

РЕНАЛАЗА – НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ В МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ОЦЕНКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А. М. Алиева¹, М. А. Батов¹, К. В. Воронкова¹, О. А. Эттингер¹, Р. К. Валиев², И. Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Амина Магомедовна Алиева amisha_alieva@mail.ru

Сердечная недостаточность (СН) остается серьезной проблемой отечественного и мирового здравоохранения. Процент заболеваемости и смертности от осложнений СН растет, несмотря на разработку и внедрение программ по раннему выявлению и лечению СН у бессимптомных пациентов. В настоящее время изучено большое количество новых биологических маркеров, которые могли бы служить лабораторным инструментом диагностики и прогнозирования течения СН, но только мозговые натрийуретические пептиды нашли применение в реальной клинической практике. Реналаза – это недавно открытый цитокин, который синтезируется почками и выделяется в кровь. К настоящему времени обнаружено 7 подтипов этого биомаркера, каждый из которых играет различную физиологическую роль в организме человека. Реналаза обычно позиционируется как сигнальная молекула, которая активирует цитопротекторные внутриклеточные сигналы, приводящие к снижению артериального давления и защите сердечной мышцы. Концентрация свободно циркулирующей в кровотоке взрослого человека реналазы составляет приблизительно 3–5 мкг/мл. В настоящее время ее уровень определяют иммуноферментным методом с диапазоном обнаружения от 3,12 до 200 нг/мл, тогда как минимальная обнаруживаемая концентрация маркера составляет менее 1,38 нг/мл. Наличие миссенс-полиморфизма реналазы связано с дисфункцией миокарда. Данные, полученные в исследованиях на животных и людях, показали, что она играет ключевую роль в метаболизме катехоламинов и кардиопротективных процессах. Также доказан ее вклад в возникновение сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета и стеноза аорты. Более того, детализированные протоколы многоцентровых проспективных исследований продемонстрировали, что функциональный полиморфизм гена реналазы был ассоциирован с гипертрофией миокарда у больных со стенозом устья аорты, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, нестабильной стенокардией и стабильными формами ишемической болезни сердца, а также у пациентов, получающих заместительную почечную терапию. На основании этих данных и дальнейших исследований реналаза была предложена в качестве прогностического биомаркера ишемии у пациентов с коронарной микрососудистой дисфункцией, а также в качестве предиктора клинически значимого прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В нашем обзоре представлены данные о роли реналазы при СН.

Дальнейшее изучение ее структуры и функции, а также будущие клинические исследования позволят определять диагностическую, прогностическую и, возможно, терапевтическую значимость данного биологического маркера при СН и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, ген, молекула, нуклеотид, биологический маркер, реналаза, катехоламины, фракция выброса, левый желудочек, смертность

Для цитирования: Алиева А. М., Батов М. А., Воронкова К. В. и др. Реналаза – новый инструмент в многокомпонентной оценке сердечной недостаточности. Клиницист 2021 15(1–4)–К644. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K644.

Renalase – a new instrument in multicomponent heart failure assessment

A. M. Alieva¹, M. A. Batov¹, K. V. Voronkova¹, O. A. Ettinger¹, R. K. Valiev², I. G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health; 86 Entuziastov hwy., Moscow 111123, Russia

