pathways contribute to meta-organismal production of phenylacetylglutamine with links to cardiovascular disease. *Cell Host Microbe.* 2023;31(1).
48. Soto-Martin EC, Warnke I, Farquharson FM, Christodoulou M, Horgan G, Derrien M, et al. Vitamin biosynthesis by human gut butyrate-producing bacteria and cross-feeding in synthetic microbial communities. *mBio.* 2020;11(4).
49. Uebanso T, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A. Functional Roles of B-Vitamins in the Gut and Gut Microbiome. Vol. 64, *Molecular Nutrition and Food Research.* 2020.
50. Das P, Babaei P, Nielsen J. Metagenomic analysis of microbe-mediated vitamin metabolism in the human gut microbiome. *BMC Genomics.* 2019;20(1).
51. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. Vol. 24, *Current Opinion in Biotechnology.* 2013.
52. Eshak ES, Arafa AE. Thiamine deficiency and cardiovascular disorders. Vol. 28, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2018.
53. Keith M, Quach S, Ahmed M, Azizi-Namini P, Al-Hesayen A, Azevedo E, et al. Thiamin supplementation does not improve left ventricular ejection fraction in ambulatory heart failure patients: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2019;110(6).
54. Revuelta JL, Ledesma-Amaro R, Lozano-Martinez P, Díaz-Fernández D, Buey RM, Jiménez A. Bioproduction of riboflavin: a bright yellow history. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2017;44(4–5).
55. Xu Q, Cao Y, Zhong X, Qin X, Feng J, Peng H, et al. Riboflavin protects against heart failure via SCAD-dependent DJ-1–Keap1–Nrf2 signalling pathway. *Br J Pharmacol.* 2023;180(23).
56. Balmain BN, Jay O, Morris NR, Stewart GM, Shiino K, McFarland AJ, et al. Folic acid supplementation improves vascular endothelial function, yet not skin blood flow during exercise in the heat, in patients with heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(4).
57. Piquereau J, Boitard SE, Ventura-Clapier R, Mericskay M. Metabolic therapy of heart failure: Is there a future for B vitamins? Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences.* 2022.
58. Wan Z, Zheng J, Zhu Z, Sang L, Zhu J, Luo S, et al. Intermediate role of gut microbiota in vitamin B nutrition and its influences on human health. Vol. 9, *Frontiers in Nutrition.* 2022.
59. Miao Y, Guo Y, Chen Y, Lin Y, Lu Y, Guo Q. The effect of B-vitamins on the prevention and treatment of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2023;

60. Oniszczyk A, Oniszczyk T, Gancarz M, Szymańska J. Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases. Vol. 26, *Molecules*. 2021.
61. Yntema T, Koonen DPY, Kuipers F. Emerging Roles of Gut Microbial Modulation of Bile Acid Composition in the Etiology of Cardiovascular Diseases. Vol. 15, *Nutrients*. 2023.
62. Zhang R, Ma WQ, Fu MJ, Li J, Hu CH, Chen Y, et al. Overview of bile acid signaling in the cardiovascular system. *World J Clin Cases*. 2021;9(2).
63. Shi M, Wei J, Yuan H, Li Y, Guo Z. The role of the gut microbiota and bile acids in heart failure: A review. *Medicine (United States)*. 2023;102(45).
64. Di Ciaula A, Garruti G, Baccetto RL, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQH, et al. Bile acid physiology. *Ann Hepatol*. 2017 Nov 1;16:s4–14.
65. Ishimwe JA, Dola T, Ertuglu LA, Kirabo A. Bile acids and salt-sensitive hypertension: a role of the gut-liver axis. Vol. 322, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2022.
66. Mayerhofer CCK, Ueland T, Broch K, Vincent RP, Cross GF, Dahl CP, et al. Increased Secondary/Primary Bile Acid Ratio in Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2017 Sep 1;23(9):666–71.
67. Zhang S, Zhou J, Wu W, Zhu Y, Liu X. The Role of Bile Acids in Cardiovascular Diseases: From Mechanisms to Clinical Implications. *Aging Dis*. 2023 Apr 1;14(2):261–82.
68. Vasavan T, Ferraro E, Ibrahim E, Dixon P, Gorelik J, Williamson C. Heart and bile acids – Clinical consequences of altered bile acid metabolism. Vol. 1864, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2018.
69. Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, Hirota Y, Hayashi T, So A, et al. Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients: A possible link between gut microbiota and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(8).
70. Wilson Tang WH, Hazen SL. The Gut Microbiome and Its Role in Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 2017;135(11).
71. Hu T, Wu Q, Yao Q, Jiang K, Yu J, Tang Q. Short-chain fatty acid metabolism and multiple effects on cardiovascular diseases. *Ageing Res Rev*. 2022 Nov;81:101706.
72. Matsiras D, Bezati S, Ventoulis I, Verras C, Parissis J, Polyzogopoulou E. Gut Failure: A Review of the Pathophysiology and Therapeutic Potentials in the Gut–Heart Axis. *J Clin Med*. 2023 Mar 29;12(7):2567.
73. Mamic P, Chaikijurajai T, Tang WHW. Gut microbiome - A potential mediator of pathogenesis in heart failure and its comorbidities: State-of-the-art review. *J Mol Cell Cardiol*. 2021 Mar;152:105–17.
74. Luqman A, Hassan A, Ullah M, Naseem S, Ullah M, Zhang L, et al. Role of the intestinal microbiome and its therapeutic intervention in cardiovascular disorder. *Front Immunol*. 2024 Jan 26;15.

