

ISSN 2311-4495

ISSN 2410-5155 (Online)

УДК 616.13-005.4-07-08:577.22

<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-31-41>

Модифицирование тайтина как потенциальный метод лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Ю. А. Вахрушев, А. А. Багандов, Е. А. Лясникова, А. А. Костарева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Вахрушев Юрий Алексеевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-
Петербург, Россия, 197341.
E-mail: thevakhr@gmail.com

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) является многофакторным состоянием с различными патофизиологическими причинами и морфологическими проявлениями, что во многом обуславливает применение терапевтических подходов, адаптированных к клиническому фенотипу пациента. В последние годы ХСНсФВ все более активно замещает хроническую сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) и представляет собой не менее тяжелое состояние, снижающее качество жизни пациентов наравне с ХСНнФВ. В настоящее время ХСНсФВ страдает около 9 % людей старше 60 лет, а выживаемость в течение 5 лет при этой форме ХСН составляет около 35 %. Современный набор лекарственных препаратов для коррекции проявлений ХСНсФВ достаточно ограничен. Одним из возможных решений является воздействие на процессы модификации и, как следствие, механические свойства тайтина — одного из основных белков саркомера мышечной ткани. На данный момент ведутся активные исследования по разработке и использованию препаратов, влияющих на модифицирование тайтина, а также их доклинические и клинические испытания. В обзоре рассматриваются структура и процессы модификации (преимущественно — фосфорилирования) тайтина, различные сигнальные пути, патологии которых ассоциированы с развитием ХСНсФВ, а также данные исследований по применению препаратов, воздействующих на эти сигнальные пути, у животных и людей. Приводятся результаты анализа отечественной и зарубежной литературы, опубликованной в период с 2000 по 2026 гг. на платформах PubMed, Elsevier, Google Scholar и др. Текущие данные свидетельствуют о том, что воздействие на модифицирование тайтина является потенциально эффективным методом для лечения хронической сердечной недостаточности, что указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области для поиска новых фармакологических решений и введения их в клиническую практику с целью персонализированного лечения синдрома ХСНсФВ.

Ключевые слова: антисмысловые олигонуклеотиды, ингибиторы фосфодиэстеразы, полиламинин, тайтин, фосфорилирование, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Вахрушев Ю.А., Багандов А.А., Лясникова Е.А., Костарева А.А. Модифицирование тайтина как потенциальный метод лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Трансляционная медицина*. 2026;13(1):31–41. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-31-41>; <https://elibrary.ru/DGGYWQ>

©Вахрушев Ю.А., Багандов А.А., Лясникова Е.А., Костарева А.А., 2026



Titin modification as a potential treatment for chronic heart failure with preserved ejection fraction

Yuri A. Vakhrushev, Abdulkadir A. Bagandov,
Elena A. Lyasnikova, Anna A. Kostareva

Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yuri A. Vakhrushev,
V. A. Almazov NMRC,
Akkuratova str., 2, St. Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: thevakhr@gmail.com

Abstract

Chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHFpEF) is a multifactorial condition with various pathophysiological causes and morphological manifestations, which largely determines the use of therapeutic approaches adapted to the patient's clinical phenotype. In recent years, CHF has been increasingly replacing chronic heart failure with a reduced ejection fraction (CHFrEF), and is an equally serious condition that reduces the quality of life of patients on a par with CHFrEF. Currently, CHFpEF affects approximately 9 % of individuals over the age of 60, and the 5-year survival rate for this form of heart failure is roughly 35 %. The contemporary pharmacological armamentarium for managing CHFpEF symptoms remains notably limited. One promising therapeutic avenue involves targeting the modification processes — and consequently the mechanical properties — of titin, a major protein of the muscle sarcomere. Active research is currently underway on the development and application of agents that influence titin modification, with ongoing preclinical and clinical trials. This review examines the structure and post-translational modification (predominantly phosphorylation) of titin. It also explores the various signaling pathways whose dysregulation is associated with CHFpEF pathogenesis, as well as data from studies investigating drugs that target these pathways in both animal models and human subjects. The review presents an analysis of domestic and international literature published between 2000 and 2026, sourced from platforms including PubMed, Elsevier, and Google Scholar. Current evidence indicates that modulating titin modification is a potentially effective strategy for treating chronic heart failure. These findings underscore the need for further investigation in this field. The ultimate goal is to identify novel pharmacological solutions and integrate them into clinical practice to enable personalized management of CHFpEF syndrome.

Keywords: antisense oligonucleotides, chronic heart failure, phosphodiesterase inhibitors, phosphorylation, polyaminin, titin

For citation: Vakhrushev YuA, Bagandov AA, Lyasnikova EA, Kostareva AA. Titin modification as a potential treatment for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Translational Medicine*. 2026;13(1):31–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-31-41>; <https://elibrary.ru/DGGYWQ>

Список сокращений: мГЦ — мембраносвязанная гуанилатциклаза, НУП — натрийуретический пептид, ПК-А — протеинкиназа А цАМФ-зависимая, ПК-С — протеинкиназа С, ПК-G — протеинкиназа G, рГЦ — растворимая гуанилатциклаза, Сак/Вал — сакубитрил/валсартан, ФВ — фракция выброса, ФДЭ — фосфодиэстераза, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, Ig-домены — иммуноглобулиновые домены, NRG-1 — нейрегулин-1, PI3K — фосфоинозитид-3-киназа.

Распространенность хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) составляет около 15–50 % всех случаев сердечной недостаточности, и на протяжении последних 20 лет этот процент постоянно растет [1–3]. В последние годы ХСНсФВ все более активно заменяет собой хроническую сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ), характеризуется значительной заболеваемостью и смертностью, снижает качество жизни пациентов наравне с ХСНнФВ. В настоящее время ХСНсФВ страдает около 9 % людей старше 60 лет, а выживаемость в течение 5 лет при этой форме ХСН составляет около 35 % [4].

