

Биохимический профиль сыворотки крови пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в зависимости от наличия ожирения

Тимофеев Ю. С.¹, Метельская В. А.^{1,2}, Иванова А. А.¹, Дубовская Н. И.¹,
Рогожкина Е. А.¹, Веденикин Т. Ю.³, Замятин Р. А.¹, Борисова А. Л.¹, Джиоева О. Н.^{1,4},
Драпкина О. М.^{1,4}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва; ³ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы". Москва; ⁴ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ комплекса кардиомаркеров, адипоцитокинов, белков теплового шока (БТШ) и биомаркеров ремоделирования межклеточного матрикса у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ОДСНсФВ) в зависимости от наличия ожирения и его степени.

Материал и методы. Обследован 151 больной ОДСНсФВ в возрасте 47-95 лет: 85 больных ОДСНсФВ с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) в качестве основной группы и 66 пациентов с ОДСНсФВ без ожирения (индекс массы тела < 30 кг/м²) в качестве группы сравнения. Уровень биохимических показателей крови определяли с использованием рутинных биохимических методов на анализаторах BS-800M1 (Mindray, КНР) и Maglumi 2000 (Snibe, КНР), а также иммуноферментным методом с применением фотометра Multiskan FC (Thermo, США) и наборов реагентов компаний Вектор-Бест (РФ), Ray-Biotech (США), Cloud-Clone (КНР), DBC (Канада) и Biovendog (Чехия).

Результаты. У больных ОДСНсФВ с ожирением выявлены статистически значимо более высокие медианы уровней лептина и соотношения лептин/адипонектин, чем у больных ОДСНсФВ без ожирения, при этом уровни адипонектина и БТШ70 при ожирении были статистически значимо ниже. Медиана [Q25-Q75] концентрации БТШ27 при морбидном ожирении составила 4,7 [1,2-24,2] нг/мл и оказалась статистически значимо выше, чем у больных ожирением I и II ст. — 1,3 [0,3-2,7] и 0,6 [0,3-1,3] нг/мл, соответственно. У больных ОДСНсФВ с толщиной эпикардального жира ≥ 5 мм выявлена не только более высокая концентрация лептина и соотношения лептин/адипонектин, но и повышенное содержание в крови миоглобина.

Заключение. Для биохимического профиля сыворотки крови больных ОДСНсФВ выявлен ряд особенностей, связанных с ожирением, включая различия по основным показателям адипоцитокинового комплекса, а также биомаркерам клеточного стресса —

БТШ 27 и БТШ70, что может свидетельствовать о вовлеченности ожирения в патогенез хронической сердечной недостаточности и патофизиологические процессы, происходящие при декомпенсации данного заболевания.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, острая декомпенсация, белки теплового шока, БТШ27, БТШ70, квБТШ, матриксные металлопротеиназы, ММП2, ММП9, ТИМП-1, лептин, адипонектин, интерлейкин-6.

Отношения и деятельность. Исследование проводилось в рамках государственного задания "Разработка информационно-аналитической системы для прогнозирования и улучшения исходов путем оптимизации подходов к ведению пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с использованием мультимаркерной стратегии и методов искусственного интеллекта" (2025-2027гг, регистрационный номер И125011901994-4).

Поступила 21/05-2025

Рецензия получена 08/06-2025

Принята к публикации 27/06-2025



Для цитирования: Тимофеев Ю. С., Метельская В. А., Иванова А. А., Дубовская Н. И., Рогожкина Е. А., Веденикин Т. Ю., Замятин Р. А., Борисова А. Л., Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Биохимический профиль сыворотки крови пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в зависимости от наличия ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(7):4453. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4453. EDN: TEWGYU

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: annaivanova12121@yandex.ru

[Тимофеев Ю. С. — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-8665-9129, Иванова А. А.* — м.н.с., ORCID: 0000-0002-2812-959X, Дубовская Н. И. — лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0003-2210-3177, Рогожкина Е. А. — м.н.с., ORCID: 0000-0001-8993-7892, Веденикин Т. Ю. — зав. отделением анестезиологии-реанимации № 03 для лечения больных кардиологического профиля, ORCID: 0000-0001-5321-676X, Замятин Р. А. — аспирант, ORCID: 0009-0002-4349-3047, Борисова А. Л. — н.с., руководитель лаборатории, ORCID: 0000-0003-4020-6647, Джиоева О. Н. — д.м.н., в.н.с., руководитель лаборатории, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Serum biochemical profile in patients with decompensated heart failure with preserved ejection fraction depending on obesity

Timofeev Yu. S.¹, Metelskaya V. A.^{1,2}, Ivanova A. A.¹, Dubovskaya N. I.¹, Rogozhkina E. A.¹, Vedenikin T. Yu.³, Zamyatin R. A.¹, Borisova A. L.¹, Dzhioeva O. N.^{1,4}, Drapkina O. M.^{1,4}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; ³Veresaev City Clinical Hospital. Moscow; ⁴Russian University of Medicine. Moscow, Russia

Aim. To analyze a complex of cardiac markers, adipocytokines, heat shock proteins (HSPs) and extracellular matrix remodeling biomarkers in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction (ADHFpEF) depending on the presence and degree of obesity.

Material and methods. A total of 151 patients with ADHFpEF aged 47-95 years were divided into 2 following groups: main group — 85 patients with ADHFpEF and obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²); comparison group — 66 patients with ADHFpEF without obesity (body mass index < 30 kg/m²) as the comparison group. The level of biochemical blood parameters was determined using routine biochemical methods on BS-800M1 (Mindray, China) and Maglumi 2000 (Snibe, China) systems, as well as by the enzyme immunoassay using a Multiskan FC photometer (Thermo, USA) and reagent kits from Vector-Best (Russia), Ray-Biotech (USA), Cloud-Clone (China), DBC (Canada) and Biovondor (Czech Republic).