75. Sun W, Du D, Fu T, Han Y, Li P, Ju H. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Severe Chronic Heart Failure. *Front Microbiol.* 2022 Jan 31;12.
76. Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut Microbes and Health: A Focus on the Mechanisms Linking Microbes, Obesity, and Related Disorders. Vol. 26, *Obesity.* 2018.
77. Chen X, Li HY, Hu XM, Zhang Y, Zhang SY. Current understanding of gut microbiota alterations and related therapeutic intervention strategies in heart failure. Vol. 132, *Chinese Medical Journal.* 2019.
78. Bai Y, Zhao J biao, Tao S yu, Zhou X jian, Pi Y, Gerrits WJJ, et al. Effect of dietary fiber fermentation on short-chain fatty acid production and microbial composition in vitro. *J Sci Food Agric.* 2020;100(11).
79. Si X, Shang W, Zhou Z, Strappe P, Wang B, Bird A, et al. Gut Microbiome-Induced Shift of Acetate to Butyrate Positively Manages Dysbiosis in High Fat Diet. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(3).
80. Ashaolu TJ, Ashaolu JO, Adeyeye SAO. Fermentation of prebiotics by human colonic microbiota in vitro and short-chain fatty acids production: a critical review. *J Appl Microbiol.* 2021;130(3).
81. Carley AN, Maurya SK, Fasano M, Wang Y, Selzman CH, Drakos SG, et al. Short-Chain Fatty Acids Outpace Ketone Oxidation in the Failing Heart. *Circulation.* 2021 May 4;143(18):1797–808.
82. Gao F, Lv YW, Long J, Chen JM, He JM, Ruan XZ, et al. Butyrate improves the metabolic disorder and gut microbiome dysbiosis in mice induced by a high-fat diet. *Front Pharmacol.* 2019;10.
83. Magnusson MK, Isaksson S, Öhman L. The Anti-inflammatory Immune Regulation Induced by Butyrate Is Impaired in Inflamed Intestinal Mucosa from Patients with Ulcerative Colitis. *Inflammation.* 2020;43(2).
84. Kummen M, Mayerhofer CCK, Vestad B, Broch K, Awoyemi A, Storm-Larsen C, et al. Gut Microbiota Signature in Heart Failure Defined From Profiling of 2 Independent Cohorts. Vol. 71, *Journal of the American College of Cardiology.* 2018.
85. Okamoto T, Morino K, Ugi S, Nakagawa F, Lemecha M, Ida S, et al. Microbiome potentiates endurance exercise through intestinal acetate production. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;316(5).
86. Zheng H, Xu P, Jiang Q, Xu Q, Zheng Y, Yan J, et al. Depletion of acetate-producing bacteria from the gut microbiota facilitates cognitive impairment through the gut-brain neural mechanism in diabetic mice. *Microbiome.* 2021;9(1).
87. Sun W, Du D, Fu T, Han Y, Li P, Ju H. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Severe Chronic Heart Failure. *Front Microbiol.* 2022;12.
88. Xiao S, Jiang S, Qian D, Duan J. Modulation of microbially derived short-chain fatty acids on intestinal homeostasis, metabolism, and neuropsychiatric disorder. Vol. 104, *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2020.

