ƏDƏBİYYAT İCMALI AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

YENİ KARDIOBIOMARKERLƏRIN YARANMASI - ÜRƏK ÇATIŞMAZLIĞININ DİAQNOSTIKASINDA DÖNÜŞ

A.A. Bəydəmirova

Azərbaycan Tibb Universiteti, Ailə təbabəti kafedrası, Bakı, Azərbaycan
E- mail:dr.baydamirova@mail.ru.,+994557940067
ORCİD iD https://orcid.org/0000-0002-6138-7232

ABSTRACT

This article aims to analyze the pathogenetic mechanisms of heart failure (HF)—which holds a leading position in mortality and morbidity metrics in modern cardiology—along with the modern pathobiological classification of cardiobiomarkers, their clinical and prognostic value, and the application prospects of a multimarker strategy. Myocardial mechanical stress: BNP and NT-proBNP reflect hemodynamic load and hold a class i (Level of Evidence A) recommendation status for diagnosis and prognosis. Cellular injury: high-sensitivity cardiac troponins (hs-cTnI/hs-cTnT) indicate subclinical myocardial necrosis and independent mortality risk. Fibrosis and remodeling: sST2 and galectin-3 reflect the rate of myocardial fibrosis. A key clinical advantage of sST2 is its minimal dependence on age, renal function, and body mass index. Inflammation, oxidative stress, and cardiorenal indicators: hs-CRP, IL-6, GDF-15, malondialdehyde (MDA), cystatin C, NGAL, and copeptin are used to complement the risk assessment of disease progression and exacerbation. Omics technologies and innovations: advances in transcriptomics and metabolomics (particularly microRNAs: miR-21, miR-423-5p) enable the identification of molecular phenotypes of the disease and facilitate the implementation of a personalized medicine model. Multimarker Strategy**:** It is emphasized that a single biomarker (such as BNP alone) cannot fully reflect the complex pathological spectrum of the disease. The multimarker approach—evaluating BNP/NT-proBNP in combination with sST2, galectin-3, and hs-cTn—provides the highest clinical efficacy in risk stratification and treatment personalization. In modern cardiology, biomarkers are evaluated not merely as diagnostic tools, but as complex molecular indicators that define the clinical phenotype, pathogenetic intensity, and long-term prognosis of the disease. The multimarker approach and omics technologies represent key strategic directions in the future management of heart failure.

Key words: Heart failure, cardiobiomarkers, myocardial fibrosis and remodeling, chronic inflammation and oxidative stress

XÜLASƏ

Bu məqalə müasir kardiologiyada ölüm və xəstələnmə göstəricilərinə görə aparıcı yer tutan ürək çatışmazlığının (ÜÇ) patogenetik mexanizmlərini, kardiobiomarkerlərin müasir patobioloji təsnifatını, onların klinik-proqnostik dəyərini və multimarker strategiyasının tətbiq perspektivlərini təhlil etmək məqsədi daşıyır.

Miokardın mexaniki gərginliyi: BNP və NT-proBNP hemodinamik yükü əks etdirərək diaqnostika və proqnozda I Sinif (Sübut səviyyəsi A) tövsiyə statusuna malikdir. Hüceyrə zədələnməsi: Yüksək həssaslıqlı troponinlər (hs-cTnI/hs-cTnT) subklinik miokard nekrozunu və müstəqil mortalitet riskini göstərir. Fibroz və remodelləşmə: sST2 və galektin-3 miokard fibrozunun sürətini

Azərbaycan Kardiologiya Cəmiyyəti

© AKJ and The Author(s) 2025. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

əks etdirir. sST2-nin yaş, böyrək funksiyası və bədən kütlə indeksindən az asılı olması onun vacib klinik üstünlüyüdür. iltihab, oksidativ stress və kardiorenal indikatorlar: hs-CRP, IL-6, GDF-15, malondialdehid (MDA), sistatin C, NGAL və kopeptin xəstəliyin ağırlaşma və kəskinləşmə riskini tamamlamaq üçün istifadə edilir. Omik texnologiyalar və innovasiyalar: transkriptomika və metabolomika sahəsindəki nailiyyətlər (xüsusən mikroRNT-lər: miR-21, miR-423-5p) xəstəliyin molekulyar fenotiplərini təyin etməyə və fərdiləşdirilmiş təbabət (personalized medicine) modelini tətbiq etməyə imkan verir. Multimarker strategiyası: Tək bir biomarkerin (məsələn, yalnız BNP-nin) xəstəliyin mürəkkəb patoloji mənzərəsini tam əks etdirə bilmədiyi vurğulanır. BNP/NT-proBNP-nin sST2, galektin-3 və hs-cTn ilə birlikdə qiymətləndirildiyi multimarker yanaşması xəstələrin risk stratifikasiyasında və müalicənin fərdiləşdirilməsində ən yüksek klinik effektivliyi təmin edir. Müasir kardiologiyada biomarkerlər sadəcə diaqnostik vasitə kimi deyil, xəstəliyin klinik fenotipini, patogenetik intensivliyini və uzunmüddətli proqnozunu müəyyən edən kompleks molekulyar indikatorlar kimi qiymətləndirilir. Multimarker yanaşması və omik texnologiyalar gələcəkdə ürək çatışmazlığının idarə olunmasında əsas strateji istiqamətdir.

