

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11

# Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, — перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности

А.М. Алиева<sup>1</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, Е.В. Резник<sup>1</sup>, Т.В. Пинчук<sup>1</sup>, Л.М. Шнахова<sup>2</sup>, Р.К. Валиев<sup>3</sup>,  
М.Н. Сарыев<sup>3</sup>, А.М. Рахаев<sup>4</sup>, И.В. Ковтюх<sup>5</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

<sup>4</sup>Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

<sup>5</sup>ЦКБ РАН, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

За последние десятилетия был достигнут ощутимый прогресс в изучении сердечно-сосудистых биологических маркеров. Ключевым стало внедрение в широкую клиническую практику исследования концентрации натрийуретических пептидов, используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В настоящее время оценка значений мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника является «золотым стандартом» лабораторной диагностики сердечной недостаточности и прогнозирования ее течения, однако отмечены ограничения, обусловленные влиянием ряда факторов на их показатели, неоднозначность пороговых значений и достаточно низкая информативность при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка. Даже специальное подисследование крупномасштабного протокола PROTECT не смогло идентифицировать идеальный единственный биомаркер среди 48 различных маркеров для прогностической оценки пациентов с острой сердечной недостаточностью. Все это предопределяет необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных маркеров. Настоящий обзор посвящен изучению возможности использования сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в качестве диагностического и прогностического биомаркера при сердечной недостаточности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сердечная недостаточность, биологический маркер, фракция выброса левого желудочка, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, тропонин, натрийуретические пептиды.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В. и др. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, — перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(1):5–11. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11.

## Heart-type fatty acid binding protein: the promising biological marker in heart failure

А.М. Aliyeva<sup>1</sup>, I.E. Baykova<sup>1</sup>, E.V. Reznik<sup>1</sup>, T.V. Pinchuk<sup>1</sup>, L.M. Shnakhova<sup>2</sup>, R.K. Valiev<sup>3</sup>,  
M.N. Saryiev<sup>3</sup>, A.M. Rakhaev<sup>4</sup>, I.V. Kovtyukh<sup>5</sup>, I.G. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Kh.M. Berbekov Kabardian-Balkar State University, Nalchik, Russian Federation

<sup>5</sup>Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

In recent decades, significant progress has been made in the study of cardiovascular biological markers. The introduction into clinical practice of studying the concentration of natriuretic peptides used as markers for the diagnostic and prognostic assessment of patients with chronic heart failure became the crucial event. At present, the assessment of the values concerning the ventricular natriuretic peptide and its N-terminal precursor is the gold standard in laboratory diagnosis of heart failure and predicting its course. However, there are limitations due to the influence of several factors on their indicators, the ambiguity of threshold values and rather low information content in heart failure with preserved ejection fraction. Even a special sub-study of the large-scale PROTECT protocol could not identify an ideal single biomarker among 48 different markers for prognostic evaluation of patients with acute heart failure. All this determines the need for further search for highly sensitive and more specific markers. This review is devoted to the study of the possibility of using heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a diagnostic and prognostic biomarker in heart failure. To date, one of the possible applications of H-FABP may be in the diagnosis of the early stages of heart ischemia and inflammation.

**KEYWORDS:** heart failure, biological marker, left ventricular ejection fraction, Heart-type fatty acid binding protein, troponin, natriuretic peptides.

**FOR CITATION:** Aliyeva A.M., Baykova I.E., Reznik E.V. et al. Heart-type fatty acid binding protein: the promising biological marker in heart failure. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(1):5–11 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) является важной медицинской, социальной и экономической проблемой во всем мире [1]. Согласно эпидемиологическим данным от СН страдают почти 5,7 млн жителей США и более 23 млн человек во всем мире [2, 3].

Несмотря на использование лекарственных средств, доказавших свою эффективность в лечении больных хронической СН (ХСН), таких как  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, продолжительность жизни пациентов растет весьма замедленными темпами [4]. Так, в период с 2000 г. по 2012 г. в Британии абсолютная 5-летняя выживаемость при СН увеличилась лишь на 7,2% [5].

За последние десятилетия был достигнут ощутимый прогресс в изучении кардиоваскулярных биологических маркеров. Ключевым стало внедрение в широкую клиническую практику исследования концентрации натрийуретических пептидов (NUP), используемых в качестве диагностических и прогностических маркеров оценки пациентов с ХСН [6]. В настоящее время определение значений мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является «золотым стандартом» лабораторной диагностики СН и прогнозирования ее течения, однако отмечены ограничения, обусловленные влиянием ряда факторов на их показатели, неоднозначность пороговых значений и достаточно низкая информативность при СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (СН-сФВ) [7]. Даже специальное подисследование крупномасштабного протокола PROTECT не смогло идентифицировать единственный идеальный биомаркер среди 48 различных маркеров для прогностической оценки пациентов с острой СН (ОСН) [8]. Все это предопределяет необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных маркеров.