Results. In patients with ADHFpEF and obesity, significantly higher median leptin levels and leptin/adiponectin ratio were found than in patients with ADHFpEF without obesity, while adiponectin and HSP70 levels in obesity were significantly lower. The median [Q25-Q75] HSP27 concentration in morbid obesity was 4,7 [1,2-24,2] ng/ml and was statistically significantly higher than in patients with class I and II obesity — 1,3 [0,3-2,7] and 0,6 [0,3-1,3] ng/ml, respectively. In patients with ADHFpEF with epicardial fat thickness ≥ 5 mm, not only higher leptin concentration and leptin/adiponectin ratio were found, but also increased blood myoglobin levels.

Conclusion. We revealed a number of obesity-related serum biochemical features in patients with ADHFpEF, including differences in the main adipocytokine complex parameters, as well as cellular stress biomarkers — HSP27 and HSP70. This may indicate the involvement of obesity in heart failure pathogenesis and the pathophysiological processes in heart failure decompensation.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, acute decompensation, heat shock proteins, HSP27, HSP70, cvHSP, matrix metalloproteinases, MMP2, MMP9, TIMP-1, leptin, adiponectin, interleukin-6.

Relationships and Activities. The study was conducted within the state assignment "Development of an information and analytical system for predicting and improving outcomes by optimizing approaches to managing patients with decompensated heart failure with preserved ejection fraction using a multimarker strategy and artificial intelligence methods" (2025-2027, registration number I125011901994-4).

Timofeev Yu. S. ORCID: 0000-0001-9305-6713, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Ivanova A. A. * ORCID: 0000-0002-2812-959X, Dubovskaya N. I. ORCID: 0000-0003-2210-3177, Rogozhkina E. A. ORCID: 0000-0001-8993-7892, Vedenikin T. Yu. ORCID: 0000-0001-5321-676X, Zamyatin R. A. ORCID: 0009-0002-4349-3047, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
annaivanova12121@yandex.ru

Received: 21/05-2025

Revision Received: 08/06-2025

Accepted: 27/06-2025

For citation: Timofeev Yu. S., Metelskaya V. A., Ivanova A. A., Dubovskaya N. I., Rogozhkina E. A., Vedenikin T. Yu., Zamyatin R. A., Borisova A. L., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Serum biochemical profile in patients with decompensated heart failure with preserved ejection fraction depending on obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(7):4453. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4453. EDN: TEWGYU

БТШ — белок/белки теплового шока, ЖТ — жировая ткань, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ИФА — иммуноферментный анализ, квБТШ — кардиоваскулярный БТШ, ММП — матриксная металлопротеиназа, Me [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОДСНсФВ — ОДСН с сохраненной фракцией выброса, СН — сердечная недостаточность, ТИМП — тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы, ТЭЖ — толщина эпикардального жира, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая СН, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ЭЖТ — эпикардальная ЖТ, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Введение

Согласно современным представлениям, хроническая (ХСН) сердечная недостаточность (СН) рассматривается как некий финал сердечно-сосудистого континуума, приводящий к возрастанию рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [1-3]. ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) является наиболее распространенным фенотипом данной нозологии, частота ее выявления варьирует от 30 до 60% от всех случаев ХСН по зарубежным данным [3, 4] и до 53% случаев от всех больных ХСН в России [5]. Развитие острой декомпенсации (ОДСН) ХСНсФВ (ОДСНсФВ) существенно ухудшает прогноз течения заболевания, при этом вероятность повторной декомпенсации и смерти повышается [2].

Пациенты с ХСНсФВ в большинстве случаев имеют определенное количество коморбидных заболеваний, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемию, фибрилляцию предсердий и ожирение [6]. Ожирение представляет собой мультифакториальное хроническое заболевание, характеризующееся как избыточным накоплением жировой ткани (ЖТ), так и аномалиями секреторной активности адипоцитов и других клеток ЖТ; ожирение в анамнезе является независимым предиктором широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, включая ХСНсФВ [7]. Влияние ожирения на патогенез ХСНсФВ и ее декомпенсацию обусловлено широким комплексом гемодинамических, гормональных и метаболических изменений, ассоциированных с накоплением

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Острая декомпенсация сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ОДСНсФВ) является тяжелым жизнеугрожающим состоянием, для которого характерна высокая частота госпитализаций и риск летальных исходов, при этом ожирение рассматривается как один из важнейших факторов риска развития заболевания и связано с тяжестью его течения.
- В литературе описан ряд биохимических маркеров, которые применяются для оценки ключевых патофизиологических и молекулярно-биологических процессов, характерных для сердечной недостаточности и ожирения: белков теплового шока (БТШ), адипоцитокинов, матриксных металлопротеиназ, однако особенности их секреции у больных ОДСНсФВ с различным индексом массы тела остаются недостаточно изученными.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые одновременно исследован комплекс кардиомаркеров, адипоцитокинов, БТШ и биомаркеров ремоделирования межклеточного матрикса у пациентов с ОДСНсФВ в зависимости от индекса массы тела, степени ожирения, толщины эпикардиальной жировой ткани.
- Показано, что пациенты с ОДСНсФВ и ожирением имеют более низкие уровни БТШ70 и адипонектина и более высокие уровни лептина и соотношения лептин/адипонектин, а гиперсекреция БТШ27 характерна для морбидного ожирения. Более высокие уровни миоглобина и лептина при ОДСНсФВ связаны с гипертрофией эпикардиальной жировой ткани.

Key messages

What is already known about the subject?

- Acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction (ADHFpEF) is a severe life-threatening condition characterized by a high hospitalization rate and death risk, while obesity is considered one of the most important heart failure risk factors and is associated with the course severity.
- A number of biochemical markers have been described in the literature that are used to assess key pathophysiological and molecular biological processes characteristic of heart failure and obesity, such as heat shock proteins (HSP), adipocytokines, matrix metalloproteinases, however, the features of their secretion in patients with ADHFpEF with different body mass index remain poorly understood.

What might this study add?

- For the first time, a complex of cardiac markers, adipocytokines, HSPs and extracellular matrix remodeling biomarkers was simultaneously studied in patients with ADHFpEF depending on the body mass index, class of obesity, and epicardial fat thickness of.
- We showed that patients with ADHFpEF and obesity have lower HSP70 and adiponectin levels and higher leptin and leptin/adiponectin ratio levels, while HSP27 hypersecretion is characteristic of morbid obesity. Higher levels of myoglobin and leptin in ADHFpEF are associated with hypertrophy of epicardial adipose tissue.