ХСНсФВ — это клинический синдром, характеризующийся признаками и симптомами сердечной недостаточности из-за повышенного давления наполнения левого желудочка, при нормальной или почти нормальной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ ≥ 50 %). Наряду с этим ХСНсФВ отличается выраженным повышением уровня натрийуретических пептидов (НУП), наличием гипертрофии ЛЖ и/или увеличением левого предсердия, а также диастолической дисфункцией. ХСНсФВ рассматривается как гетерогенный по этиологии клинический синдром, на развитие и прогрессирование которого влияет множество сопутствующих состояний. Доказанность фармакотерапии больных ХСНсФВ остается ограниченной, а поиск эффективного патогенетически обоснованного медикаментозного лечения пациентов с этим фенотипом сердечной недостаточности продолжается. На сегодняшний день лишь ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (в Российской Федерации — эмпа-/дапаглифлозин) показали свою эффективность у лиц с ХСНсФВ в отношении снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [5, 6]. Наряду с применением этой группы препаратов наиболее эффективным методом улучшения клинических результатов может быть

терапия, адаптированная к клиническому профилю каждого пациента с ХСНсФВ [3].

Исследования ХСНсФВ, проводившиеся в последние десятилетия, позволили интерпретировать данное состояние не просто как диастолическую дисфункцию левого желудочка, а как мультиорганный синдром, являющийся следствием различных заболеваний, таких как ожирение, диабет, артериальная гипертензия и др., которые приводят к развитию микроуровневого системного воспаления, поражающего все органы и ткани, в том числе и миокард [4]. Системное воспаление и изменение структуры и жесткости миокарда могут отражать различные патофизиологические механизмы, основными из которых являются:

1. Провоспалительная сигнализация, вызванная метаболической нагрузкой;
2. Провоспалительная и фибротическая сигнализация, вызванная гемодинамической нагрузкой;
3. Модификация и изменение структуры белка тайтина;
4. Гомеостаз коллагена в миокарде;
5. Взаимодействие между гемодинамической нагрузкой, внеклеточным матриксом и кардиомиоцитами;
6. Накопление деградированных белков в миокарде.

Одним из характерных патофизиологических признаков ХСНсФВ является повышение пассивной диастолической жесткости миокарда, возникающее из-за увеличения жесткости кардиомиоцитов вследствие изменений в структуре белка тайтина, эластические свойства которого определяют механические свойства миокарда [7]. В данном обзоре мы остановимся на влиянии модификаций и изменений структуры белка тайтина на жесткость и функциональное состояние миокарда, а также на потенциальных методах влияния на данные процессы и использовании этого в клинических целях.

Тайтин — самый крупный белок человеческого организма, имеющий молекулярную массу 3,700 кДа и состоящий из 27,000–30,000 аминокислот [8]. Тайтин является одним из основных компонентов саркомера — структурно-функциональной единицы миофибрилл мышечной ткани, включая скелетную и сердечную мускулатуру [8, 9]. Он находится в саркомере на участке от Z-линии до M-линии и включает 4 структурно-функциональные области:

1. N-концевой участок в структуре Z-диска, включающий 7 иммуноглобулиновых доменов (Ig-доменов);
2. Область I-зоны, включающая: несколько Ig-доменов; специфичный для сердечной изоформы тайтина N2B-домен или специфичный для скелетной

изоформы тайтина N2A-домен; область среднего Ig-домена и домен PEVK (домен, богатый пролином (P), глутаматом (E), валином (V) и лизином (K));

3. Область А-зоны, включающая в основном Ig-домены и домены фибронектина типа III (FN-III);

4. С-концевой участок в области М-линии, включающий Ig-домены и тайтин-киназный домен [8–10].

Альтернативный сплайсинг гена *TTN* обеспечивает основу для образования многочисленных изоформ тайтина с различной молекулярной массой. Большинство процессов дифференциального сплайсинга приходится на средние Ig-домены и PEVK-домен в области I-зоны [11]. Выделяют 3 основные изоформы тайтина, различающиеся строением специфичного домена в области I-зоны: N2A, N2BA и N2B. N2A-изоформа экспрессируется в скелетных мышцах и дает множество мышечно-специфичных вариантов сплайсинга. В сердце экспрессируются изоформы N2BA и N2B, различающиеся строением и физическими свойствами. N2BA-изоформа более крупная, длинная и менее жесткая, содержит больше Ig-доменов и более длинный PEVK-домен; на ее долю приходится около 35 % тайтина миокарда. N2B-изоформа более короткая, меньшая по размеру и более жесткая, на ее долю приходится около 65 % тайтина [12, 13]. Тайтин обеспечивает структурную поддержку и целостность миофибриллы и саркомера в процессе мышечного сокращения, а также пассивную эластичность мышц и их расслабление. Он обеспечивает развитие внутриклеточной пассивной силы при растяжении мышечных волокон, препятствующей дальнейшему удлинению [14]. Учитывая большое значение тайтина в функционировании мышечной ткани, в последнее время активно исследуется влияние различных посттрансляционных модификаций на структуру и механические свойства тайтина. Наиболее изученным типом посттрансляционной модификации тайтина является фосфорилирование [15].

Молекула тайтина содержит тысячи потенциальных сайтов фосфорилирования, однако наиболее изучено влияние на структуру тайтина фосфорилирование по сайтам, расположенным в N2B- и PEVK-доменах [14, 16]. Фосфорилирование тайтина по различным сайтам по-разному влияет на изменение его жесткости и на биомеханику миокарда в целом. Так, фосфорилирование N2B-домена тайтина увеличивает длину данного участка и уменьшает пассивную жесткость миокарда, в то время как фосфорилирование PEVK-домена уменьшает длину этой области и вызывает увеличение пассивной жесткости миокарда [17]. Фосфорилирование тайтина может происходить под действием нескольких основных киназ: цАМФ-зависимая протеинкиназа А (ПК-А),

цГМФ-зависимая протеинкиназа G (ПК-G), CaMKII (кальций-кальмодулин-зависимая протеинкиназа II типа) и, предположительно, ERK-2 (Extracellular Signal-Regulated Kinase 2), — которые катализируют фосфорилирование тайтина в области N2B-домена. Под действием Ca²⁺-зависимой протеинкиназы С (ПК-С) может происходить фосфорилирование тайтина в области PEVK-домена [17].