**Цель настоящего обзора:** рассмотреть сердечный белок, связывающий жирные кислоты (Н-FABP), в качестве диагностического и прогностического лабораторного маркера при СН.

## Методология поиска источников

Анализ источников литературы проводили в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривали зарубежные и отечественные статьи. Поиск проводили по следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечная недостаточность, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, heart failure, biomarkers, Н-FABP, а также их комбинациям.

## Биологические, физиологические и патофизиологические аспекты Н-FABP

Впервые описанная в 1972 г. группа цитоплазматических белков, называемых белками, связывающими жирные кислоты (FABP), продолжает активно изучаться [9]. Среди 9 цитоплазматических FABP, идентифицированных к настоящему времени, FABP-3 преимущественно распределяется в сердечных миоцитах и поэтому чаще называется белком, связывающим жирные кислоты сердечного типа (Н-FABP) [10]. Однако тканеспецифичность Н-FABP не является абсолютной: значительное количество Н-FABP присутствует в скелетных мышцах, почках, молочных железах, семенни-

ках, легких и желудке [10]. FABP участвуют в клеточном метаболизме жирных кислот (ЖК), поскольку они обратимо связывают и транспортируют длинноцепочечные полиненасыщенные ЖК от клеточных мембран в митохондрии. Кроме того, FABP вносят весомый вклад в процессы клеточного роста и пролиферации и могут стимулировать рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR). Следовательно, они играют функциональную роль в метаболизме липидов и энергетическом гомеостазе [11].

Н-FABP кодируется геном *FABP-3*, расположенным в области 1p33-p32 хромосомы 1 [12]. На моделях животных ретиноид X рецептор альфа, рекомбинантный белок 15KLF15, транскрипционный фактор CREB и фактор транскрипции Sp1 были идентифицированы как сайты связывания для различных рецепторов, активируемых PPAR [12]. Н-FABP в большом количестве присутствует в цитоплазме поперечнополосатых мышечных клеток и быстро высвобождается в ответ на повреждение сердца [13, 14]. Н-FABP экспрессируется больше в желудочках сердца [15]. Экспрессия Н-FABP регулируется микроРНК-1 (miR-1), которая также принимает участие в прогрессировании СН [16]. При повреждении миокарда Н-FABP быстро высвобождается из миоцитов в системный кровоток из-за своего небольшого размера и свободной цитоплазматической локализации. Также предполагается, что временное увеличение проницаемости сарколеммальной мембраны позволяет Н-FABP просачиваться в большой круг кровообращения [17, 18]. Это так называемое «ранение» миоцитов наблюдалось даже после кратковременного желудочкового стресса, и оно может играть важную роль в различных ауто- и паракринных механизмах патогенеза СН [17, 18]. Выведение Н-FABP происходит через почки, что объясняет более короткое диагностическое «окно» у пациентов с нормальной почечной функцией [19].

Помимо важной роли в транспорте сердечных липидов, в нескольких исследованиях *in vitro* и *in vivo* изучались и другие функции Н-FABP. Потенциальная роль Н-FABP в дифференцировке кардиомиоцитов была предположена М. Tang et al. [20], которые описали связь между экспрессией Н-FABP и снижением пролиферации кардиомиоцитов у грызунов. Аналогичные данные были получены и S. Wang et al. [21] при исследовании мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга человека. Кроме того, С. Zhu et al. [22], используя линию эмбриональных клеток миокарда P19, сверхэкспрессирующих Н-FABP, показали, что белок может ингибировать пролиферацию клеток и способствовать апоптозу. У рыбок данио нокадаун Н-FABP приводил к нарушению развития сердца и усилению апоптоза [23]. У новорожденных крыс подавление Н-FABP уменьшало апоптоз клеток и структурное ремоделирование желудочковых миоцитов в условиях гипоксии. Активация Н-FABP усиливает фосфорилирование сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и снижает уровни фосфорилированной протеинкиназы В (Akt), увеличивая апоптоз и ремоделирование [24]. Антиапоптотическая роль Н-FABP, вызванная гипоксией/реоксигенацией, была также обнаружена у кардиомиоцитов H9c2 [25]. Показано, что Н-FABP увеличивает выживаемость мезенхимальных стволовых клеток, происходящих из костного мозга человека, при гипоксии [21]. Сверхэкспрессия Н-FABP способствует росту и миграции гладкомышечных клеток в аорте человека [26]. Таким образом, точный механизм, с помощью которого этот белок влия-

ет на пролиферацию кардиомиоцитов и апоптоз, остается непонятным, и необходимы дальнейшие исследования для объяснения аспектов его действия.