Contacts: Amina Magomedovna Alieva *amisha_alieva@mail.ru*

Heart failure (HF) remains a serious problem in Russian and world health care due to the growing morbidity and mortality from complications of heart failure, despite the development and implementation of programs for the early detection and treatment of heart failure in asymptomatic patients. Currently, a large number of new biological markers have been studied that could serve as a laboratory tool for diagnosing and predicting the course of heart failure, but only brain natriuretic peptides have found application in real clinical practice. Renalase is a recently discovered cytokine that is synthesized by the kidneys and released into the blood. To date, seven subtypes of renalase have been found, each of which plays a different physiological role in the human body. Renalase is usually positioned as a signaling molecule that activates cytoprotective intracellular signals, leading to a decrease in blood pressure and protection of the heart muscle. The concentration of renalase freely circulating in the bloodstream of an adult is approximately 3–5 ng/ml. Currently, the level of renalase is determined by the enzyme immunoassay with a detection range of 3.12 to 200 ng/ml, while the minimum detectable concentration of the marker is less than 1.38 ng/ml. The presence of missense polymorphism of renalase is associated with myocardial dysfunction. Data from animal and human studies have shown that renalase plays a key role in the metabolism of catecholamines and in cardioprotective processes. Studies have shown the contribution of renalase to the occurrence of cardiovascular diseases: ischemic heart disease, arterial hypertension, diabetes mellitus, and aortic stenosis. Moreover, detailed protocols of multicenter prospective studies have demonstrated that functional polymorphism of the renalase gene was associated with myocardial hypertrophy in patients with aortic stenosis, hypertension, metabolic syndrome, unstable angina pectoris and stable forms of coronary artery disease, as well as in patients receiving renal replacement therapy. Based on these data and further studies, renalase has been proposed as a predictive biomarker of ischemia in patients with coronary microvascular dysfunction, as well as a predictor of clinically significant progression of chronic kidney disease in patients with cardiovascular diseases. Our review presents data on the role of renalase in heart failure. Further study of the structure and function of renalase, as well as future clinical studies, will allow determining the diagnostic, prognostic and, possibly, therapeutic significance of this biological marker in HF and other cardiovascular diseases.

Key words: cardiovascular disease, heart failure, gene, molecule, nucleotide, biological marker, renalase, catecholamines, ejection fraction, left ventricle, mortality

For citation: Alieva A.M., Batov M.A., Voronkova K.V. et al. Renalase – a new instrument in multicomponent heart failure assessment. *Klinitsist = The Clinician* 2021;15(1–4)–K644. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K644.

Введение

Сердечная недостаточность остается серьезной проблемой отечественного и мирового здравоохранения. Несмотря на разработку и внедрение программ по раннему выявлению и лечению сердечной недостаточности (СН) у бессимптомных пациентов, заболеваемость и смертность от осложнений СН растет [1]. В настоящее время изучено большое количество новых биологических маркеров, которые могли бы служить лабораторным инструментом диагностики и прогнозирования течения СН, но только мозговые натрий-уретические пептиды (МНУП, BNP) нашли применение в реальной клинической практике [2, 3]. В настоящей статье представлены результаты систематического обзора научной литературы по перспективному, но малоизученному биомаркеру – реналазе.

Структура и биологическая функция реналазы

Реналаза – относительно недавно идентифицированная G. V. Desir флавопротеиноксидаза, секретируемая в основном почками и принимающая участие в расщеплении катехоламинов [4]. Как известно, инактивация катехоламинов приводит к снижению активности симпатической системы и, как следствие, к снижению артериального давления, сократимости

миокарда, частоты сердечных сокращений и сосудистого тонуса [5]. Помимо своей ферментативной способности, реналаза обладает цитопротекторными свойствами, обусловленными влиянием на митогенактивируемую протеинкиназу [6]. Концентрация свободно циркулирующей в кровотоке взрослого человека реналазы составляет приблизительно 3–5 мкг/мл [7]. В настоящее время ее уровень определяют иммуноферментным методом с диапазоном обнаружения от 3,12 до 200 нг/мл, тогда как минимальная обнаруживаемая концентрация этого маркера составляет менее 1,38 нг/мл. Чувствительность метода определяется самым низким значением белка, отличным от нуля [8].

