

<https://doi.org/10.17816/mechnikov201911279-90>

ПРОТЕОМНЫЙ АНАЛИЗ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НОРМАЛЬНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Т.С. Свеклина¹, С.Б. Шустов², В.А. Козлов³, С.Н. Колюбаева¹, Д.Г. Денисов⁴

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ ФГБОУ ВО «Чувашский медицинский университет им. И.Н. Ульянова» Минздрава России, Чебоксары;

⁴ Лабораторная служба Хеликс, Санкт-Петербург

Для цитирования: Свеклина Т.С., Шустов С.Б., Козлов В.А., и др. Протеомный анализ в диагностике хронической сердечной недостаточности с нормальной фракцией выброса // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – Т. 11. – № 2. – С. 79–90. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911279-90>

Поступила: 03.11.2018

Одобрена: 22.02.2019

Принята: 10.06.2019

♦ Данный обзор посвящен анализу информации о белках-маркерах хронической сердечной недостаточности (ХСН). В нем изложены современные представления о белковых маркерах возникновения и прогрессирования кардиоваскулярной патологии и сопутствующей ей ХСН. Рассмотрена методология протеомного анализа. Результатом исследования стали следующие выводы: 1) протеомный анализ, как метод контроля экспрессии отдельных участков генома, является методом ранней, доклинической диагностики заболевания, поскольку позволяет выявить реализацию патологического генома в фенотипе на начальных этапах; 2) изучение белков-маркеров ХСН происходит на первом этапе накопления фактологического материала, поэтому данное направление исследования перспективно; 3) обнаружение патологических белков-маркеров имеет прогностическое значение, а также во многом позволяет понять патогенез заболевания и его реализацию на молекулярном уровне; 4) установление точных молекулярных механизмов развития патологического процесса в свою очередь способствует подбору новых методов терапии; 5) динамика изменения количества патологических белков-маркеров дает возможность прогнозировать тяжесть и исход заболевания.

♦ **Ключевые слова:** протеомный анализ; белки-маркеры; хроническая сердечная недостаточность; фракция выброса; мозговой натрийуретический пептид.

PROTEOMIC ANALYSIS IN THE DIAGNOSTICS OF CHRONIC HEART FAILURE WITH NORMAL EJECTION FRACTION

T.S. Svekлина¹, S.B. Shustov², V.A. Kozlov³, S.N. Kolyubayeva¹, D.G. Denisov⁴

¹ Military Medical Academy named S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Chuvash Medical University named after I.N. Ulianov, Cheboksary, Russia;

⁴ Helix Laboratory Service, Saint Petersburg, Russia

For citation: Svekлина TS, Shustov SB, Kozlov VA, et al. Proteomic analysis in the diagnostics of chronic heart failure with normal ejection fraction. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(2):79-90. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911279-90>

Received: November 3, 2018

Revised: February 22, 2019

Accepted: June 10, 2019

♦ This review is devoted to the analysis of information on protein-markers of chronic heart failure (CHF). The review contains current information about protein predictors of cardiovascular disease and concomitant CHF. The methodology of proteomic analysis is considered. The following conclusions were made: 1. The method of controlling the expression

of individual genome sections proteomic analysis is a method of early, preclinical diagnosis of diseases, because it allows to identify the initial stages of the pathological genome in the phenotype. 2. The study of CHF protein markers is at the primary stage of accumulation of factual material, making this research direction promising. 3. In many ways, in addition to the prognostic effect of pathological protein-markers, the detection allows to understand the pathogenesis of the disease, its implementation at the molecular level. 4. In turn, determining exact molecular mechanisms of the pathological process development helps finding new treatment modalities. 5. Changes in the number of pathological protein-markers dynamics allows to predict the severity and outcome of the disease.

♦ **Keywords:** proteomic analysis; marker proteins; chronic heart failure; ejection fraction; brain natriuretic peptide.

Введение

Предикторы развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), как и поиск новых эффективных средств терапии этой патологии, продолжают оставаться наиболее актуальной медико-биологической проблемой кардиологии. Было установлено, что, невзирая на достигнутые в последние десятилетия успехи в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии, число случаев ХСН во всем мире продолжает увеличиваться. Количество больных ХСН в мире насчитывает не менее 15 млн человек, кроме того, ежегодно регистрируется более миллиона новых случаев [1]. Многие годы ХСН рассматривалась как заболевание, обусловленное снижением исключительно сократительной (систолической) функции левого желудочка (ЛЖ). Вместе с тем в начале 80-х гг. появились работы, ставящие под сомнение эту «исключительность» систолической дисфункции как главной и единственной причины развития ХСН [2–7]. Установлено, что у половины пациентов, у которых присутствуют клинические симптомы, нейрогуморальная активация и изменения гемодинамики, характерные для ХСН, отсутствует изменение фракции выброса [8, 9], поэтому поиск универсальных лабораторных маркеров сердечной недостаточности остается актуальной задачей кардиологии [10].

Цель данной публикации заключалась в анализе информации о белках-маркерах ХСН.

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), по Рекомендациям экспертов ESC (2016), определяется как совокупность целого ряда факторов:

- 1) клиническая картина (соответствующие субъективные и физикальные симптомы);
- 2) ФВЛЖ ≥ 50 %;

- 3) увеличение концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) более 35 пг/мл и/или его N-концевого предшественника (NTproBNP) более 125 пг/мл;
- 4) наличие как минимум одного из дополнительных критериев: определенные морфологические изменения сердца (гипертрофия левого желудочка и/или дилатация левого предсердия), и/или признаки диастолической дисфункции.

Анализ крупномасштабных эпидемиологических исследований позволяет сделать вывод, что распространенность ХСН с нормальной фракцией выброса (ХСНнФВ) в разных странах составляет от 50 до 55 % среди всех больных с сердечной недостаточностью (СН), а смертность такая же, как и при ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНсФВ) [4, 11–13]. Ретроспективный анализ данных национального регистра Соединенных Штатов Америки показал, что около половины (50,4 %) госпитализированных по поводу декомпенсации СН — это пациенты с ненарушенной систолической функцией ЛЖ [14]. Из данных российского многоцентрового эпидемиологического исследования ЭПОХА-О-ХСН, проводившегося в 22 регионах на протяжении 3 мес., следует, что среди всех больных ХСН, верифицированной по фрамингемским критериям, 56,8 % пациентов имели ФВЛЖ более 50 %, а 85,6 % — более 40 % [11, 12, 15]. Это свидетельствует о высокой патогенетической значимости данной проблемы, особенно если учесть, что и оптимальный подход, включающий признаки, методы визуализации, биомаркеры, и спектр других исследований являются неопределенными.