Плазменный Н-FAВР имеет малый размер (15 кДа) и в обилии присутствует в свободно растворимой форме в цитоплазме кардиомиоцитов, в отличие от тропонина, который в значительной степени связан с сократительными белками [27]. Следовательно, серьезные повреждение миокарда или даже некроз происходят еще до того, как тропонин попадет в плазму в количестве, определяемом стандартными анализами [27]. Обилие и легко растворимое цитоплазматическое расположение Н-FAВР подтверждаются тем фактом, что концентрация Н-FAВР в плазме в ответ на повреждение миокарда повышается более чем в 100 раз по сравнению с уровнем тропонина в плазме, следовательно, нормальное пороговое значение составляет 5–7 нг/мл против  $\approx 0,05$  нг/мл для последнего [27]. Креатинфосфокиназа МВ и тропонин не обнаруживаются в течение примерно 4–6 ч после появления симптомов, достигают пика примерно через 12 ч и возвращаются к исходному уровню через 24–72 ч и 7–10 дней соответственно [28]. Уровень Н-FAВР в плазме начинает повышаться в течение 1 ч, достигает максимума через 4–6 ч и возвращается к исходному уровню примерно через 24 ч [29]. Четкий кинетический профиль плазмы обеспечивает возможность использования Н-FAВР в качестве более раннего биомаркера острого инфаркта миокарда (ИМ) и маркера повторного ИМ. Более того, с учетом присутствия преимущественно в растворимой форме даже незначительная ишемия и повреждение миокарда должны вызывать заметное повышение уровня Н-FAВР в плазме [27].

Что касается лабораторных методов, то используются различные типы анализов для обнаружения и количественного определения Н-FAВР в сыворотке, плазме или цельной крови: иммуноферментный, иммунотурбидиметрический, мультиплексный и иммунохроматографический. Время тестирования зависит от варианта анализа и варьирует от 5 до 120 мин [30].

## Н-FAВР КАК БИОМАРКЕР СН

Как упоминалось ранее, Н-FAВР играет важную роль в передаче клеточных сигналов, транспорте липидов и гомеостазе миоцитов [31]. Вследствие амфипатической природы ЖК их накопление и хранение на мембранах могут пагубно влиять на структурные и функциональные свойства клеток [31]. Следовательно, механический стресс, а также клеточное повреждение, в том числе в результате ишемических или воспалительных процессов, могут в дальнейшем усугубляться нарушением миоцитарного гомеостаза, снижением внутриклеточного содержания Н-FAВР и прогрессированием СН [11]. Н-FAВР является не только индикатором клеточного повреждения, но и маркером миоцитарного дисгомеостаза и, следовательно, нарушения функции сердечной мышцы.

Многие исследования постулируют независимую связь между Н-FAВР и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), в том числе смерти [32–36]. Недавно проведенное клиническое исследование, включившее 1071 больного с ХСН, показало, что высокий уровень Н-FAВР явился независимым фактором риска кардиальной смерти и риска повторных госпитализаций, обусловленных декомпенсацией СН, у данной категории больных [34].

T. Niizeki et al. [35] в исследовании с участием 186 пациентов продемонстрировали превосходство комбинированного анализа BNP и Н-FAВР для стратификации риска у пациентов с ХСН. В исследовании от 2008 г., в котором участвовали 113 пациентов с ХСН, те же авторы снова связали устойчиво высокие уровни Н-FAВР с нежелательными явлениями при последующем наблюдении за пациентами. Было предложено серийное измерение концентраций Н-FAВР для мониторинга терапии, поскольку отмечено изменение показателей маркера на фоне проводимого лечения [36]. Значительное снижение уровней Н-FAВР описано в работе P. Jirak et al. [37], в которой показано снижение содержания нескольких биомаркеров у 50 пациентов с ХСН, получавших терапию ивабрадином. Аналогичная тенденция отмечена и у детей с СН на фоне лечения карведилолом [38].

U. Hoffmann et al. [33] констатировали хорошую специфичность и положительную прогностическую ценность для диагностики ОСН при использовании Н-FAВР в дополнение к BNP; уровни Н-FAВР также коррелировали с неблагоприятными ССС у данной категории больных. E. Kazmierczyk et al. [39] отметили высокую концентрацию Н-FAВР у пациентов с ОСН и ее ассоциацию с эхокардиографическими (ЭхоКГ) критериями ремоделирования ЛЖ [39].

