

Влияние метформина пролонгированного высвобождения на гуморальные кардиометаболические маркеры и параметры перекисного окисления липидов у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением

Цыганкова О.В.^{1,2}, Апарцева Н.Е.¹, Латынцева Л.Д.¹, Полонская Я.В.^{1,2},
Каштанова Е.В.¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической терапии — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук". Новосибирск;

²ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Новосибирск, Россия

Цель. Изучить влияние метформина пролонгированного действия (XR) на гуморальные кардиометаболические маркеры и параметры перекисного окисления липидов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), предиабетом и абдоминальным ожирением (АО).

Материал и методы. В исследование включено 64 человека (50% мужчины, медиана возраста 58 [55,25; 59,75] лет) с ХСНсФВ, предиабетом и АО. Все пациенты (группы А и В) получали оптимальную терапию ХСНсФВ. В группе А (n=32) дополнительно назначался метформин XR 1000-1500 мг/сут. Проведено общеклиническое обследование, определение уровня растворимой формы рецептора интерлейкина 33 — растворимого (soluble, s) ST2), N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вчСРБ), исходного уровня малонового диальдегида (МДА) в липопротеинах низкой плотности (ЛНП) и их резистентности к окислению с ионами меди исходно и через 6 мес. наблюдения.

Результаты. В группе А зарегистрировано снижение NT-proBNP на 3,7% ($p<0,001$), в группе В значения NT-proBNP увеличились на 2,7% ($p=0,013$) по сравнению с исходными уровнями. Снижение NT-proBNP в группе приема метформина сопровождалось уменьшением уровня вчСРБ на 31% ($p<0,001$). Динамики концентрации sST2 в обеих группах продемонстрировано не было. Уровень МДА в ЛНП через 6 мес. терапии метформинотом стал ниже на 20% ($p=0,002$) относительно исходного значения, при оценке резистентности к окислению ЛНП с ионами меди содержание МДА не отличалось от исходного показателя. В группе В увеличилось исходное содержание МДА в ЛНП на 3,7% ($p=0,002$) и его уровень после инкубации с ионами меди на 31,8% ($p<0,001$).

Заключение. У пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО прием метформина XR в течение 6 мес. на фоне оптимальной терапии ХСНсФВ был ассоциирован со снижением NT-proBNP, а также выраженности окислительного стресса в виде уменьшения концентрации МДА в ЛНП и уровня вчСРБ сыворотки крови.

Ключевые слова: метформин XR, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, предиабет, абдоминальное ожирение, NT-proBNP, sST2, высокочувствительный С-реактивный белок, малоновый диальдегид.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Merck и частично государственного задания в рамках бюджетной темы, рег. № FWNR-2024-0004.

Поступила 02/07-2024

Рецензия получена 11/07-2024

Принята к публикации 24/07-2024



Для цитирования: Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Полонская Я.В., Каштанова Е.В. Влияние метформина пролонгированного высвобождения на гуморальные кардиометаболические маркеры и параметры перекисного окисления липидов у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(7):4100. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4100. EDN SGKSZK

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

[Цыганкова О.В. — д.м.н., профессор, с.н.с., ORCID: 0000-0003-0207-7063, Апарцева Н.Е.* — м.н.с., ORCID: 0000-0003-3772-1058, Латынцева Л.Д. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0003-1913-5231, Полонская Я.В. — д.б.н., с.н.с., доцент, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Каштанова Е.В. — д.б.н., доцент, в.н.с. с в.о. зав. лабораторией, ORCID: 0000-0003-2268-4186].

Effect of extended-release metformin on humoral cardiometabolic markers and lipid peroxidation parameters in patients with prediabetes, heart failure with preserved ejection fraction and abdominal obesity

Tsygankova O. V.^{1,2}, Apartseva N. E.¹, Latyntseva L. D.¹, Polonskaya Ya. V.^{1,2}, Kashtanova E. V.¹¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk;²Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk, Russia

Aim. To study the effect of extended-release (XR) metformin on humoral cardiometabolic markers and lipid peroxidation parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), prediabetes and abdominal obesity (AO).

Material and methods. The study included 64 people (men – 50%, median age – 58 [55,25; 59,75] years) with HFpEF, prediabetes and AO. All patients (groups A and B) received optimal therapy for HFpEF. In group A (n=32), metformin XR 1000-1500 mg/day was additionally prescribed. A general clinical examination was carried out, determining the level of soluble interleukin 33 receptor (sST2), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), the initial level of malondialdehyde (MDA) in low-density lipoproteins (LDL) and their resistance to oxidation with copper ions initially and after 6 months.

Results. In group A, a decrease in NT-proBNP by 3,7% ($p < 0,001$) was recorded. In group B, NT-proBNP values increased by 2,7% ($p = 0,013$) compared to baseline levels. The decrease in NT-proBNP in the metformin group was accompanied by a decrease in hsCRP levels by 31% ($p < 0,001$). No changes in sST2 concentration were demonstrated in either group. The level of MDA in LDL after 6-month metformin therapy became lower by 20% ($p = 0,002$) relative to the initial value. When assessing the resistance to LDL oxidation with copper ions, the MDA content did not differ from the initial value. In group B, the initial MDA content in LDL increased by 3,7% ($p = 0,002$) and after incubation with copper ions increased by 31,8% ($p < 0,001$).

Conclusion. In patients with prediabetes, HFpEF and AO, 6-month metformin XR + optimal HFpEF therapy was associated with a decrease

in NT-proBNP, as well as the severity of oxidative stress in the form of a decrease in the concentration of MDA in LDL and the serum level of hsCRP.

Keywords: metformin XR, heart failure with preserved ejection fraction, prediabetes, abdominal obesity, NT-proBNP, sST2, high-sensitivity C-reactive protein, malondialdehyde.