в организме ЖТ, в т.ч. эпикардиальной (ЭЖТ), для которой характерна высокая биохимическая активность, а анатомическая близость к миокарду способствует воздействию секретируемых ЭЖТ соединений непосредственно на миокард [4, 8].

В настоящее время в научном сообществе нет полного понимания всего комплекса молекулярных механизмов, приводящих к декомпенсации СН. Открытыми остаются вопросы о биохимических путях, непосредственно вовлеченных в развитие ОДСНсФВ, а также о роли ожирения и ассоциированной с ним секреторной активности в этом процессе. На сегодняшний день известно, что ключевую роль в декомпенсации СН играют процессы гипертрофии миокарда, которые сопряжены с нарушением метаболизма кардиомиоцитов, что, в конечном счете, провоцирует их апоптоз с последующим замещением соединительной тканью. Эти на-

рушения сопровождаются каскадом биохимических процессов, включающих активацию протеолитических ферментов, и интенсификацией хронического воспаления [4, 8, 9].

Несмотря на активное изучение биомаркеров ожирения, в литературе практически не описаны биохимические профили больных ОДСНсФВ, включающие широкий комплекс анализов, ассоциированных с определенными молекулярно-патогенетическими звеньями, вовлеченными в патогенез как СН, так и ожирения. С позиции оценки биологических изменений, происходящих при ОДСНсФВ на фоне ожирения, перспективным направлением представляется изучение факторов, связанных с секреторной активностью ЖТ — адипоцитокинов [9, 10], поражением и ремоделированием миокарда — кардиомаркеров и биомаркеров ремоделирования внеклеточного матрикса [11-13],

Таблица 1

Клинико-антропометрическая и лабораторная характеристика исследуемых больных

Показатель	Пациенты с ОДСНсФВ и ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n=85	Пациенты с ОДСНсФВ без ожирения (ИМТ < 30 кг/м ²), n=66	p
Возраст, лет, Ме [Q25-Q75]	76,0 [69,0-81,0]	77,5 [70,0-85,0]	0,11
Мужчины, n (%)	16 (18,2)	22 (33,3)	0,06
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25-Q75]	34,9 [32,0-38,7]	26,7 [24,1-27,9]	$< 0,001$
Степень ожирения, n (%)		–	–
I (ИМТ 30-34,9 кг/м ²)	44 (51,8)		
II (ИМТ 35-39,9 кг/м ²)	22 (25,8)		
III (ИМТ ≥ 40 кг/м ²)	19 (22,4)		
Предшествующее амбулаторное лечение, n (%):			
Ингибиторы РААС	70 (82,4)	58 (87,8)	0,37
иНГЛТ2	7 (8,2)	5 (7,7)	0,57
Антикоагулянты	41 (48,2)	30 (45,5)	0,74
β -блокаторы	52 (61,2)	31 (47,0)	0,09
АМКР	14 (16,5)	7 (10,6)	0,35
ФВ ЛЖ (по Симпсону), %, Ме [Q25-Q75]	55,0 [53,0-58,0]	57,0 [54,0-59,0]	0,08
АСТ, Ед/л, Ме [Q25-Q75]	22,5 [17,5-35,0]	21,6 [17,0-42,4]	0,92
АЛТ, Ед/л, Ме [Q25-Q75]	22,2 [16,0-37,4]	22,9 [13,2-38,1]	0,41
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме [Q25-Q75]	9,7 [6,8-19,7]	8,8 [7,2-15,1]	0,52
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q25-Q75]	102,8 [78,7-139,2]	102,8 [82,5-126,0]	0,44
Мочевина, ммоль/л, Ме [Q25-Q75]	9,2 [6,8-14,7]	8,3 [6,4-12,3]	0,29
СКФ, СКД-ЕРІ, мл/мин, Ме [Q25-Q75]	58,0 [42,0-80,0]	58,5 [43,0-77,0]	0,68
Калий, ммоль/л, Ме [Q25-Q75]	4,2 [3,9-5,0]	4,1 [3,8-4,6]	0,11
вСРБ, мг/л, Ме [Q25-Q75]	9,1 [3,5-23,7]	11,7 [6,8-25,2]	0,13

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, иНГЛТ — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ОДСНсФВ — острая декомпенсация сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ по СКД-ЕРІ — скорость клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах].

а также белков теплового шока (БТШ) — биологических маркеров клеточного стресса, как интегрального процесса, связанного с нарушением структурной целостности и функциональной активности внутриклеточных белков на фоне декомпенсации заболевания [14, 15]. Поиск диагностических биомаркеров и их комплексов является достаточно нетривиальной задачей на стыке медицинской биохимии, лабораторной диагностики и кардиологии, поэтому разработка и использование мультимаркерных панелей позволит выделить ключевые биохимические процессы, детерминирующие развитие заболевания, разработать диагностические подходы к персонализированному раннему определению рисков осложнений.

Цель исследования — провести сравнительный анализ комплекса кардиомаркеров, адипоцитокитов, БТШ и биомаркеров ремоделирования межклеточного матрикса у пациентов с ОДСНсФВ в зависимости от наличия ожирения и его степени.

Материал и методы

В исследование включен 151 больной с диагнозом ОДСНсФВ в возрасте 47-95 лет, медиана (Ме) [Q25-Q75] —

77 [69-84] лет, госпитализированных в городскую клиническую больницу им. В. В. Вересаева г. Москвы в период с 01.10.2023 по 01.04.2025. Пациенты были разделены на две группы согласно индексу массы тела (ИМТ): 85 пациентов с ОДСНсФВ и ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в качестве основной группы и 66 пациентов с ОДСНсФВ без ожирения (ИМТ < 30 кг/м²) в качестве группы сравнения. Между анализируемыми группами не было статистически значимых различий по возрасту, полу и предшествующему амбулаторному лечению (таблица 1).

Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и получило одобрение локального этического комитета ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 04-05/23 от 18.09.2023). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование зарегистрировано в рецензируемой базе клинических исследований Clinical.Trials.gov под регистрационным номером NCT06114498.

