

Диагностическое и прогностическое значение системы FAS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Р.Е. Токмачев , А.В. Будневский, А.Я. Кравченко, Н.И. Чернышова,
А.В. Чумаченко, А.А. Федорцов

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Аннотация. Авторами проведен описательный синтез литературы для представления структуры и механизма действия семейства FAS, цели определения концентрации биомаркеров в сыворотке крови и связи различных уровней FAS-лигандов с клиническим состоянием пациента – функциональным классом (ФК) ХСН, а также возможность использования sFASL для прогнозирования течения ХСН. В обзоре проанализировано 23 исследования об участии биомаркеров системы FAS в патогенезе ХСН и связи их сывороточной концентрации с тяжестью течения ХСН. Пороговое значение sFASL, равное 0,0999 нг/мл, ассоциировано с неблагоприятным течением данной патологии, при этом степень повышения sFASL напрямую коррелирует с увеличением ФК ХСН, риском прогрессирования и наступления летального исхода.

Ключевые слова: sFAS, sFASL, хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс, прогноз заболевания

REVIEW ARTICLES

Review article

FAS system diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure

R.E. Tokmachev , A.V. Budnevsky, A.Ya. Kravchenko, N.I. Chernyshova,
A.V. Chumachenko, A.A. Fedortsov

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Abstract. The authors conducted the descriptive literature synthesis to present the structure and mechanism of the FAS family action, the purpose of determining the concentration of biomarkers in blood serum, the relationship of various FAS ligands levels with the patient's clinical condition - the HF functional class (FC), as well as the sFASL using possibility to predict the HF course. The review analyzed 22 studies on the FAS system biomarkers participation in the HF pathogenesis and the relationship of their serum concentrations with the HF severity. A threshold sFASL value of 0.0999 ng/ml is associated with this pathology unfavorable course, while the increase in sFASL degree directly correlates with an increase in the FC of HF, the progression and death risks.

Keywords: sFAS, sFASL, chronic heart failure, functional class, disease prognosis

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в первой четверти XXI века рассматривается как одна из ведущих кардиологических проблем, носящей глобальный характер и имеющая более чем у шестидесяти четырех миллионов человек во всем мире [1]. По другим данным, у каждого пятого человека в течение жизни развивается сердечная недостаточность (СН) [2]. Несмотря на значительные успехи в разработке эффективных методов лечения пациентов с СН, как заболеваемость, так и смертность от данного заболевания остаются высокими, а прогноз – крайне неблагоприятным (пятилетняя выживаемость пациентов с СН до сих пор редко превышает 50 %) [1, 3]. Поиск новых методик для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и способов прогнозирования течения ХСН является стратегическим направлением в изучении ССС.

Важную роль среди патогенетических факторов развития сердечно-сосудистой патологии играет одна из форм клеточной гибели – апоптоз. Морфологические признаки запрограммированной гибели клеток обнаружены как в сердце, так и в сосудах, в том числе коронарных [4]. Пусковыми факторами этого процесса выступают гипоксия, ишемия/реперфузия, перерастяжение миокарда, ацидоз, окислительный стресс, высокие уровни/депривация цитокинов, гормонов и других биологически активных веществ. Все эти процессы имеют место при развитии ХСН.

Существенную роль в молекулярном пути ремоделирования миокарда при ХСН отводят FAS (фрагмент, стимулирующий апоптоз) – опосредованному внешнему (рецепторному) пути апоптоза кардиомиоцитов [5]. Первым шагом в открытии семейства FAS стало исследование хирурга-онколога Вильяма Коли

об использовании бактериальной вакцины для лечения первично неоперабельной саркомы [6]. Было выяснено, что после иммунизации организма вакцинами сыворотка крови обладает выраженной цитотоксичностью за счет неизвестных тогда компонентов, вырабатываемых иммунными клетками. В 1984 году был выделен и описан этот компонент, названный фактором некроза опухоли (ФНО, или TNF, tumor necrosis factor, позднее – ФНО α и TNF α) [7]. Далее был открыт белок FAS и его лиганд, являющиеся членами суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 6 (TNFRSF6) [8, 9].