В последние годы в ряде исследований сообщалось об изменениях фосфорилирования тайтина как о механизме патогенеза при заболеваниях миокарда, в частности, при различных кардиомиопатиях, а также в экспериментальных животных моделях с различными формами индуцированной сердечной патологии [15]. Показано, что в патологически измененной ткани миокарда активность ПК-А и ПК-G обычно снижена, в то время как активность ПК-С и CaMKII наоборот повышена. Недостаточная активность ПК-А и ПК-G приводит к снижению степени фосфорилирования N2B-домена и уменьшению длины данной области, что в совокупности с увеличением степени фосфорилирования PEVK-домена на фоне повышения активности ПК-С приводит к увеличению пассивного натяжения тайтина и повышению диастолической жесткости саркомера [18–21]. Такие изменения в активности внутриклеточных протеинкиназ могут быть ассоциированы с различными сигнальными путями, наиболее значительными из которых являются сигнальные пути, связанные с растворимой гуанилатциклазой (рГЦ) и мембранной гуанилатциклазой (мГЦ). В качестве лигандов для активации данных ферментов выступают NO и НУП (рис. 1).

Связанные с инсулином сигнальные пути в большей степени играют роль в развитии ХСН у больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Так, в саркомере кардиомиоцитов у больных сахарным диабетом наблюдается значительное снижение фосфорилирования N2B-домена в результате уменьшения экспрессии рГЦ и активности ПК-G и в то же время — значительное увеличение фосфорилирования PEVK-домена в результате повышения активности ПК-С [21]. Такие изменения в конечном счете приводят к повышению тайтин-зависимого пассивного напряжения миокарда и развитию ХСНсФВ на фоне сахарного диабета, вызывающего нарушения в инсулинзависимой передаче сигналов.

В качестве потенциального средства для лечения ХСНсФВ, вызванной сахарным диабетом, в последние годы в эксперименте рассматривается нейрегулин-1 (NRG-1) — кардиоактивный фактор роста, воздействующий на рецептор эпидермального фактора роста, который аналогично инсулиновому рецептору вызывает запуск внутриклеточных PI3K- и MAPK-сигнальных каскадов [22, 23].

В исследованиях на мышинных моделях с сахарным диабетом и ХСН было обнаружено снижение активности ПК-С и снижение фосфорилирования тайтина в области PEVK-домена в результате применения NRG-1. При этом использование NRG-1 привело к повышению активности в кардиомиоцитах ПК-А и ПК-Г и восстановлению нормального уровня фосфорилирования тайтина в области N2B-домена. Однако стоит отметить, что использование NRG-1 на мышинных моделях без сахарного диабета никак не влияло на активность ПК-А, ПК-С и ПК-Г [21]. В экспериментах по применению NRG-1 у животных с индуцированным сахарным диабетом наблюдалось снижение конечно-диастолического давления ЛЖ [21]. Таким образом, NRG-1 показывает способность эффективно модулировать активность внутриклеточных протеинкиназ, а значит, и свойства тайтина в кардиомиоцитах, и, соответственно, посредством этого благотворно воздействовать на миокард при ХСН, в патогенезе которой существенную роль играют нарушения углеводного обмена [23]. Это делает его потенциально полезным средством для лечения ХСНсФВ у больных сахарным диабетом, однако небольшое количество данных обо всех эффектах NRG-1 не позволяет сделать однозначного вывода и требует проведения дальнейших исследований в этой области.

Другим классом лекарственных средств для лечения ХСНсФВ, связанной с активацией Р13К-сигнального пути, являются стимуляторы рГЦ, такие

как риоцигуат и верицигуат. Действие стимуляторов рГЦ направлено как на прямую стимуляцию фермента, что приводит к увеличению продукции цГМФ, так и на сенсibilизацию рГЦ к NO, что позволяет поддерживать рГЦ в активной форме [24, 25]. Стимуляторы рГЦ связываются и с восстановленной (содержащей гем), и с окисленной (свободной от гема) формой рГЦ, приводя к увеличению образования цГМФ. В международном рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы VICTORIA верицигуат приводил к снижению смертности из-за сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализаций по причине сердечной недостаточности при добавлении к стандартной терапии пациентам с ХСНнФВ и недавним эпизодом декомпенсации [26]. В то же время исследование SOCRATES-PRESERVED не выявило существенного влияния на смертность и частоту госпитализаций у пациентов с ХСНсФВ. Однако применение верицигуата было связано с улучшением переносимости физической нагрузки и самочувствием пациентов по прошествии трех месяцев наблюдения. Более позднее исследование VITALITY-HFrEF продемонстрировало отсутствие различий в показателях качества жизни и дистанции, пройденной за 6 минут. Эти противоречивые данные могут быть связаны с гетерогенностью выборки больных с ХСНсФВ, высокой представленностью «хрупких» пациентов, в частности, участвовавших в исследовании, а также коротким периодом наблюдения [27].