Ген реналазы, расположенный на 10-й хромосоме q23.33, содержит 9 экзонов и имеет длину 309462 bp (NC_000010.11). Для кодируемого им белка характерно менее 20 % сходства с другими известными протеинами, наличие структуры сигнального пептида и отсутствие трансмембранной структуры [9]. В состав реналазы входят 2 вида матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК): молекулы транскрипт 1 и транскрипт 2. Эти виды мРНК кодируют предполагаемые пептиды, известные как предшественники изоформы 1 реналазы (hRenalase1) и изоформы 2 (hRenalase2) [9]. Были изучены как минимум 4 изоформы сплайсинга,

идентифицированные у человека (от hRenalase 1 до hRenalase 4) [4]. К настоящему времени обнаружено 7 подтипов реналазы, каждый из которых играет различную физиологическую роль в организме человека [10]. hRenalase 1 является наиболее распространенным подтипом. Доминирующая мРНК содержит 1477 нуклеотидов и кодирует белок из 342 аминокислот массой 37,58 кДа. Как подтип с самой длинной последовательностью и основная форма реналазы, hRenalase 1 имеет консервативную структуру с гомологией к аминокислотной последовательности реналазы у шимпанзе (идентична на 95 %) и цианобактерии (идентична на 20 %) [11]. hRenalase 2 содержит 315 аминокислот с расчетной молекулярной массой 34,95 кДа и отличается от hRenalase 1 одним однонуклеотидным полиморфизмом в 1-м экзоне, что приводит к замене глутамата на аспартат. Оба подтипа включают N-концевой сигнальный пептид – участок, связывающий кофермент флавинадениндинуклеотид и домен аминоксидазы.

В настоящее время hRenalase 3 и hRenalase 4 мало изучены. Некоторые исследователи предполагают, что hRenalase 3 и 4 не имеют функции аминоксидазы, потому что их структура имеет укороченные аминоксидазные домены. β -никотинамид-адениндинуклеотид (β -NADH) и β -никотинамид-адениндинуклеотид-фосфат (β -NADPH) являются косубстратами реналазы: оба окисляются реналазой с образованием β -никотинамид-адениндинуклеотидфосфата (β -NAD(P)⁺) путем переноса 2 электронов на кофактор флавина и преобразования конфигурации рибозы C1 α в C1 β [9]. Эта каталитическая активность обеспечивает детоксикацию и восстановление метаболитов. Третичная структура реналазы состоит из примерно равных пропорций вторичных структур α и β [9].

Реналаза отличается от моноаминоксидаз особенностями метаболизма катехоламинов, в основном синтезируется эпителиальными клетками почечных канальцев и секретируется в кровь, где участвует в прямом метаболизме катехоламинов. Дальнейшее изучение молекулярной структуры этого биомаркера позволит более широко понять его функции и механизм действия в контексте сердечно-сосудистой системы человека. Иммуногистохимическое исследование показало, что реналаза также экспрессируется в миокарде, скелетных мышцах, эпителии тонкого кишечника, глии и периферической нервной системе [9].

Реналаза и ее вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний

Проведенные исследования показали вклад реналазы в возникновение сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, стеноза аорты и сахарного диабета [9–11]. Более того, детализированные протоколы многоцентровых проспективных исследований продемонстрировали, что функциональный полиморфизм этого гена

был ассоциирован с гипертрофией миокарда у больных со стенозом устья аорты, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, нестабильной стенокардией и стабильными формами ишемической болезни сердца, а также у пациентов, получающих заместительную почечную терапию [9]. Реналаза была предложена в качестве прогностического биомаркера ишемии у пациентов с коронарной микрососудистой дисфункцией, а также в качестве предиктора клинически значимого прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [9, 12]. В доступной нам литературе мы нашли небольшое количество работ по ее изучению у пациентов с СН.

Ключевые исследования функциональной активности реналазы

Для анализа связи реналазы и циркулирующего норадреналина при СН исследователи из Нанкинского медицинского университета (Nanjing Medical University, Китай) использовали экспериментальную модель крыс с СН, возникшей вследствие индуцированного инфаркта миокарда. Результаты их исследования показали, что снижение почечного кровотока, возникающее при СН, приводит к подавлению синтеза реналазы и, как следствие, к увеличению циркулирующего норадреналина, что вносит вклад в формирование порочного круга постоянной активации гуморального компонента симпатической системы [13]. В другом исследовании новорожденным самцам крыс провели нефрэктомия. Авторы показали, что после проведенного оперативного вмешательства увеличение активности сердечной G-протеинсвязанной рецепторной киназы-2 и норадреналина приводит к гипертрофии сердца у крыс. Более того, по сравнению с дооперационным периодом уровень реналазы в послеоперационном периоде значимо снизился [14].

