

Жбанов К. А., Щендрыгина А. А., Салахеева Е. Ю., Соколова И. Я.,
Агаджанян А. А., Железных Е. А., Зекцер В. Ю., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕЙРЕГУЛИНА-1 β У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Цель	Определить концентрацию нейрегулина-1 β у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и ассоциации данного биомаркера с функциональным статусом пациентов, эхокардиографическими параметрами структурно-функционального состояния сердца, а также риском развития неблагоприятных исходов.
Материал и методы	В наблюдательное проспективное исследование были включены 47 больных с СНсФВ, из них 32 (68%) женщины. Средний возраст составлял 70 [66–77] лет, ФВ – 57 [56; 58] %. Группу здоровых добровольцев составили 40 человек, из них 32 (55%) женщины, средний возраст составил 56 [53–61] лет. Всем пациентам выполнялась оценка функционального статуса (тест с 6-минутной ходьбой – Т6МХ), проводилась стандартная эхокардиография (ЭхоКГ); определялись уровни N-концевого предшественника натрийуретического мозгового пептида (NT-proBNP) и нейрегулина-1 β . Период наблюдения составил 2 года. Регистрировались случаи сердечно-сосудистой (СС) смерти и госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН).
Результаты	Медиана концентрации нейрегулина-1 β в группе с СНсФВ составила 0,969 [0,348; 1,932] нг/мл, в группе здоровых добровольцев – 0,379 [0,195; 0,861] нг/мл и была статистически значимо выше у больных с СНсФВ ($p=0,003$). Значимых корреляций между уровнем нейрегулина-1 β и расстоянием, пройденным в Т6МХ, а также эхокардиографическими параметрами диастолической функции левого желудочка не отмечено. Среднее время наблюдения составило 456 [244; 730] дней. Зарегистрирован 21 исход: 2 СС смерти и 19 госпитализаций по поводу ХСН. Пациенты, имеющие высокие концентрации нейрегулина-1 β ($\geq$ Me), имели большую частоту госпитализаций по поводу ХСН (Log-rank, $p=0,046$) и риск развития данного исхода (отношение рисков 1,30; 95% доверительный интервал 1,01–1,66; $p=0,037$).
Заключение	У больных с СНсФВ отмечены повышенные уровни нейрегулина-1 β . Высокие уровни нейрегулина-1 β у ассоциируются с повышенным риском госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.
Ключевые слова	Нейрегулин-1 β ; хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; прогноз
Для цитирования	Zhbanov K.A., Shchendrygina A.A., Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya., Agadzhanian A.A., Zheleznykh E.A. et al. The Prognostic Value of Neuregulin-1 β in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(9):3–8. [Russian: Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Агаджанян А.А., Железных Е.А. и др. Прогностическая роль нейрегулина-1 β у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. <i>Кардиология</i> . 2022;62(9):3–8].
Автор для переписки	Щендрыгина Анастасия Александровна. E-mail: a.shchendrygina@gmail.com

Введение

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) является нерешенной социально значимой проблемой. СНсФВ ассоциируется с высоким уровнем госпитализаций и смертности [1]. При этом заболеваемость СНсФВ неуклонно растет. Несмотря на прогресс в лечении СНсФВ, подходы к терапии данного заболевания продолжают изучаться [2, 3].

Таким образом, существует необходимость дальнейшего изучения ведущих механизмов развития СНсФВ

для выявления новых терапевтических мишеней. Согласно современному представлению о патогенезе СНсФВ, важная роль в развитии заболевания отводится субклиническому системному воспалению и дисфункции эндотелия коронарных микрососудов, которые способствуют формированию фиброза миокарда и нарушению процессов релаксации кардиомиоцитов (КМЦ) [4].