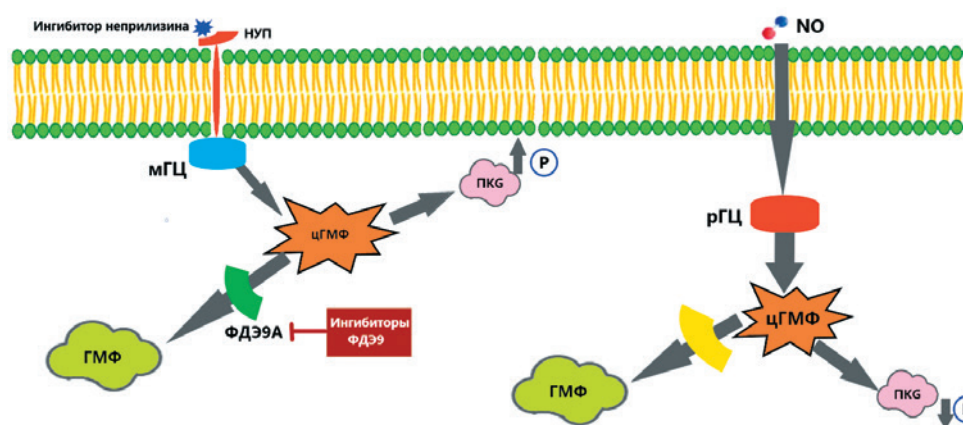


Рис. 1. Функции растворимой ГЦ и мембранной ГЦ

Примечания: ГТФ — гуанозинтрифосфат, ГМФ — гуанозинмонофосфат, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, кГЦ — мембранная гуанилатциклаза, рГЦ — растворимая гуанилатциклаза, ФДЭ — фосфодиэстераза, ПКГ — протеинкиназа G, NO — оксид азота, НУП — натрийуретический пептид.

Fig. 1. Functions of soluble GC and membrane GC

Notes: GTP — guanosine triphosphate, GMP — guanosine monophosphate, cGMP — cyclic guanosine monophosphate, mGC — membrane guanylate cyclase, sGC — soluble guanylate cyclase, PDE — phosphodiesterase, PKG — protein kinase G, NO — nitric oxide, NUP — natriuretic peptide.

Помимо сигнальных путей, связанных с NO, на активность внутриклеточных протеинкиназ могут влиять сигнальные пути, запускаемые НУП. Они воздействуют на рецепторы мембраносвязанной гуанилатциклазы (мГЦ) и тем самым повышают концентрацию внутриклеточного цГМФ, который вызывает активацию ПК-G [28]. За счет каскада НУП-мГЦ-цГМФ-ПК-G натрийуретические пептиды ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, повышают натрийурез, вызывают вазодилатацию, оказывают на сердце антигипертрофический и антифибротический эффекты [29].

Однако при развитии ХСН могут происходить нарушения в каскаде НУП-мГЦ-цГМФ-ПК-G, приводящие к снижению концентрации цГМФ в клетке и инактивации ПК-G. При ХСНсФВ в клетках миокарда на фоне снижения концентрации цГМФ и активности ПК-G, возникающих из-за микрососудистого воспаления и разрежения, наблюдается снижение степени фосфорилирования N2B-доменов тайтина [30]. Это вызывает повышение жесткости миокарда и снижение его растяжимости, что в результате приводит к устойчивому повышению давления наполнения левого желудочка и способствует плохой переносимости увеличения объема при ХСНсФВ [4]. Снижение концентрации цГМФ и уменьшение активности ПК-G в клетках может быть вызвано двумя основными факторами: нарушением поступления сигнала из-за недостатка НУП или повышенной скоростью распада цГМФ в клетке.

В первом случае одной из причин развития недостатка НУП может быть высокая активность неприлизина. Неприлизин — металлопротеаза, специфически расщепляющая вазоактивные пептиды, в том числе НУП, вызывая их деградацию и блокируя их физиологическое действие [31]. Одним из общепринятых фармакологических подходов лечения, прежде всего ХСНсФВ, на данный момент является использование ингибитора неприлизина в сочетании с антагонистом рецептора ангиотензина II. Ингибитор неприлизина (сакубитрил) снижает его активность и тем самым повышает концентрацию НУП за счет предотвращения его деградации [31]. Ингибирование неприлизина вызывает повышение активности НУП и, как следствие, ПК-G, обеспечивающей фосфорилирование тайтина в области N2B-домена. При этом ингибирование рецептора ангиотензина II блокирует проведение сигналов, вызывающих активацию ПК-C, что снижает степень фосфорилирования тайтина в области PEVK-домена и благотворно влияет на состояние миокарда. В исследованиях на мышах с сахарным диабетом было продемонстрировано усиление НУП-мГЦ-цГМФ-ПК-G-сигналинга, увеличение фосфорилирования N2B-домена тайтина, снижение диастолической

жесткости левого желудочка и улучшение диастолической функции сердца, что свидетельствует о потенциальной эффективности применения комбинации Сакубитрил/Валсартан (Сак/Вал) для лечения ХСНсФВ [31].

Другой причиной снижения концентрации цГМФ и активности ПК-G в ткани миокарда пациентов с ХСН является повышенная скорость распада цГМФ, возникающая в результате повышенной экспрессии и функциональной активности фосфодиэстеразы 9 (ФДЭ9), специфически расщепляющей внутриклеточный цГМФ до ГМФ, что в конечном счете вызывает снижение активности ПК-G [32]. В данном случае одними из наиболее изученных и применяемых в клинической практике средств являются ингибиторы фосфодиэстераз, среди которых основными являются милринон/левосимендан (ингибитор ФДЭ3) и силденафил (ингибитор ФДЭ5). Действие милринона опосредовано влиянием на ионные каналы и концентрацию Ca^{2+} внутри клетки, при этом исследований о его влиянии на фосфорилирование тайтина не проводилось. Большой интерес с точки зрения влияния на фосфорилирование тайтина представляют препараты типа силденафила (ингибиторы ФДЭ5), а также привлекающие в последние годы внимание ингибиторы ФДЭ9, чье действие опосредовано изменением внутриклеточной концентрации цГМФ и активности ПК-G. Одной из целевых мишеней лечения ХСНсФВ, исходя из вышеизложенного, является уровень внутриклеточного цГМФ, сниженный в миокарде при данной патологии. Препараты, способные приводить к повышению внутриклеточного цГМФ, могут воздействовать в основном на 2 сигнальных пути: NO-рГЦ-ФДЭ5 (ФДЭ5) и НУП-мГЦ-ФДЭ9 (ФДЭ9) (рис. 2) [4].