Целью исследования M. Lichtenauer et al. [40] было изучение роли новых сердечно-сосудистых биомаркеров: растворимого фактора подавления онкогенности (ST2), фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15), растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы (suPAR) и Н-FAВР у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) или идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). В исследование было включено 200 человек: 65 — с диагнозом ДКМП и 59 — с ИКМП. Контрольную группу составили 76 пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС) и симптомов СН. Уровни ST2, suPAR и Н-FAВР были значительно выше у пациентов с ИКМП и ДКМП по сравнению с уровнями в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ). Однако не отмечено значимых различий между концентрациями биомаркеров у пациентов с ИКМП и ДКМП. Обнаружена обратная корреляционная связь ФВ ЛЖ с уровнями биомаркеров (ST2  $p < 0,0001$ , GDF-15  $p = 0,0394$ , suPAR  $p = 0,0029$ , Н-FAВР  $p < 0,0001$ ). Также отмечены статистически значимые прямые связи уровня С-реактивного белка (СРБ) с данными маркерами. Авторы резюмировали, что ST2, GDF-15, uPAR и Н-FAВР обладают большим потенциалом для лабораторного выявления пациентов с данными патологическими состояниями. Согласно полученным в ходе данного исследования результатам Н-FAВР был наиболее многообещающим маркером, за ним следовали ST2, uPAR и GDF-15.

Относительно больных с СН-сФВ D. Kutsuzawa et al. [41] описали независимую корреляцию между более высокими уровнями Н-FAВР и возникновением неблагоприятных ССС [41]. W. Dinh et al. [42] обнаружили значимо более высокие значения тропонина Т и Н-FAВР у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией ЛЖ и у пациентов с СН-сФВ по сравнению с группой здоровых людей.

В 2012 г. Y. Otaki et al. анализировали концентрации Н-FAВР и высокочувствительного тропонина Т у 402 пациентов с ХСН и постоянной формой фибрилляции предсердий и у 201 пациента с ХСН и синусовым ритмом. Пациенты с фибрилляцией предсердий имели более высокие значе-

ния Н-FABP и тропонина Т. Многофакторный статистический анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что уровни обоих маркеров независимо предсказывали последующие неблагоприятные ССС. Анализ Каплана — Мейера продемонстрировал, что частота неблагоприятных ССС была выше у пациентов с повышенными уровнями Н-FABP и тропонина Т [43].

В 2013 г. Y. Sun et al. [44] провели исследование по оценке Н-FABP у 36 пациентов детского возраста с ХСН (16 пациентов с эндокардиальным фиброэластозом и 20 — с ДКМП). Контрольную группу составили 30 здоровых детей. Средние уровни Н-FABP в группе СН были значительно выше, чем в контрольной группе ( $21,7 \pm 4,3$  нг/мл против  $6,2 \pm 1,7$  нг/мл;  $p < 0,01$ ). Концентрации Н-FABP у больных СН отрицательно коррелировали с ФВ ЛЖ, сердечным индексом (СИ) и фракцией укорочения ЛЖ ( $r = -0,65$ ,  $-0,64$  и  $-0,71$  соответственно;  $p < 0,01$ ). Авторы сделали выводы, что уровни Н-FABP в сыворотке повышаются у детей с ХСН и тесно связаны с тяжестью состояния; Н-FABP может быть использован в качестве биомаркера для диагностики СН и оценки ее тяжести [44].

В 2015 г. китайскими врачами проведено исследование по оценке Н-FABP и BNP у больных с ХСН. Концентрации Н-FABP и BNP в крови у пациентов с ХСН были значительно выше, чем в контрольной группе ( $21,7 \pm 4,3$  нг/мл против  $6,3 \pm 1,7$  нг/мл,  $582,4 \pm 180,6$  пг/мл против  $31,2 \pm 9,8$  пг/мл, во всех случаях  $p < 0,01$ ), положительно коррелировали с функциональным классом СН согласно Нью-Йоркской классификации СН (NYHA) (во всех случаях  $p < 0,01$ ). Концентрация Н-FABP у больных с ХСН была положительно связана с уровнем BNP ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,01$ ), но отрицательно — с ФВ ЛЖ, фракцией укорочения ЛЖ и СИ ( $r = -0,65$ ,  $-0,64$  и  $-0,71$  соответственно; все  $p < 0,01$ ). Показатели BNP также отрицательно коррелировали с ФВ ЛЖ, фракцией укорочения ЛЖ и СИ ( $r = -0,75$ ,  $-0,61$  и  $-0,79$  соответственно; все  $p < 0,01$ ) [45].