Нейрегулин-1 β является паракринным фактором роста, который вырабатывается эндотелиальными клетками коронарных микрососудов. Нейрегулин-1 β – агонист рецепторов семейства ErbB, преимущественно ре-

цептора ErbB4, которые локализуются на КМЦ, а также фибробластах. Последние исследования свидетельствуют о противовоспалительных и антифибротических эффектах нейрегулина-1 β , а также об участии данного фактора в регуляции релаксации КМЦ [5]. Показано, что у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) (СНнФВ) система нейрегулин-1 β /ErbB4 активируется на ранних стадиях заболевания и способствует повышению устойчивости КМЦ к патологическим адренергическим стимулам, окислительному стрессу и апоптозу [5]. Клинические исследования II и III фазы показывают, что терапия рекомбинантным нейрегулином-1 β приводит к улучшению сократительной способности миокарда, развитию обратного ремоделирования ЛЖ [5]. Кроме того, у пациентов с СНнФВ повышение уровня нейрегулина-1 β в плазме ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [6]. В настоящее время количество исследований по оценке нейрегулина-1 β у пациентов с СНсФВ ограничено [7].

Цель

Определить концентрацию нейрегулина-1 β у больных с СНсФВ и ассоциацию данного биомаркера с функциональным статусом пациентов, эхокардиографическими параметрами структурно-функционального состояния сердца, а также риском развития неблагоприятных исходов.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное исследование выполнено в соответствии с рекомендациями STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [8].

Набор пациентов проводился на базе Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет) в период с сентября 2019 г. по июнь 2020 г. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

В исследование были включены 47 больных с СНсФВ. Группу здоровых добровольцев составили 40 человек. В группы наблюдения вошли мужчины и женщины в возрасте от 50 до 80 лет.

Критерии включения в исследование: наличие симптомов ХСН (II–IV функциональный класс – ФК по классификации NYHA); ФВ ЛЖ >50%; уровень N-концевого предшественника натрийуретического мозгового пептида (NT-proBNP) >300 пг/мл, при фибрилляции предсердий (ФП) уровень NT-proBNP составлял 660 пг/мл, наличие структурных изменений сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ): гипертрофия ЛЖ – толщи-

на задней стенки ЛЖ ≥ 12 мм и/или увеличение левого предсердия и/или увеличение индекса объема левого предсердия (иОЛП) >34 мл/м² и/или индекса массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) >115 г/м² для мужчин и 95 г/м² для женщин.

Критериями не включения служили острые формы ишемической болезни сердца (ИБС); нарушения проводимости сердца; инсульт в течение 3 мес до начала исследования; хроническая обструктивная болезнь легких III–IV стадии; тяжелые нарушения функции печени; обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта; острая почечная недостаточность; сахарный диабет 1-го типа; гипо- или гипертиреоз в стадии декомпенсации; аутоиммунные заболевания; хронические вирусные заболевания (в том числе вирусные гепатиты В и С, носительство ВИЧ), бактериальные и грибковые инфекции, а также злокачественные новообразования на момент включения, или выявленные в течение 6 мес после включения в исследование.

Группа здоровых добровольцев была сформирована с целью контроля уровня нейрегулина-1 β у здоровых лиц и включала 40 лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов риска развития ССЗ, без характерных жалоб по поводу ССЗ, доказанных ССЗ и признаков поражения сердечно-сосудистой системы при обследовании (общий анализ крови, липидный состав крови, биохимический анализ крови, результаты электрокардиографии, ЭхоКГ).

Клинические данные

Демографические и клинические параметры включали пол, возраст, массу тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), факторы риска развития ССЗ, сопутствующую патологию и регистрировались в индивидуальной электронной карте больного в системе RedCAP. У пациентов с СНсФВ регистрировали ФК ХСН согласно классификации NYHA. Функциональный статус оценивали при помощи теста с 6-минутной ходьбой (Т6МХ).

Биомаркеры

Уровень биомаркеров определяли в образцах плазмы крови, которые были предварительно заморожены и хранились при температуре -80°C . Оценка концентрации нейрегулина-1 β проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора NRG-1 β DuoSet ELISA, коэффициент вариации (CV) внутри серий составлял 6,1%, между анализами – 13,8%. Определение уровня NT-proBNP осуществляли с помощью метода иммунохимического анализа с использованием набора Elecsys proBNP II. Учет результатов выполняли в автоматическом режиме с помощью анализатора Cobase E601.

