

РОЛЬ СЕРДЕЧНОГО БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

THE ROLE OF HEART FATTY ACIDS-BINDING PROTEIN IN HEART FAILURE

**L. Pakhnova
O. Bashkina
L. Voronina
O. Tsverkunova**

Summary. Cardiovascular disease remains a global pandemic and the leading cause of death worldwide. Despite the fact that several guidelines have been developed for the control of the development of cardiovascular diseases, their prevalence continues to grow up to the present. Relevant is the identification of cardiovascular biomarkers that can fully reflect the pathogenetic mechanisms of the pathological process and allow predicting the development and course of chronic heart failure. In recent years, increasing attention has been paid to the potential role of individual biomarkers — fatty acid binding proteins (H-FABP; FABP3). The review considers in detail the relationship between H-FABP and the development of heart failure in patients with concomitant cardiac pathology (myocardial infarction, coronary heart disease).

Keywords: cardiovascular disease, heart failure, biomarkers, fatty acid binding proteins, H-FABP.

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной 17 000 000 смертей в мире, причем более 70 % случаев приходится на развивающиеся страны. Каждый год диагностируется 25 миллионов новых случаев ССЗ (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, артериальная гипертензия, заболевания периферических артерий, ревматические, цереброваскулярные заболевания и другие) [1, 2].

Сердечная недостаточность (СН) является одним из заключительных этапов сердечно-сосудистого континуума, что определяет медицинскую, социальную и экономическую роль данной нозологии в обществе.

Пахнова Лия Руслановна
кандидат медицинских наук, ассистент, Астраханский государственный медицинский университет
pahnova@mail.ru

Башкина Ольга Александровна
доктор медицинских наук, профессор, Астраханский государственный медицинский университет
bashkina1@mail.ru

Воронина Людмила Петровна
доктор медицинских наук, профессор, Астраханский государственный медицинский университет
voroninaluda74@mail.ru

Цверкунова Ольга Владимировна
заведующая кардиологическим отделением,
врач кардиолог
Александро-Мариинская областная клиническая больница (г. Астрахань)
olgatsverkunova@yandex.ru

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания остаются глобальной пандемией и ведущей причиной смертности во всем мире. Несмотря на то, что было разработано несколько руководств по контролю развития сердечно-сосудистых заболеваний, их распространенность продолжает расти и до настоящего времени. Актуальным является выявление сердечно-сосудистых биомаркеров, которые могут в полной мере отражать патогенетические механизмы патологического процесса и позволят прогнозировать развитие и течение хронической сердечной недостаточности. В последние годы все большее внимание уделяется потенциальной роли отдельных биомаркеров — белкам, связывающим жирные кислоты сердечного типа (H-FABP; FABP3). В обзоре рассмотрена связь между H-FABP и развитием сердечной недостаточности у пациентов на фоне сопутствующей кардиальной патологии (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца).

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, биомаркеры, белки, связывающие жирные кислоты, H-FABP.

Во всем мире регистрируется порядка 23 миллиона человек, страдающих СН [3]. Расходы на здравоохранение, связанные с диагностикой, лечением СН, последующей кардиореабилитацией представляют собой серьезное экономическое бремя практически для всех систем здравоохранения в мире.

СН, по мнению некоторых исследователей, представляет собой комплексный синдром с вовлечением многих систем и органов. Биологические маркеры при данной патологии приобретают все большее значение в современной медицинской практике, поскольку они предлагают простой способ либо диагностировать патологическое состояние, либо отслеживать его динамику. Было доказано, что у пациентов с СН ряд сердечно-со-

судистых биомаркеров (сердечные тропонины, мозговой натрийуретический пептид В-типа (BNP)), которые отражают гемодинамический стресс и повреждение миокарда в результате нейрогормональных и воспалительных поражений сердца, способны предсказать риск исходов [4, 5, 6]. Тем не менее, как и многие другие биомаркеры, повышенные уровни BNP также могут указывать на альтернативные состояния, а его высвобождение может отставать в состояниях с острым началом, таких как внезапный отек легких или правосторонняя острая СН их использование может быть рекомендовано для исключения СН, но не для постановки диагноза [7].

Тем не менее, в последние годы все большее внимание в исследованиях уделяется потенциальной роли отдельных биомаркеров — белков, связывающих жирные кислоты сердечного типа (H-FABP; FABP3). Липиды организма физиологически необходимы: помимо того, что они служат эффективными долгосрочными хранилищами метаболической энергии, клеточные липиды играют сигнальную роль во многих метаболических и воспалительных процессах. Например, эйкозаноиды, такие как простагландины, образуются в результате метаболизма жирных кислот и опосредуют развитие острых воспалительных реакций [8].