Однако исследования по изучению изменения концентрации внутриклеточного цГМФ в ответ на воздействие на сигнальный путь NO-рГЦ-ФДЭ5 не продемонстрировали заметной эффективности [33]. В то же время влияние на сигнальный путь НУП-мГЦ-ФДЭ9 оказалось более успешным. Так, исследования по применению ингибитора неприлизина в составе Сак/Вал, воздействующего на сигнальный путь НУП-мГЦ-ФДЭ9, показали достижение положительных результатов у пациентов с ФВ ЛЖ $< 57\%$ [34]. Учитывая вышеизложенное, использование данного пути может обеспечить устойчивое изменение степени фосфорилирования тайтина, что, в свою очередь, может оказаться полезным в лечении ХСНсФВ. В то же время в клинической практике место Сак/Вал в терапии ХСНсФВ продолжает обсуждаться. Недавний объединенный анализ исследований PARAGON и PARAGLIDE показал значительное снижение смертности или

госпитализаций у пациентов, получавших Сак/Вал, по сравнению с приемом только валсартана, с большей пользой у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 60\%$ [27].

В настоящее время активно изучается применение ингибиторов ФДЭ9, одним из которых является CRD-733. В исследованиях по применению CRD-733 на мышинных моделях с ХСН было установлено, что его использование улучшает функцию левого желудочка и конечно-диастолическое давление левого желудочка, а также обращает вспять ключевые признаки сердечной недостаточности, включая гипертрофию и дисфункцию ЛЖ, дилатацию левого предсердия и отек легких после перегрузки давлением [35].

Другой ингибитор ФДЭ9 — PF-9613 — также показал положительные результаты при применении на мышинных моделях с гипертрофией миокарда, развившейся на фоне создания поперечной аортальной констрикции. У мышей, которым вводился PF-9613, масса левого желудочка снижалась чуть сильнее, чем у мышей, получавших силденафил [36]. В другом исследовании было показано, что использование ингибитора ФДЭ9 — C33(S) — предотвращало развитие гипертрофии миокарда и замедляло развитие сердечной недостаточности. При этом концентрация цГМФ увеличивалась почти в 3–4 раза [37].

При использовании ингибитора ФДЭ9 — PF-04447943 — в исследовании сердечной недостаточности на мышинных моделях Hamdani и соавторы выявили снижение жесткости и улучшение расслабления

левого желудочка, а также дилатацию коронарных сосудов [38]. В свою очередь Scott и коллеги (2019) получили данные, свидетельствовавшие о восстановлении активности НУП, выделяемого предсердиями, улучшении общего состояния гемодинамики и почек на фоне применения PF-04749882 на моделях овец с сердечной недостаточностью [39, 40].

Изучение действия и кардиопротективной эффективности двух новых ингибиторов ФДЭ9 — KR-39526 и KR-39582 — на мышинной модели гипертрофии миокарда, вызванной гипертензией, продемонстрировало мощную ингибирующую активность и высокую селективность данных соединений. В результате наблюдалось повышение внутриклеточного уровня цГМФ и снижение степени гипертрофии и фиброза миокарда [41].

Второй этап рандомизированного исследования по применению CRD-740 у пациентов с ХСНнФВ, проведенного Udelson и соавторами (2026), показал положительные результаты: прием ингибитора ФДЭ9 в дополнение к стандартному лечению, включая Сак/Вал, хорошо переносился пациентами и приводил к повышению уровня цГМФ в плазме и моче, что в конечном счете обеспечивало активацию сигнального пути НУП-мГЦ-цГМФ-ПК-G [42].

Еще одной посттрансляционной модификацией, которой подвергается тайтин, является окисление остатков цистеина, многие из которых находятся в структурно консервативных положениях в Ig-доменах

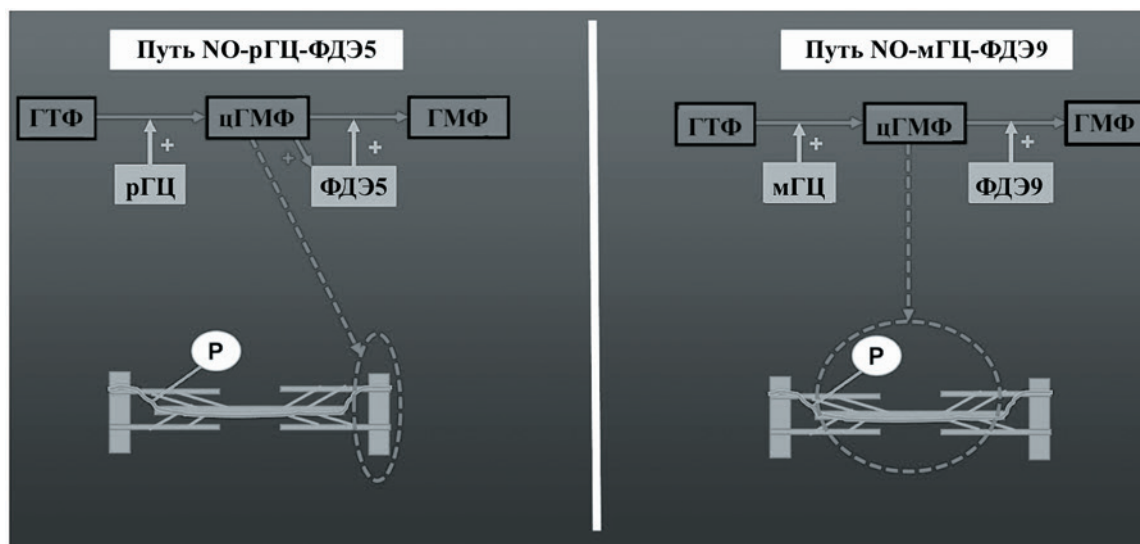


Рис. 2. Разделение на отсеки и контррегуляция стимуляции цГМФ кардиомиоцитов

Примечания: ГТФ — гуанозинтрифосфат, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, ГМФ — гуанозинмонофосфат, рГЦ — растворимая гуанилатциклаза, мГЦ — мембраносвязанная гуанилатциклаза, ФДЭ — фосфодиэстераза.