По результатам наблюдения 322 пациентов с ХСН было зафиксировано 27 сердечно-сосудистых смертей и 90 повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от уровня Н-FABP и длительности комплекса QRS по данным ЭКГ ( $\geq 120$  мс). Многофакторный анализ показал, что высокие уровни Н-FABP и удлинение комплекса QRS были независимыми предикторами неблагоприятных ССС. Анализ Каплана — Мейера продемонстрировал, что сочетание высоких уровней Н-FABP и удлинения QRS может использоваться для надежной стратификации пациентов с высоким риском неблагоприятных ССС [46].

В 2020 г. были опубликованы результаты проспективного исследования, включившего 80 пациентов с сепсисом, поступивших в отделение реанимации в период с октября 2016 г. по январь 2018 г. Авторы констатировали, что показатели ЭхоКГ в сочетании с Н-FABP имеют весомое значение в диагностике нарушений функции сердца, возникающих при сепсисе [47].

Заслуживает внимания исследование, проведенное в 2021 г. профессором Y. Lu и коллегами. Было обследовано 249 пациентов с СН ишемического генеза. Множественный регрессионный анализ показал, что холестерин липопротеинов высокой плотности, высокочувствительный СРБ, количество лейкоцитов, висфатин, адипонектин, FABP-4, частота сердечных сокращений, длительность интервала QTc, диаметр левого предсердия, индекс массы мио-

карда ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ), индекс КСО ЛЖ, фракционное укорочение и ФВ ЛЖ были независимо связаны с уровнем FABP-3 (все  $p < 0,05$ ). Пациенты с удлинением интервала QTc имели более высокое усредненное значение FABP-3 в плазме, чем пациенты с пограничным и нормальным интервалом QTc. С увеличением тертилей FABP-3 у больных наблюдалась более частая встречаемость удлинения интервала QTc, систолическая дисфункция ЛЖ и летальность от всех причин, постепенное снижение ФВ ЛЖ, повышенное количество лейкоцитов крови и более высокие концентрации высокочувствительного СРБ, висфатина, адипонектина и FABP-4 [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени проведено довольно много исследований, посвященных изучению Н-FABP при сердечно-сосудистой патологии. Однако остается неизвестным, влияет ли и каким именно образом Н-FABP, высвобождающийся из поврежденных миоцитов, на прогрессирование СН и других сердечно-сосудистых заболеваний [49].

На сегодняшний день одним из возможных вариантов применения Н-FABP, по-видимому, является диагностирование ранних стадий ишемии и воспаления сердца. Н-FABP можно использовать в качестве инструмента скрининга, например, при плановых медицинских осмотрах, поскольку данные лабораторные тесты недороги и легко исполнимы. T. Takahashi et al. [50] продемонстрировали сильные положительные корреляции между повышением уровня пульсового давления, BNP и Н-FABP у 3504 человек при ежегодном медицинском осмотре. С другой стороны, быстрое обнаружение ишемии может ускорить выявление пациентов с острой ишемией как основной причиной ОСН на ранней стадии. Поскольку было показано, что уровни Н-FABP в сыворотке хорошо коррелируют с размером зоны некроза у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [51], измерение Н-FABP может позволить своевременно назначить процедуры реваскуляризации и, следовательно, даже предотвратить развитие СН в отдаленном периоде. Вследствие того, что Н-FABP и сердечные тропонины демонстрируют разную кинетику высвобождения [51], соотношение Н-FABP/тропонин может быть полезным для дифференциации острой ишемии от хронического повреждения миокарда у пациентов с декомпенсированной СН.

Поскольку сильная и независимая корреляция Н-FABP с индивидуальным прогнозом была показана в нескольких исследованиях, его можно использовать при среднесрочном и долгосрочном планировании лечения. Это может быть особенно полезно при применении инвазивных и дорогостоящих подходов, таких как имплантируемые устройства для повторной синхронизации сердца, замена клапана или механические устройства кровообращения. Например, M. Cabiati et al. [52] продемонстрировали связь между высокими концентрациями Н-FABP и плохим прогнозом у пациентов, которым было имплантировано желудочковое вспомогательное устройство (LVAD).

Таким образом, на сегодняшний день в биомедицинской практике доступно большое количество биологических маркеров, дающих понимание патогенеза СН, активности систем нейрорегуляции, выраженности повреждения миокарда, аспектов течения процессов воспаления и формирования фиброзной ткани в серд-

це, а также характера поражения других органов и систем человеческого организма [7]. Представленный обзор литературы указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки H-FABP. Ожидается, что дальнейшие исследования дадут ответ на вопрос о возможности его использования в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования неблагоприятных ССС у пациентов с кардиоваскулярной патологией.