FAS-рецептор представляет собой полипептидную цепь, состоящую из N-концевого участка, формирующего внеклеточные домены, трансмембранного участка и цитоплазматического C-концевого участка. Цитоплазматический C-концевой участок состоит из так называемого «домена смерти» (DD, death domain), предназначенного для инициации апоптотического сигнала, и «домена спасения», который ингибирует цитотоксическую функцию FAS при связывании с фосфатазой FAP1 (FAS-associated phosphatase1) [10]. FAS-лиганд (FASL) также является трансмембранным белком, экспрессируемым на Т-лимфоцитах и естественных клетках-киллерах (NK). Посредством связывания FASL и FAS при взаимодействии лиганда Т-лимфоцита и рецептора на кардиомиоците инициируется проведение апоптотического импульса в клетку [11].

Также известны растворимые формы рецептора и лиганда – sFAS и sFASL. Растворимый sFAS конкурирует с мембранным FAS-рецептором в связывании FASL и может ингибировать FAS-опосредованный апоптоз *in vitro*. Следует учитывать структуру растворимой формы рецептора. Мономерная форма sFAS препятствует проведению в клетку апоптотического сигнала, возникающего при взаимодействии мембранного FAS с FASL. В то же время тримерная форма sFAS сама обладает цитотоксической активностью, вызывая гибель клеток при взаимодействии с FASL [12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обобщение данных исследований по изучению связи между системой FAS, тяжестью и прогнозом течения хронической сердечной недостаточности.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен описательный синтез литературы для представления структуры и механизма действия семейства FAS, цели измерения концентраций биомаркеров в сыворотке крови, связи с клиническим состоянием пациента (ФК) и возможности прогнозирования течения ХСН. Поиск статей осуществлялся в четырех основных российских и зарубежных базах данных в области здравоохранения и социальных наук: eLibrary, КиберЛенинка, PubMed, ScienceDirect. Данные также

были получены с официального сайта Всемирной организации здравоохранения и из клинических рекомендаций европейского и российского кардиологических обществ. Набор литературы начался 1 февраля 2023 г. Стратегия поиска была ограничена опубликованной и рецензируемой литературой. Оригинальные и обзорные статьи включались, если они были опубликованы в период с 1994 по 2022 г., написаны на русском и/или английском языках, описывали данные по уровню FAS у пациентов кардиологического профиля. Статьи исключались, если они описывали уровни FAS у пациентов с некардиологическими патологиями, у пациентов до 18 лет; либо авторы не смогли получить доступ к полному тексту работ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени существует множество исследований о влиянии провоспалительных цитокинов на течение ХСН. Одним из важнейших представителей этого класса веществ является фактор некроза опухолей- α (ФНО α), вырабатываемый моноцитами, которые активируются в процессе формирования и развития ХСН. ФНО α изучен как маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью [13]. В свою очередь, активация провоспалительных цитокинов связана с системой FAS/FAS-лиганд, а следовательно, закономерным является вопрос о возможности прогнозирования течения ХСН по уровню sFAS, sFASL [14].

В работе А.Т. Теплякова с соавт. (2014) [15], посвященной прогнозированию течения ХСН II–IV ФК у больных ИБС, было обследовано 94 пациента (57 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет, средний возраст ($57,3 \pm 6,7$) года. В группу контроля вошли 32 здоровых волонтера без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний, средний возраст ($54,2 \pm 4,3$) года. При включении в исследование и через год в сыворотке крови определялся уровень растворимого sFASL методом иммуноферментного анализа (ИФА). Выявлено, что у больных ХСН уровень растворимого FAS-лиганда в крови был достоверно выше, чем в группе контроля, и возрастал по мере увеличения ФК заболевания. По результатам наблюдения в течение года пациенты были разделены на группу А (с благоприятным течением) и группу Б (с неблагоприятным течением). Критериями включения пациентов в группу неблагоприятного течения являлись: 1) стабильность или рост суммарных оценок по ШОКС (Шкала оценки клинического состояния, модификация Мареева В.Ю.); 2) увеличение ФК ХСН на ≥ 1 ФК в течение периода проспективного наблюдения; 3) повторные госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН на протяжении 12 мес. наблюдения; 4) неуклонное снижение ФВ ЛЖ