Эхокардиография

Исследование выполнял на аппарате Toshiba Apilo 500 в соответствии с российскими рекомендациями сертифицированный специалист, который не был ознакомлен с клиническими данными пациента. Оцениваемые параметры ЭхоКГ включали параметры площади и объемов обоих предсердий, объемов и массы ЛЖ. Все волюметрические параметры были индексируются на площадь поверхности тела. ФВ ЛЖ определяли по методу Симпсона. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с использованием методов пульсовой и тканевой доплерографии с определением параметра E/e' . Оценивали состояние клапанного аппарата сердца.

Через 2 года от момента включения оценивали случаи сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) и GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., USA). Количественные показатели описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия U Манна-Уитни. Направление и тесноту корреляций между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Построение прогностической модели в группе больных с СНсФВ выполняли с помощью анализа Каплана-Мейера и регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Статистическую значимость оценивали на основании логрангового теста (Log-rank test) при проведении анализа Каплана-Мейера, критерия Вальда – при регрессии Кокса. При проведении регрессии Кокса результаты представляли как отношение рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Была проведена оценка значимости нейрегулина-1 β как фактора в целом, так и в качестве вклада ряда факторов (нейрегулин-1 β , пол, возраст, уровень NT-proBNP) в совокупности. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

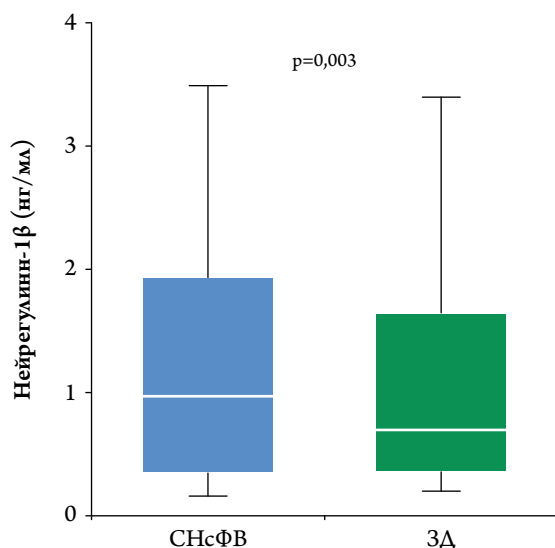
Основные характеристики групп наблюдения представлены в табл. 1. В группе СНсФВ преобладали женщины – 32 (68%), средний возраст составил 70 [66; 77] лет, пациенты имели избыточную массу тела. ФВ ЛЖ составила 57 [56; 58] %, иОЛП – 41 [38; 45] мл/м², иММЛЖ – 110 [102; 118] г/м².

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (n=47)

Показатель		Значение
Мужчины, n (%)		15 (31,9)
Возраст, годы		70 [66; 77]
Курение, n (%)		7 (31,8)
ИМТ, кг/м²		32,19 [29,75; 37,77]
Креатинин, мкмоль/л		102 [96; 110]
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м²		49,74 [68,09; 40,79]
NT-proBNP, пг/мл		692 [453; 956]
ФК ХСН II по NYHA, n (%)		36 (80)
ФК ХСН III–IV по NYHA, n (%)		11 (20)
Т6МХ, м		368 [323; 405]
Коморбидность, n (%)		
ГБ		46 (97,9)
СД 2-го типа		22 (46,8)
Дислипидемия		32 (68,0)
ХБП		18 (38,53)
ФП		34 (72,3)
ИБС		21 (44,7)
ЭхоКГ		
ФВ ЛЖ, %		57 [56; 58]
иОЛП, мл/м²		41 [38; 45]
иММЛЖ, г/м²		110 [102; 118]
ОТС ЛЖ		0,46 [0,45; 0,48]
Е/А		0,8 [0,6; 1,3]
Е/е'		11 [10; 13]
ТМД Ems, см/с	Пациенты ≥75 лет	6 [3; 8]
	Пациенты <75 лет	5 [5; 6]
ТМД Eml, см/с	Пациенты ≥75 лет	8 [6; 9]
	Пациенты <75 лет	8 [7; 8]
Лекарственная терапия		
Ингибитор АПФ, n (%)		26 (55,3)
БРА, n (%)		15 (31,0)
Бета-адреноблокаторы, n (%)		35 (74,5)
Статины, n (%)		36 (76,6)
АМКР, n (%)		18 (38,3)
Петлевые диуретики, n (%)		33 (70,2)