Связь между реналазой и сердечной дисфункцией была показана в экспериментах на животных, а также в нескольких клинических протоколах [15, 16]. Обследовав 590 добровольцев с разными генотипами, было обнаружено, что генотип CC имеет повышенный риск развития гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (отношение шансов (ОШ) 1,43, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,99–2,06), систолической дисфункции (ОШ 1,72, 95 % ДИ 1,01–2,94), диастолической дисфункции (ОШ 1,75, 95 % ДИ 1,05–2,93) и снижения толерантности к физической нагрузке (ОШ 1,61, 95 % ДИ 1,05–2,47). Это свидетельствует о том, что описанные ранее миссенс-полиморфизмы реналазы связаны с дисфункцией миокарда [15]. Кроме того, исследование перфузии сердца *in vitro* показало, что экзогенная рекомбинантная реналаза улучшает функцию ЛЖ и снижает конечное систолическое давление [4]. Эти данные указывают ее потенциальную способность участвовать в компенсации дисфункции миокарда путем

подавления активности симпатической нервной системы и снижения уровня катехоламинов [16].

Проведенное в 2021 г. исследование D. Stojanovic и соавт. показало, что независимыми предикторами бессимптомной ишемии у пациентов с СН являются повышенные концентрации в плазме крови BNP, реналазы, «растворимого» ST₂-рецептора (sST₂), галектина-3 (Gal-3), ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) и синдекана-1 (SDC-1) [17].

При этом в группе больных с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <45 % независимыми предикторами были BNP, реналаза, sST₂, галектин-3, GDF-15 и SDC-1. Прогностические параметры реналазы, галектина-3 и GDF-15 оказались сходными и не уступали BNP в отношении прогноза ишемии миокарда у пациентов с СН. У пациентов с фракцией выброса ЛЖ >45 % статистически значимых результатов не получено [17].

Сотрудниками кафедры медицинской статистики и информатики медицинского факультета Нишского университета (University of Niš, Сербия) проведено исследование, целью которого стало изучение связи реналазы со следующими биологическими маркерами: Gal-3, sST₂, GDF-15, SDC-1, BNP и цистатином С у лиц с СН со сниженной ФВ ЛЖ (HFrEF) и сохраненной ФВ ЛЖ (HFpEF). Пациентов с СН (n = 76) разделили на группы в зависимости от ФВ ЛЖ (сохраненная или сниженная). Для этого использовали среднюю плазменную реналазу (113 нг/мл) в качестве порогового значения (низкая/высокая) и создали 4 подгруппы пациентов с СН: HFpEF/низкий уровень реналазы (n = 19), HFpEF/низкий уровень реналазы (n = 19), HFpEF/высокий уровень реналазы (n = 32) и HFpEF/высокий уровень реналазы (n = 6). Контрольную группу (n = 35) составили здоровые добровольцы. Концентрации оцениваемых биомаркеров в плазме крови оказались самыми высокими у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ (p < 0,001). Также были получены положительные корреляции реналазы со всеми биомаркерами: галектином-3 (r = 0,913; p < 0,001), sST₂ (r = 0,965; p < 0,001), GDF-15 (r = 0,887; p < 0,001), SDC-1 (r = 0,922;

p < 0,001), BNP (r = 0,527; p < 0,001) и цистатином С (r = 0,844; p < 0,001) и сильная отрицательная корреляционная связь с ФВ ЛЖ (r = -0,456, p < 0,001). Тяжелая почечная недостаточность независимо от ФВ оказалась независимым фактором риска увеличения всех перечисленных маркеров (p < 0,001), однако повышение уровня реналазы и снижение ФВ были единственными независимыми факторами риска повышения уровня BNP и цистатина С (p < 0,001). Результаты, полученные после многопараметрических статистических корректировок, оказались идентичными [18].