в течение исследуемого периода; 5) смерть от ССЗ либо другие неблагоприятные клинические исходы [16]. По результатам исследования было выявлено, что в группе Б уровни sFASL были существенно выше, чем в группе А – как на этапе включения пациентов в исследование, ($0,1146 \pm 0,0125$) и ($0,0874 \pm 0,0097$) нг/мл, $p < 0,05$ соответственно, так и через 12 месяцев наблюдения, ($0,1453 \pm 0,0152$) и ($0,734 \pm 0,0105$) нг/мл, $p < 0,05$ соответственно. Также зарегистрирована статистически значимая отрицательная корреляционная связь умеренной силы между фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) и концентрацией sFASL ($R = -0,55$ у мужчин, $R = -0,69$ у женщин) [16].

По итогам статистического анализа результатов наблюдения за пациентами в течение года было определено пороговое значение содержания в крови белка апоптоз-опосредуемого фактора – растворимого FAS-лиганда – более $0,0999$ нг/мл, при котором прогнозируется неблагоприятное течение ХСН. Интересен также тот факт, что риск неблагоприятных ССС зависел от пола. У мужчин при уровне FAS-лиганда более $0,0999$ нг/мл риск возникновения неблагоприятных ССС был в 3 раза выше, чем у женщин ($p = 0,0041$) [17].

В работах исследователей Медицинской школы Японии у 38 пациентов с ХСН измеряли сывороточные концентрации различных биологически активных веществ, в частности sFAS и TNF α [18]. Все показатели были существенно выше у лиц с ФК III и IV, чем у пациентов с ФК II. TNF α : ($10,5 \pm 3,8$) нг/мл при III + IV ФК против ($8,0 \pm 2,7$) нг/мл при II ФК, $p = 0,02$; sFAS: ($3,36 \pm 1,37$) нг/мл при III + IV ФК против ($2,58 \pm 0,84$) нг/мл при II ФК, $p = 0,03$) [18].

Влияние провоспалительных цитокинов на течение ХСН подтверждает исследование, направленное на изучение роли уровней растворимого FAS (sFAS) и растворимого рецептора интерлейкина (IL)2 (sIL2-R), указывающего на активацию Т-лимфоцитов, при ХСН и нестабильной стенокардии [19]. Авторами были обследованы 63 человека, из которых 30 составили больные ХСН (20 – с идиопатической ХСН, 10 – с ишемической кардиомиопатией), 13 – с нестабильной стенокардией, 20 – группа контроля. Отмечены повышенные уровни sFAS и sIL2-R в крови пациентов как с ХСН, так и с нестабильной стенокардией. При этом наибольшая концентрация sFAS наблюдалась у больных с IV классом ФК по NYHA, ($7,39 \pm 0,52$) нг/мл против ($1,34 \pm 0,12$) нг/мл в контрольной группе; $p < 0,01$. В случаях с кардиомиопатиями концентрация sFAS была выше при идиопатической, чем при ишемической кардиомиопатии, ($3,64 \pm 0,40$) нг/мл против ($1,82 \pm 0,37$) нг/мл; $p < 0,01$. Также выявлена прямая корреляция между sFAS и sIL2-R ($p < 0,01$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что активация системы FAS напрямую связана с активацией Т-клеток. Данная система контроля процессов апоптоза

продолжает и усиливает воспалительные аутоиммунные влияния на миокард независимо от классических биохимических маркеров повреждения [19].