Несмотря на то что нарушение диастолической функции считалось основным патофизиологическим механизмом формирования ХСНнФВ, в нескольких рандомизированных исследованиях было установлено, что у трети пациентов эта функция может быть нормальной [16]. В подобных случаях возникают проблемы диагностики. Если при сниженной фрак-

ции выброса основным доказательным методом исследования является эхокардиография, то при отсутствии диастолической дисфункции в настоящее время единственным критерием наличия ХСН служит увеличение плазменной концентрации BNP. Так, у большей части больных ХСН с нормальной ФВ наблюдается умеренное или значительное повышение уровня BNP и NT-proBNP в крови. В то же время у пациентов, страдающих ХСН со сниженной ФВ, уровень BNP еще выше [17].

Точный механизм контроля концентрации BNP в плазме крови не установлен. Наиболее вероятным побудительным стимулом синтеза и выделения BNP предсердиями и желудочками является увеличение их растяжения вследствие повышения давления. Взаимодействие собственных рецепторов с натрийуретическим пептидом регулирует диурез, вазодилатацию, тормозит выработку альдостерона, ренина, ангиотензина II, цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ, катехоламинов [18, 19].

Существует мнение, что функциональный класс ХСН статистически значимо ($p = 0,001$) коррелирует ($r = 0,83$) с плазменными концентрациями BNP. Интерес представляет то, что у больных старческого возраста, по сравнению с пожилыми, концентрация BNP была в 2,5 раза выше при ХСН IV функционального класса. В исследовании MONICA у 1678 пациентов, распределенных по полу и возрасту, значимое повышение концентраций BNP отмечено у больных с диастолической дисфункцией ЛЖ ($20,3 \pm 4,7$ нг/мл, в группе сравнения — $9,6 \pm 0,5$ нг/мл), гипертрофией ЛЖ ($37,3 \pm 49,1$ нг/мл) и систолической дисфункцией ЛЖ ($76,2 \pm 23,2$ нг/мл). Была установлена зависимость плазменных концентраций BNP от возраста, размера левого предсердия, ФВ и тяжести дисфункции ЛЖ [20].

Определение BNP у больных СН безусловно важно [21, 22], но у 30 % лиц с изолированной диастолической сердечной недостаточностью содержание BNP в крови соответствует физиологическим концентрациям. В связи с этим ряд экспертов считает не вполне корректным использовать данный показатель как обязательный критерий СН [23]. Другие авторы склонны полагать, что сочетание нормальной ФВЛЖ и физиологического уровня BNP ставит под сомнение наличие сердечной недостаточности как таковой [24].

Таким образом, рутинные методы диагностики различных форм ХСН в силу описан-

ных противоречивых результатов перестали удовлетворять клиническим потребностям. Возникла необходимость в новых диагностических критериях, которые позволяли бы, во-первых, оценивать тяжесть состояния больного и, во-вторых, имели прогностическую ценность, связанную с задачей формирования предиктивного направления в медицине.

Геномика и протеомика как новые перспективные методы диагностики в кардиологии

Большие надежды на выявление ранних предикторов, позволяющих предсказать развитие какой-либо конкретной патологии в отдаленном (десятки лет) будущем, связаны с развитием новых научных направлений — геномики и протеомики [25, 26]. Формирование геномики приходится на время завершения проекта «Геном человека» (первые годы XXI в.) [27–32]. Как и классическая генетика, геномика изучает структуру и функции генов, а также механизмы их взаимосвязи. Отличие геномики от генетики заключается в том, что предметом исследования генетики является отдельный ген (или даже группа генов), вовлеченный в регуляцию конкретного биологического процесса, тогда как геномика занимается анализом структуры генома как целого и изучает всю совокупность происходящих генетических процессов и обеспечивающих их механизмов [33]. Если генетики изучают последовательность нуклеотидов в геноме и взаиморасположение генов (структурный аспект), то геномики исследуют сетевое взаимодействие генов с целью выявления, как они функционируют в группе, какие гены обеспечивают жизнедеятельность клетки, как происходит их включение или выключение, какие генные пути начинают работать в ответ на стрессовые факторы. Вместе с тем невозможно понять общие процессы функционирования системы, не установив частные. Поскольку ген составляет часть генома, то генетику можно рассматривать только как часть геномики.

На сегодняшний день представлены данные о наличии изменений в ряде генов, ассоциированных с теми или иными кардиоваскулярными заболеваниями. Однако они только предполагают возможные события, но не могут предсказать начало их проявления, для которого необходим определенный триггер. Триггером могут служить различные события. Так, например, у пациентов, гетерозиготных по полиморфизмам фактора V свертывания крови (мутация

Лейдена) или мутациям гена *PROC*, изменение статуса от повышенного свертывания до венозного тромбоза запускается взаимодействием генетических и средовых факторов. Примером негенетических факторов может быть наличие беременности, прием пероральных противозачаточных средств, пожилой возраст, обездвиживание, новообразования, патология сердца, постоперационное состояние [34–37].

Патологический геном далеко не всегда проявляется в фенотипе, но его активацию можно проследить по возникновению группы белков, запускающих патологический процесс. Поскольку полигенные болезни реализуются вследствие сетевого взаимодействия группы генов, они начинаются с синтеза группы белков-патогенов, каждый из которых выполняет вполне физиологическую функцию, но, появившись вместе, они запускают патологический процесс, поэтому обнаружение такой группы белков и определение их количественных характеристик, динамика нарастания концентраций позволяют составить долгосрочный прогноз течения болезни. Такой метод диагностики получил название протеомного анализа. Таким образом, если генетическое исследование может быть проведено однажды и способно выявить отсутствие или наличие патологического гена-маркера, но не позволяет сделать однозначного заключения о наличии болезни и его будущем течении, то протеомный анализ по наличию группы белков и ее качественно-количественному составу дает возможность прогнозировать развитие заболевания иногда за десятки лет до появления первых клинических признаков. Более того, повторные исследования, направленные на определение количественных параметров ключевых белков этой группы, позволяют контролировать эффективность лечения.