Relationships and Activities. The research was financially supported by the Merck company and partly from a state assignment № FWNR-2024-0004.

Tsygankova O. V. ORCID: 0000-0003-0207-7063, Apartseva N. E.* ORCID: 0000-0003-3772-1058, Latyntseva L. D. ORCID: 0000-0003-1913-5231, Polonskaya Ya. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186.

*Corresponding author: evdokimova1735.nsk@gmail.com

Received: 02/07-2024

Revision Received: 11/07-2024

Accepted: 24/07-2024

For citation: Tsygankova O. V., Apartseva N. E., Latyntseva L. D., Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V. Effect of extended-release metformin on humoral cardiometabolic markers and lipid peroxidation parameters in patients with prediabetes, heart failure with preserved ejection fraction and abdominal obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(7):4100. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4100. EDN SGKSKZ

АО – абдоминальное ожирение, вЧРБ – С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛП – левое предсердие, МДА – малоновый диальдегид, НУП – натрийуретический пептид, ПОЛ – перекисное окисление липидов, РКИ – рандомизированное клиническое исследование, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ – ХСН со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ – ХСН с сохраненной фракцией выброса, ИР – немедленное высвобождение, NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), sST2 – растворимая (soluble) форма рецептора интерлейкина 33, XR – пролонгированное высвобождение, PredMet – одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование “Эффективность и безопасность применения метформина пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, ХСН и АО”.

Введение

С позиций современных знаний обсуждается протективная роль метформина при хронической сердечной недостаточности (ХСН). С одной стороны, препарат способен корректировать некоторые факторы риска развития и прогрессирования атеросклероз-ассоциированных заболеваний и, следовательно, ХСН [1-4]. В основе такой атеропротекции лежит снижение инсулинорезистентности, характерной для пациентов с абдоминальным ожирением (АО), нарушениями углеводного обмена, и редукция связанных с ней процессов вялотекущего воспаления, окислительного стресса, а также системного дисметаболизма [5-8]. Окислительный стресс является универсальным патологическим феноменом для различных сердечно-сосудистых заболеваний, который может моделировать метформин за счет увеличения продукции оксида азота (NO) и улуч-

шения функции митохондрий [9, 10]. С другой стороны, для метформина продемонстрированы определенные положительные эффекты на морфологию левого желудочка (ЛЖ) и его систоло-диастолическую функцию. Экспериментальные данные документируют его прямое воздействие как на изолированные кардиомиоциты, так и на работающее сердце [11]. Доказано, что метформин стимулирует кардиопротективные механизмы, реализуемые преимущественно за счет стимуляции аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, что индуцирует утилизацию глюкозы, окислительное фосфорилирование в митохондриях, синтез аденозинтрифосфата с улучшением систолической и диастолической функции ЛЖ [12, 13]. Данные девяти рандомизированных клинических исследований (РКИ), включенных в систематический обзор Dlugda PV, et al. (2021) [14], подтверждают позитивные эффекты метформина на потре-

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Окислительный стресс является универсальным патологическим феноменом для сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. хронической сердечной недостаточности (ХСН).
- С позиций современных знаний о плеiotропных эффектах метформина обсуждается его протективная роль при ХСН.

Что добавляют результаты исследования?

- У пациентов с предиабетом, ХСН с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением прием метформина пролонгированного высвобождения в течение 6 мес. был связан со снижением уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида.
- Вышеописанная терапия ассоциирована с редукцией выраженности окислительного стресса в виде уменьшения концентрации малонового диальдегида и уровня С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Oxidative stress is a universal pathological phenomenon for cardiovascular diseases, including heart failure (HF).
- From the standpoint of modern knowledge about the pleiotropic effects of metformin, its protective role in HF is discussed.

What might this study add?

- In patients with prediabetes, HF with preserved ejection fraction, and abdominal obesity, 6-month extended-release metformin therapy was associated with a decrease in N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels.
- The above-described therapy is associated with a reduction in the severity of oxidative stress in the form of a decrease in the concentration of malondialdehyde and high-sensitivity C-reactive protein.

бление миокардом кислорода и снижение на фоне его приема уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) сыворотки крови у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) и инсулинорезистентностью или сахарным диабетом 2 типа (СД2) [14]. Имеются достаточные основания для реализации положительного воздействия метформина на функциональные показатели миокарда и гуморальные кардиометаболические параметры у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ).

В проведенном нами исследовании изучалось влияние метформина пролонгированного высвобождения (XR) на гуморальные кардиометаболические маркеры и параметры перекисного окисления липидов (ПОЛ) у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО. В статье представлены результаты динамики изучаемых показателей по истечении первых 6 мес. исследования.

Материал и методы

Работа проводилась в рамках одноцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования PredMet (Эффективность и безопасность применения метформина пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, ХСН и АО) (протокол этического комитета № 48 от 08.06.2021; регистрационный номер в регистре НАРНИС РНИ.25.004) на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Исследование состоит из 4 последовательных этапов: 1) скрининг (визит 0); 2) вводный период (в течение 4 нед. до рандомизации, когда все пациенты принимали оригинальный метформин XR 1000 мг (минималь-

ная доза для включения в исследование) или 1500 мг (оптимальная доза) в сут. с оценкой его переносимости); 3) рандомизация — визит 1 (группа А продолживших прием метформина на фоне стандартной терапии ХСНсФВ и контрольная группа В получающих только стандартную терапию ХСНсФВ) и 4) основной период — наблюдение, клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг пациентов двух указанных групп в течение 52 нед. (рисунок 1). В настоящей статье описывается 28-недельный сегмент наблюдения за пациентами (визиты 1 и 2).