89. Han X, Ma Y, Ding S, Fang J, Liu G. Regulation of dietary fiber on intestinal microorganisms and its effects on animal health. Vol. 14, *Animal Nutrition*. 2023.
90. Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, De Angelis M, Farella I, Lanza E, et al. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. 2022.
91. Peng J, Gong H, Lyu X, Liu Y, Li S, Tan S, et al. Characteristics of the fecal microbiome and metabolome in older patients with heart failure and sarcopenia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13.
92. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*. 2017;135(10).
93. Chen HC, Liu YW, Chang KC, Wu YW, Chen YM, Chao YK, et al. Gut butyrate-producers confer post-infarction cardiac protection. *Nat Commun*. 2023;14(1).
94. Bartolomaeus H, Avery EG, Bartolomaeus TUP, Kozhakhmetov S, Zhumadilov Z, Müller DN, et al. Blood pressure changes correlate with short-chain fatty acid production potential shifts under a synbiotic intervention. Vol. 116, *Cardiovascular Research*. 2020.
95. Modin D, Sengeløv M, Jørgensen PG, Olsen FJ, Bruun NE, Fritz-Hansen T, et al. Prognostic Value of Left Atrial Functional Measures in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2019;25(2).
96. Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: A call for action for referral and optimization of care. *Europace*. 2021;23(8).
97. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Vol. 17, *Nature Reviews Cardiology*. 2020.
98. Alhakak AS, Teerlink JR, Lindenfeld J, Böhm M, Rosano GMC, Biering-Sørensen T. The significance of left ventricular ejection time in heart failure with reduced ejection fraction. Vol. 23, *European Journal of Heart Failure*. 2021.
99. Nagatomo Y, Tang WHW. Intersections between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. Vol. 21, *Journal of Cardiac Failure*. 2015.
100. Modrego J, Ortega-Hernández A, Goirigolzarri J, Restrepo-Córdoba MA, Bäuerl C, Cortés-Macías E, et al. Gut Microbiota and Derived Short-Chain Fatty Acids Are Linked to Evolution of Heart Failure Patients. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18).

101. Kirschner SK, Deutz NEP, Rijnaarts I, Smit TJ, Larsen DJ, Engelen MPKJ. Impaired intestinal function is associated with lower muscle and cognitive health and well-being in patients with congestive heart failure. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2022;46(3).
102. Zhao P, Zhao S, Tian J, Liu X. Significance of Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Heart Failure. *Vol. 14, Nutrients*. 2022.
103. Chen M, Peng L, Zhang C, Liu Q, Long T, Xie Q. Gut microbiota might mediate the benefits of high-fiber/acetate diet to cardiac hypertrophy mice. *J Physiol Biochem*. 2023;79(4).
104. Panagia M, He H, Baka T, Pimentel DR, Croteau D, Bachschmid MM, et al. Increasing mitochondrial ATP synthesis with butyrate normalizes ADP and contractile function in metabolic heart disease. *NMR Biomed*. 2020;33(5).
105. Yukino-Iwashita M, Nagatomo Y, Kawai A, Taruoka A, Yumita Y, Kagami K, et al. Short-Chain Fatty Acids in Gut–Heart Axis: Their Role in the Pathology of Heart Failure. *Vol. 12, Journal of Personalized Medicine*. 2022.
106. Challa AA, Lewandowski ED. Short-Chain Carbon Sources: Exploiting Pleiotropic Effects for Heart Failure Therapy. *Vol. 7, JACC: Basic to Translational Science*. 2022.
107. Werhahn SM, Becker C, Mende M, Haarmann H, Nolte K, Laufs U, et al. NT-proBNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1).
108. Nendl A, Raju SC, Broch K, Mayerhofer CCK, Holm K, Halvorsen B, et al. Intestinal fatty acid binding protein is associated with cardiac function and gut dysbiosis in chronic heart failure. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10.
109. Han Y, Gong Z, Sun G, Xu J, Qi C, Sun W, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Front Microbiol*. 2021;12.
110. Wang Q, An Y, Wang H, Zhang N, Deng S. The clinical significance of changes in cTnT, CRP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Am J Transl Res*. 2021;13(4).
111. Shoaiei Matin S, Shidfar F, Naderi N, Amin A, Hosseini-Baharanchi FS, Dehnad A. The Effect of Synbiotic Consumption on Serum NTproBNP, hsCRP and Blood Pressure in Patients With Chronic Heart Failure: A Randomized, Triple-Blind, Controlled Trial. *Front Nutr*. 2022;8.
112. Vindhya MR, Khayyat S, Shaaban A, Duran BA, Kallail KJ. Decreased Renal Function is Associated with Heart Failure Readmissions. *Cureus*. 2018 Aug 9;
113. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019 Jun;95(6):1304–17.