Fig. 2. Division into compartments and counterregulation of cGMP stimulation of cardiomyocytes

Notes: GTP — guanosine triphosphate, cGMP — cyclic guanosine monophosphate, GMP — guanosine monophosphate, sGC — soluble guanylate cyclase, mGC — membrane guanylate cyclase, PDE — phosphodiesterase.

[43]. Эксперименты *in vitro* показали, что окисление этих аминокислотных остатков приводит к серьезным механическим последствиям. Например, дисульфидные связи, образованные триадой структурно консервативных цистеинов В, F и G в Ig-доменах, делают тайтин более жестким за счет уменьшения длины белкового контура [44], а S-тиолирование цистеинов 47 и 63 приводит к размягчению тайтина за счет ингибирования сворачивания Ig-доменов [45]. Недавние исследования, показавшие, что тайтин окисляется в нормальных условиях как у мышей, так и у людей, а также то, что цистеины тайтина у мышей особенно чувствительны к окислительному стрессу, демонстрируют *in vivo* значимость этих механизмов механической модуляции [46]. Кроме того, было показано *in vitro* влияние восстанавливающих агентов на изменение жесткости кардиомиоцитов: обработка тиоредоксином приводит к снижению пассивного напряжения при колебаниях длины клеток [47], а инкубация с дитиотреитолом — к повышению пассивного напряжения при ступенчатом увеличении длины клеток [45]. Кроме того, стоит учитывать, что образование и разрушение дисульфидных связей может приводить к изменению пространственной конфигурации Ig-доменов, влияя на возможность взаимодействия аминокислотных остатков с другими белками, в том числе и фосфорилирования [48].

В качестве модификатора экспрессии изоформ тайтина может выступать ламинин — основной белок внеклеточного матрикса крестообразной формы, полимеризующийся в клеточную сеть. В 2020 г. было доказано, что он может самополимеризоваться в бесклеточной среде, не содержащей липидов, образуя полимер под названием «полиламинин», который воспроизводит базальную мембрану *in vivo* [49]. В том же году было показано, что полиламинин может регулировать относительную экспрессию тайтина как *in vitro*, так и *ex vivo*. В кардиомиоцитах, культивируемых на полиламинине, повышалась экспрессия общего тайтина, а интрамиокардиальная инъекция полиламина в сердца крыс *ex vivo* через 4 часа привела к 1,9-кратному увеличению экспрессии тайтина N2BA и 3,9-кратному снижению экспрессии тайтина N2B. Кроме того, полиламинин снизил секрецию матричных металлопротеиназ кардиомиоцитами и сместил морфологию макрофагов в сторону фенотипа M2 [50].

Перспективным направлением по модификации тайтина с целью лечения ХСН является генная терапия. В силу крупных размеров гена и белка в отношении тайтина актуальны далеко не все существующие на сегодняшний день методы генной терапии. Одним из таких методов является изменение рамки считывания транскриптов с помощью антисмысловых олигонуклеотидов (АОН), которые

приводят к пропуску экзона, содержащему укорачивающий вариант в гене *TTN*. В 2015 г. было показано, что лечение АОН мышцей с нокаутированным геном *TTN* улучшало формирование саркомеров и сократительную способность у гомозиготных эмбрионов и предотвращало развитие фенотипа дилатационной кардиомиопатии у гетерозиготных животных [51]. В 2019 г. было проведено схожее исследование с АОН, приводившим к пропуску 335 экзона, в котором было показано, что удаление одного экзона и транскрипта не нарушает работу миофибрилл, клеточный обмен Ca^{2+} и координацию саркомерогенеза, вероятно благодаря симметричности экзонов тайтина и наличию схожих доменов, компенсирующих функцию вырезанного участка белка [52].

Другой мишенью для применения АОН может являться ген *RBM20*, являющийся фактором сплайсинга для тайтина, что было показано в исследованиях на мышечных моделях с гипертрофической КМП и ХСНсФВ. Частичное ингибирование *RBM20* при помощи АОН увеличивало количество эластичных изоформ тайтина (N2BA), улучшая диастолическую функцию, снижая таким образом жесткость левого желудочка, расслабляя миокард и уменьшая сердечную гипертрофию, несмотря на сохраняющиеся системные сопутствующие патологии [53].

Другой генетической технологией, способной модифицировать экспрессию и функцию тайтина, является CRISPR, что было показано в 2024 г. на кардиомиоцитах и трехмерных сердечных микротканях, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. В данном исследовании CRISPR-активация гена *TTN* с использованием одиночных гайдовых РНК, нацеленных либо на промотор *TTN*, либо на регуляторные элементы, находящиеся в непосредственной близости от него, за счет трехмерных взаимодействий с хроматином устранила дефицит белка, вызванный мутациями *TTN**tv*. Повышение уровня тайтина нормализовало сократительную функцию саркомера, несмотря на увеличение количества укороченного белка [54].

В заключение следует отметить, что ХСНсФВ является многофакторным состоянием с различными патофизиологическими причинами и морфологическими проявлениями, что во многом обуславливает применение терапевтических подходов, адаптированных к клиническому фенотипу и персонализированному лечению. Растущая роль генетики и эпигенетики может открыть новые перспективы в подходах к управлению этим синдромом. Модифицирование тайтина как механизм, посредством которого можно изменять жесткость саркомера и, как следствие, на макроуровне ригидность миокарда, может стать эффективным методом этиотропной терапии ХСНсФВ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. / The study was approved by the Local Ethics Committee.