Рекомбинантная реналаза значительно улучшала показатели при экспериментальной СН у взрослых крыс, вызванной перегрузкой давления вследствие поперечного сужения аорты. Посредством регулирования передачи сигналов через 2 основных сигнальных пути митогенактивируемой протеинкиназы ФВ ЛЖ оставалась стабильной. Полученные результаты демонстрируют, что в будущем, возможно, экзогенная рекомбинантная реналаза окажется новым биологическим препаратом для лечения пациентов с СН [19].

Заключение

На сегодняшний день в арсенале биомедицинской науки находится большое количество современных биологических маркеров, дающих понимание патогенеза СН, активности систем нейрорегуляции, выраженности повреждения миокарда, аспектов течения воспалительных процессов и формирования фиброзной ткани в сердце, а также характера поражения других органов и систем человеческого организма [20].

Данные, полученные в результате исследований животных и людей, показали, что относительно недавно открытый белок реналаза играет ключевую роль в метаболизме катехоламинов и кардиопротективных процессах. Дальнейшее изучение структуры и функции реналазы, а также будущие клинические исследования позволят определить диагностическую, прогностическую и, возможно, терапевтическую значимость данного биологического маркера.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Boorsma E.M., Ter Maaten J.M., Damman K. et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(10):641–55. PMID: 32415147. DOI: 10.1038/s41569-020-0379-7.
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины* 2018;8(5):333–45. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345. [Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. et al. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Arhiv vnutrennej mediciny = Archive of Internal Medicine* 2018;8(5):333–45. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345. (In Russ.)].
- Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив* 2019;91(9):145–9. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000226. [Aliyeva A.M., Baykova I.E., Kislyakov V.A. et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(9):145–9. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000226. (In Russ.)].
- Desir G.V. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by renalase. *Kidney Int* 2009;76(4):366–70. PMID: 19471322. DOI: 10.1038/ki.2009.169.
- Skrzypczyk P., Okarska-Napiera A M., Stelmaszczyk-Emmel A. et al. Renalase in children with chronic kidney disease. *Biomarkers* 2019;24(7):638–44.