114. Gregg LP, Hedayati SS. Management of Traditional Cardiovascular Risk Factors in CKD: What Are the Data? *American Journal of Kidney Diseases*. 2018 Nov;72(5):728–44.
115. Altamura S, Pietropaoli D, Lombardi F, Del Pinto R, Ferri C. An Overview of Chronic Kidney Disease Pathophysiology: The Impact of Gut Dysbiosis and Oral Disease. *Biomedicines*. 2023 Nov 12;11(11):3033.
116. Bryniarski MA, Hamarneh F, Yacoub R. The role of chronic kidney disease-associated dysbiosis in cardiovascular disease. *Exp Biol Med*. 2019;244(6).
117. Onal EM, Afsar B, Covic A, Vaziri ND, Kanbay M. Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease and their roles in the development of cardiovascular disease. Vol. 42, *Hypertension Research*. 2019.
118. Zhong C, Dai Z, Chai L, Wu L, Li J, Guo W, et al. The change of gut microbiota-derived short-chain fatty acids in diabetic kidney disease. *J Clin Lab Anal*. 2021 Dec 24;35(12).
119. Wang S, Lv D, Jiang S, Jiang J, Liang M, Hou F, et al. Quantitative reduction in short-chain fatty acids, especially butyrate, contributes to the progression of chronic kidney disease. *Clin Sci*. 2019 Sep 13;133(17):1857–70.
120. Magliocca G, Mone P, Di Iorio BR, Heidland A, Marzocco S. Short-Chain Fatty Acids in Chronic Kidney Disease: Focus on Inflammation and Oxidative Stress Regulation. *Int J Mol Sci*. 2022 May 11;23(10):5354.
121. Yuan X, Wang L, Bhat OM, Lohner H, Li PL. Differential effects of short chain fatty acids on endothelial Nlrp3 inflammasome activation and neointima formation: Antioxidant action of butyrate. *Redox Biol*. 2018 Jun;16:21–31.
122. Hobby GP, Karaduta O, Dusio GF, Singh M, Zybilov BL, Arthur JM. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2019 Jun 1;316(6):F1211–7.
123. Gryp T, Huys GRB, Joossens M, Van Biesen W, Glorieux G, Vaneechoutte M. Isolation and Quantification of Uremic Toxin Precursor-Generating Gut Bacteria in Chronic Kidney Disease Patients. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 14;21(6):1986.
124. Mair RD, Sirich TL, Plummer NS, Meyer TW. Characteristics of Colon-Derived Uremic Solutes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018 Sep;13(9):1398–404.
125. Cheng TH, Ma MC, Liao MT, Zheng CM, Lu KC, Liao CH, et al. Indoxyl Sulfate, a Tubular Toxin, Contributes to the Development of Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*. 2020 Oct 29;12(11):684.