Получены сведения о комплексном подходе к прогнозированию течения ХСН на основании оценки концентрации sFAS и TNF α и мозгового натрийуретического пептида (BNP) [20]. Цель данного исследования заключалась в предсказывании бессобытийной выживаемости пациентов с ХСН с учетом сывороточной концентрации проапоптотических молекул – стимулирующих апоптоз фрагментов (FAS, CD95/APO-1) и лиганда, индуцирующего апоптоз, связанного с ФНО (TRAIL). В течение 16 месяцев был под наблюдением 351 пациент. Комбинированная конечная точка (повторная госпитализация и смерть) была достигнута у 175 пациентов (50 %). Всего за период наблюдения умерло 93 пациента (26 %). Исследовались sTRAIL и sFAS в образцах венозной крови больных в дополнение к исследованию BNP. Концентрации sTRAIL составляли от $0,034$ до $0,163$ нг/мл (медиана $0,0985$ нг/мл), sFAS – от $5,941$ до $13,460$ нг/мл (медиана $9,701$ нг/мл), BNP – от $0,231$ до $0,842$ нг/мл (медиана $0,441$ нг/мл). У пациентов с сердечной недостаточностью, имеющих уровень и BNP, и sFAS ниже медианы, 12-месячная бессобытийная выживаемость составила 77 %. У пациентов, имеющих уровень BNP или sFAS выше медианы, был выявлен наихудший исход с 12-месячной бессобытийной выживаемостью, – всего 36 % ($p = 0,041$ по сравнению с высоким sFAS и низким BNP, $p = 0,018$ по сравнению с низким sFAS и высоким BNP). В отличие от sFAS, более высокие концентрации sTRAIL были связаны с более низким риском комбинированной конечной точки ($p = 0,003$). Риск смертности от всех причин снижался с увеличением концентрации sTRAIL ($p < 0,001$). Таким образом, по имеющимся на сегодня данным, sFAS можно использовать в качестве независимого предиктора риска прогрессирования ХСН у пациентов с СН в дополнение к BNP [20].

Имеющиеся данные о концентрации растворимых sFAS и sFASL в крови больных ХСН неоднозначны и противоречивы. Так, у пациентов с ХСН отмечено повышение содержания sFASL как индуктора апоптоза и снижение sFAS как ингибитора апоптоза по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [21]. У здоровых лиц среднее содержание sFAS (ингибитора апоптоза) оставило ($1,6 \pm 0,15$) нг/мл, у пациентов с ХСН – ($0,13 \pm 0,1$) нг/мл ($p < 0,05$), а содержание sFASL (индуктор апоптоза) – 0 нг/мл и ($0,8 \pm 0,55$) нг/мл соответственно ($p < 0,05$). Также прослеживается связь между концентрацией этих белков в плазме крови и ФК ХСН: sFASL имеет прямую связь с увеличением ФК, а sFAS – обратную. Показатель отношения sFAS/sFASL обратно пропорционален степени тяжести ХСН, что также может использоваться для прогнозирования течения этой патологии (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей
sFAS и sFASL [21]

ФК ХСН по NYHA	Содержание sFAS (ингибитор апоптоза), нг/мл	Содержание sFASL (индуктор апоптоза), нг/мл	sFAS/sFASL
I	0,190 ± 0,135	0,45 ± 0,30	0,4
II	0,145 ± 0,090	0,85 ± 0,41	0,18
III	0,063 ± 0,020	1,15 ± 0,65	0,06

Исследование, в котором приняло участие 132 человека (70 – с ХСН и 62 – здоровые лица), не показало существенной разницы в концентрации sFASL между пациентами с I–IV ФК ХСН и контрольной группой [22], однако концентрация sFAS увеличивалась прямо пропорционально с увеличением ФК. Ниже приведены концентрации интересующих показателей (табл. 2).