Изучение опосредованной липидами передачи сигналов в метаболических, воспалительных путях и последующих биологических реакциях необходимо для понимания критических клеточных реакций, а также фундаментальной роли, которую эти липиды играют в патогенезе ряда заболеваний, связанных с метаболическими процессами. В настоящее время импорт липидов в клетку через транспортеры, такие как транслоказа жирных кислот и другие, хорошо изучены, но внутриклеточная модуляция липидных медиаторов еще находится в стадии изучения.

Уровень липидов в адипоцитах определяет выработку ими цитокинов и адипокинов, таких как лептин и адипонектин, которые оказывают влияние на процессы воспаления и метаболизма. Например, H-FABP представляют собой небольшие глобулярные белки массой 14–15 кДа, принадлежащие к семейству липид — связывающих белков [9].

В настоящее время известно по крайней мере девять тканеспецифичных изоформ FABP, которые имеют 20–70 % гомологичных аминокислотных последовательностей и очень похожие третичные структуры. Идентифицированные девять членов семейства FABP (1–9) соответствуют ткани, в которой они обильно экспрессируются: FABP1 (L-FABP, печень), FABP2 (I-FABP, кишечник), FABP3 (H-FABP, мышцы и сердце), FABP4 (A-FABP, адипоциты), FABP5 (E-FABP, эпидермис), FABP6 (IL-FABP, подвздошная кишка), FABP7 (B-FABP, головной мозг), FABP8 (M-FABP, миелин) и FABP9 (T-FABP, яичко).

Уникальная функция каждой изоформы FABP остается областью различных исследований. Их роль в клетках, вовлеченных в процесс атеросклероза коронарных, магистральных или периферических артерий, включая адипоциты, макрофаги и эндотелиальные клетки, предполагает важность FABP в развитии или прогрессировании ССЗ [10].

Основной механизм действия H-FABP связан с участием в процессах метаболизма жирных кислот. H-FABP отвечает за связывание и транспортировку длинноцепочечных жирных кислот от клеточных мембран в митохондрии. H-FABP играет ключевую роль в митохондриальном β -окислении посредством распределения длинноцепочечных жирных кислот. H-FABP преимущественно распределяется в сердечных миоцитах и поэтому чаще называется белком, связывающим жирные кислоты сердечного типа. H-FABP в меньшей степени, но все-же верифицируется и во множестве других тканей: в головном мозге, семенниках, почках, надпочечниках и др. [10].

Тем не менее, H-FABP является единственным представителем семейства FABP, обнаруживаемым в миокарде и красных скелетных мышцах. В проводимых экспериментальных исследованиях на мышцах было продемонстрировано, что при выключении гена H-FABP поглощение и окисление длинноцепочечных жирных кислот значительно снижалось от 45 % до 65 %, а окисление глюкозы в кардиомиоцитах увеличивалось в среднем на 80 %. Также было выявлено, что уровни экспрессии других типов FABP при этом не изменялись. Кроме того, экспериментальные данные продемонстрировали непременность физических нагрузок мышцами и развитие локальной гипертрофии миокарда при старении, что может свидетельствовать о важной роли H-FABP в поддержании метаболизма в сердце [8, 10, 11].

Исследования секвенирования одноклеточной рибонуклеиновой кислоты (РНК) показали, что повышение экспрессии H-FABP от эмбриональных кардиомиоцитов к зрелым объясняет метаболический переход от эмбрионального гликолиза к постнатальному окислению митохондриальных жирных кислот. Экспрессия H-FABP регулируется микроРНК (miR-1), роль которой в прогрессировании СН продолжает активно изучаться. МикроРНК представляют собой эндогенные малые РНК, содержащие 20–24 нуклеотида, которые посредством взаимодействия с областью специфических РНК-мишеней, способствуют трансляции белков и регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Данные демонстрируют факт того, что микроРНК играют критическую роль в различных биологических процессах, включая пролиферацию клеток, клеточный цикл, апоптоз, дифференцировку, миграцию клеток и передачу внутриклеточных сигналов [12]. Известно, что ми-

кроРНК участвуют в регуляции нормального развития сердца. Кластер miR-1 / miR-133 представляет собой наиболее распространенную малую РНК, экспрессируемую в сердце, и является первой и наиболее широко изученной микроРНК среди специфичных для развития сердца. Сверхэкспрессия miR-1 приводит к истончению стенки желудочка и гибели эмбриона на 13,5-й день эмбрионального развития, дефицит miR-1-2 — к плохой пролиферации желудочковых миоцитов. Кроме того, miR-1 способствовала дифференцировке эмбриональных стволовых клеток в кардиомиоциты при ряде исследований, выполненных *in vitro*. Аномальная экспрессия микроРНК связана с патофизиологическими изменениями, обусловленными развитием и прогрессированием хронических кардиометаболических заболеваний. Так, в исследовании, F. Varrone et al. (2013) было отмечено, что уровни miR-1 и H-FABP в образцах сердечной ткани и плазмы крови мышинных моделей, а также пациентов были количественно определены с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и твердофазного иммуноферментного анализа соответственно. Авторами была обнаружена обратная связь между экспрессией miR-1 в миокарде и уровнем циркулирующего H-FABP в плазме как *in vitro*, так и *in vivo* при различных патологических состояниях. Исследователи предположили, что оценка уровней H-FABP в плазме крови у пациентов может быть использована для косвенного измерения активности сердечной miR-1 [13].