Критерии включения:

- лица мужского или женского пола в возрасте 45–60 лет;
- предиабет¹ и ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА — New York Heart Association), установленные не менее чем за 3 мес. до скрининга [15];
- фракция выброса ЛЖ $\geq 50\%$ по данным эхокардиографии в период скрининга или в течение 12 мес. до него;
- структурные поражения сердца — расширение левого предсердия (ЛП)² или гипертрофия ЛЖ³, или толщине межжелудочковой перегородки, или задней стенки ЛЖ $\geq 1,1$ см), подтвержденные результатами эхокардио-

¹ Клинические рекомендации 2022 г. Российская ассоциация эндокринологов. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2.

² Определяется, по крайней мере, одним из следующих значений: ширина (диаметр) ЛП $\geq 3,8$ см, или длина ЛП $\geq 5,0$ см, или площадь ЛП ≥ 20 см², или объем ЛП ≥ 55 мл, или индекс объема ЛП ≥ 29 мл/м².

³ Определяется при индексе массы миокарда ЛЖ для мужчин >50 г/м^{2,7}, для женщин >47 г/м^{2,7} (Российские клинические рекомендации "Хроническая сердечная недостаточность", 2020) [15].

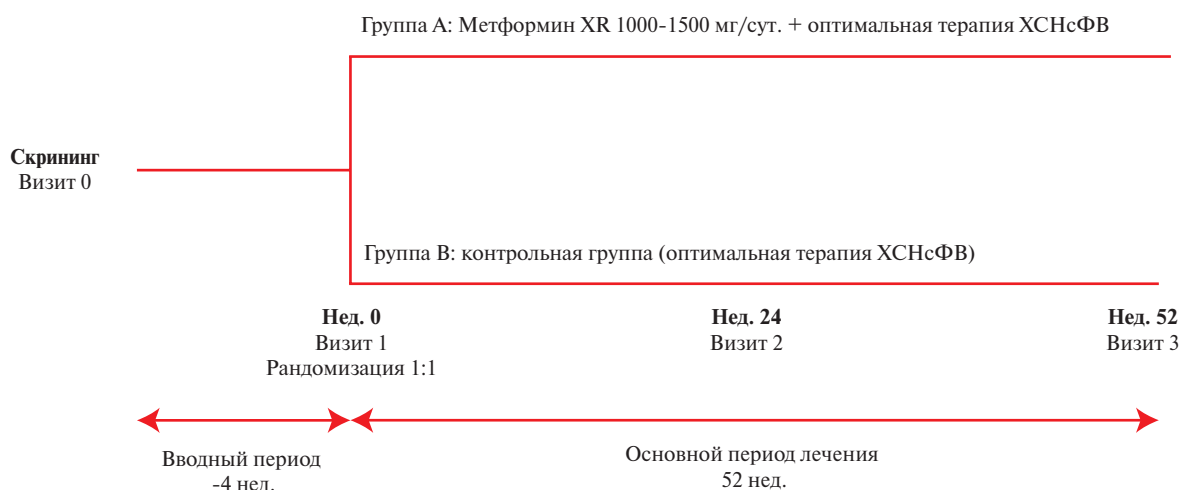


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

графии в период скрининга или в течение 12 мес. до начала участия в исследовании;

- уровень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл; АО (окружность талии >80 см для женщин и >94 см для мужчин);
- офисное артериальное давление $\leq 140/85$ мм рт.ст., в т.ч. на фоне оптимальной антигипертензивной терапии;
- применение подобранной оптимальной фармакотерапии по поводу ХСН в течение, как минимум, 3 мес. до скрининга.

Критерии не включения:

- непереносимость метформина;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <45 мл/мин/1,73 м²;
- эндокринопатии, кроме предиабета;
- фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, инсульт или вмешательство на сердце (аортокоронарное шунтирование, чрескожная коронарная ангиопластика или вальвулопластика) в анамнезе;
- симптомы острой декомпенсированной ХСН с уровнем NT-proBNP ≥ 600 пг/мл на момент обследования или за последние 3 мес.;
- применение биологически активных добавок, гипогликемических препаратов, препаратов для лечения ожирения в течение 6 мес. до включения в исследование и во время участия в нем;
- беременность, лактация;
- частое употребление алкоголя/алкоголизм (определяется как потребление >10 единиц алкоголя в нед. (1 единица = 200 мл сухого вина, 500 мл пива, или 50 мл 40% спиртного напитка));
- наркомания;
- другие противопоказания, согласно инструкции по медицинскому применению оригинального препарата метформина XR.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

В основном периоде наблюдения пять пациентов были исключены из исследования: диагностирован СД2 ($n=3$), развитие ишемического инсульта ($n=1$), отзыв согласия на участие в исследовании ($n=1$). В общей сложности в анализ на 24 нед. (визит 2) вошло 59 пациентов: 31 в группе А и 28 в группе В.

Пациентам на визите 1 и 2 проводилось общеклиническое обследование, стандартная антропометрия, лабораторные исследования (в т.ч. оценка параметров липидного профиля, метаболизма глюкозы, pСКФ по формуле СКД-EPI, уровня растворимой формы рецептора интерлейкина 33 (soluble, sST2), известной также как растворимая форма продукта гена *IL1RL1*, методом иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре "Multiskan EX" ("Thermo Fisher Scientific", США) с использованием реактивов Presage ST2 Assay (Critical Diagnostics, США), количественного уровня NT-proBNP электрохемилюминесцентным иммуноанализом на анализаторе Roche Cobas e601 (Швейцария) с использованием набора реагентов Roche (Швейцария), С-реактивного белка (вчСРБ) сыворотки крови, определенного высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом (нижний предел обнаружения — 0,1 мг/л), исходного уровня малонового диальдегида (МДА) в липопротеинах низкой плотности (ЛНП) флуориметрическим методом на спектрофлуориметре "Hitachi F-300" (Япония) и их резистентность к окислению с ионами меди *in vitro* по авторской методике, разработанной в НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. Выделенные из сыворотки крови осадением в присутствии гепарина и хлорида марганца ЛНП промывали 0,9% раствором хлорида натрия (NaCl), растворяли в 1 М растворе NaCl, и, после измерения в них концентрации белка по методу Лоури, пробы, содержащие 0,2 мг белка ЛНП инкубировали в среде Дульбекко без кальция и магния на водяной бане при 37°С в течение 30 мин в присутствии 50 мкМ ионов меди, затем оценивали степень окислительной модификации ЛНП путем определения МДА флуориметрическим методом на спектрофлуориметре "Hitachi F-300"⁴.