Через 6 месяцев участники были повторно обследованы с целью оценки прогноза выживаемости. Из 70 больных ХСН умерло 9 человек, причем один из ФК III, 8 из ФК IV [22].

Таблица 2

Распределение уровней sFAS и sFASL по ФК ХСН, нг/мл [22]

Показатель	Контрольная группа	ФК I	ФК II	ФК III	ФК IV
sFAS	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,2	3,1 ± 0,2	3,9 ± 0,3	5,1 ± 0,6
sFAS-L	0,43 ± 0,01	0,44 ± 0,01	0,49 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,48 ± 0,02

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

К настоящему времени уже известны способы снижения концентрации FAS-лигандов в плазме крови. Так, в журнале Американского колледжа кардиологов опубликована статья о благоприятной роли физической нагрузки у пациентов с ХСН [23]. В данной работе были обследованы 44 человека: 24 пациента со стабильной ХСН, II/III ФК по NYHA; ФВ ЛЖ ($23,2 \pm 1,3$) %, и 20 здоровых участников. Эти лица участвовали в 12-недельной программе физических тренировок, которая включала 30-минутные занятия на велотренажере 5 дней в неделю. Нагрузочное тестирование проводилось с непрерывным измерением $VO_2 \max$ (мл/кг в минуту), регистрацией АД, ЭКГ. Концентрации TNF α , IL-6, sTNF-RI, sTNF-RII, sIL-6R, sFas и sFasL измеряли до и после реабилитации. В результате было выяснено снижение сывороточной концентрации циркулирующего цитокина TNF α , до ($0,0046 \pm 0,0007$) нг/мл по сравнению с исходным ($0,0075 \pm 0,001$) нг/мл, $p < 0,001$, а также снижение sTNF-RI, до ($2,7 \pm 0,2$) нг/мл по сравнению с исходным ($3,3 \pm 0,2$) нг/мл, $p < 0,005$ и sTNF-RII, до ($2,3 \pm 0,2$) нг/мл по сравнению с исходным ($2,6 \pm 0,2$) нг/мл, $p = 0,06$, снижение циркулирующего цитокина IL-6, до ($0,0059 \pm 0,0008$) нг/мл по сравнению с исходным ($0,0083 \pm 0,0012$) нг/мл, $p < 0,005$, и его растворимого рецептора sIL-6R, до ($29,2 \pm 3,0$) нг/мл по сравнению с исходным ($34,0 \pm 3,0$) нг/мл, $p < 0,01$, sFAS, до ($4,5 \pm 0,8$) нг/мл по сравнению с исходным ($5,5 \pm 0,7$) нг/мл, $p = 0,05$, и sFASL, до ($0,0252 \pm 0,0004$) нг/мл по сравнению с исходным ($0,0349 \pm 0,0005$) нг/мл, $p < 0,05$. Отмечено достоверное увеличение $VO_2 \max$ с ($16,3 \pm 0,7$) мл/кг в мин до ($18,7 \pm 0,8$) мл/кг в мин ($p < 0,001$) после физических тренировок в группе больных с ХСН. В то же время не было обнаружено существенной разницы

в уровне циркулирующих цитокинов и маркеров апоптоза до и после физических тренировок у здоровых людей [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время диагностика и прогнозирование течения ХСН базируется в основном на определении уровня BNP и proBNP. Однако на основании приведенных исследований можно сделать вывод о том, что немаловажное значение в прогнозировании течения ХСН имеют и другие маркеры, в том числе представители системы FAS. По имеющимся сообщениям значение сывороточной концентрации sFASL, равное 0,0999 нг/мл, ассоциировалось с неблагоприятным течением ХСН. Дальнейшее изучение роли данных молекул в развитии и прогрессировании ХСН, возможно, позволит оценить их прогностическое значение при данной патологии, а также может стать отправной точкой для создания новых групп препаратов для эффективной терапии ССЗ и ХСН.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Jones N.R., Roalfe A.K., Adoki I. et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2019;21(11):1306–1325 doi: 10.1002/ejhf.1594.
2. 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.
3. Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up

in Scotland. *European journal of heart failure*. 2017;19:1095–1104. doi: 10.1002/ejhf.822.

4. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ. *Российский кардиологический журнал*. 2003;1:81–86.

5. Березикова Е.Н., Пустоветова М.Г., Шилов С.Н. и др. Влияние апоптоза на течение хронической сердечной недостаточности. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012;16(4):55–58. doi: 10.21688/1681-3472-2012-4-55-58.

6. Wiman B., Starnes K. Coli toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacology and Therapeutics*. 1994;64(3):529–564. doi: 10.1016/0163-7258(94)90023-x.

7. Auld L.J. Tumor necrosis factor. *Scientific American*. 1988;258(5):59–75. doi: 10.1038/scientificamerican0588-59.

8. Trout B.K., Claes K., Peters A. et al. Tumor regression mediated by monoclonal antibodies through induction of apoptosis. *Science*. 1989;245(4915):301–305. doi: 10.1126/science.2787530.

9. Suda T., Takahashi T., Holstein P., Nagata S. Molecular cloning and expression of fas ligand, a new member of the tumor necrosis factor family. *Cell*. 1993;75(6):1169–1178. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90326-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90326-1).

10. Schneider P., Bodmer J., Holler N. et al. Characteristics of the FAS (APO-1, CD95)-FAS ligand interaction. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(30):18827–18833. doi: 10.1074/jbc.272.30.18827.

11. Scaffidi C., Fulda S., Srinivasan A. et al. Two CD95 signaling pathways (APO-1/Fas). *EMBO Journal*. 1998;17(6):1675–1687. doi: 10.1093/emboj/17.6.1675.

12. Плосконос М., Николаев А. Патогенетическая роль ингибитора апоптоза Sfas. *Врач*. 2015;5:16–19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskaya-rol-ingibitora-apoptoza-sfas>.

13. Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н. и др. Фактор некроза опухоли а-маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью. *Практическая медицина*. 2017;2(103):24–27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/faktor-nekroza-opuholi-a-marker-sistemnogo-vospaleniya-u-patsientov-s-serdechnoy-nedostatochnostyu>.

14. Kinugawa T., Kato M., Yamamoto K. et al. Activation of proinflammatory cytokines is associated with the level of the apoptotic mediator, soluble FAS, in patients with chronic heart failure. *International Heart Journal*. 2012;53(3):182–186. doi: 10.1536/ihj.53.182.

15. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н. и др. Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Патент № 2599501 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. № 2014110099/15: заявл. 06.03.2014: опубл. 10.10.2016. EDN ZEXWLB.

16. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. и др. Роль растворимого FAS-лиганда в ремоделировании миокарда, тяжести течения и исходах хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2016;9:10–16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-rastvorimogo-fas-liganda-v-remodelirovani-miokarda-tyazhesti-techeniya-i-iskodah-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti>.

v-remodelirovani-miokarda-tyazhesti-techeniya-i-ishodah-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti.

17. Глизер С.Л., Штерман О.А., Петрова М.М. Биомаркеры в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью и почечным повреждением. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;3(10):65–71. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-v-prognozirovani-n-eblagopriyatnyh-ishodov-u-patsientov-s-ostroy-dekompensirovannoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-i>.

18. Setsuta K., Seino Y., Ogawa T. et al. Continued myocardial damage in chronic heart failure is associated with activated tumor necrosis factor and the Fas/Fas ligand system. *Circulation Journal*. 2004;68(8):747–750. doi: 10.1253/circj.68.747.

19. Fiorina P., Astorri E., Albertini R. et al. Soluble anti-apoptotic molecules and immune activation in chronic heart failure and unstable angina. *Journal of Clinical Immunology*. 2000;20(2):101–106. doi: 10.1023/a:1006630429764.