Установлена корреляционная связь между показателями концентрация H-FABP и BNP у пациентов с острой СН. Механический стресс, а также клеточное повреждение, в том числе в результате ишемических или воспалительных процессов, в дальнейшем усугубляются нарушением миоцитарного гомеостаза, снижением внутриклеточного содержания H-FABP и прогрессированием СН [15, 16]. H-FABP является не только индикатором клеточного повреждения, но и маркером миоцитарного дисгомеостаза и, следовательно, дисфункции сердечной мышцы. H-FABP принимает участие в активации фактора некроза опухоли (TNF), что объясняет патофизиологическую роль некроза и / или апоптоза кардиомиоцитов у пациентов с прогрессирующей ХСН [17].

Также сообщается, что H-FABP играет важную роль в развитии инфаркта миокарда (ИМ) и рестеноза в стенке. Более того, в клинических исследованиях H-FABP определяется как маркер ишемического повреждения сердца, его экспрессия связана с серьезными неблагоприятными сердечными исходами и высокой вероятностью развития повторного ИМ [18]. В настоящее время единственным золотым стандартом лабораторной диагностики ИМ является сердечный тропонин, особенно специфические для сердца субъединицы I и T, которые можно обнаружить через 2–4 часа после начала загру-

динных болей давящего или сжимающего характера. H-FABP предложен в качестве эффективного биологического маркера повреждения миокарда. В нормальных условиях отношение присутствия H-FABP в цитозоле миокарда к плазме крови значительно выше, а концентрация H-FABP в плазме незначительна. В течение 30 минут после появления боли в грудной или за грудиной области уровень H-FABP в сыворотке или плазме крови начинает расти и достигает пика через несколько часов, после чего возвращается к исходному уровню через почечный клиренс примерно через 24 часа [19].

Недавно опубликованные данные свидетельствуют о том, что циркулирующий H-FABP является независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В работе M. Lichtenauer et al. (2017) авторами на примере исследования 65 пациентов с дилатационной кардиомиопатией и 59 пациентов с ИБС, страдающих СН со сниженной фракцией выброса, были отмечены значительно повышенные уровни H-FABP в обеих популяциях пациентов по сравнению с контрольной группой без признаков СН или ИБС. Более того, уровни H-FABP коррелировали не только пропорционально функциональному классу по NYHA (классы сердечной недостаточности по системе Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), но и обратно пропорционально фракции выброса [20].

Новые биомаркеры расширяют наше понимание как физиологии ССЗ, так и патофизиологических процессов, ведущих к ремоделированию сердца и развитию СН. Путем определения соответствующей популяции пациентов в клинической практике в будущем вполне может быть получена дополнительная диагностическая ценность H-FABP как биомаркера при СН.

Вывод

Новые биомаркеры позволяют улучшить стратификацию риска, управление исходами и выбор оптимального метода лечения пациентов с СН. Представленный обзор литературы указывает на возможную диагностическую и прогностическую роль H-FABP в оценке СН. H-FABP участвуют в активном метаболизме и транспорте длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, являющихся основным источником энергии для сердечной и скелетных мышц жирных. Также H-FABP оказывают модулирующее влияние на рост и пролиферацию клеток. H-FABP отличаются важными диагностическими характеристиками: растворимы в цитоплазме; высоко тканеспецифичны; содержатся в клетке в высокой концентрации; имеют низкую молекулярную массу, что позволяет рассматривать повышение данного биомаркера в крови в качестве чувствительного и специфического маркера в клинической кардиологической практике при диагностике СН