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q1; Q3], если не указано иное. ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕП; NT-proBNP – N-концевой предшественник натрийуретического мозгового пептида; Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой; иОЛП – индекс объема левого предсердия; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка; Е/А – отношение скорости раннего наполнения левого желудочка к скорости наполнения во время предсердной систолы; ТМД Ems – тканевая доплерометрия септальной створки митрального клапана; ТМД Eml – тканевая доплерометрия свободной створки митрального клапана; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Рисунок 1. Концентрация нейрегулина-1β в исследуемых группах



CHcFB – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ЗД – здоровые добровольцы.

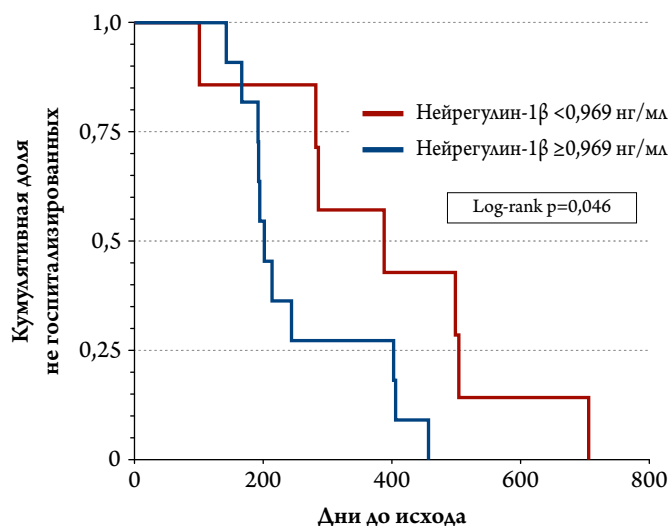
Группу здоровых добровольцев составили 40 человек, из них 18 (45%) мужчины, средний возраст составил 56 [53; 61] лет, 5 (12,5%) были курильщиками, средний ИМТ 25,97 [24,05; 28,06] кг/м², уровень NT-proBNP составил 51 [24; 87] пг/мл.

Концентрация нейрегулина-1β была значимо выше в группе CHcFB по сравнению с таковой в группе здоровых добровольцев и составила 0,969 [0,348; 1,932] и 0,379 [0,195; 0,861] нг/мл, соответственно ($p=0,003$) (рис. 1).

У пациентов с CHcFB II ФК уровень биомаркера был сопоставим с таковым у пациентов с ФК III–IV (0,79 [0,32; 2,01] и 0,97 [0,55; 1,78] соответственно; $p=0,820$). Не отмечено корреляций между уровнями нейрегулина-1β и NT-proBNP ($r=-0,011$; $p=0,98$). Значимых ассоциаций между уровнем нейрегулина-1β и пройденным расстоянием при проведении Т6МХ выявлено не было ($r=0,166$; $p=0,275$). Не отмечено статистически значимых взаимосвязей уровня нейрегулина-1β с параметрами диастолической функции ЛЖ. Выявлена положительная связь средней силы между нейрегулином-1β и относительной толщиной стенки ЛЖ ($r=0,354$; $p=0,015$).