20. Niessner A., Hohensinner P.J., Rychli K. et al. Prognostic value of apoptosis markers in patients with advanced heart failure. *European Journal of Cardiology*. 2008;30(7):789–796. doi: 10.1093/eurheartj/ehp004.

21. Плосконос М.В., Николаев А.А. Растворимая форма мембранного Fas-антигена (sFas-антигена) в норме и при патологии. *Астраханский медицинский журнал*. 2010;4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rastvorimaya-forma-membrannogo-fas-antigena-sfas-antigena-v-norme-i-pri-patologii>.

22. Nishigaki K., Minatoguchi S., Seishima M. et al. Plasma FAS ligand, an inducer of apoptosis, and plasma soluble FAS, an inhibitor of apoptosis, in patients with chronic congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(6):1214–1220. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00055-7.

23. Adamopoulos S., Parissis J., Karatzas D. et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fasligand system in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(4):653–663. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01795-8.

REFERENCES

1. Jones N.R., Roalfe A.K., Adoki I. et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2019;21(11):1306–1325 doi: 10.1002/ejhf.1594.

2. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N. 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.).

3. Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *European journal of heart failure*. 2017;19:1095–1104. doi: 10.1002/ejhf.822.

4. Drapkina O.M., Klimenkov A.V., Ivashkin V.T. Apoptosis of cardiomyocytes and the role of APF inhibitors.

Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Cardiology Journal. 2003;1:81–86. (In Russ.).

5. Berezikova, Y., Pustovetova, M., Shilov, S. et al. Impact of apoptosis on the nature of chronic heart failure. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2012;16(4):55–58. (In Russ.) doi: 10.21688/1681-3472-2012-4-55-58.

6. Wiman B., Starnes K. Coli toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacology and Therapeutics*. 1994;64(3):529–564. doi: 10.1016/0163-7258(94)90023-x.

7. Auld L.J. Tumor necrosis factor. *Scientific American*. 1988;258(5):59–75. doi: 10.1038/scientificamerican0588-59.

8. Trout B.K., Claes K., Peters A. et al. Tumor regression mediated by monoclonal antibodies through induction of apoptosis. *Science*. 1989;245(4915):301–305. doi: 10.1126/science.2787530.

9. Suda T., Takahashi T., Holstein P., Nagata S. Molecular cloning and expression of fas ligand, a new member of the tumor necrosis factor family. *Cell*. 1993;75(6):1169–1178. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90326-l](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90326-l).

10. Schneider P., Bodmer J., Holler N. et al. Characteristics of the FAS (APO-1, CD95)-FAS ligand interaction. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(30):18827–18833. doi: 10.1074/jbc.272.30.18827.

11. Scaffidi C., Fulda S., Srinivasan A. et al. Two CD95 signaling pathways (APO-1/Fas). *EMBO Journal*. 1998;17(6):1675–1687. doi: 10.1093/emboj/17.6.1675.

12. Ploskonos M., Nikolaev A. Pathogenetic role of apoptosis inhibitor sfas. *Vrach = Doctor*. 2015;5:16–19. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pathogeneticheskaya-rol-ingibitora-apoptoza-sfas>.

13. Khazova E.V., Bulashova O.V., Oslopov V.N. and others. Tumor necrosis factor a – a marker of systemic inflammation in patients with heart failure. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2017;2(103):24–27. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/faktor-nekroza-opuholi-a-marker-sistemno-go-vospaleniya-u-patsientov-s-serdechnoy-nedostatochnostyu>.

14. Kinugawa T., Kato M., Yamamoto K. et al. Activation of proinflammatory cytokines is associated with the level of the apoptotic mediator, soluble FAS, in patients with chronic heart failure. *International Heart Journal*. 2012;53(3):182–186. doi: 10.1536/ihj.53.182.