### Литература/References

- Kayki-Mutlu G., Papazisi O., Palmén M. et al. Cardiac and vascular  $\alpha$ 1-adrenoceptors in congestive heart failure: a systematic review. *Cells*. 2020;9(11):2412. DOI: 10.3390/cells9112412.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:447–454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000366.
- Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
- [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russ.). DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
- Ziaeian B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368–378. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25.
- Taylor C.J., Ordóñez-Mena J.M., Roalfe A.K. et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population-based cohort study. *BMJ*. 2019;364:l223. DOI: 10.1136/bmj.l223.
- Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(4):101–108. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487.
- [Gasparyan A.Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(4):101–108 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487.
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(5):333–345. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
- [Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. et al. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Archive of Internal Medicine*. 2018;8(5):333–345 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
- Demissei B.G., Valente M.A., Cleland J.G. et al. Optimizing clinical use of biomarkers in high-risk acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):269–280. DOI: 10.1002/ehf.443.
- Bass N.M. The cellular fatty acid binding proteins: aspects of structure, regulation, and function. *Int Rev Cytol*. 1988;111:143–184. DOI: 10.1016/s0074-7696(08)61733-7.
- Schaap F.G., van der Vusse G.J., Glatz J.F. Fatty acid-binding proteins in the heart. *Mol Cell Biochem*. 1998;180(1–2):43–51.
- Das U.N. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and coronary heart disease. *Indian Heart J*. 2016;68(1):16–18. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.07.030.
- Li A., Wu L., Wang X. et al. Tissue expression analysis, cloning and characterization of the 5'-regulatory region of the bovine FABP3 gene. *Mol Biol Rep*. 2016;43(9):991–998. DOI: 10.1007/s11033-016-4026-7.
- Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet*. 2006;47(1):39–48. DOI: 10.1007/BF03194597.
- Liebetrau C., Nef H.M., Dörr O. et al. Release kinetics of early ischaemic biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Heart*. 2014;100:652–657. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305253.
- Yoshimoto K., Tanaka T., Somiya K. et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. *Heart Vessel*. 1995;10:304–309. DOI: 10.1007/BF02911388.
- Varrone F., Gargano B., Carullo P. et al. The circulating level of FABP3 is an indirect biomarker of microRNA-1. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):88–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1003.
- Fischer T.A., McNeil P.L., Khakee R. et al. Cardiac myocyte membrane wounding in the abruptly pressure-overloaded rat heart under high wall stress. *Hypertension*. 1997;30(5):1041–1046. DOI: 10.1161/01.hyp.30.5.1041.
- Ye X.D., He Y., Wang S. et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1155–1163. DOI: 10.1038/aps.2018.37.
- Binas B., Erol E. FABPs as determinants of myocellular and hepatic fuel metabolism. *Mol Cell Biochem*. 2007;299(1–2):75–84. DOI: 10.1007/s11010-005-9043-0.
- Tang M.K., Kindler P.M., Cai D.Q. et al. Heart-type fatty acid binding proteins are upregulated during terminal differentiation of mouse cardiomyocytes, as revealed by proteomic analysis. *Cell Tissue Res*. 2004;316(3):339–347. DOI: 10.1007/s00441-004-0881-y.
- Wang S., Zhou Y., Andreyev O. et al. Overexpression of FABP3 inhibits human bone marrow derived mesenchymal stem cell proliferation but enhances their survival in hypoxia. *Exp Cell Res*. 2014;323(1):56–65. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.02.015.
- Zhu C., Hu D.L., Liu Y.Q. et al. Fabp3 inhibits proliferation and promotes apoptosis of embryonic myocardial cells. *Cell Biochem Biophys*. 2011;60(3):259–266. DOI: 10.1007/s12013-010-9148-2.
- Liu Y.Q., Song G.X., Liu H.L. et al. Silencing of FABP3 leads to apoptosis-induced mitochondrial dysfunction and stimulates Wnt signaling in zebrafish. *Mol Med Rep*. 2013;8(3):806–812. DOI: 10.3892/mmr.2013.1586.
- Zhuang L., Li C., Chen Q. et al. Fatty acid-binding protein 3 contributes to ischemic heart injury by regulating cardiac myocyte apoptosis and MAPK pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(5):H971–H984. DOI: 10.1152/ajpheart.00360.2018.
- Zhang Y., Huang R., Zhou W. et al. MiR-192–5p mediates hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes via targeting of FABP3. *J Biochem Mol Toxicol*. 2017;31(4). DOI: 10.1002/jbt.21873.
- Chen K., Chen Q.J., Wang L.J. et al. Increment of HFABP Level in Coronary Artery In-Stent Restenosis Segments in Diabetic and Nondiabetic Minipigs: HFABP Overexpression Promotes Multiple Pathway-Related Inflammation, Growth and Migration in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *J Vasc Res*. 2016;53(1–2):27–38. DOI: 10.1159/000446652.
- Goel H., Melot J., Krinock M.D. et al. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker. *Ann Med*. 2020;52(8):444–461. DOI: 10.1080/07853890.2020.1800075.
- Bertinchant J.P., Larue C., Pernel I. et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochem*. 1996;29(6):587–594. DOI: 10.1016/s0009-9120(96)00105-1.
- Glatz J.F.C., Renneberg R. Added value of H-FABP as plasma biomarker for the early evaluation of suspected acute coronary syndrome. *Clin Lipidol*. 2014;9(2):205–220. DOI: 10.2217/clp.13.87.
- Benkestock K., Van Pelt C.K., Akerud T. et al. Automated nano-electrospray mass spectrometry for protein-ligand screening by noncovalent interaction applied to human H-FABP and A-FABP. *J Biomol Screen*. 2003;8(3):247–256. DOI: 10.1177/1087057103008003002.
- Schoenenberger A.W., Stallone F., Walz B. et al. Incremental value of heart-type fatty acid-binding protein in suspected acute myocardial infarction early after symptom onset. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(2):185–192. DOI: 10.1177/2048872615571256.
- Glatz J.F., Renneberg R. Added value of H-FABP as a plasma biomarker for the early evaluation of suspected acute coronary syndrome. *Clin Lipidol*. 2014;9:205–220. DOI: 10.2217/clp.13.87.
- Hoffmann U., Espeter F., Weiß C. et al. Ischemic biomarker heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in acute heart failure — diagnostic and prognostic insights compared to NT-proBNP and troponin I. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:50. DOI: 10.1186/s12872-015-0026-0.
- Ho S.K., Wu Y.W., Tseng W.K. et al. The prognostic significance of heart-type fatty acid binding protein in patients with stable coronary heart disease. *Sci Rep*. 2018;8(1):14410. DOI: 10.1038/s41598-018-32210-x. Erratum in: *Sci Rep*. 2019;9(1):4838.