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardiovascular Diseases (CVDs). Available online. Electronic resource; 2022. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Cheema K.M., Dicks E., Pearson J., Samani N.J. Long-term trends in the epidemiology of cardiovascular diseases in the UK: insights from the British Heart Foundation statistical compendium // *Cardiovascular Research*. — 2022. — Vol. 118. — № 10. — P. 2267–2280. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac053>.
3. Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — № 11. — С. 4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
4. Дымова О.В. Современные биомаркеры в кардиологии // *Медицинский совет*. — 2018. — № 16. — С. 118–123. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-118-123>.
5. Мареев Ю.В., Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Реброва Т.Ю., Аникина Д.В., Мареев В.Ю. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF // *Кардиология*. — 2019. — Т. 59. — № 12S. — С. 37–45. <https://doi.org/10.18087/cardio.n695>.
6. Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — № 4. — С. 101–108. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n487>.
7. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козилова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. — № 6S. — С. 8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
8. Rezar R., Jirak P., Gschwandtner M., Derler R., Felder T.K., Haslinger M., Kopp K., Seelmaier C., Granitz C., Hoppe U.C., Lichtenauer M. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and its role as a biomarker in heart failure: what do we know so far? // *Journal of Clinical Medicine*. — 2020. — Vol. 9. — № 1. — P. 164. <https://doi.org/10.3390/jcm9010164>.
9. Li B., Syed M.H., Khan H., Singh K.K., Qadura M. The Role of Fatty Acid Binding Protein 3 in Cardiovascular Diseases // *Biomedicine*. — 2022. — Vol. 10. — № 9. — P. 2283. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10092283>.
10. Nguyen H.C., Qadura M., Singh K.K. Role of the Fatty Acid Binding Proteins in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review // *Journal of clinical medicine*. — 2020. — Vol. 9. — № 1. — P. 3390. DOI: 10.3390/jcm9113390.
11. Zelencova-Gopejenko D., Videja M., Grandane A., Pudnika-Okinčica L., Sipola A., Vilks K., Dambrova M., Jaudzems K., Liepinsh E. Heart-Type Fatty Acid Binding Protein Binds Long-Chain Acylcarnitines and Protects against Lipotoxicity // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24. — № 6. — P. 5528. <https://doi.org/10.3390/ijms24065528>.
12. Chen J., Wang D.Z. MicroRNAs in cardiovascular development // *The Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. — 2012. — Vol. 52. — № 5. — P. 949–957. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.01.012.
13. Varrone F., Gargano B., Carullo P., Di Silvestre D., De Palma A., Grasso L., Di Somma C., Mauri P., Benazzi L., Franzone A., Jotti G.S., Bang M.L., Esposito G., Colao A., Condorelli G., Catalucci D. The circulating level of FABP3 is an indirect biomarker of microRNA-1. *Journal of the American College of Cardiology*. — 2013. — Vol. 61. — № 1. — P. 88–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1003.
14. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A., Maisel A., Cleland J.G.F., Kozhuharov N., Coats A.J.S., Metra M., Mebazaa A., Ruschitzka F., Lainscak M., Filippatos G., Seferovic P.M., Meijers W.C., Bayes-Genis A., Mueller T., Richards M., Januzzi J.L. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations // *European Journal of Heart Failure*. — 2019. — Vol. 21. — № 6. — P. 715–731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>.
15. Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В., Пинчук Т.В., Шнахова Л.М., Валиев Р.К., Сарыев М.Н., Рахаев А.М., Ковтюх И.В., Никитин И.Г. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, — перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности // *Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение*. — 2022. — Т. 6. — № 1. — С. 5–11. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11.
16. Yen C.H., Lin J.L., Sung K.T., Su C.H., Huang W.H., Chen Y.Y., Chien S.C., Lai Y.H., Lee P.Y., Liu Y.Y., Tsai J.P., Tsai C.T., Hou C.J.Y., Chen Y.J., Hsieh Y.J., Hung C.L., Hung T.C., Yeh H.I. Association of free fatty acid binding protein with central aortic stiffness, myocardial dysfunction and preserved ejection fraction heart failure // *Scientific Reports*. — 2021. — Vol. 11. — P. 16501. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95534-1>.
17. Mohan I.K., Baba K.S.S.S., Iyyaru R., Thirumalasetty S., Satish O.S. Advances in congestive heart failure biomarkers // *Advances in Clinical Chemistry*. — 2023. — Vol. 112. — P. 205–248. DOI: 10.1016/bs.acc.2022.09.005.
18. Васильева Е.Ю., Казакова Е.Е., Вавилова Т.В. Белок, связывающий жирные кислоты, как прогностический маркер у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам // *Новости хирургии*. — 2018. — Т. 26. — № 4. — С. 431–439. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.4.431.
19. Tarapur K., Bhat A.G.K., Bhat N., Hande M.H. Quantitative analysis of heart type fatty acid binding protein in early detection of acute coronary syndrome // *International Journal of Research in Medical Sciences*. — 2021. — Vol. 9. — № 5. — P. 1340–1345. DOI: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20211430>.
20. Lichtenauer M., Jirak P., Wernly B., Paar V., Rohm I., Jung C., Scherthaner C., Kraus J., Motloch L.J., Yilmaz A., Hoppe U.C., Christian Schulze P., Kretschmar D., Pistulli R. A comparative analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure // *European Journal of Internal Medicine*. — 2017. — Vol. 4. — P. 31–38. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.05.027.