Критерии включения в исследование: наличие установленного диагноза ОДСНсФВ, а именно: быстрое нарастание тяжести клинических проявлений, ставшее причиной экстренной госпитализации у пациента, уже страдающего ХСНсФВ [16]. Диагноз ОДСНсФВ устанавливался согласно актуальным клиническим рекомендациям при наличии фракции выброса (ФВ) левого желу-

дочка >50% и характерных для диастолической дисфункции симптомов и признаков ХСН, структурных и/или функциональных изменений сердца, а также признаков ОДСН, включающих нарастание одышки, застойные явления, ортопноэ, клиническую картину "сердечной астмы", отека легких на фоне какого-либо триггера, например, колебаний артериального давления или нарушений сердечного ритма и проводимости, таких как пароксизм фибрилляции предсердий или брадикардия; повышение концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >900 пг/мл у больных 50-75 лет и >1800 пг/мл у больных >75 лет [17]. *Критерии не-включения:* наличие острых инфекционных заболеваний на момент госпитализации, злокачественные новообразования, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 мес., тяжелые пороки клапанов сердца, тяжелые нарушения ритма и проводимости, требующие электрокардиостимуляции. Всем пациентам при поступлении проводилась трансторакальная эхокардиография по стандартному протоколу, а также оценивалась толщина эпикардального жира (ТЭЖ) в мм.

Взятие крови для рутинных и иммуноферментных исследований биохимических показателей проводилось из кубитальной вены при поступлении до проведения каких-либо лечебных мероприятий, в т.ч. инициации медикаментозной терапии. Рутинные биохимические показатели определялись спектрофотометрическими, ионно-селективными и турбидиметрическими методами на автоматическом анализаторе BS-800M1 (Mindray, Китай). Сывороточные концентрации NT-proBNP исследовались иммунохемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе Maglumi 2000 (Snibe, Китай).

Образцы крови, предназначенные для иммуноферментного анализа (ИФА), центрифугировались в режиме 2000 g/10 мин при комнатной температуре, после чего алиquotированная сыворотка крови поступала в Банк биологического материала ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, где хранилась при температуре -80 °C до момента проведения анализа. Для определения уровня миоглобина применялся набор реактивов "Миоглобин-ИФА-БЕСТ" компании Вектор-Бест (Россия) с аналитической чувствительностью 4 нг/мл и калибровочным диапазоном 0-1000 нг/мл в рекомендованном производителем разведении. Анализ кардиоваскулярного БТШ (квБТШ) проводился в нативной сыворотке с использованием тест-системы "Human HSPb7 ELISA kit" (Cloud Clone, КНР) с аналитической чувствительностью 122 пг/мл и калибровочным диапазоном 0,312-20,0 нг/мл. Уровень БТШ27 определяли в нативной сыворотке с применением тест-системы "Human HSP27 ELISA kit Assay Max" (Assay Pro, США) с калибровочным диапазоном 0-80 нг/мл и минимальной детектируемой концентрацией 0,16 нг/мл. Уровень БТШ70 также определяли в нативной сыворотке с применением набора "Human HSP70 ELISA kit" (Cloud Clone, КНР) с аналитической чувствительностью 1,33 нг/мл и калибровочным диапазоном до 200 нг/мл. Количественное определение лептина проводилось в нативной сыворотке с использованием набора для ИФА "Leptin ELISA" компании DBC (Канада), аналитическая чувствительность 0,5 нг/мл (калибровочный диапазон 0-100 нг/мл), а адипонектина — методом конкурентного ИФА с применением реактивов "Human Adiponectin ELISA" (Biovendor, Чехия), лимитом детек-

ции 26 нг/мл (калибровочный диапазон 0,1-10 мкг/мл) в разведенной согласно инструкции производителя сыворотке. Соотношение лептин/адипонектин — расчетный коэффициент, полученный делением концентрации лептина на концентрацию адипонектина. Интерлейкин (ИЛ)-6 определялся в нативной сыворотке с применением стандартизованного набора реактивов "Интерлейкин-6 ИФА-БЕСТ, комплект 1" компании Вектор-Бест (Россия) с аналитической чувствительностью 0,5 пг/мл и калибровочным диапазоном 0-300 пг/мл. Концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП)2 и ММП9 определялись в сыворотке, разведенной фосфатным буфером (0,01 ммоль/л PBS, pH=7,0-7,2) согласно инструкции производителя с применением наборов реактивов "ELISA kit for MMP2 Human" и "ELISA kit for MMP9 Human" (Cloud Clone, КНР) с лимитом детекции 0,114 и 0,122 нг/мл, соответственно, и калибровочным диапазоном 0,312-20,0 нг/мл. Уровень тканевого ингибитора ММП 1 типа (ТИМП-1) определялся в разведенной согласно инструкции производителя сыворотке крови с применением набора "TIMP1-ELISA-KIT" (RayBiotech, США) с аналитической чувствительностью 40 пг/мл и калибровочным диапазоном 25-18000 пг/мл. ИФА проводился в полуавтоматическом формате с промывкой на автоматическом микропланшетном вошере AnthosFluido, (Biochrom, Великобритания) и детекцией оптической плотности на фотометре Multiskan FC (Thermo, США).

Статистический анализ полученных данных проводился в программе Statistica 10 (Statsoft) и SPSS (IBM). Для сравнительного анализа исследуемых параметров между независимыми выборками использовались непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскела-Уолисса, для сравнения качественных параметров применялся критерий χ^2 (Chi-square). Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25-Q75]. Корреляционный анализ проводился с применением непараметрического критерия Спирмена. Гипотезы принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно результатам проведенного сравнительного анализа, статистически значимых различий в рутинных биохимических показателях между группами пациентов с ОДСНсФВ с ожирением и без ожирения выявлено не было (таблица 1). Ме концентраций кардиоспецифических маркеров: NT-proBNP, миоглобина и квБТШ, а также маркеров ремоделирования межклеточного матрикса ММП2 и ММП9 и ТИМП-1 не продемонстрировали статистически значимых различий в зависимости от ИМТ исследуемых больных.