35. Niizeki T., Takeishi Y., Arimoto T. et al. Combination of heart-type fatty acid binding protein and brain natriuretic peptide can reliably risk stratify patients hospitalized for chronic heart failure. *Circ. J.* 2005;69:922–927. DOI: 10.1253/circj.69.922.
36. Niizeki T., Takeishi Y., Arimoto T. et al. Persistently increased serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2008;72:109–114. DOI: 10.1253/circj.72.109.
37. Jirak P., Fejzic D., Paar V. et al. Influences of Ivabradine treatment on serum levels of cardiac biomarkers sST2, GDF-15, suPAR and H-FABP in patients with chronic heart failure. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1189–1196. DOI: 10.1038/aps.2017.167.
38. Sun Y.P., Wei C.P., Ma S.C. et al. Effect of Carvedilol on Serum Heart-type Fatty Acid-binding Protein, Brain Natriuretic Peptide, and Cardiac Function in Patients with Chronic Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65(5):480–484. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000217.
39. Kazimierczyk E., Kazimierczyk R., Harasim-Symbor E. et al. Persistently elevated plasma heart-type fatty acid binding protein concentration is related with poor outcome in acute decompensated heart failure patients. *Clin Chim Acta.* 2018;487:48–53. DOI: 10.1016/j.cca.2018.09.004.
40. Lichtenauer M., Jirak P., Wernly B. et al. A comparative analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med.* 2017;44:31–38. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.05.027.
41. Kutsuzawa D., Arimoto T., Watanabe T. et al. Ongoing myocardial damage in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Cardiol.* 2012;60(6):454–461. DOI: 10.1016/j.jcc.2012.06.006.
42. Dinh W., Nickl W., Füh R. et al. High sensitive troponin T and heart fatty acid binding protein: novel biomarker in heart failure with normal ejection fraction? A cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011;11:41. DOI: 10.1186/1471-2261-11-41.
43. Otaki Y., Arimoto T., Takahashi H. et al. Prognostic value of myocardial damage markers in patients with chronic heart failure with atrial fibrillation. *Intern Med.* 2014;53(7):661–668. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1293.
44. Sun Y.P., Wang W.D., Ma S.C. et al. Changes of heart-type fatty acid-binding protein in children with chronic heart failure and its significance. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013;15(2):99–101.
45. Sun Y.P., Wei C.P., Ma S.C. et al. Effect of Carvedilol on Serum Heart-type Fatty Acid-binding Protein, Brain Natriuretic Peptide, and Cardiac Function in Patients with Chronic Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65(5):480–484. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000217.
46. Kadowaki S., Watanabe T., Otaki Y. et al. Combined assessment of myocardial damage and electrical disturbance in chronic heart failure. *World J Cardiol.* 2017;9(5):457–465. DOI: 10.4330/wjc.v9.i5.457.
47. Ding R., Cheng Q., Tian P., Guli B., Xu C. Diagnostic value of heart-type fatty acid-binding protein combined with echocardiography in sepsis with cardiac insufficiency. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020;32(4):478–482 (in Chin.). DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191111-00064.
48. Lu Y.C., Lee T.L., Hsuan C.F. et al. Elevated plasma fatty acid-binding protein 3 is related to prolonged corrected QT interval and reduced ejection fraction in patients with stable angina. *Int J Med Sci.* 2021;18(9):2076–2085. DOI: 10.7150/ijms.54508.
49. Rezar R., Jirak P., Gschwandtner M. et al. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) and its Role as a Biomarker in Heart Failure: What Do We Know So Far? *J Clin Med.* 2020;9(1):164. DOI: 10.3390/jcm9010164.
50. Takahashi T., Shishido T., Watanabe K. et al. Ventricular wall stress and silent myocardial damage are associated with pulse pressure in the general population. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(9):1319–1326. DOI: 10.1111/jch.13349.
51. Uitterdijk A., Sneep S., van Duin R.W. et al. Serial measurement of hFABP and high-sensitivity troponin I post-PCI in STEMI: how fast and accurate can myocardial infarct size and no-reflow be predicted? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(7):H1104–P110. DOI: 10.1152/ajpheart.00447.2013.
52. Cabiati M., Caselli C., Caruso R. et al. High peripheral levels of h-FABP are associated with poor prognosis in end-stage heart failure patients with mechanical circulatory support. *Biomark Med.* 2013;7(3):481–492. DOI: 10.2217/bmm.13.6.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Алиева Амина Магомедовна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-5416-8579.