Термин «протеом» предложил в 1994 г. австралийский аспирант Марк Уилкинс. В печати термин «протеом» появился в 1995 г. в публикации части кандидатской диссертации Уилкинса [38, 39]. Белки, как продукт функционирования генов, сигнализируют о начале патологического процесса, поэтому задача протеомного анализа состоит в идентификации и количественном определении конкретных белков, появляющихся в биологических пробах (сыворотка крови, спинномозговая жидкость, моча, биоптаты) как на разных этапах развития болезни, так и на фоне терапии. Белки плазмы крови в малых количествах можно обнаружить задолго до первых клинических проявлений за-

болевания, что имеет большое диагностическое значение для прогнозирования различных патологических процессов [40, 41].

Методы протеомного анализа

Первые клинические тесты на обнаружение в моче патологического белка Vence-Jones были использованы в 1847 г. [42]. В течение XX в. для определения белков в биологических жидкостях были успешно применены такие технологии, как хроматография, серологические и иммунологические методы исследования, электрофорез [43]. До самого конца XX в. выявление патологических белков проводили преимущественно по принципу «один тест — один белок». Тем не менее в 80-х гг. пришло понимание, что предиктивной способностью обладают методы выявления групп связанных белков, появляющихся в малых концентрациях в биологических жидкостях задолго до начала заболевания. Установление этого факта послужило основой для формирования нового научного направления — протеомики [26, 44]. В узком смысле протеомика — это наука, занимающаяся инвентаризацией белков с помощью последовательного применения целого ряда методов: двумерного гель-электрофореза, частичного протеолиза разделенных белков, масс-спектрометрического* анализа аминокислотной последовательности полученных пептидов

* Масс-спектрометрия (масс-спектрометрический анализ) — метод исследования вещества, при котором молекулы чистого вещества, выделенные из анализируемой пробы в вакууме, разрушаются на ионы, после чего определяется их масса и заряд. Отношение массы иона к его заряду представляет собой критический параметр, позволяющий однозначно идентифицировать ион. Поскольку сложные ионы в веществе могут быть соединены ограниченным числом способов, зная их атомное строение и заряд, возможно с некоторой долей вероятности рассчитать атомно-молекулярное строение исходного вещества по его масс-спектру (это суммарные массы атомов одного элемента, входящих в состав исследуемого вещества) и составить ранжированный список известных веществ с наиболее близкими масс-спектрами. Поскольку один и тот же масс-спектр могут иметь разные вещества (особенно это характерно для сложных белков), масс-спектрометрия не всегда способна однозначно идентифицировать вещество. Метод становится более точным при объединении его с хроматографией. Такое сочетание называется хромато-масс-спектрометрией. Повысить точность удастся за счет того, что время выхода вещества из хроматографической колонки является его точной характеристикой, зависящей от его физико-химических свойств (масса, заряд, трехмерная структура), определяющих взаимодействие вещества с неподвижной фазой колонки.

с последующим разбором результатов методами биоинформатики в целях получения первичной структуры исходных белков [45]. С помощью комбинации этих методик можно создать протеомную карту любого биологического материала. Под термином «протеомная карта» понимают проявление генома клетки в фенотипе ткани или целого органа. Протеомные карты являются методом инвентаризации белков биологического объекта. В процессе развития этой науки быстро произошло расширение границ термина «протеомный анализ», поскольку стало понятно, что большая часть белков подвергается обратимой посттрансляционной модификации специфическими ферментами (фосфорилированию, гликозилированию, ацилированию, френилированию, сульфатированию и т. п.), что меняет физико-химические свойства и функциональность белка [40].

Наиболее распространены масс-спектрометрические методы идентификации белков по их уникальным фрагментам высокоспецифичного протеолиза — химического или ферментативного (Peptide mass fingerprinting) с последующим поиском их по предсказанной на основе генома последовательности аминокислот [46]. Такие методики позволили создать масс-спектрометрические пептидные карты — набор значений масс-спектров пептидов. Масс-спектрометрическая картина продуктов гидролиза белка трипсином, как правило, уникальна для каждого белка, поэтому может быть использована в компьютерных поисковых алгоритмах, которые сопоставляют реально полученную пептидную карту масс-спектров с теоретическим масс-спектром, полученным из нуклеотидных последовательностей соответствующего гена. Созданные программы идентификации белков по их масс-спектрам работают с общедоступными базами данных масс-спектров белков и геномных последовательностей нуклеотидов. Ниже приведены наиболее известные из них.

- SWISS-PROT — база данных аннотированных белковых последовательностей, дополненных сведениями о функции белка, его доменной структуре, посттрансляционной модификации и т. д.
- TrEMBL — приложение к SWISS-PROT, содержащее все белковые последовательности, транслированные из нуклеотидных последовательностей базы данных EMBL.
- PIR-International (Protein Identification Resource, National Biomedical Research Foundation, Washington, США) — аннотированная база данных белковых последовательностей.

- NCBIInr (Национальный центр биотехнологической информации США) — база данных белков, содержащая аминокислотные последовательности, транслированные из последовательностей ДНК, взятых в GenBank, а также последовательности аминокислот из баз данных PDB, SWISS-PROT и PIR.
- ESTdb (Expressed Sequence Tags database, NCBI, NIH) [36].

Методы аналитической протеомики обычно подразделяют на две большие группы — top-down («нисходящие») и bottom-up («восходящие») [46–49].

С помощью первой группы выделяют интактные пептиды и проводят их изолированный анализ. Наиболее совершенные из «нисходящих» техник — MALDI-TOF-MS (matrix-assisted laser desorption / ionization time off light mass spectrometry — времяпролетная масс-спектрометрия, дополненная матричной десорбцией/ионизацией или матрикс-ассоциированной десорбцией/ионизацией) и SALDI-TOF-MS (SALDI, surface assisted laser desorption/ionization — поверхностно-усиленная десорбция/ионизация). Серьезным недостатком метода оказалась трудоемкость и большие временные затраты.