В то же время получены статистически значимые различия между пациентами исследуемых групп по сывороточным концентрациям БТШ70 — биомаркера, отражающего системный ответ на клеточный стресс; действительно, медиана его концентрации в сыворотке крови у больных, госпитализированных с ОДСНсФВ и ожирением, была ниже в 1,3 раза по сравнению с группой больных с ИМТ <30 кг/м².

Уровни биохимических показателей у больных ОДСНсФВ в зависимости от наличия ожирения

Показатель, Ме [Q25-Q75]	Пациенты с ОДСНсФВ и ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n=85	Пациенты с ОДСНсФВ без ожирения (ИМТ < 30 кг/м ²), n=66	p
Кардиоспецифические биомаркеры			
NT-proBNP, пг/мл	2053 [1064-4395]	1849 [903-4571]	0,81
Миоглобин, нг/мл	46,1 [37,1-57,4]	44,1 [25,7-54,8]	0,47
квБТШ, пг/мл	1078 [961-1203]	1054 [921-1969]	0,92
Биомаркеры системного ответа на клеточный стресс			
БТШ27, нг/мл	1,23 [0,44-3,02]	0,57 [0,32-2,9]	0,15
БТШ70, нг/мл	2,9 [2,1-4,6]	3,8 [2,6-5,6]	0,04
Адипоцитокины			
Лептин, нг/мл	39,4 [18,7-71,5]	9,7 [3,5-25,5]	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	5,7 [4,2-8,4]	7,5 [4,6-9,4]	0,047
Соотношение лептин/адипонектин	7,0 [3,1-15,4]	1,2 [0,4-4,7]	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	9,6 [5,4-19,9]	8,8 [3,7-19,2]	0,38
Биомаркеры ремоделирования межклеточного матрикса			
ММП2, нг/мл	345,5 [307,5-368,0]	344,5 [303,0-372,5]	0,94
ММП9, нг/мл	1084 [844-1490]	1139 [642-1584]	0,96
ТИМП-1, нг/мл	369,9 [262,7-727,0]	410,3 [266,0-658,3]	0,66

Примечание: БТШ — белок теплового шока, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, квБТШ — кардиоваскулярный белок теплового шока, ММП — матриксная металлопротеиназа, ОДСНсФВ — острая декомпенсация сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ТИМП-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназы-1, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Исследуемые группы статистически значимо различались по содержанию в сыворотке крови лептина и адипонектина, а также по их соотношению. Так, Ме концентрации лептина в группе ОДСНсФВ с ожирением была более чем в 4 раза выше, чем у больных ОДСНсФВ без ожирения, а Ме соотношения концентраций лептин/адипонектин отличалась более чем в 5,8 раз (таблица 2).

Сравнительный анализ биохимических показателей в зависимости от степени ожирения показал, что концентрация БТШ27 была статистически значимо выше при ожирении III ст. (морбидном ожирении, ИМТ ≥ 40 кг/м²), относительно больных с ожирением I ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м²) и II ст. (ИМТ 35-39,9 кг/м²), при этом Ме концентрации данного биомаркера у пациентов с морбидным ожирением превышала значения в других группах сравнения в 3,6 и 7,8 раз, соответственно (рисунок 1). Анализ других включенных в настоящее исследование биомаркеров не выявил статистически значимых различий в зависимости от степени ожирения.

С целью оценки возможной взаимосвязи биохимического профиля больных ОДСНсФВ с содержанием эпикардального жира дополнительно проводился сравнительный анализ между больными с ТЭЖ ≥ 5 мм (n=88) и больными с ТЭЖ < 5 мм (n=63). Статистически значимые различия между исследованными группами были получены для сывороточных концентраций миоглобина и лептина,

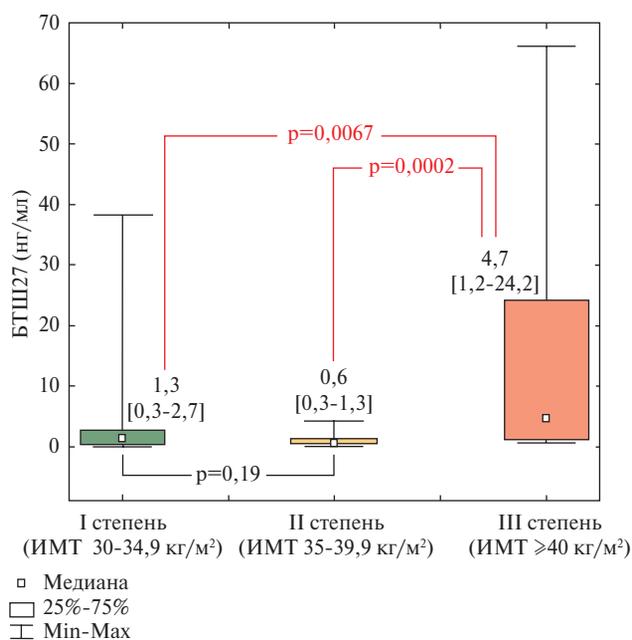


Рис. 1 Сравнительный анализ концентраций БТШ27 в зависимости от степени ожирения.

Примечание: БТШ — белок теплового шока, ИМТ — индекс массы тела.