- PMID: 31293181.
DOI: 10.1080/1354750X.2019.1642957.
6. Martynowicz H., Czerwińska K., Woźniakowska A. et al. Renalase and hypertension-demographic and clinical correlates in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2021;25(2):669–75. PMID: 32761534. DOI: 10.1007/s11325-020-02157-3.
 7. Wang Y., Safirstein R., Velazquez H. et al. Extracellular renalase protects cells and organs by outside-in signalling. *J Cell Mol Med* 2017;21(7):1260–5. PMID: 28238213. DOI: 10.1111/jcmm.13062.
 8. Северина И.С., Федченко В.И., Веселовский А.В. и др. История реналазы от аминоксидазы до α-NAD(P)-H-оксидазы/аномеразы. *Биомедицинская химия* 2015;61(6):667–79. DOI: 10.18097/PBMC20156106667. [Severina I.S., Fedchenko V.I., Veselovsky A.V. et al. History of renalase from amine oxidase to α-NAD(P)-H-oxidase/anomerase. *Biomedicinskaya himiya = Biomedical Chemistry* 2015;61(6):667–79. DOI: 10.18097/PBMC20156106667. (In Russ.)].
 9. Li Y., Wu W., Liu W. et al. Roles and mechanisms of renalase in cardiovascular disease: A promising therapeutic target. *Biomed Pharmacother* 2020;131:e110712. PMID: 32916539. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110712.
 10. Guo X., Wang L., Velazquez H. et al. Renalase: its role as a cytokine, and an update on its association with type 1 diabetes and ischemic stroke. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23(5):513–8. PMID: 24992568. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000044.
 11. Desir G.V., Peixoto A.J. Renalase in hypertension and kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(1):22–8. PMID: 24137013. DOI: 10.1093/ndt/gft083.
 12. Wisniewska M., Serwin N., Dziedziczko V. et al. Renalase in Haemodialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med* 2021;10(4):680. PMID: 33578719. DOI: 10.3390/jcm10040680.
 13. Gu R., Lu W., Xie J. et al. Renalase deficiency in heart failure model of rats – a potential mechanism underlying circulating norepinephrine accumulation. *PLoS One* 2011;6(1):e14633. PMID: 21297953. DOI: 10.1371/journal.pone.0014633.
 14. Ghosh S.S., Krieg R.J., Sica D.A. et al. Cardiac hypertrophy in neonatal nephrectomized rats: the role of the sympathetic nervous system. *Pediatr Nephrol* 2009;24(2):367–77. *PLoS One* 2011;6(1):e14633. PMID: 18797934. DOI: 10.1371/journal.pone.0014633.
 15. Farzaneh-Far R., Desir G.V., Na B. et al. A functional polymorphism in renalase (Glu37Asp) is associated with cardiac hypertrophy, dysfunction and ischemia: data from the heart and soul study. *PLoS One* 2010;5(10):e13496. PMID: 20975995. DOI: 10.1371/journal.pone.0013496.
 16. Li X., Huang R., Xie Z. et al. Renalase, a new secretory enzyme: Its role in hypertensive-ischemic cardiovascular diseases. *Med Sci Monit* 2014;20:688–92. PMID: 24762661. DOI: 10.12659/MSM.890261.
 17. Stojanovic D., Mitic V., Stojanovic M. et al. The Discriminatory Ability of Renalase and Biomarkers of Cardiac Remodeling for the Prediction of Ischemia in Chronic Heart Failure Patients with the Regard to the Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:e691513. PMID: 34395559. DOI: 10.3389/fcvm.2021.691513.
 18. Stojanovic D., Mitic V., Stojanovic M. et al. The partnership between renalase and ejection fraction as a risk factor for increased cardiac remodeling biomarkers in chronic heart failure patients *Curr Med Res Opin* 2020;36(6):909–19. PMID: 32297799. DOI: 10.1080/03007995.2020.1756233.
 19. Wu Y., Quan C., Yang Y. et al. Renalase improves pressure overload-induced heart failure in rats by regulating extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 signaling. *Hypertens Res* 2021;44(5):481–8. PMID: 33420473. DOI: 10.1038/s41440-020-00599-6.
 20. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum* 2021;23(6):522–6. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200606. [Alieva A.M., Pinchuk T.V., Almazova I.I. et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum* 2021;23(6):522–6. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200606. (In Russ.)].

Вклад авторов:

Алиева А.М.: дизайн статьи, поиск источников литературы, написание текста;
Батов М.А.: написание текста, поиск источников литературы;
Воронкова К.В.: научная консультация;
Эттингер О.А.: редактирование статьи, поиск источников литературы;
Валиев Р.К.: поиск источников литературы, редактирование статьи;
Никитин И.Г.: утверждение финального варианта статьи.

Authors' contributions:

Alieva A.M.: article design, search for literary sources, text writing;
Batov M.A.: writing text, searching for literary sources;
Voronkova K.V.: scientific consultation;
Ettinger O.A.: editing the article, searching for literary sources;
Valiev R.K.: search for literary sources, editing the article;
Nikitin I.G.: approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Алиева / A.M. Alieva: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>
М.А. Батов / M.A. Batov: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>
К.В. Воронкова / K.V. Voronkova: <https://orcid.org/0000-0003-1111-6378>
О.А. Эттингер / O.A. Ettinger: <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>
Р.К. Валиев / R.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>
И.Г. Никитин / I.G. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.
Conflict of interests. The authors declare that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки в рамках государственного задания ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (№ госрегистрации НИР АААА-А18-118040390145-2).

Financing. The authors declare no funding for this study. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Pirogov Russian National Research Medical University (registration number NIR АААА-А18-118040390145-2).

Статья поступила: 30.09.2021. **Принята к публикации:** 12.11.2021.

Article submitted: 30.09.2021. **Accepted for publication:** 12.11.2021.