15. Teplyakov A.T., Grakova E.V., Berezikova E.N. et al. A method for predicting the course of chronic heart failure in patients with coronary heart disease. Patent No. 2599501 C1 RF,

IPC G01N 33/53. No. 2014110099/15: application. 06.03.2014: publ. 10.10.2016. (In Russ.) EDN ZEXWLB.

16. Teplyakov A.T., Berezikova E.N., Shilov S.N. et al. The role of soluble fas-ligand in myocardial remodeling, severity and outcomes of chronic heart failure. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2016;9:10–16 (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-rastvorimogo-fas-liganda-v-re-modelirovani-miocarda-tyazhesti-techeniya-i-ishodah-hronich-eskoy-serdechnoy-nedostatochnosti>.

17. Glizer S.L., Shtegman O.A., Petrova M.M. Biomarkers in predicting adverse outcomes in patients with acute decompensated heart failure and kidney damage. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex problems of cardiovascular diseases*. 2021;3(10):65–71. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-v-prognozirovani-neblagopriyatnyh-ishodov-u-patsientov-s-ostroy-dekompensirovannoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-i>.

18. Setsuta K., Seino Y., Ogawa T. et al. Continued myocardial damage in chronic heart failure is associated with activated tumor necrosis factor and the Fas/Fas ligand system. *Circulation Journal*. 2004;68(8):747–750. doi: 10.1253/circj.68.747.

19. Fiorina P., Astorri E., Albertini R. et al. Soluble anti-apoptotic molecules and immune activation in chronic heart failure and unstable angina. *Journal of Clinical Immunology*. 2000;20(2):101–106. doi: 10.1023/a:1006630429764.

20. Niessner A., Hohensinner P. J., Rychli K. et al. Prognostic value of apoptosis markers in patients with advanced heart failure. *European Journal of Cardiology*. 2008;30(7):789–796. doi: 10.1093/eurheartj/ehp004.

21. Ploskonos M.V., Nikolaev A.A. Soluble form of membrane Fas antigen (sFas antigen) in normal and pathological conditions. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2010;4. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rastvorimaya-forma-membrannogo-fas-antigena-sfas-antigena-v-norme-i-pri-patologii>.

22. Nishigaki K., Minatoguchi S., Seishima M. et al. Plasma FAS ligand, an inducer of apoptosis, and plasma soluble FAS, an inhibitor of apoptosis, in patients with chronic congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(6):1214–1220. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00055-7.

23. Adamopoulos S., Parissis J., Karatzas D. et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fasligand system in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(4):653–663. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01795-8.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Роман Евгеньевич Токмачев – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; ✉ r-tokmachev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>

Андрей Валериевич Будневский – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, заслуженный изобретатель Российской Федерации, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; budnev@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>

Андрей Яковлевич Кравченко – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; a.kravchenko@vnmgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0297-1735>

Наталья Ивановна Чернышова – студентка 6-го курса лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; nata.chern.99@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3069-3019>

Арина Витальевна Чумаченко – студентка 6-го курса лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; arina.chumachenko.00@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8462-1800>

Александр Александрович Федорцов – ординатор 1-го курса кафедры онкологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; 89202250714@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7132-776X>

Статья поступила в редакцию 28.02.2024; одобрена после рецензирования 10.05.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Roman E. Tokmachev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; r-tokmachev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>

Andrey V. Budnevsky – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Honored Inventor of the Russian Federation, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; budnev@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>

Andrey Ya. Kravchenko – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; a.kravchenko@vrngmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0297-1735>

Natalia I. Chernyshova – 6th year student of the Faculty of Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; nata.chern.99@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3069-3019>,

Arina V. Chumachenko – 6th year student of the Faculty of Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; arina.chumachenko.00@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8462-1800>

Alexander A. Fedortsov – 1st year resident of the Department of Oncology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; 89202250714@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7132-776X>

The article was submitted 28.02.2024; approved after reviewing 10.05.2024; accepted for publication 08.08.2024.