Среднее время наблюдения составило 456 [244; 730] дней. СС смерть зарегистрирована у 2 пациентов (1 пациент скончался от острого нарушения мозгового кровообращения, один от острой сердечной недостаточности), повторные госпитализации по поводу ХСН – у 19 больных. При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса установлена ассоциация нейрегулина-1β с риском повторных госпитализаций по поводу ХСН (ОР 1,30; 95% ДИ 1,01–1,66; $p=0,037$). В ходе многофакторного регрессионного анализа при включении в модель пола, возраста, уровня NT-proBNP ассоциация уровня нейрегулина-1β

Рисунок 2. Кривая Каплана–Мейера риска повторных госпитализаций в зависимости от уровня нейрегулина-1β



Группы пациентов с CHcFB были разделены на подгруппы с высокой концентрацией нейрегулина-1β ($\text{CHcFB} \geq \text{Me}$, $\geq 0,969$ нг/мл) и низкой ($< \text{Me}$).

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; CHcFB – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

с риском госпитализации с декомпенсацией ХСН оставалась статистически значимой (ОР 1,39; 95% ДИ 1,04–1,89; $p=0,028$). В дальнейшем проведена стратификация группы CHcFB в зависимости от уровня нейрегулина-1β и отмечено, что у пациентов, имевших высокие концентрации нейрегулина-1β ($\geq \text{Me}$, $\geq 0,969$ нг/мл) [7], риск повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН был статистически значимо выше (log-rank test; $p=0,046$; рис. 2). Ассоциации уровня нейрегулина-1β с риском смерти не выявлено (ОР 0,628; 95% ДИ 0,10–1,42; $p=0,397$).

Обсуждение

В данном проспективном наблюдательном исследовании показано, что у больных с CHcFB концентрации нейрегулина-1β статистически значимо выше, чем у здоровых добровольцев. Не отмечено корреляций биомаркера с уровнем NT-proBNP, функциональным статусом, эхокардиографическими параметрами диастолической дисфункции ЛЖ. Высокие уровни нейрегулина-1β у больных с CHcFB статистически значимо ассоциировались с высоким риском госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

В нашем исследовании определены более высокие концентрации нейрегулина-1β у больных с CHcFB при сравнении с таковыми в группе здоровых добровольцев. В настоящее время проведено лишь одно исследование по оценке данного биомаркера у пациентов с CHcFB [7]. В данной работе авторы оценивали уровень нейрегулина-1β у пациентов с CHcFB, с СНнФВ и здоро-

вых участников и показали, что в группе СНсФВ концентрации нейрегулина-1 β были статистически значимо выше, чем у пациентов с СНнФВ, при этом концентрация биомаркера была ниже у пациентов с СНсФВ, чем у здоровых добровольцев [7]. Важно подчеркнуть, что в исследовании С. Неге и соавт. [7] уровень нейрегулина-1 β у здоровых участников был достаточно высоким, значительно выше, чем в группах здоровых добровольцев в других исследованиях [9–11].

В данной работе не отмечено ассоциаций уровня нейрегулина-1 β с клиническими (ФК по классификации NYHA) и лабораторными параметрами тяжести СНсФВ (уровень NT-proBNP), а также функциональным статусом пациентов (Т6МХ). В исследовании С. Неге и соавт. [7] выявлена обратная зависимость концентраций биомаркера и ФК ХСН. При более тяжелом течении ХСН (III–IV ФК по классификации NYHA) у больных с СНсФВ уровень нейрегулина-1 β снижался ($p=0,030$). В нашей работе не отмечено ассоциаций уровня нейрегулина-1 β с параметрами диастолической функции ЛЖ, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [7].

Нами впервые показано, что у больных с СНсФВ более высокие концентрации нейрегулина-1 β ассоциировались с высоким риском повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Влияние нейрегулина-1 β оставалось статистически значимым после включения в модель таких параметров, как пол, возраст, уровень NT-proBNP. Ранее С. Неге и соавт. [7] показали, что пациенты с СНсФВ и ИБС с высокой концентрацией нейрегулина-1 β чаще достигали комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, трансплантация сердца), чем пациенты с низкими концентрациями нейрегулина-1 β (логранговый тест 0,020).