Статистический анализ. Описание количественных признаков представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]) в связи с отличным

⁴ Рагино Ю. И., Душкин М. И., Никитин Ю. П. Способ определения резистентности к окислению липопротеинов низкой плотности сыворотки крови. Патент RU 97114653 А, 20.06.1999. Режим доступа: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=dbb2c93998eaa32be2b27aa3a60c9041>.

Таблица 1

Основные исходные клинико-лабораторные характеристики рандомизированных пациентов (визит 1)

	Группа А (метформин), n=32	Группа В (контроль), n=32	p
Клинические параметры			
Возраст, лет, Ме (Q25; Q75)	58,00 [56,00; 60,00]	57,00 [54,00; 59,00]	0,079
Мужчины, n (%)	16 (50,0)	16 (50,0)	0,999
ФК ХСН по NYHA, n (%):			
I ФК	9 (28,1)	10 (31,3)	0,784
II ФК	18 (56,3)	17 (53,1)	0,802
III ФК	5 (15,6)	5 (15,6)	0,999
Статус курения, n (%):			
Не курит	16 (50,0)	20 (62,5)	0,347
Бывший курильщик	11 (34,4)	8 (25,0)	0,658
Курит	5 (15,6)	4 (12,5)	0,118
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q25; Q75)	34,80 [32,88; 40,32]	33,55 [30,28; 37,57]	0,519
САД, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	131,00 [122,00; 144,00]	138,00 [129,00; 141,50]	0,250
ДАД, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	84,00 [74,00; 90,00]	83,50 [78,00; 89,50]	0,803
ЧСС, уд./мин, Ме (Q25; Q75)	74,00 [65,50; 86,50]	68,00 [64,50; 75,25]	0,120
Лабораторные параметры, Ме (Q25; Q75)			
Креатинин, мкмоль/л	86,50 [81,00; 97,75]	87,50 [81,00; 97,50]	0,835
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,04 [63,08; 80,28]	72,75 [65,01; 78,13]	0,577
Общий ХС, ммоль/л	4,25 [3,53; 4,79]	4,34 [3,90; 5,01]	0,304
ТГ, ммоль/л	1,50 [1,09; 2,00]	1,41 [1,16; 1,78]	0,361
ХС ЛНП	2,03 [1,58; 2,62]	2,14 [1,79; 3,08]	0,368
ХС ЛВП	1,41 [1,02; 1,61]	2,14 [1,79; 3,08]	0,481
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,45 [6,20; 6,60]	6,25 [5,63; 6,70]	0,142
HbA _{1c} , %	6,10 [5,70; 6,30]	5,90 [5,70; 6,30]	0,242
NT-proBNP, пг/мл	134,00 [128,00; 386,00]	130,50 [126,25; 200,50]	0,353
sST2, нг/мл	20,48 [18,97; 24,88]	22,84 [19,18; 28,13]	0,493
вЧСРБ, мг/л	2,90 [1,00; 6,00]	2,60 [0,93; 4,98]	0,529

Примечание: вЧСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме — медиана, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association, sST2 — растворимая форма рецептора интерлейкина 33.

от нормального распределением изучаемых переменных (критерий Колмогорова-Смирнова). Использованы стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку, Т-критерий Уилкоксона и критерий Мак-Немара для связанных значений. Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$. Данные анализировались с использованием программы SPSS Statistics for Windows, версия 20.0 (SPSS Inc., США).

Результаты

Исходно группы пациентов А и В не различались по возрасту, полу, ФК ХСН по NYHA, значениям NT-proBNP, sST2, вЧСРБ, статусу курения, антропометрическим параметрам, характеристикам углеводного и липидного обмена (таблица 1).

Все рандомизированные участники имели артериальную гипертензию (по офисным цифрам систолического и диастолического артериального давления, частоте сердечных сокращений группы также не различались). Средняя доза метформина во вводимом периоде в группе А составила 1469 мг/сут., в группе В — 1453 мг/сут. ($p=0,644$). Структура кардиологической терапии у пациентов обеих групп отражена на рисунке 2.

На визите 2 не зафиксирована динамика ФК ХСН по NYHA ни в группе А, ни в контроле. У пациентов, получавших метформин XR в течение 6 мес. на фоне стандартной терапии ХСН, было зарегистрировано снижение индекса массы тела на 1,8% (-0,62 [-1,32; -0,18] кг/м²) ($p=0,001$), уровня глюкозы на 4,6% (-0,20 [-0,50; 0,00] ммоль/л) ($p=0,009$) и гликированного гемоглобина на 3,3% (-0,20 [-0,40; 0,00]%) ($p=0,047$) относительно исходных значений. В обеих группах пациентов не зарегистри-

Таблица 2

Гуморальные кардиометаболические параметры
у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 2

Показатель, Ме (Q25; Q75)	Группа А (метформин), n=31		p ₁	Группа В (контроль), n=28		p ₂	p ₃
	Визит 1	Визит 2		Визит 1	Визит 2		
NT-proBNP, пг/мл	134,00 [128,00; 386,00]	129,00 [114,00; 199,00]	<0,001	130,50 [126,25; 200,50]	134,00 [124,25; 185,00]	0,013	0,466
sST2, нг/мл	20,20 [18,95; 24,29]	20,31 [17,80; 24,90]	0,153	22,84 [19,18; 28,13]	20,68 [16,78; 28,70]	0,399	0,733
вчСРБ, мг/л	2,90 [1,00; 6,00]	2,00 [0,70; 4,50]	<0,001	2,60 [0,93; 4,98]	2,45 [0,93; 4,98]	0,486	0,543

Примечание: p₁ — статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в группе А; p₂ — статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в группе В; p₃ — статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 2 между группами А и В. вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, Ме — медиана, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — растворимая форма рецептора интерлейкина 33.