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 25-25-01145. <https://www.hse.ru/mirror/pubs/share/1107222610.pdf> / The work was supported by the Russian Science Foundation grant 25-25-01145. <https://www.hse.ru/mirror/pubs/share/1107222610.pdf>

Список источников / References

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*. 2023;118:3272–3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
2. Sauer AJ, Ter Maaten JM, Savarese G. Established and emerging pharmacologic options and unmet need in HFpEF and HFmrEF. *ESC Heart Fail*. 2026;13(2):xvag056. <https://doi.org/10.1093/escf/xvag056>
3. Anker SD, Usman MS, Anker MS, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(7):936–955. <https://doi.org/10.1002/ehf.2894>
4. Paulus WJ, Zile MR. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited. *Circ Res*. 2021;128(10):1451–1467. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318159>
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
6. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400:757–767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
7. Granzier H, Labeit S. Cardiac titin: An adjustable multi-functional spring. *J Physiol*. 2002;541(Pt2):335–342. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.014381>
8. Bang ML, Centner T, Fornoff F, et al. The complete gene sequence of titin, expression of an unusual approximately 700-kDa titin isoform, and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system. *Circ Res*. 2001;89(11):1065–1072. <https://doi.org/10.1161/hh2301.100981>
9. Linke WA, Hamdani N. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin. *Circ Res*. 2014;114(6):1052–1068. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301286>
10. Misaka T, Yoshihisa A, Takeishi Y. Titin in muscular dystrophy and cardiomyopathy: urinary titin as a novel marker. *Clin Chim Acta*. 2019;495:123–128. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.04.005>
11. Freiburg A, Trombitas K, Hell W, et al. Series of exon-skipping events in the elastic spring region of titin as the structural basis for myofibrillar elastic diversity. *Circ Res*. 2000;86(11):1114–1121. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.11.1114>
12. Guo W, Bharmal SJ, Esbona K, et al. Titin diversity-alternative splicing gone wild. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:753675. <https://doi.org/10.1155/2010/753675>
13. Neagoe C, Kulke M, Del Monte F, et al. Titin isoform switch in ischemic human heart disease. *Circulation*. 2002;106(11):1333–1341. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000029803.93022.93>
14. Lunde IG, Wakimoto H, Burke MA, et al. Abstract 279: a deletion in the N2A region of titin carried by muscular dystrophy with myositis (mdm) mice severely affects skeletal muscle, but not the heart. *Circulation Research*. 2014;115:279. https://doi.org/10.1161/res.115.suppl_1.279
15. Balogh-Molnár A, Tordai H, Mártonfalvi Z. De-phosphorylation-induced structural reorganization of skeletal muscle titin molecules. *Int J Biol Macromol*. 2025;322:147085. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.147085>
16. Huttlin EL, Jedrychowski MP, Elias JE, et al. A tissue-specific atlas of mouse protein phosphorylation and expression. *Cell*. 2010;143(7):1174–1189. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.12.001>
17. Hidalgo CG, Chung CS, Saripalli C, et al. The multi-functional Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II delta (CaMKIIδ) phosphorylates cardiac titin's spring elements. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;54(1):90–97. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.11.012>
18. Krüger M, Kötter S, Grützner A, et al. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circ Res*. 2009;104(1):87–94. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.184408>
19. Hamdani N, Krysiak J, Kreusser M, et al. Crucial role for Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase-II in regulating diastolic stress of normal and failing hearts via titin phosphorylation. *Circ Res*. 2013;112(4):664–674. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.300105>
20. Beqqali A, Bollen IAE, Rasmussen TB, et al. A mutation in the glutamate-rich region of RNA-binding motif protein 20 causes dilated cardiomyopathy through missplicing

of titin and impaired Frank-Starling mechanism. *Cardiovasc Res.* 2016;112(1):452–463. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw192>

21. Hopf AE, Andresen C, Kötter S, et al. Diabetes-induced cardiomyocyte passive stiffening is caused by impaired insulin-dependent titin modification and can be modulated by neuregulin-1. *Circ Res.* 2018;123(3):342–355. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312166>

22. Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure. *Circulation.* 2007;116(8):954–960. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.107.690487>

23. Li B, Zheng Z, Wei Y, et al. Therapeutic effects of neuregulin-1 in diabetic cardiomyopathy rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:69. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-69>

24. Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, et al. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Med Chem.* 2017;60(12):5146–5161. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00449>

25. Sandner P. From molecules to patients: exploring the therapeutic role of soluble guanylate cyclase stimulators. *Biol Chem.* 2018;399(7):679–690. <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0155>

26. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883–1893. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>

27. Palazzuoli A, Severino P, D'Amato A, et al. Distinct profiles and new pharmacological targets for heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(7):270. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2507270>

28. Michel K, Herwig M, Werner F, et al. C-type natriuretic peptide moderates titin-based cardiomyocyte stiffness. *JCI Insight.* 2020;5(22):e139910. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139910>

29. D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, et al. Nephilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):710–717. <https://doi.org/10.1002/ehf.799>

30. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2012;126(7):830–839. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075>

31. Furukawa N, Matsui H, Sunaga H, et al. Sacubitril/valsartan improves diastolic left ventricular stiffness with increased titin phosphorylation via cGMP-PIK-G activation in diabetic mice. *Sci Rep.* 2024;14(1):25081. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75757-8>

32. Lee DI, Zhu G, Sasaki T, et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. *Nature.* 2015;519(7544):472–476. <https://doi.org/10.1038/nature14332>

33. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical

status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(12):1268–1277. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2024>

34. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>

35. Richards DA, Aronovitz MJ, Liu P, et al. CRD-733, a novel PDE9 (Phosphodiesterase 9) inhibitor, reverses pressure overload-induced heart failure. *Circ Heart Fail.* 2021;14(1):e007300. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007300>