«Восходящие» методики кажутся более привлекательными для широкого клинического применения, поскольку они могут обеспечить поточную организацию тестов с высокой пропускной способностью и позволяют обнаруживать в одном образце значительное количество пептидов. К недостаткам такого подхода следует отнести плохую результативность при оценке крупных белковых молекул, дефицит информации о нативных протеинах, их изоформах и посттрансляционных модификациях, а также ограниченность данных о структурных особенностях большого количества полипептидов [50, 51].

И восходящие и нисходящие методы протеомного анализа направлены на совершенствование скрининга, диагностики и мониторинга различных заболеваний. Однако первые в большей степени направлены на открытие пептидов-биомаркеров — веществ, которые появляются в тканях и биологических жидкостях организма только при определенных патологических процессах, тогда как вторые — чаще используют для идентификации неповрежденных пептидов, анализа их нативных конформаций, обнаружения изоформ.

Обычный алгоритм, используемый для поиска в базах данных белковых последователь-

ностей, соответствующих результатам анализа масс-спектра пептидов, следующий:

- 1) забор пробы;
- 2) подготовка пробы к исследованию;
- 3) 2D электрофорез SDS-PAGE с окраской гелей нитратом Ag или Coomassie Brilliant Blue;
- 4) расщепление трипсином выделенного, например, из двумерного геля образца белка для получения уникального набора триптических пептидов;
- 5) анализ последовательностей аминокислот в полученных триптических пептидах методом MALDI-MS (МАЛДИ-МС), как правило, с времяпролетным детектором (TOF, time off light);
- 6) определение масс-спектров пептидов;
- 7) анализ полученных масс-спектров по алгоритму, например такому, как MS-BLAST, для поиска соответствий в базах данных белков. Алгоритм осуществляет виртуальный гидролиз трипсином всех белков в базе данных и вычисляет массы соответствующих теоретически предсказанных триптических пептидов. В последующем поисковый алгоритм устанавливает соответствие между предсказанными масс-спектрами и масс-спектрами, полученными экспериментально;
- 8) создание ранжированного по числу совпадений списка соответствий. Если несколько реально полученных пептидов соответствуют одному и тому же белку базы данных, принимается решение, что получено полное соответствие. По причине существования непредвиденных посттрансляционных модификаций, различных вариантов сплайсинга и полиморфизма соответствие может быть найдено не для всех пептидов, поскольку масс-спектры будут значительно различаться [25].

Если соответствия не были получены, для фрагментации пептидов и вычисления масс-спектров фрагментированных ионов применяют более жесткие методы tandem mass spectrometry. Полученные таким образом результаты позволяют проводить поиск частичных соответствий в базах данных аминокислотных последовательностей белков, например коллекции EST. Фрагменты также могут быть собраны в «лестницы пептидов» — при триптическом гидролизе многих молекул одного белка каждая молекула гидролизуеться несколько отлично от других, поэтому получается набор пептидов, у которых C- и N-концы совпадают по последовательности нескольких аминокислот, что позволяет установить последователь-

ность всех аминокислот белка, располагая пептиды в лестницу друг под другом так, чтобы одинаковые последовательности C- и N-концов совпадали. Полученные массы можно сравнивать со стандартными таблицами аминокислот с целью определения последовательности белка *de novo* [52]. Получается, что для каждого белка выбирают «маркирующие» пептиды, создают расчетные карты фрагментации, далее используют различные методы поиска конкретного белка и рассчитывают хроматографические и масс-спектрометрические параметры. В то же время продолжают поиски различных изоформ и посттрансляционных модификаций каждого белка. Это приведет к пониманию норм концентрации определенных белков и их модифицированных форм.

Белковые маркеры развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

В связи с указанными причинами, а также в связи с успехами в области молекулярной биологии и генетики в настоящее время большое внимание уделяют предикторам развития ХСНнФВ [53, 54]. При сердечно-сосудистой патологии в плазме крови определяется широкий спектр белковых маркеров. Набор белков-маркеров при протеомном исследовании принято называть протеомным профилем. Большинство заболеваний непосредственно связано с изменением концентрации белков плазмы. В частности, это касается белков коагуляционного каскада (более 29 белков); белков, транспортирующих липиды (более 16 белков, связанных с развитием атеросклероза); белков, взаимодействующих с сосудистой стенкой и тромбоцитами. На сегодняшний день с помощью протеомных технологий обнаружено 175 кандидатов-протеинов, являющихся биомаркерами возникновения и развития атеросклероза, ишемии и инфаркта миокарда, гипер- и гипокоагуляции [55, 56].

Существует много примеров использования протеомного анализа в кардиологических исследованиях. Так М.М. Батюшин и др. (2010) показали, что у больных ХСН в протеомном профиле мочи выявляются белки, которые регулируют тонус сосудов и активность свертывающей и противосвертывающей систем крови, что не свойственно спектру белков мочи здоровых людей. С повышением функционального класса ХСН в моче статистически значимо повышалась частота обнаружения глипикана-1, ANP-превращающего фермента, В-цепи

протромбина, а по мере прогрессирования основного заболевания уменьшалась частота обнаружения бетаин гомоцистеин метилтрансферазы 2 [57].

Те же белковые маркеры исследовали в работах, не связанных с изучением ХСН. Например, экспрессия глипикана-1 (GPC1) значительно повышена при различных видах онкопатологии, этот белок может служить маркером плохого прогноза при раке предстательной [58], или раке поджелудочной, или молочной железы, при которых он стимулирует размножение и метастазирование раковых клеток. Таким образом, GPC1 оказался компонентом механизма контроля роста и деления клеток [59].

Группа исследователей из Швеции в ходе изучения белковых фракций у 86 пациентов с ХСНнФВ выявила биомаркеры, диагностическая ценность которых превзошла анализ NT-proBNP [60]. Было установлено, что член суперсемейства факторов некроза опухоли TNF — TRAIL связан с отрицательным исходом заболевания, аTRAIL-R2, напротив, предполагает так называемый положительный исход. Члены надсемейства TNF могут индуцировать различные эффекты через клеточные рецепторы TNF, например, в пределах миокарда, включая TRAIL-опосредованный апоптоз. Следует отметить, что более высокие уровни TRAIL ранее связывали с лучшим прогнозом у пациентов с ХСНсФВ [61].