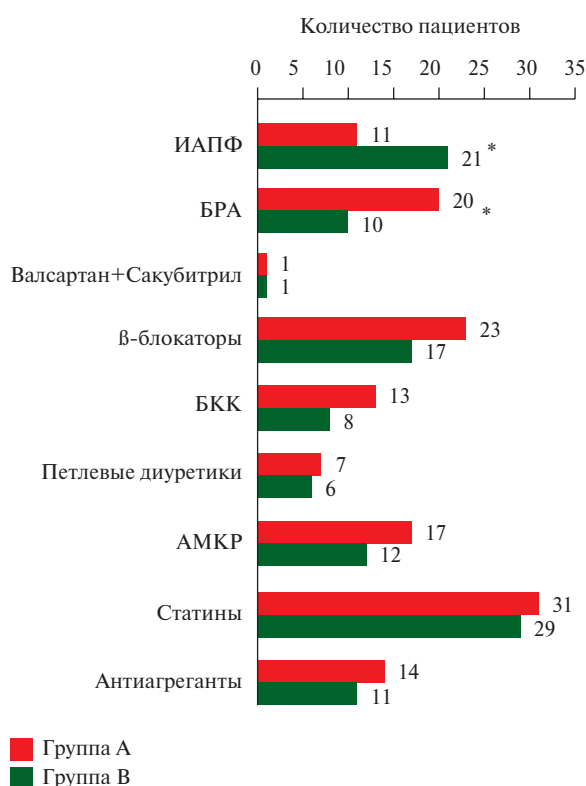


Рис. 2 Структура получаемой терапии у рандомизированных пациентов.

Примечание: * — p<0,05 между группами А и В. АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК — блокаторы кальциевых каналов.

стрирована динамика показателей липидного профиля и рСКФ через 6 мес. от начала исследования.

При оценке уровней биомаркеров ХСН на фоне стандартной терапии ХСНсФВ в группе А зарегистрирована положительная динамика в виде снижения концентрации NT-proBNP на 3,7% (-27,00 [-86,00; -4,00] ммоль/л) (p<0,001), напротив, в группе В значения NT-proBNP увеличились на 2,7% (-7,00 [-46,00; 3,00] ммоль/л) (p=0,013)

(таблица 2). Снижение натрийуретического пептида (НУП) в группе приема метформина сопровождалось уменьшением уровня вчСРБ на 31% (-0,70 [-2,00; -0,30] ммоль/л) (p<0,001) по сравнению с исходным значением. Динамики концентрации sST2 в сыворотке крови в обеих группах на визите 2 продемонстрировано не было.

Уровень МДА в ЛНП через 6 мес. терапии метформинном на фоне стандартной терапии ХСН стал ниже на 20% (-1,00 [-2,00; 0,00] ммоль/л) (p=0,002) относительно исходного значения, в то же время при оценке резистентности к окислению ЛНП после 30 мин инкубации с ионами меди, содержание МДА не отличалось от показателя, измеренного на визите 1 (таблица 3). Нарастание выраженности процессов перекисного окисления наблюдалось в контрольной группе В: увеличилось как исходное содержание МДА в ЛНП на 3,7% (0,45 [0,75; 1,35] ммоль/л) (p=0,002), так и его уровень после инкубации с ионами меди на 31,8% (9,04 [2,52; 18,01] ммоль/л) (p<0,0001). Разница уровней базального содержания МДА в ЛНП на визите 2 между двумя группами составила 2,3 раза (p<0,0001), после инкубации ЛНП с окислителем (ионами меди) показатели различались меньше — в 1,6 раза (p<0,0001).

Обсуждение

В настоящее время выявлено большое количество биомаркеров, которые отражают различные патофизиологические аспекты развития ХСН: повреждение кардиомиоцитов, воспаление, фиброз, миокардиальный стресс [16]. Влияя на эти механизмы при помощи того или иного вида терапии, можно достичь снижения уровней соответствующих маркеров и, следовательно, корректировать лечение в зависимости от их значений. Самые изученные биомаркеры — семейство НУП, к которому относится NT-proBNP, и активно изучающийся в последнее время sST2. НУП имеют хорошо известные ограничения, поскольку на их уровни в крови влияют такие факторы как почечная дисфункция, воз-

Таблица 3

Параметры перекисного окисления липидов
у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 2

Показатель, Ме (Q1; Q3)	Группа А (метформин), n=31		p ₁	Группа В (контроль), n=28		p ₂	p ₃
	Визит 1	Визит 2		Визит 1	Визит 2		
Содержание МДА в ЛНП, нмоль/мг белка ЛНП	3,75 [1,50; 7,50]	3,00 [1,75; 5,75]	0,002	6,75 [3,19; 7,50]	7,00 [4,76; 8,10]	0,002	<0,001
Содержание МДА в ЛНП после инкубации с ионами меди через 30 мин, нмоль/мг белка ЛНП	19,36 [12,76; 29,48]	18,65 [10,69; 22,47]	0,112	22,66 [10,67; 27,94]	29,86 [25,69; 33,00]	<0,001	<0,001

Примечание: p₁ — статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в группе А; p₂ — статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 2 в группе В; p₃ — статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 2 между группами А и В. ЛНП — липопротеины низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, Ме — медиана.