а также соотношения лептин/адипонектин (рисунок 2). Согласно полученным данным, у больных с ТЭЖ ≥ 5 мм Ме концентрации миоглобина была

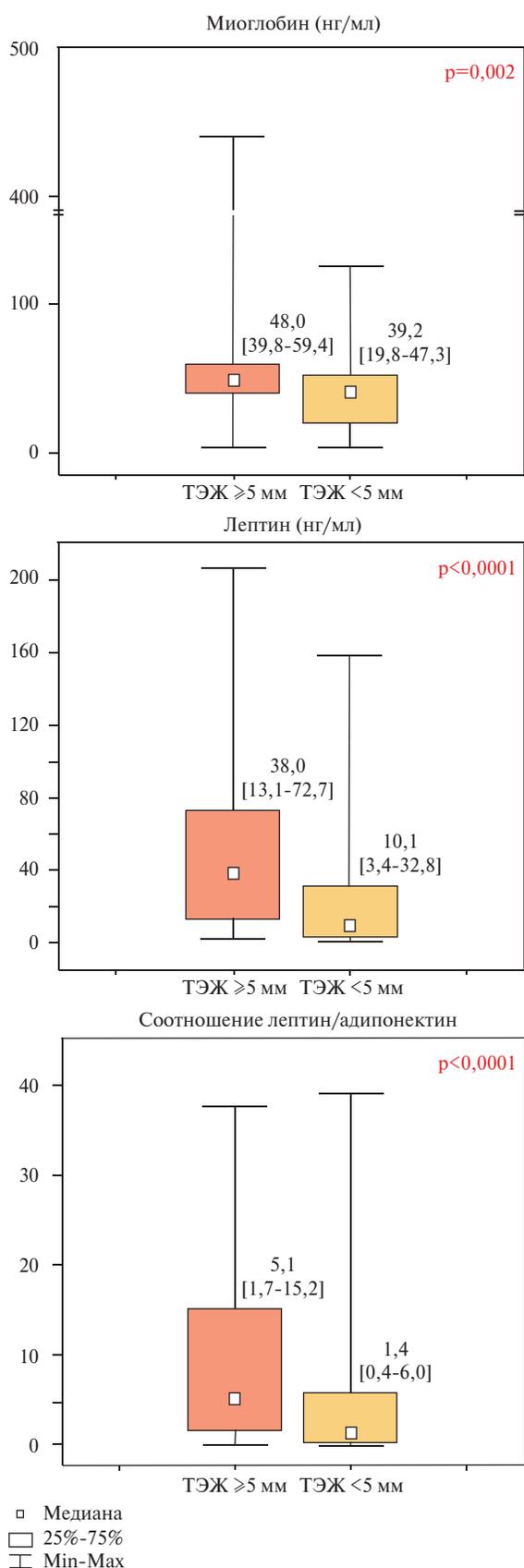


Рис. 2 Сывороточные концентрации миоглобина, лептина и соотношения лептин/адипонектин в зависимости от ТЭЖ у больных с ОДСНсФВ.

Примечание: ТЭЖ — толщина эпикардиального жира.

выше в 1,2 раза, тогда как Ме концентрации лептина и соотношения лептин/адипонектин были выше в 3,8 и 3,6 раза, соответственно.

Анализ корреляционных связей между биохимическими маркерами выявил наличие прямых корреляционных связей высокой и средней силы между уровнями миоглобина и квБТШ ($R=0,45$; $p<0,001$) и ИЛ-6 с NT-proBNP ($R=0,32$; $p<0,001$). Корреляционный анализ не показал статистически значимых связей средней силы и более ($R>0,3$ по модулю) между возрастом больных ОДСНсФВ и концентрациями изучаемых аналитов, кроме аланинаминотрансферазы ($R=-0,31$; $p=0,02$).

Обсуждение

Анализ БТШ у пациентов с ожирением и ОДСНсФВ, выполненный в настоящем исследовании, продемонстрировал статистически значимо более низкий уровень БТШ70 у этих больных относительно лиц без ожирения. Согласно имеющимся в литературе данным, роль высокомолекулярных шаперонов, к которым относится БТШ70, при ожирении достаточно неоднозначна: описаны как их гиперсекреция на фоне ожирения, как следствие декомпенсации развивающегося клеточного стресса, так и снижение их концентрации, которое может быть связано с ослаблением эффективности механизмов ответа на клеточный стресс (heat shock response) у больных с ожирением [15, 18, 19].

Полученные в настоящем исследовании данные о статистически значимо более высоких концентрациях низкомолекулярного, так называемого "малого" БТШ27, у больных ОДСНсФВ с морбидным ожирением согласуются с результатами исследований других авторов, согласно которым гиперсекреция данного шаперона является фактором, связанным с выраженностью ожирения и неблагоприятным течением ХСН [14, 20].

В настоящем исследовании получены данные о статистически значимых более высоких концентрациях лептина и миоглобина у больных с гипертрофией ЭЖТ. Как описано в литературе, гипертрофированная ЭЖТ не только оказывает прямое механическое воздействие на миокард, но и способствует его ремоделированию за счет высвобождения медиаторов воспаления; одним из таких медиаторов является лептин, избыточная секреция которого как раз характерна для гипертрофированных адипоцитов [8, 21]. В свою очередь, повышение уровней миоглобина у пациентов с ОДСНсФВ и гипертрофией ЭЖТ может свидетельствовать о предрасположенности таких пациентов к процессам, связанным с поражением миокарда.

В настоящем исследовании не было получено статистически значимых различий в уровнях ММП2, ММП9 и ТИМП-1 в зависимости от наличия и выраженности ожирения, а также ТЭЖ.

В литературе представлены результаты изучения маркеров ремоделирования межклеточного матрикса и их связи с другими клиническими характеристиками больных ХСН с различной ФВ, главным образом, при компенсированном течении заболевания. Так, в исследовании, проведенном Kobusiak-Prokorporowicz M, et al., анализировали уровни ММП2 и ТИМП-2 у больных ХСН и хронической болезнью почек, на фоне которой наблюдалось повышение концентраций изучаемых соединений [12]. В исследовании, проведенном отечественными авторами, были получены достоверные корреляции между концентрацией ТИМП-1 и эхокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка. В исследовании Pan W, et al. на выборке из 113 больных ХСН с различной ФВ было показано, что уровни ММП2 и ММП9 статистически значимо выше в плазме крови больных ХСН со сниженной ФВ, относительно больных с умеренно низкой и сохраненной ФВ [13]. В работе Wu SK, et al. на выборке из 77 пациентов с компенсированной ХСНсФВ была выявлена связь гиперсекреции NT-проBNP, ММП2, ТИМП-1 и галектина-3 с более выраженным миокардиальным фиброзом, оцененным по данным магнитно-резонансной томографии [22].