Причины повышения нейрегулина-1 β у пациентов с СНсФВ продолжают изучаться. Обсуждается влияние воспаления на выработку нейрегулина-1 β , а также его противовоспалительная и антифибротическая активность [5]. Учитывая, что процессы системного воспаления и фиброза являются значимыми в развитии СНсФВ, в дальнейшем представляется важным исследовать ассоциации нейрегулина-1 β с маркерами системного воспаления, которые также продемонстрировали свою прогностическую значимость при ССЗ [12].

Таким образом, данное исследование дополняет имеющиеся представления об уровне нейрегулина-1 β у больных с СНсФВ и его прогностической значимости. Несмотря на преимущества, исследование имеет ряд огра-

ничений, в числе которых небольшая выборка, что не позволяет оценить роль ряда других факторов, потенциально влияющих на частоту госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, таких как функция почек, сопутствующие заболевания, медикаментозная терапия. Наше исследование проведено до завершения рандомизированного клинического исследования EMPEROR-Preserved, в котором продемонстрировано влияние препарата эмпаглифлозина на снижение частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [2]. Кроме того, в настоящее время нельзя достоверно утверждать, что концентрация нейрегулина-1 β в плазме крови отражает патофизиологические процессы, происходящие в миокарде.

Таким образом, данное исследование является pilotным и формирует предпосылки для проведения дальнейших работ по оценке роли нейрегулина-1 β у больных с СНсФВ, изучения механизмов его участия в патогенезе данного заболевания.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что концентрация нейрегулина-1 β у больных с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса выше, чем у здоровых добровольцев. Высокие уровни нейрегулина-1 β у данных больных значимо ассоциируются с высоким риском госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности, что может свидетельствовать о значимой роли системы нейрегулина-1 β у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Однако необходимы дальнейшие исследования с включением большего числа пациентов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №20-315-90089, научного гранта «Клиническая и прогностическая значимость нейрегулина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и его взаимосвязь с маркерами оксидативного стресса, фиброза и воспаления».

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Статья поступила 28.06.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Soci-

ety of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фо-

- мин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.А., Васюк Ю.А., Гарганева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
3. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
4. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
5. De Keulenaer GW, Feyen E, Dugaucquier L, Shakeri H, Shchendrygina A, Belenkov YN et al. Mechanisms of the Multitasking Endothelial Protein NRG-1 as a Compensatory Factor During Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2019;12(10):e006288. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006288
6. Ky B, Kimmel SE, Safa RN, Putt ME, Sweitzer NK, Fang JC et al. Neuregulin-1 β Is Associated With Disease Severity and Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2009;120(4):310–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856310
7. Hage C, Wårdell E, Linde C, Donal E, Lam CSP, Daubert C et al. Circulating neuregulin-1 β in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2020;7(2):445–55. DOI: 10.1002/ehf2.12615
8. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2019;13(Suppl 1):S31–4. DOI: 10.4103/sja.SJA_543_18
9. Geisberg C, Wang G, Safa RN, Smith HM, Anderson B, Peng X-Y et al. Circulating neuregulin-1 β levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia: Coronary Artery Disease. 2011;22(8):577–82. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32834d3346
10. Wang R, Wang Y, Hu R, Chen X, Song M, Wang X. Decreased plasma levels of neureglin-1 in drug naïve patients and chronic patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 2015;606:220–4. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.09.010
11. Zhbanov K.A., Shchendrygina A.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.V., Suvorov A.Yu., Ablyametova A.S. et al. Plasma Level's of Neuregulin-1 in Healthy People. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):853–9. [Russian: Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Железных Е.А., Привалова Е.В., Суворов А.Ю., Аблямбетова А.С. и др. Уровень циркулирующего нейрегулина-1 у здоровых добровольцев. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(6):853-9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-11-01
12. Zagidullin N, Motloch LJ, Gareeva D, Hamitova A, Lakman I, Krioni I et al. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):550. DOI: 10.3390/jcm9020550