раст, ожирение, фибрилляция предсердий и ряд прочих кардиальных и некардиальных состояний, отличных от ХСН [17].

Несмотря на то, что эскалация НУП выше пороговых значений является одним из диагностических критериев ХСН и стратификации сердечно-сосудистого прогноза, характер их динамики как критерий эффективности проводимой терапии еще четко не определен [18]. Действительно, исследование GUIDE-IT (The GUIDing Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure) (2017) показало, что терапевтическая стратегия, основанная на контроле за уровнем NT-proBNP сыворотки крови, не приводит к лучшим результатам, чем обычная лечебная тактика у пациентов с ХСН_{нФВ} [19]. В проводимом нами исследовании в группе приема метформина XR на фоне оптимальной фармакотерапии ХСН (проводилась в течение, как минимум, 3 мес. до скрининга и была продолжена во время наблюдения за пациентами) зарегистрировано снижение уровня NT-proBNP по сравнению с исходными параметрами, однако он не достигал значений <125 пг/мл. В то же время, как упомянуто выше, по данным современных рекомендаций, указанный рубикон является лишь пороговым диагностическим значением и не рассматривается как цель терапии ХСН [15].

Данные о влиянии метформина на уровень NT-proBNP у пациентов с СД2 противоречивы, ряд авторов отмечает отсутствие его снижения. Так, Türkmen Kemal Y, et al. (2007) у лиц с СД2 без ХСН продемонстрировали, что метформин немедленного высвобождения (IR) не влияет на уровень NT-proBNP сыворотки крови при приеме в дозе 1700 мг в течение 6 мес. [20]. Напротив, в исследовании Rosiak M, et al. (2013), в которое было включено 185 пациентов с СД2, причем 42% (n=77) из них имели ХСН ≤2 ФК по NYHA, без указания фракции выброса ЛЖ, такой эффект был показан. Пациенты получали либо пероральные противодиабетические средства (49,7%), либо инсулин (17,8%), либо и то и другое (32,5%)

и были разделены на две группы: с высокими (>200 пг/мл) и низкими (≤200 пг/мл) концентрациями NT-proBNP. В многофакторном анализе приём метформина был отрицательным предиктором высокой концентрации NT-proBNP [21].

В исследовании GIPS-III (Metabolic Modulation With Metformin to Reduce Heart Failure After Acute Myocardial Infarction: Glycometabolic Intervention as Adjunct to Primary Coronary Intervention in ST Elevation Myocardial Infarction) (2014) оценивалось влияние терапии метформином IR в дозе 500 мг 2 раза/сут. на функцию ЛЖ у пациентов без диабетической гипергликемии, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. В группу лечения метформином был случайным образом распределен 191 пациент, а 189 — в группу плацебо. Межгрупповой разницы концентраций NT-proBNP по истечении 4 мес. исследования зафиксировано не было: 167 [65; 393] нг/л — для группы метформина и 167 [74; 375] нг/л — для группы плацебо (p=0,66). Этот результат не изменился при анализе чувствительности с поправкой на возраст, пол, исходную концентрацию NT-proBNP и степень миокардиального свечения контраста [22].

Также в широко обсуждаемом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании MET-REMODEL (MetfoRmin and Its Effects on Myocardial Dimension and Left Ventricular Hypertrophy in Normotensive Patients With Coronary Artery Disease) (2019) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и предиабетом/инсулинорезистентностью (без выделения пула пациентов с ХСН) спустя 12 мес. наблюдения не было выявлено существенных различий в концентрациях NT-proBNP на финальном визите: медиана НУП в группе метформина XR (2000 мг/сут.) составила 957,8 нг/л, в группе плацебо — 796,5 нг/л (p=0,435) [23]. В проводимом нами исследовании зарегистрировано значимое снижение уровня NT-proBNP в группе приема метформина на 3,7% (p<0,001), наряду с увеличением

NT-proBNP на 2,7% ($p=0,013$) в контрольной группе, спустя 6 мес. наблюдения. Небольшая разница в изменении данного показателя, вероятно, связана не только с "неклассическим" влиянием на него метформина, но и с тем, что пациенты исходно получали всю рекомендованную терапию ХСН и у них не было госпитализаций по поводу ее декомпенсации как минимум за 3 мес. до включения в исследование.

Снижение основного биомаркера ХСН в группе А, в отличие от группы В, было сопряжено с падением уровня вЧСРБ на 31% ($p<0,001$). Снижение уровня СРБ на фоне приема метформина было продемонстрировано в экспериментальных моделях и на различных выборках пациентов [24–27]. Влияние метформина XR на уровень СРБ у пациентов с ХСН не изучено. В исследовании CAMERA (Carotid Atherosclerosis: MEtformin for Insulin ResistAnce Study) (2014) у пациентов с ИБС, АО и недиабетическим уровнем глюкозы, принимавших метформин IR по 850 мг 2 раза/сут. в течение 18 мес., не было продемонстрировано снижения уровня вЧСРБ [28]. Данный аспект требует дальнейшего изучения.

Данные последних исследований демонстрируют все более нарастающий интерес к серийному определению sST2 в дополнении к NT-proBNP в рамках оптимизации медикаментозной терапии ХСН [29, 30]. sST2 вырабатывается в ответ на гемодинамическую перегрузку, воспаление и профибротические стимулы, которые характерны для патогенеза ХСН [31]. Современные мировые и отечественные клинические рекомендации не рассматривают использование уровня sST2 для диагностики ХСН [15, 32], но указывают на его важную роль в стратификации риска у этих пациентов, что продемонстрировано многочисленными исследованиями [29, 33, 34]. Стоит отметить, что sST2 как прогностический фактор работает паритетно как у пациентов с ХСНнФВ, так и с ХСНсФВ [32]. Предиктивная ценность sST2 при ХСН, как показано в исследовании Emdin M, et al. (2018), не зависела от NT-proBNP, тропонина Т, определенного высокочувствительным методом, и в меньшей степени зависела от возраста и СКФ, чем два указанных биомаркера [35].