Тем не менее полученные результаты неоднозначны. В ряде исследований, посвященных онкологическим заболеваниям, продемонстрировано, что, когда TRAIL связывается с рецептором смерти DR4 или DR5 [62], образуется комплекс, вызывающий смерть клетки, в результате последующей самосборки комплекса Fas-ассоциированного белка с доменом смерти (FADD), который активирует каспазы-8 или -10 и тем самым запускает апоптоз. Перекрестные помехи между рецептором смерти и митохондриальными апоптотическими путями через опосредованное каспазой-8 расщепление Bid усиливают апоптотический сигнал TRAIL. Хотя TRAIL активно подвергает апоптозу опухолевые клетки, его искусственно созданная рекомбинантная форма ограничивает его же противоопухолевую эффективность [63–65]. В свою очередь TRAIL-R2 и фактор роста и дифференцировки-15 (GDF-15) оказались наиболее мощными биомаркерами, прогнозирующими «долгосрочную» смертность от всех причин у пациентов с острым инфарктом миокарда [66].

«Новые» биомаркеры, отражающие воспаление, гиперпролиферацию, проангиогенетическую и антиапоптотическую активность, определяют серьезность и прогноз заболевания. Это поддерживает гипотезу глобального воспаления, подразумевая его микрососудистую форму, которая может быть потенциальной целью лечения у пациентов с ХСНнФВ. Более того, прогностическая информация может дополнять или быть даже более важной, чем традиционные маркеры, такие как NT-proBNP.

P. Colier et al. (2011) оценили биомаркеры ремоделирования миокарда у 275 пациентов с целью идентификации так называемых бессимптомных пациентов с гипертонической болезнью, подверженных риску диастолической дисфункции, соответственно, диастолической СН. Они установили, что для каждой стадии гипертонической болезни характерны различные фибровоспалительные профили. В частности, обнаружение матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP1) повышает вероятность раннего выявления лиц, подверженных риску эволюции до ХСН [67]. M.Y. Michelle et al. (2016) оценивали фактор дифференцировки роста 15 (GDF15) при СН с сохраненной и сниженной фракцией выброса, являющейся маркером воспалительного стресса у 916 пациентов. Оказалось, что повышение GDF15 ассоциировано с риском смерти или повторной госпитализации как в случае ХСНнФВ, так и при ХСНсФВ. Эти данные согласуются с независимой ролью высвобождения воспалительных цитокинов (GDF15) в патофизиологии ХСН независимо от ФВ [68]. Схожие данные были получены X. Xu, Z. Li, W. Gao, которые подтвердили, что GDF15 обладает большим потенциалом в качестве биомаркера при сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно для прогноза, и может рассматриваться как защитный цитокин для миокарда [69]. GDF15 был маркером кардиоваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа в исследовании KAROLA. Повышение уровня GDF15 предсказывало 10-летнюю сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин [70].

В исследовании PARAMOUNT препарат LCZ696 (Юперо) сравнивали с валсартаном у пациентов с ХСН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Помимо основных рутинных процедур оценивали четыре белковых биомаркера — sST2 (член семейства рецепторов интерлейкина-1, являющийся маркером сократительной активности миокарда),

galectin-3 (gal-3), матриксную металлопротеиназу-2 (MMP-2) и коллаген III α -концевой пропептид (PIINP) — у пациентов в начале исследования, через 12 и 36 недель после рандомизации. Среднее значение (межквартильный диапазон) для sST2 (33 (24,6–48,1) нг/мл) и gal-3 (17,8 (14,1–22,8) нг/мл) было выше, а MMP-2 (188 (155,5–230,6) нг/мл) ниже, чем в ранее опубликованных ссылках. Все четыре биомаркера коррелировали с тяжестью заболевания. Исходные биомаркеры не изменяли ответ на прием LCZ696, однако уменьшение LAV изменялось по базовому уровню sST2 и gal-3. В то время как LCZ696 уменьшал уровни NT-proBNP, другие четыре биомаркера не менялись. В связи с этим был сделан вывод, что биомаркеры, отражающие гомеостаз коллагена, коррелируют с наличием и серьезностью заболевания и могут модифицировать структурный ответ на лечение [71].

R.A. De Boer et al. (2011) выявили прогностическую ценность galectin-3 при сердечной недостаточности с уменьшенной и сохраненной ФВ: изучив 592 пациента с ХСН, они доказали, что удвоение уровня galectin-3 связано с риском смерти — 1,97 (1,62–2,42) ($p < 0,0001$) и 0,72 ($p < 0,0001$) соответственно. Однако у пациентов с СН ишемического и неишемического генеза, а также с систолической СН и СН с сохраненной систолической функцией не было обнаружено статистически значимых различий между медианами концентраций galectin-3 [72]. R.R. van Kimmenade et al. (2006) продемонстрировали потенциальную полезность galectin-3 в качестве маркера для оценки пациентов с острой СН [73].

Если натрийуретические пептиды являются маркерами наличия ХСН, то один из новых маркеров ST2 определяет риск появления осложнений. Считают, что концентрация ST2 позволяет оценить прогноз при ХСН, тогда как на концентрацию ST2 возраст, индекс массы тела, функциональный статус почек существенного влияния не оказывают [74, 75]. Результаты, полученные в исследовании PRIDE у пациентов с декомпенсированной ХСН, показали связь концентраций ST2 с тяжестью заболевания. Из 600 реанимационных больных с одышкой, из которых 346 человек поступили с острой декомпенсацией СН, уровень ST2 в сыворотке крови был значительно выше у пациентов ХСН, чем у лиц с некардиальной патологией. Высокая концентрация ST2 коррелировала с ФК ХСН по NYHA, фракцией выброса ЛЖ, клиренсом креатинина. По аналогии с BNP при нарушении

систолической функции ЛЖ наблюдалась более высокая концентрация ST2, чем у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Тем не менее ST2 оказался менее значимым маркером при диагностике ХСН, чем NT-proBNP. Вслед за исследованием PRIDE Mueller et al. определяли концентрации ST2 у 137 больных с декомпенсацией ХСН. К концу первого года наблюдения умер 41 пациент, у которого медиана концентрации ST2 оказалась строгим предиктором годовой смертности, независимым от других факторов [76].