**Байкова Ирина Евгеньевна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0886-6290.

**Резник Елена Владимировна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ»; 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42; ORCID iD 0000-0001-7479-418X.

**Пинчук Татьяна Витальевна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7877-4407.

**Шнахова Лидия Мухамедовна** — врач ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 8, стр. 2.

**Валиев Рамиз Камрадинович** — к.м.н., заведующий онкохирургическим отделением № 2 ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ; 111123, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86; ORCID iD 0000-0003-1613-371.

**Сарыев Мухамметсахет Нурбердиевич** — онколог ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ; 111123, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86; ORCID iD 0000-0003-1794-9258.

**Рахаев Алик Магомедович** — д.м.н., профессор кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова; 360004, Россия, г. Нальчик, д. 173.

**Ковтюх Ирина Владимировна** — заведующая кардиологическим отделением, врач-кардиолог ЦКБ РАН; 117593, Россия, г. Москва, Литовский б-р, д. 1А; ORCID iD 0000-0002-9176-1889.

**Никитин Игорь Геннадиевич** — д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-1699-0881.

**Контактная информация:** e-mail: amisha\_alieva@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 08.11.2021.**

**Поступила после рецензирования 01.12.2021.**

**Принята в печать 24.12.2021.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Amina M. Alieva** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5416-8579.

**Irina E. Baykova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0886-6290.

**Elena V. Reznik** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; general practitioner, cardiologist, physician of functional diagnostics and ultrasound diagnostics, City Clinical Hospital No. 31; 42, Lobachevsky str., Moscow, 119415, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7479-418X.

**Tatiana V. Pinchuk** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7877-4407.

**Lidia M. Shnakhova** — doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8/2, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

**Ramiz K. Valiev** — C. Sc. (Med.), Head of Department of Oncosurgery No. 2, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, Entuziastov road, Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1613-371.

**Mukhammetsakhmet N. Saryev** — oncologist, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, Entuziastov road, Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1794-9258.

**Alik M. Rakhaev** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Diseases, Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Kh.M. Berbekov Kabardian-Balkar State University; 173, Chernyshevskogo str., Nalchik, 360004, Russian Federation.

**Irina V. Kovtyukh** — Head of the Cardiology Department, cardiologist, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 1A, Litovskii boulevard, Moscow, 117593, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9176-1889.

**Igor G. Nikitin** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1699-0881.

**Contact information:** Amina M. Alieva, e-mail: amisha\_alieva@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

**Received** 08.11.2021.

**Revised** 01.12.2021.

**Accepted** 24.12.2021.