До сих пор нет единого мнения о том, какое значение sST2 является наилучшим прогностическим показателем при ХСН, что связано с ограниченным количеством РКИ. Наиболее часто используемое пороговое значение составляет 35 нг/мл [36], в нашем исследовании исходно только у 2-х пациентов из группы А и 1-го пациента группы В уровень sST2 был >35 нг/мл. Динамики концентрации sST2 как в группе приема метформина, так и в группе контроля на визите 2 продемонстрировано не было. РКИ, посвященные влиянию метформина на уро-

вень sST2, в настоящее время отсутствуют. В 2019г на модели крыс линии Wistar с инфарктом миокарда, вызванным путем длительной перевязки межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, продемонстрировано положительное влияние метформина IR на ремоделирование миокарда, что может быть связано с подавлением внутриядерного уровня транскрипционного фактора Yin-Yang 1 и, как следствие, снижением уровня sST2 [37].

Окислительный стресс — ключевой процесс патологического функционирования эндотелия, приводящий к развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. ХСН [38, 39]. В рутинной клинической практике его выраженность не определяется, в протоколе нашего исследования оценивался классический маркер перекисного окисления липидов — МДА непосредственно в ЛНП, не только исходно, но и на фоне инкубации ЛНП с окислителем — ионами меди. Через 6 мес. терапии метформином XR зарегистрировано снижение базального уровня продуктов ПОЛ в ЛНП по сравнению с визитом 1, наряду с возрастанием базальных и полученных при инкубации с окислителем концентраций МДА в группе сравнения, что иллюстрирует универсальность изученного ранее противовоспалительного эффекта метформина, имеющего место не только у пациентов с СД2, но и у пациентов с ХСНсФВ, АО и предиабетом, представленных в настоящей работе.

В исследовании MET-REMODEL лечение метформином XR значительно снижало концентрацию веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой и являющихся побочными продуктами ПОЛ и маркерами окислительного стресса (группа приема метформина $-0,26 \pm 1,04$ мкМ по сравнению с группой приема плацебо $0,33 \pm 1,14$ мкМ) ($p=0,04$) [23]. Ранее в исследовании Esteghamati A, et al. (2013), изучавших влияние метформина IR на маркеры окислительного стресса и антиоксидантный резерв у пациентов с впервые диагностированным СД2, была продемонстрирована его эффективность в снижении продуктов ПОЛ сыворотки крови по сравнению с немедикаментозной стратегией — модификацией образа жизни [40]. Интересная выборка пациентов представлена в исследовании Meaney E, et al. (2008) — лица, имеющие метаболический синдром (в т.ч. предиабет). На фоне приема метформина XR ($n=30$) в дозе 850 мг 1 раз/сут. в течение 12 мес. наблюдалось снижение уровней карбонильных, дитиозиноловых и конечных продуктов гликирования в плазме крови, наряду со снижением уровня вЧСРБ, тогда как концентрация уровня оксида азота (NO) повышалась, что свидетельствует об улучшении функции эндотелия [41].

Единственным доступным нам исследованием, посвященным оценке влияния метформина на уровень окислительного стресса у пациентов с ХСН,

является работа Kamel AM, et al. (2023) [42]. В нее было включено 70 человек, средний возраст 66 лет, с ХСНсФВ (средняя фракция выброса ЛЖ $37 \pm 8\%$) без СД2. Все пациенты находились на стандартной терапии ХСНсФВ (35 пациентов в группе приема метформина, 35 пациентов в группе контроля). По истечении 6 мес. только в группе терапии метформином IR 2000 мг/сут. показано увеличение общей антиоксидантной способности ($p=0,007$), а также снижение концентрации МДА, оцененных колориметрическим методом [42].

Заключение

Исследование PredMet впервые в рамках РКИ продемонстрировало, что на фоне стандартной те-

рапии ХСН у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО дополнительное назначение метформина XR на протяжении 6 мес. ассоциировано со снижением уровня ключевого гуморального биомаркера ХСН — NT-proBNP, а также выраженности окислительного стресса в виде уменьшения концентрации МДА непосредственно в ЛНП и уровня вЧСРБ сы-воротки крови. Следующая контрольная точка для оценки динамики изучаемых показателей в исследовании PredMet — 12 мес.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Merck и частично государственного задания в рамках бюджетной темы, рег. № FWNR-2024-0004.