Заключение

Протеомный профиль может быть установлен практически в любой доступной биологической жидкости, что является его несомненным достоинством, поскольку уменьшает инвазивность исследования, например, при анализе белков мочи. Так, у больных ХСН в протеомном профиле белков мочи обнаружены постоянные маркеры повреждения почки — белок восстановления пептидогликана и β -саркогликан, повышена частота выявления толл-подобного белка 2 и L-антигена. При прогрессировании ХСН к толл-подобному белку 2 и L-антигену присоединялся β -саркогликан. По мере увеличения функционального класса ХСН понижалась частота обнаружения катион-транспортной АТФазы и повышалась частота обнаружения изоформы 1 белка 6, ассоциированного с микротубулами [77]. Из приведенного примера следует, что протеомный профиль непостоянен, зависит от тяжести состояния больного, белки-маркеры могут не только появляться, но и исчезать из профиля, что представляет такое же неблагоприятное событие, как и появление белка или белков, несвойственных здоровому организму.

Существует стандартный подход, заключающийся в попытке проанализировать с помощью тандемной масс-спектрометрии все пептиды, полученные при протеолизе исследуемого препарата. Альтернативой уменьшения сложности смеси может выступать выявление одного или нескольких «уникальных» пептидов, которые позволяют идентифицировать белок, из которого они происходят. Каждый из способов имеет свои достоинства и недостатки: использование различных меток (в том числе радиоактивных) позволяет определить абсолютную концентрацию белков, но имеет свои ограничения, связанные с достоверностью — присутствие белка в эксперименте определяется по единственному пептиду. Для надежного определения белка не-

обходимо, чтобы было обнаружено два и более пептида, входящих в состав его последовательности. Количественная протеомика (без меток) лишена этого недостатка, однако с ее помощью невозможно точно установить концентрацию белка.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно сделать ряд выводов:

- 1) протеомный анализ, как метод контроля экспрессии отдельных участков генома, является методом ранней, доклинической диагностики заболеваний, поскольку позволяет обнаружить патологический геном в фенотипе на начальных этапах реализации;
- 2) изучение белков-маркеров ХСН находится на этапе накопления фактологического материала, поэтому данное направление исследования перспективно;
- 3) выявление патологических белков-маркеров имеет не только прогностическое значение, но и во многом позволяет понять патогенез заболевания и его реализацию на молекулярном уровне;
- 4) установление точных молекулярных механизмов развития патологического процесса в свою очередь способствует подбору новых методов терапии;
- 5) динамика изменения количества патологических белков-маркеров дает возможность прогнозировать тяжесть и исход заболевания.

Литература

1. Мартиросян Н.В., Таженова Н.Н., Демидов А.А. Динамика клинических показателей у больных хронической сердечной недостаточностью пожилого возраста с анемией в зависимости от лечения // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2015. – № 12-5. – С. 827–829. [Martirosyan NV, Tazhenova NN, Demidov AA. Dinamika klinicheskikh pokazatelei u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu pozhilogo vozrasta s anemiei v zavisimosti ot lecheniya. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015;(12-5):827-829. (In Russ.)]
2. Echeverria H, Bilsker M, Myerburg R, Kessler K. Congestive heart failure: echocardiographic insights. *Am J Med*. 1983;75(5):750-755. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90403-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90403-5).
3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // *Сердечная недостаточность*. – 2000. – Т. 1. – № 4. – С. 135–138. [Belenkov YuN, Ageev FT, Mareev VYu. Neurogormony i tsitokiny pri serdechnoi nedostatochnosti: novaya teoriya starogo zabolevaniya? *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2000;1(4):135-138 (In Russ.)]
4. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;4(43-3):317-327. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.046>.
5. Borlaug B. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670-679. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq426>.
6. Dougherty A, Naccarelli G, Gray E, et al. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol*. 1984;54(7):778-782. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(84\)80207-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(84)80207-6).
7. Soufer R, Wohlgelemer D, Vita N, et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1985;55(8):1032-1036. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90741-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90741-6).
8. Lam C, Roger C, Rodeheffer R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1119-1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.051>.
9. Kitzman D, Kitzman D, Gardin J, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol*. 2001;87(4):413-419.
10. Яковлев А.А., Рукавишников С.А., Рыжак Г.А. Значение определения мозгового натрийуретического пептида (bnp) в комплексной оценке качества жизни у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью // *Acta biomedica scientifica*. – 2010. – Т. 76. – № 6–1. – С. 125–131. [Yakovlev AA, Rukavishnikova SA, Ryzhak GA. Significance of determination of brain natriuretic peptide (BNP) in complex estimation of life quality of patients of middle and old age with chronic heart failure. *Acta biomedica scientifica*. 2010;76(6-1):125-131. (In Russ.)]
11. Owan T, Redfield M. Epidemiology of diastolic heart failure. *Progress Cardiovasc Dis*. 2005;47(5):320-332. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2005.02.010>.
12. Owan T, Hodge D, Herges R, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-259. <https://doi.org/10.1056/nejmoa052256>.
13. Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. NY: Saunders; 2007. 2304 p.
14. Yancy C, Lopatin M, Stevenson L. Clinical presentation, management, and in hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: are port from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):76-8.

15. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка // Сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7. – № 4-38. – С. 164–171. [Mareev VY, Danielyan MO, Belenkov YN. Sravnitel'naya kharakteristika bol'nykh s KhSN v zavisimosti ot velichiny fraktsii vybrosa po rezul'tatam rossiiskogo mnogotsentrovogo issledovaniya EPOkHA-O-KhSN: snova o probleme KhSN s sokhrannoi sistolicheskoi funktsiei levogo zheludochka. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2006;7(4-38):164-171. (In Russ.)]
16. Zile M, Caasch W, Anand I, et al. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study [I-Preserve] trial. *Circulation*. 2010;121:1393-1405.
17. McKelvie R, Moe G, Ezekowitz J, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29(2):168-181. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.10.007>.
18. Swedberg KB, Hall C, Nielsen OW, et al. New frontiers in cardiovascular management. Clinical experiences and state-of-the-art research on N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP). A Report from the 1st International Symposium on NT-proBNP. *Scientific Updat*. 2003. Available at: http://www.cardiologieactualites.ca/crus/202-035_English.pdf. Accessed May 16-17, 2003.
19. Dize J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(2):167-176. <https://doi.org/10.1002/ejhf.656>.
20. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A review. *Clin Chem*. 2004;50(1):33-50. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.024760>.
21. Щербатюк О.В., Тыренко В.В., Белевитин А.Б., и др. Мозговой натрийуретический пептид — генетический код сердечной недостаточности // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2006. – № 2. – С. 100–107. [Shcherbatyuk OV, Tyrenko VV, Belevitin AB, et al. Mozgovoi natriureticheskii peptid — geneticheskii kod serdechnoi nedostatochnosti. *Vestnik rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2006;(2):100-107. (In Russ.)]
22. Bishu K, Deswal A, Chen H, et al. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am Heart J*. 2012;164(5):763. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.08.014>.
23. Anjan V, Loftus T, Burke M, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2012;110:870-876. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.014>.
24. Ferrari R, Böhm M, Cleland J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(7):665-671. <https://doi.org/10.1002/ejhf.304>.
25. Примроуз С., Тваймен Р. Геномика. Роль в медицине. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 279 с. [Primrouz S, Tvaymen R, Genomika. Rol' v meditsine. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014. 279 p. (In Russ.)]
26. Арчаков А.И. Биоинформатика, геномика и протеомика — науки о жизни XXI столетия // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 46(1). – С. 4–7. [Archakov A.I. Bioinformatika, genomika i proteomika — nauki o zhizni XXI stoletiya. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 2000;46-1:4-7. (In Russ.)]
27. Collins F, Mc Kusick V. Implications of the human genome project for medical science. *J Am Med Assoc*. 2001;285(5):540-544. <https://doi.org/10.1001/jama.285.5.540>.
28. Киселев Л.Л. Геном человека и биология XXI века // Вестник Российской академии наук. – 2000. – Т. 70. – № 5. – С. 412–424. [Kiselev LL. Genom cheloveka i biologiya XXI veka. *Vestnik rossiiskoi akademii nauk*. 2000;70(5):412-424. (In Russ.)]
29. Баранов В.С., Баранова Е.В., Ивашенко Т.Э., и др. Геном человека и гены «предрасположенности». – СПб.: Интермедика, 2000. – 271 с. [Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TE, et al. Genom cheloveka i geny "predraspolozhennosti". Saint Petersburg: Izdatel'stvo Intermedika; 2000. 271 p. (In Russ.)]
30. Баранов В.С. Геном человека как научная основа профилактической медицины // Вестник Российской академии наук. – 2000. – № 10. – С. 27–37. [Baranov VS. Genom cheloveka kak nauchnaya osnova profilakticheskoi meditsiny. *Vestnik rossiiskoi akademii nauk*. 2000;10:27-37. (In Russ.)]
31. Баранов В.С., Айламазян Э.К. Новые молекулярно-генетические подходы в профилактике, медицине и лечении наследственных и мультифакторных заболеваний // Медицинский академический журнал. – 2001. – Т. 1. – № 3. – С. 33–34. [Baranov VS, Ailamazyan EK. Novye molekulyarno-geneticheskie podkhody v profilaktike, meditsine i lechenii nasledstvennykh i mul'tifaktornykh zabolevanii. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2001;1(3):33-34. (In Russ.)]
32. Lander E, Linton L, Birren B, et al. International human genome sequencing consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860-921. <https://doi.org/10.1037/e634052007-001>.
33. Васильев Г.В. Геномика // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2014. – Т. 18. – № 1. – С. 158–165. [Vasi'ev GV. Genomics. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2014;18(1):158-165. (In Russ.)]

34. Mohapatra S, Doulah A, Brown E. Pneumococcal meningitis and endocarditis in an infant: possible improved survival with factor V Leiden mutation. *Eur J Pediatr*. 2017;176(10):1439-1442. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2973-1>.
35. Pradhan A, Shukla A, Jain M, et al. Combined thrombophilia in a young male presenting as life threatening pulmonary embolism. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):OD03-OD04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/27336.10582>.
36. Parikh M, Vacek T. PFO closure in high-risk patient with paradoxical arterial embolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism and factor V Leiden genetic mutation. *Oxf Med Case Reports*. 2018;2018(3):omx105. <https://doi.org/10.1093/omcr/omx105>.
37. Najib K, Heckle M, Goubran S, et al. Paradoxical emboli following a pulmonary embolus in the presence of a patent foramen ovale. *Ann Transl Med*. 2018;6(1):21. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.01.04>.
38. Wilkins M. Proteomics data mining. *Expert Rev Proteomics*. 2009;6(6):599-603. <https://doi.org/10.1586/epr.09.81>.
39. Wasinger V, Cordwell S, Cerpa-Poljak A, et al. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: *Mycoplasma genitalium*. *Electrophoresis*. 1995;7(7):1090-1094. <https://doi.org/10.1002/elps.11501601185>.
40. Арчаков А.И. Что за геномикой? – Протеомика // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 46. – № 4. – С. 335–343. [Archakov AI. Chto za genomikoi? Proteomika. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 2000;46(4):335-343. (In Russ.)]
41. Jenson O. Modification-specific proteomics: systematic strategies for analysing post-translationally modified proteins. *Proteomics: A Trends Guide*. 2000:36-42.
42. Bence Jones H. On the new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 1848;138:55-62. <https://doi.org/10.1098/rstl.1848.0003>.
43. Козлов А.В., Слепышева В.В. Определение белка в сыворотке крови // Terra Medica. Приложение «Лабораторная диагностика». – 2005. – № 3(8). [Kozlov AV, Slepysheva VV. Opredeleniye belka v syvorotke krovi. *Terra Medica. Prilozheniye "Laboratornaya diagnostika"*. 2005;(3-8). (In Russ.)]
44. Демидов Е.А., Пельтек С.Е. Протеомика // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2014. – Т. 18. – № 1. – С. 166–174. [Demidov EA, Peltek SE. Proteomics. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2014;18(1):166-174. (In Russ.)]
45. Сорокина И.А., Вечканов Е.М. Современная геномика и протеомика: Учебное, пособие для вузов. – Ростов н/Д: Изд-во Южного федерального университета, 2010. – 60 с. [Sorokina IA, Vechkanov EM. *Sovremennaya genomika i proteomika: Uchebnoe, posobie dlya vuzov*: Izdatel'stvo Yuzhnogo federal'nogo universiteta; 2010. 60 p. (In Russ.)]
46. Rainer M, Sajdik C, Bonn G. Mass spectrometric profiling of low-molecular-weight proteins. *Methods Mol Biol*. 2013;1023:83-95. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7209-4_5.
47. Rosenkrands I, King A, Weldingh K, et al. Towards the proteome of *Mycobacterium tuberculosis*. *Electrophoresis*. 2000;21(17):3740-3756.
48. Molloy M, Witzmann F. Proteomics: technologies and applications. *Brief Funct Genomic* 1. 2002;1(1):23-39. <https://doi.org/10.1093/bfpg/1.1.23>.
49. Monteoliva L, Albar JP. Differential proteomics: An overview of gel and non-gel based approaches. *Brief Funct Genomic Proteomic*. 2004;3(3):220-239.
50. Barbarini N, Magni P. Accurate peak list extraction from proteomic mass spectra for identification and profiling studies. *BMC. Bioinformatics*. 2010;16(11):518. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-518>.
51. Bogdanov B, Smith R. Proteomics by FTICR mass spectrometry: top down and bottom up. *Mass Spectrometry Reviews*. 2005;24(2):168-200.
52. Сарвилина И.В., Каркищенко В.Н., Горшкова Ю.В. Междисциплинарные исследования в медицине. – М.: Техносфера, 2007. – 368 с. [Sarvilina IV, Karkishchenko VN, Gorshkova YV. *Mezhdistsiplinarnye issledovaniya v meditsine*. Moscow: Tekhnosfera; 2007. 368 p. (In Russ.)]
53. Lander E, Linton L, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860-921. <https://doi.org/10.1038/35057062>.
54. Venter J, Adams M, Myers E, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291(5507):1304-1351. <https://doi.org/10.1126/science.1058040>.
55. McGregor E, Dunn M. Proteomics of heart disease. *Hum Mol Genet*. 2003;2:135-144. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg278>.
56. Edwards A, White M, Cordwell S. The role of proteomics in clinical cardiovascular biomarker discovery. *Mol Cell Proteomics*. 2008;7(10):1824-1837. <https://doi.org/10.1074/mcp.R800007-MCP200>.
57. Батюшин М.М., Врублевская Н.С., Сарвилина И.В. Изменения белкового профиля мочи и прогрессирование хронической сердечной недостаточности и почечной дисфункции // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11. – № 4(60). – С. 227–232. [Batyushin MM, Vrublevskaya NS, Sarvilina IV. *Izmeneniya belkovogo profilya mochi i progressirovanie khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti i pochechnoi disfunktsii*. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2010;11(4-60):227-232. (In Russ.)]
58. Zaslavsky A, Adams M, Wissmueller S. Glypican-1 as a novel immunotherapeutic target in prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(6_suppl):174-174. [https://doi.org/10.1016/s1569-9056\(18\)31198-9](https://doi.org/10.1016/s1569-9056(18)31198-9).
59. Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature*. 2015;523(7559):177-182. <https://doi.org/10.1038/nature14581>.
60. Hage C, Michaëlsson E, Linde C, et al. Inflammatory biomarkers predict heart failure severity and progno-