В современной отечественной и зарубежной литературе представлен ряд работ, посвященных изучению достаточно широкого спектра биохимических маркеров и их сочетаний у больных ХСН. Так, в исследовании, проведенном на китайской популяции больных ОДСНсФВ было показано, что ряд биохимических показателей, включая NT-проBNP, тропонин Т, фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15), фактор некроза опухоли-альфа, биомаркер эндотелиальной дисфункции эндоглин, а также ММП2, ММП9 и ТИМП-1 были независимыми предикторами 2-летнего риска смерти от всех причин [11]. В работе Yu M, в качестве биохимического фактора, связанного с 30-дневной выживаемостью больных ОДСН различных фенотипов были проанализированы значения индекса атерогенности плазмы крови, рассчитанного как десятичный логарифм (\log_{10}) отношения уровня триглицеридов к уровню холестерина липопротеинов высокой плотности, при этом высокие уровни данного показателя были ассоциированы с менее благоприятным прогнозом [23]. В работе Нарусова О. Ю. и др. изучалась возможность использования пептида копептина в качестве прогностического маркера риска неблагоприятных исходов у пациентов с декомпенсацией СН III и IV функциональных классов (ФК), при этом концентрации копептина при поступлении $>42,48$ пмоль/л и при выписке $>28,31$ пмоль/л были ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [24]. В исследовании Теплякова А. Т. и др. оценивали возможность использования ТИМП-1 в качестве маркера степе-

ни тяжести и риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОДСН с различной ФВ, при этом уровни ТИМП-1 статистически значимо ассоциировались с более высоким ФК ХСН: II ФК — 275,9 нг/мл, III ФК — 637,2 нг/мл и IV ФК — 1295,8 нг/мл [25].

Обращает на себя внимание, что, несмотря на важную роль, которую играет ожирение в патогенезе ХСН, в большинстве исследований, посвященных анализу биомаркеров при ОДСНсФВ, этот фактор и его связь с концентрацией биохимических показателей, практически не анализировались [26]. В настоящем сравнительном исследовании выявлены различия в концентрациях лептина, адипонектина и их соотношения у больных ОДСНсФВ в зависимости от наличия ожирения.

Ранее в ряде работ была описана гиперсекреция лептина и снижение концентрации адипонектина на фоне ожирения [9, 10], однако применительно к ОДСНсФВ таких работ нет — похожие исследования адипоцитокинов проводились только при компенсированной ХСН. Так, в работе Faxen UL, et al. сравнивались уровни лептина и адипонектина у больных ХСН с сохраненной и сниженной ФВ, при этом уровень лептина у больных ХСН был повышен относительно группы контроля, однако различий между фенотипами заболевания выявлено не было. Показано, что концентрации лептина положительно коррелировали с ИМТ, тогда как концентрации адипонектина — отрицательно [27], что согласуется с результатами, полученными в настоящем исследовании. В работе Ramirez MF, et al. анализировалась взаимосвязь ассоциированных с ожирением биомаркеров (лептин, адипонектин, ИЛ-6) и толерантности к физической нагрузке у больных с компенсированной ХСНсФВ, при этом повышенные уровни лептина были связаны со снижением переносимости физической нагрузки [28].

Обобщая результаты настоящего исследования и данные мировой и отечественной литературы, можно предположить, что маркеры ремоделирования межклеточного матрикса являются факторами, потенциально ассоциированными с особенностями клинического течения ХСН, при этом не зависящими от выраженности ожирения. Данная закономерность вполне согласуется с современными представлениями о действии ММП [29], активация которых в большей степени ассоциирована с процессами нарушения протеостаза и регулируется сложной системой ингибиторов и транскрипционных факторов, напрямую не подверженных влиянию хронического воспаления, ассоциированного с ожирением.

Перспективы дальнейших исследований биохимических особенностей ОДСНсФВ при ожирении и без него включают более детальное исследование биомаркеров воспаления включая исследование концентраций белков инфламмасом и транспор-

тируемых ими ИЛ, исследование циркулирующих уровней и активности ассоциированных с воспалением ферментов (нейтрофильная эластаза, ферменты группы каспаз), а также сравнительный анализ с другими группами больных, например, с компенсированной ХСНсФВ и другими фенотипами ХСН.

Ограничения исследования. Одним из ограничений исследования является относительно небольшой объем выборки, что не позволило с достаточной статистической мощностью провести анализ всех клинико-anamnestических факторов, способных оказать потенциальное влияние на концентрации исследуемых аналитов. Другим ограничением является постановка диагноза ожирения по ИМТ, поскольку у пациентов с ОДСНсФВ масса тела может быть увеличена за счет застойных явлений. Однако дополнительно проведенный сравнительный анализ концентраций биомаркеров в зависимости от толщины ЭЖТ позволяет частично преодолеть данное ограничение, поскольку определение этого показателя является одним из способов оценки выраженности висцерального ожирения.

Заключение

Ожирение у больных с ОДСНсФВ ассоциировано с изменениями концентраций основных пока-

зателей адипоцитокинового комплекса, таких как лептин, адипонектин и их соотношение, при этом данные факторы также зависят от степени гипертрофии ЭЖТ. Биомаркеры клеточного стресса — БТШ — на фоне ожирения показали разнонаправленные тенденции, БТШ27 имел более высокие уровни при морбидном ожирении, тогда как более высокая секреция БТШ70 наблюдалась у больных ОДСНсФВ без ожирения. Таким образом, исследованный в работе биохимический профиль больных ОДСНсФВ характеризуется рядом особенностей, связанных с ожирением, что может свидетельствовать о его вовлеченности в патогенез ХСН и патофизиологические процессы, происходящие при декомпенсации данного заболевания.

Отношения и деятельность. Исследование проводилось в рамках государственного задания "Разработка информационно-аналитической системы для прогнозирования и улучшения исходов путем оптимизации подходов к ведению пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с использованием мультимаркерной стратегии и методов искусственного интеллекта" (2025–2027гг, регистрационный номер И125011901994-4).

Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
2. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during longterm follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(4):91-100. (In Russ.) Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020; 60(4):91-100. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1014.
3. Cho D, Yoo B. Current Prevalence, Incidence, and Outcomes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin*. 2021;17(3):315-26. doi:10.1016/j.hfc.2021.03.002.
4. Powell-Wiley T, Ngwa J, Kebede S, et al. Impact of Body Mass Index on Heart Failure by Race/Ethnicity From the Get With The Guidelines — Heart Failure (GWTG-HF) Registry. *JACC Heart Fail*. 2018;6(3):233-42. doi:10.1016/j.jchf.2017.11.011.
5. Fomin I. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
6. Larina VN, Oynotkinova OSh, Larin VG, et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a comprehensive phenotype-based approach to diagnosis and treatment. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2022; 15(6):627-36. (In Russ.) Ларина В. Н., Ойноткинова О. Ш., Ларин В. Г. и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: комплексный фенотип-ориентированный подход к диагностике и коррекции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(6): 627-36. doi:10.17116/kardio202215061627.
7. Safiullina AA, Uskach TM, Saipudinova KM, et al. Heart failure and obesity. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022;94(9):1115-21. Сафиуллина А. А., Ускач Т. М., Сайпудинова К. М., Терещенко С. Н., Чазова И. Е. Сердечная недостаточность и ожирение. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1115-21. doi:10.26442/00403660.2022.09.201837.
8. Dzhioeva ON, Timofeev YuS, Metelskaya VA, et al. Role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of chronic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3928. (In Russ.) Джиоева О. Н., Тимофеев Ю. С., Метельская В. А. и др. Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3928. doi:10.15829/1728-8800-2024-3928.
9. Paillaud E, Poisson J, Granier C, et al. Serum Leptin Levels, Nutritional Status, and the Risk of Healthcare-Associated Infections in Hospitalized Older Adults. *Nutrients*. 2022;14(1):226. doi:10.3390/nu14010226.
10. Kurose S, Onishi K, Takao N, et al. Association of serum adiponectin and myostatin levels with skeletal muscle in patients with obesity: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2021;16(1): e0245678. doi:10.1371/journal.pone.0245678.

11. Gao Y, Bai X, Lu J, et al. Prognostic Value of Multiple Circulating Biomarkers for 2-Year Death in Acute Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8:779282. doi:10.3389/fcvm.2021.779282.
12. Kobusiak-Prokopowicz M, Krzysztofik J, Kaaz K, et al. MMP-2 and TIMP-2 in Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Open Med (Wars).* 2018;13:237-46. doi:10.1515/med-2018-0037.
13. Pan W, Yang D, Yu P, Yu H. Comparison of predictive value of NT-proBNP, sST2 and MMPs in heart failure patients with different ejection fractions. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):208. doi:10.1186/s12872-020-01493-2.
14. Traxler D, Lainscak M, Simader E, et al. Heat shock protein 27 acts as a predictor of prognosis in chronic heart failure patients. *Clin Chim Acta.* 2017;473:127-32. doi:10.1016/j.cca.2017.08.028.
15. De Lemos Muller CH, Schroeder HT, Rodrigues-Krause J, Krause M. Extra and intra cellular HSP70 levels in adults with and without metabolic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Cell Stress Chaperones.* 2023;28(6):761-71. doi:10.1007/s12192-023-01368-3.
16. McDonagh T, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5168. (In Russ.) McDonagh T, Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(1):5168. doi:10.1015829/1560-4071-2023-5168.
17. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
18. Drapkina OM, Ashikhmin Yal, Ivashkin VT. Role of chaperones in pathogenesis of cardiovascular diseases and cardioprotection. 2008;13(1):56-69. (In Russ.) Драпкина О. М., Ашихмин Я. И., Ивашкин В. Т. Роль шаперонов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и кардиопротекции. *Российские медицинские вести.* 2008;13(1):56-69.
19. Tutor AW, Lavie CJ, Kachur S, et al. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;78:2-10. doi:10.1016/j.pcad.2022.11.013.
20. Tavallaie S, Rahsepar AA, Abdi H, et al. Association between indices of body mass and antibody titers to heat-shock protein-27 in healthy subjects. *Clin Biochem.* 2012;45(1-2):144-7. doi:10.1016/j.clinbiochem.2011.09.022.
21. Pugliese NR, Paneni F, Mazzola M, et al. Impact of epicardial adipose tissue on cardiovascular haemodynamics, metabolic profile, and prognosis in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1858-71. doi:10.1002/ejhf.2337.
22. Wu CK, Su MM, Wu YF, et al. Combination of Plasma Biomarkers and Clinical Data for the Detection of Myocardial Fibrosis or Aggravation of Heart Failure Symptoms in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients. *J Clin Med.* 2018;7(11):427. doi:10.3390/jcm7110427.
23. Yu M, Yang H, Kuang M, et al. Atherogenic index of plasma: a new indicator for assessing the short-term mortality of patients with acute decompensated heart failure. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1393644. doi:10.3389/fendo.2024.1393644.
24. Narusov OYu, Skvortsov AA, Protasov VN, et al. Predictive copeptin significance in patients with acute decompensated heart failure. *Russian cardiology bulletin.* 2017;12(3):30-8. (In Russ.) Нарусов О. Ю., Скворцов А. А., Протасов В. Н. и др. Прогностическое значение копептина у больных с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник.* 2017;12(3):30-8.
25. Teplyakov AT, Grakova EV, Kalyuzhin VV, et al. New opportunities for acute decompensated heart failure diagnostics and clinical value of growth factors: VEGF, PDGF-AB, FGF basic, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and lipoprotein-associated phospholipase A2. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2015;30(2):50-60. (In Russ.) Тепляков А. Т., Гракова Е. В., Калюжин В. В. и др. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF-AB, FGF basic, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2015;30(2):50-60.
26. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2017;136:6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
27. Faxén UL, Hage C, Andreasson A, et al. HFpEF and HFrEF exhibit different phenotypes as assessed by leptin and adiponectin. *Int J Cardiol.* 2017;228:709-16. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.194.
28. Ramirez MF, Lau ES, Parekh JK, et al. Obesity-Related Biomarkers Are Associated With Exercise Intolerance and HFpEF. *Circ Heart Fail.* 2023;16(11):e010618. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010618.
29. de Almeida LGN, Thode H, Eslambolchi Y, et al. Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2022;74(3):712-68. doi:10.1124/pharmrev.121.000349.