36. Lee DI, Zhu G, Sasaki T, et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. *Nature.* 2015;519(7544):472–476. <https://doi.org/10.1038/nature14332>

37. Wang PX, Li ZM, Cai SD, et al. C33(S), a novel PDE9A inhibitor, protects against rat cardiac hypertrophy through upregulating cGMP signaling. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(9):1257–1268. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.38>

38. Hamdani N, Kolijn D, Lodi M, et al. Endothelial and cardiomyocyte dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction is attenuated via PDE9A inhibition. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(1):188. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705428>

39. Scott NJA, Rademaker MT, Charles CJ, et al. Hemodynamic, hormonal, and renal actions of phosphodiesterase-9 inhibition in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(7):889–901. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.067>

40. Methawasin M, Strom J, Borkowski T, et al. Phosphodiesterase 9a inhibition in mouse models of diastolic dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2020;13(5):e006609. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006609>

41. Lee JH, Park H, Lee SH, et al. Novel PDE9 inhibitors, KR39526 and KR39582, attenuate cardiac hypertrophy and fibrosis induced by pressure overload. *J Pharmacol Sci.* 2025;158(4):353–362. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2025.05.015>

42. Udelsion J, Bělohávek J, Dukát A, et al. Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of CRD-740, a PDE9 inhibitor, in chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2026;14(1):102706. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2025.102706>

43. Herrero-Galán E, Martínez-Martín I, Alegre-Cebollada J. Redox regulation of protein nanomechanics in health and disease: lessons from titin. *Redox Biol.* 2019;21:101074. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101074>

44. Giganti D, Yan K, Badilla CL, et al. Disulfide isomerization reactions in titin immunoglobulin domains enable a mode of protein elasticity. *Nat Commun.* 2018;9(1):185. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02528-7>

45. Alegre-Cebollada J, et al. S-glutathionylation of cryptic cysteines enhances titin elasticity by blocking protein folding. *Cell.* 2014;156(6):1235–1246. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.056>

46. Herrero-Galán E, Martínez-Martín I, Sánchez-González C, et al. Basal oxidation of conserved cysteines modulates

cardiac titin stiffness and dynamics. *Redox Biol.* 2022;52:102306. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102306>

47. Grutzner A, et al. Modulation of titin-based stiffness by disulfide bonding in the cardiac titin N2-B unique sequence. *Biophys J.* 2009;97(3):825–834. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.05.037>

48. Loescher CM, Breitzkreuz M, Li Y, et al. Regulation of titin-based cardiac stiffness by unfolded domain oxidation (UnDOx). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(39):24545–24556. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004900117>

49. Coelho-Sampaio T, Tenchov B, Nascimento MA, et al. Type IV collagen conforms to the organization of poly(aminin) adsorbed on planar substrata. *Acta Biomater.* 2020;111:242–253. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.05.021>

50. Hochman-Mendez C, Curty E, Taylor DA. Change the laminin, change the cardiomyocyte: improve untreatable heart failure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6013. <https://doi.org/10.3390/ijms21176013>

51. Gramlich M, Pane LS, Zhou Q, et al. Antisense-mediated exon skipping: a therapeutic strategy for titin-based dilated cardiomyopathy. *EMBO Mol Med.* 2015;7(5):562–576. <https://doi.org/10.15252/emmm.201505047>

52. Hahn JK, Neupane B, Pradhan K, et al. The assembly and evaluation of antisense oligonucleotides applied in exon skipping for titin-based mutations in dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;131:12–19. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2019.04.014>

53. Methawasin M, Meinke S, Radke MH, et al. Rbm20 antisense oligonucleotides alleviate diastolic dysfunction in a mouse model of cardiometabolic heart failure (HFpEF). *Cardiovasc Res.* 2025;121(13):2027–2041. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaf171>

54. Hahremani S, Kanwal A, Pettinato A, et al. CRISPR activation reverses haploinsufficiency and functional deficits caused by TTN truncation variants. *Circulation.* 2024;149(16):1285–1297. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063972>

Информация об авторах:

Вахрушев Юрий Алексеевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лабораторной медицины с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры химии и биохимии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, thevakhr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8911-1927>;

Багандов Абдулкадыр Арсланович — студент лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, abdulkadyrbagandov@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-8353-3212>;

Лясникова Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ

им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, elka77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0613-829X>;

Костарева Анна Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, akostareva@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9349-6257>.

Вклад авторов:

Вахрушев Ю. А. — концептуализация, администрирование проекта; Багандов А. А. — организация данных, формальный анализ; Лясникова Е. А. — черновик рукописи, визуализация; Костарева А. А. — рецензирование и редактирование.

Authors information:

Yuri A. Vakhrushev, MD, PhD, Assistant of the Department of Laboratory Medicine with the Clinic of the Institute of Medical Education of the V. A. Almazov NMRC, Assistant of the Department of Chemistry and Biochemistry of the Institute of Medical Education of the V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, thevakhr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8911-1927>;

Abdulkadir A. Bagandov, Student of the Faculty of Medicine at the Institute of Medical Education of the V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, abdulkadyrbagandov@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-8353-3212>;

Elena A. Lyasnikova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the IMO Clinic, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, elka77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0613-829X>;

Anna A. Kostareva, MD, DSc, Professor of the Department of Faculty Therapy with the Clinic of the Institute of Medical Education of the V. A. Almazov NMRC, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics of the V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, akostareva@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9349-6257>.

Contribution of the authors:

Vakhrushev Yu. A. — conceptualization, project administration; Bagandov A. A. — data organization, formal analysis; Lyasnikova E. A. — draft of the manuscript, visualization; Kostareva A. A. — review and editing.

Поступила в редакцию / Received: 17.03.2026

Принята к публикации / Accepted: 03.04.2026