- sis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a holistic proteomic. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(1):e001633. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001633>.
61. Niessner A, Hohensinner P, Rychli K, et al. Prognostic value of apoptosis markers in advanced heart failure patients. *Eur Heart J.* 2009;30(7):789-796. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp004>.
 62. Pan G, O'Rourke K, Chinnaiyan A, et al. The receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *Science.* 1997;276(5309):111-113. <https://doi.org/10.1126/science.276.5309.111>.
 63. Pai S, Wu G, Ozoren N, et al. Rare loss-of-function mutation of a death receptor gene in head and neck cancer. *Cancer Research.* 1998;58(16):3513-3518.
 64. Hopkins-Donaldson S, Ziegler A, Kurtz S, et al. Silencing of death receptor and caspase-8 expression in small cell lung carcinoma cell lines and tumors by DNA methylation. *Cell Death Differ.* 2003;10:356-364. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401157>.
 65. Chawla-Sarkar M, Bae S, Reu F, et al. Downregulation of Bcl-2, FLIP or IAPs (XIAP and survivin) by siRNAs sensitizes resistant melanoma cells to Apo2L/TRAIL-induced apoptosis. *Cell Death Differ.* 2004;11(8):915-923. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401416>
 66. Skau E, Henriksen E, Wagner P. GDF-15 and TRAIL-R2 are powerful predictors of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(15):1576-1583. <https://doi.org/10.1177/2047487317725017>.
 67. Collier P, Watson C, Voon V, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2011;13(10):1087-1095. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr079>.
 68. Chan M, Santhanakrishnan R, Chong J, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):81-88. <https://doi.org/10.1002/ejhf.431>.
 69. Xu X, Li Z, Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Biomarkers.* 2011;16(6):466-475. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2011.580006>.
 70. Dallmeier D, Brenner H, Mons U, et al. Growth differentiation factor 15, its 12-month relative change, and risk of cardiovascular events and total mortality in patients with stable coronary heart disease: 10-year follow-up of the KAROLA study. *Clin Chem.* 2016;62(7):982-992. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.254755>.
 71. Gori M, Senni M, Gupta D, et al. PARAMOUNT Investigators. Association between renal function and cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2014;35:3442-3451. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu254>.
 72. de Boer R, Lok D, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 2011;43(1):60-68. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.538080>.
 73. van Kimmenade R, Januzzi J, Ellinor P, et al. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(6):1217-1224. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.061>.
 74. Januzzi J, Peacock W, Maisel A, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.05.014>.
 75. Januzzi J, Camargo C, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005;95(8):948-954. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.12.032>.
 76. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem.* 2008;54(4):752-756. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.096560>.
 77. Батюшин М.М., Врублевская Н.С., Сарвилина И.В. Возможности протеомного анализа белков мочи для оценки прогрессирования хронической сердечной недостаточности // Медицинский вестник Юга России. – 2011. – № 1. – С. 33–38. [Batyushin MM, Vrublevskaya NS, Sarvilina IV. Opportunities proteomic the analysis of fibers of urine for an estimation of progressing of a chronic heart failure. *Medical bulletin of the South of Russia.* 2011;(1):33-38. (In Russ.)]

◆ **Адрес автора для переписки (Information about the author)**

Татьяна Сергеевна Свеклина / Tatiana Svekлина

Тел. / Tel.: +7(911)2166293

E-mail: Svekлина@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9546-7049>

SPIN-код: 3561-6503