Литература/References

- Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al.; REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(8):597-609. doi:10.1016/S2213-8587(17)30194-8.
- Zhou L, Liu H, Wen X, et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2017;35:18-26. doi:10.1097/HJH.0000000000001119.
- Anabtawi A, Miles JM. Metformin: Nonglycemic effects and potential novel indications. *Endocr Pract.* 2016;22:999-1007. doi:10.4158/EP151145.RA.
- Wulfelé MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *J Intern Med.* 2004;256:1-14. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x.
- Zilov AV, Abdelaziz SI, AlShammary A, et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(7):e3173. doi:10.1002/dmrr.3173.
- Luo F, Das A, Chen J, et al. Metformin in patients with and without diabetes: A paradigm shift in cardiovascular disease management. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:54. doi:10.1186/s12933-019-0860-y.
- Shang F, Zhang J, Li Z, et al. Cardiovascular Protective Effect of Metformin and Telmisartan: Reduction of PARP1 Activity via the AMPK-PARP1 Cascade. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151845. doi:10.1371/journal.pone.0151845.
- Torella D, Iaconetti C, Tarallo R, et al. miRNA Regulation of the Hyperproliferative Phenotype of Vascular Smooth Muscle Cells in Diabetes. *Diabetes.* 2018;67(12):2554-68. doi:10.2337/db17-1434.
- Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:H2181-90. doi:10.1152/ajpheart.00554.2011.
- Lin X, Wang Q, Sun S, et al. Astragaloside IV promotes the eNOS/NO/cGMP pathway and improves left ventricular diastolic function in rats with metabolic syndrome. *J Int Med Res.* 2020; 48:300060519826848. doi:10.1177/0300060519826848.
- Lozano E, Briz O, Macias RIR, et al. Genetic heterogeneity of slc22 family of transporters in drug disposition. *J Pers Med.* 2018;8:14. doi:10.3390/jpm8020014.
- Sun D, Yang F. Metformin improves cardiac function in mice with heart failure after myocardial infarction by regulating mitochondrial energy metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;486:329-35. doi:10.1016/j.bbrc.2017.03.036.
- Dziubak A, Wójcicka G, Wojtak A, et al. Metabolic effects of metformin in the failing heart. *Int J Mol Sci.* 2018;19:2869. doi:10.3390/ijms19102869.
- Bludla PV, Nyambuya TM, Johnson R, et al. Metformin and heart failure-related outcomes in patients with or without diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021;26(6):1437-45. doi:10.1007/s10741-020-09942-y.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Kozhevnikova MV, Belenkov Yu N. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya.* 2021;61(5):4-16. (In Russ.) Козжевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология.* 2021; 61(5):4-16. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1530.
- Muksinova MD, Narusov OYu, Skvortsov AA. Natriuretic peptides and soluble ST2 receptor: role in the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with chronic heart failure. *Kardiologicheskij vestnik.* 2019;4:22-33. (In Russ.) Муксинова М.Д., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А. Натрийуретические пептиды и растворимый ST2-рецептор: роль в диагностике, стратификации риска и лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиологический вестник.* 2019;4:22-33. doi:10.36396/MS.2019.15.4.003.
- Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2:65-72. doi:10.1016/j.jchf.2013.10.005.
- Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(8):713-20. doi:10.1001/jama.2017.10565.
- Türkmen Kemal Y, Güvener Demirag N, Yildirim A, et al. Effects of rosiglitazone on plasma brain natriuretic peptide levels and myocardial performance index in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2007;44(3):149-56. doi:10.1007/s00592-007-0256-4.

21. Rosiak M, Postula M, Kaplon-Cieslicka A, et al. Metformin treatment may be associated with decreased levels of NT-proBNP in patients with type 2 diabetes. *Adv Med Sci.* 2013;58(2):362-8. doi:10.2478/ams-2013-0009.
22. Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, et al; GIPS-III Investigators. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes: the GIPS-III randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(15):1526-35. doi:10.1001/jama.2014.3315.
23. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur Heart J.* 2019;40(41):3409-17. doi:10.1093/eurheartj/ehz203.
24. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2014;275(1):59-70. doi:10.1111/joim.12128.
25. Bulcão C, Ribeiro-Filho FF, Sañudo A, et al. Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7(3):219-24. doi:10.2165/00129784-200707030-00007.
26. Li SN, Wang X, Zeng QT, et al. Metformin inhibits nuclear factor kappaB activation and decreases serum high-sensitivity C-reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits. *Heart Vessel.* 2009;24(6):446-53. doi:10.1007/s00380-008-1137-7.
27. Chen Y, Li M, Deng H, et al. Impact of metformin on C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(21):35425-34. doi:10.18632/oncotarget.6019.
28. Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):116-24. doi:10.1016/S2213-8587(13)70152-9.
29. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022;400(10367):1938-52. doi:10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
30. Sciatti E, Merlo A, Scangiuizi C, et al. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. *J Clin Med.* 2023;12(12):3970. doi:10.3390/jcm12123970.
31. Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(17):2193-203. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1039.
32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-61. doi:10.1161/CIR.0000000000000509.
33. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625-43. doi:10.1007/s10741-021-10105-w.
34. 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. doi:10.1007/s10741-020-09913-3.
35. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(19):2309-20. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2165.
36. Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2017;5(4):280-6. doi:10.1016/j.jchf.2016.09.010.
37. Asensio-Lopez MC, Lax A, Fernandez Del Palacio MJ, et al. Yin-Yang 1 transcription factor modulates ST2 expression during adverse cardiac remodeling post-myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;130:216-33. doi:10.1016/j.yjmcc.2019.04.009.
38. Tsygankova OV, Platonov DY, Bondareva ZG, et al. Ischemic heart disease in women: pathogenetic and pathomorphological features of formation and clinical course. *Problemy zhenskogo zdorov'ya.* 2013;8(4):50-9. (In Russ.) Цыганкова О.В., Платонов Д.Ю., Бондарева З.Г. и др. Ишемическая болезнь сердца у женщин: патогенетические и патоморфологические особенности формирования и клинического течения. *Проблемы женского здоровья.* 2013;8(4):50-9.
39. Tsygankova OV, Nikolaev KY, Fedorova EL, et al. The exchange of sex hormones in the male body through the prism of cardiovascular risk. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2014;1(14):17-25. (In Russ.) Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л. и др. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2014;1(14):17-25.
40. Esteghamati A, Eskandari D, Mirmiranpour H, et al. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2013;32:179-85. doi:10.1016/j.clnu.2012.08.006.
41. Meaney E, Vela A, Samaniego V, et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: the Mefisto study. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(8):895-903. doi:10.1111/j.1440-1681.2008.04920.x.
42. Kamel AM, Ismail B, Abdel Hafiz G, et al. Effect of Metformin on Oxidative Stress and Left Ventricular Geometry in Nondiabetic Heart Failure Patients: A Randomized Controlled Trial. *Metab Syndr Relat Disord.* 2024;22(1):49-58. doi:10.1089/met.2023.0164.