-
126. Steenbeke M, Valkenburg S, Gryp T, Van Biesen W, Delanghe JR, Speeckaert MM, et al. Gut Microbiota and Their Derived Metabolites, a Search for Potential Targets to Limit Accumulation of Protein-Bound Uremic Toxins in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*. 2021 Nov 17;13(11):809.
127. Jadoon A, Mathew A V., Byun J, Gadegbeku CA, Gipson DS, Afshinnia F, et al. Gut microbial product predicts cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol*. 2018;48(4).

Заключение

Настоящая монография посвящена комплексному изучению взаимосвязей между кишечной микробиотой, её метаболитами и патогенезом хронической сердечной недостаточности (ХСН). Основной целью исследования являлось определение роли микробиом-ассоциированных метаболитов в развитии и прогрессировании ХСН, а также оценка диагностической и прогностической ценности различных биомаркеров при данной патологии. В ходе работы были поставлены и реализованы такие задачи как анализ современных данных о биомаркерах воспаления, сердечного ремоделирования и миокардиального некроза при различных фенотипах ХСН; изучение влияния короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и других метаболитов кишечной микробиоты на патофизиологические процессы при ХСН; выявление взаимосвязей между фракцией выброса левого желудочка и метаболическими профилями кишечной микробиоты.

Методологическую основу исследования составили систематический обзор и мета-анализ научной литературы, посвященной биомаркерам при ХСН, согласно стандартизированному протоколу PRISMA. Для статистической обработки данных использовались методы расчета стандартизированной разницы средних (SMD) с 95% доверительными интервалами. Гетерогенность исследований оценивалась с помощью статистики I^2 . Кроме того, был проведен всесторонний анализ современных исследований по метаболомике кишечной микробиоты и её влиянию на сердечно-сосудистую систему.

Проведенный мета-анализ показал, что уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-alpha) и С-реактивного белка (hs-CRP) значительно повышены у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми контрольными группами, что свидетельствует о важной роли системного воспаления в патогенезе данного заболевания. При этом выявлена четкая корреляция между уровнями данных биомаркеров и функциональным классом сердечной недостаточности по NYHA, что подтверждает их прогностическую ценность.

Установлено, что уровни NT-proBNP статистически значимо различаются между группами пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF) и сохраненной фракцией выброса (HFpEF), однако клиническое значение этой разницы ограничено. Биомаркеры миокардиального некроза (hs-TnT, hs-TnI) также демонстрируют различия между фенотипами ХСН, но их диагностическая ценность как самостоятельных маркеров недостаточна для клинической дифференциации.

Впервые проведен комплексный анализ роли КЦЖК в патогенезе ХСН, который показал, что пациенты с данной патологией характеризуются снижением уровней ацетата, пропионата и бутирата, а также уменьшением численности бактерий, продуцирующих эти метаболиты. Выявлена положительная корреляция между концентрациями КЦЖК в фекалиях и фракцией выброса левого желудочка, что указывает на потенциальное кардиопротективное действие данных соединений.

Приведены данные о влиянии метаболитов кишечной микробиоты на сердечно-сосудистую систему: 1) триметиламин-N-оксид (ТМАО) оказывает прямое проатерогенное и профибротическое действие, способствуя прогрессированию ХСН; 2) индол-3-пропионовая кислота проявляет кардиопротективные свойства, модулируя функцию митохондрий в сердечных клетках; 3) фенилацетилглутамин (PAGln) ассоциирован с повышенным риском сердечной недостаточности через взаимодействие с адренергическими рецепторами.

Важным научным результатом является выявление взаимосвязи между метаболитами кишечной микробиоты и почечной функцией при ХСН. Установлено, что снижение уровней КЦЖК коррелирует с ухудшением скорости клубочковой фильтрации, что может способствовать прогрессированию кардиоренального синдрома.

Результаты проведенного исследования имеют существенную практическую значимость для клинической медицины. Выявленные закономерности изменения биомаркеров при различных фенотипах ХСН могут быть использованы для разработки новых диагностических алгоритмов, позволяющих более точно стратифицировать пациентов и персонализировать терапевтические подходы.

Мультибиомаркерный подход, интегрирующий воспалительные, ремоделирующие и некротические биомаркеры, может повысить диагностическую точность и стратификацию риска при ХСН. В частности, комбинация NT-proBNP с биомаркерами воспаления и миокардиального некроза показала повышенную прогностическую ценность по сравнению с использованием отдельных маркеров.

Выявление роли КЦЖК и других метаболитов кишечной микробиоты открывает новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на модуляцию кишечного микробиома. Потенциальные терапевтические подходы могут включать: 1) диетическую коррекцию с увеличением потребления пищевых волокон для стимуляции продукции КЦЖК; 2) применение пробиотиков, содержащих КЦЖК-продуцирующие штаммы бактерий; 3) непосредственное введение КЦЖК или их производных; 4) ингибирование образования ТМАО и других неблагоприятных метаболитов.

Полученные результаты также имеют значение для фармацевтической индустрии, предоставляя новые молекулярные мишени для разработки лекарственных препаратов. Ингибиторы образования ТМАО, модуляторы рецепторов КЦЖК, а также препараты, регулирующие метаболизм желчных кислот, могут стать основой для создания новых лекарственных средств для лечения ХСН.

На основе проведенного исследования можно выделить несколько перспективных направлений для дальнейшей научной работы. Прежде всего, необходимы лонгитюдные исследования, направленные на изучение динамики метаболитов кишечной микробиоты и биомаркеров в процессе развития и прогрессирования ХСН, что позволит установить их причинно-следственные связи.

Актуальным направлением является проведение рандомизированных контролируемых исследований эффективности пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков для коррекции дисбиоза и нормализации уровней КЦЖК у пациентов с ХСН. Это позволит оценить терапевтический потенциал модуляции кишечного микробиома и определить оптимальные стратегии лечения.

Перспективным представляется более глубокое изучение механизмов действия КЦЖК и других метаболитов кишечной микробиоты на молекулярном и клеточном уровнях. В частности, необходимо исследовать влияние КЦЖК на энергетический метаболизм кардиомиоцитов, активность ионных каналов, сигнальные пути воспаления и окислительного стресса.

Важным направлением является разработка и валидация мультибиомаркерных панелей, интегрирующих классические биомаркеры сердечной недостаточности и метаболиты кишечной микробиоты, для более точной диагностики, стратификации риска и персонализированного лечения пациентов с ХСН.

Наконец, целесообразно проведение фармакоэкономических исследований, оценивающих экономическую эффективность использования биомаркеров и метаболитов кишечной микробиоты в клинической практике, что может способствовать их более широкому внедрению в рутинную диагностику и мониторинг пациентов с ХСН.

В целом, дальнейшие исследования в области взаимосвязи кишечного микробиома и сердечной недостаточности открывают новые горизонты для понимания патогенеза данного заболевания и разработки инновационных терапевтических подходов, ориентированных на персонализированную медицину.

Кушугулова А.Р., Кожаметов С.С., Чуленбаева Л.Е., Исильбаева А.А., Джармуханов Ж.,
Нургазиев М., Ковенский А., Таукелова А.Т., Сайлыбаева А.И., Бекбосынова М.С.

**Микробиом кишечника и сердечная недостаточность: биомаркеры, метаболиты
и терапевтические перспективы**

Монография издана в авторской редакции

Сетевое издание

Ответственный за выпуск – Алимова Н.К.

Научное издание

Системные требования:

операционная система Windows XP или новее, macOS 10.12 или новее, Linux.

Программное обеспечение для чтения файлов PDF.

Объем данных 3 Мб

Принято к публикации «17» апреля 2025 года

Режим доступа: <https://izd-mn.com/PDF/17MNNPM25.pdf> свободный. – Загл. с экрана. – Яз. рус.,
англ.

ООО «Издательство «Мир науки»

«Publishing company «World of science», LLC

Адрес:

Юридический адрес – 127055, г. Москва, пер. Порядковый, д. 21, офис 401.

Почтовый адрес – 127055, г. Москва, пер. Порядковый, д. 21, офис 401.

<https://izd-mn.com/>

**ДАННОЕ ИЗДАНИЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ НА
ЭЛЕКТРОННЫХ НОСИТЕЛЯХ**