Açar sözlər: Ürək çatışmazlığı , kardiobiomarkerlər, miokard fibrozu və remodelləşməsi, xroniki iltihab və oksidativ stress

Müasir kardiologiyada letallıq göstəricilərinə görə ilk sıralarda olan, ürək çatışmazlığı (ÜÇ) müxtəlif etioloji amillərin təsiri nəticəsində inkişaf edən və ürəyin orqan və toxumaların metabolik tələbatını ödəyəcək həcmdə qanı təmin etmək qabiliyyətinin pozulması ilə xarakterizə olunan mürəkkəb klinik sindromdur. ÜÇ-nin inkişafı yalnız miokardın sistolik və ya diastolik funksiyasının pozulması ilə xarakterizə edilmir, yanaşı olaraq neyrohormonal aktivləşmənin, iltihabi reaksiyaların, oksidativ stressin, endotel disfunksiyanın, metabolik dəyişikliklərin və ekstrasellülyar matriksin remodelləşməsi ilə müşayiət olunan çoxşaxəli patobioloji prosesləri əhatə edir. Bu proseslərin hər biri müxtəlif kardiobiomarkerlərin konsentrasiyasının qanda yüksəlməsinə səbəb olur. Onların klinik praktikada diaqnostik, proqnostik və terapevtik monitorinq məqsədilə istifadəsi kardiologiyada mühüm əhəmiyyətinə əsaslanır. Əvvəllər biomarkerlərin əsas məqsədi yalnız diaqnostikanın dəstəklənməsi hesab edilirdisə, müasir yanaşmaya əsasən onlar xəstəliyin fenotiplərinin müəyyənləşdirilməsi, riskin stratifikasiyası, müalicənin monitorinqi və proqnozun qiymətləndirilməsində mühüm rol oynayırlar [1–4]. Hazırda biomarkerlərin təsnifatı onların əks etdirdiyi patobioloji mexanizmlər əsasında aparılır. Bu yanaşma ürək çatışmazlığının inkişafında iştirak edən müxtəlif molekulyar yolların daha dəqiq qiymətləndirilməsinə və multimarker strategiyasının tətbiqinə imkan verir.

İlkin olaraq 2008-ci ildə təklif edilmiş təsnifat, ÜÇ-nin patofizyoloji yolları barədə anlayışımızın genişlənməsində mühüm rol oynamış və yeni diaqnostik yanaşmalarla daim yenilənmişdir (cədvəl 1). Bu sahədə son illərdə bir çox tədqiqatlar aparılsa da, onların klinik praktikada etibarlılığı və əhəmiyyəti hələ də tam təsdiq edilməmiş qalır. Bu məqalədə biz ÜÇ-nin ən yaxşı öyrənilmiş biomarkerləri NUP ilə bağlı son məlumat və müddəaları, həmçinin biomarker tədqiqatlarının perspektivli müasir istiqamətləri, məsələn mikroRNT ifadəsinin və metabolomikanın klinik potensialını müzakirə edəcəyik.

Cədvəl 1

ÜÇ –nin Əsas biomarkerləri

Səbəblər	Markerlər
İltihab	x-C-reaktiv zülal Şiş nekroz faktoru Fas- reseptor(APO-1) İnterleykin -1,-6,və 18
Miokardial stress	BNP NT-proBNP MR- proANP MR- proADP
Miositlərin zədələnməsi	Ürək troponinləri Miozinin yüngül zəncirli kinazası Yag turşularınıbirləşdirən ürək zülalı Kreatinkinaza-MB

Neyro hormon-lar	Norepinefrin Renin Angiotenzin II Aldosteron Kopeptin Endotelin Proendotelin
Oksidativ stress	KSLP-oksidləşməsi Mieloperoksidaza Sidikdə bioprinlər Sidik və plazmada izoprostonlar
Hüceyrəxarici matriksin remodelləşməsi	Matriks metalloprotein-azalar Matriks metalloproteinazaların toxuma inhibitorları Plazmogen III tip prokallogen
Fibroz	RNT-ST2 Qalaktin 3
Omik əsaslı biomarkerlər	Mikro RNT Metabolom
Renal	Sistatin C Neytrofil jelatinaza ilə asosiya olunmuş lipokalipin

Patoloji vəziyyətin ilk mərhələlərində ürək atımının azalmasına cavab olaraq simpatoadrenal sistem və renin–angiotenzin–aldosteron sistemi (RAAS) aktivləşir. Lakin İlk mərhələdə bu mexanizmlər arterial təzyiqin və toxuma perfuziyasının saxlanmasına xidmət etsə də, onların uzunmüddətli davam miokard hipertrofiyasına, interstisial fibrozun inkişafına, kardiomiositlərin apoptozuna və ürəyin struktur-funksional remodelləşməsinə səbəb olur .RAAS sistemində Angiotenzin II və aldosteron kollagen sintezini stimullaşdıraraq, ekstrasellülyar matriksin yığılmasını sürətləndirib və nəticədə miokardın elastikliyinin azalmasına, sistolik və diastolik disfunksiyanın dərinləşməsinə gətirib çıxarır [2, 3, 5].

Miokard gərginliyini əks etdirən biomarkerlər

ÜÇ-nın ilk mərhələsində miokard divarına düşən həcm və təzyiq yükünün artması nəticəsində, ilk diaqnostik kardiobiomarker hesab edilən natriuretik peptidlərin (NUP) sintezi güclənir. Natriuretik peptidlər (NP-lər) ilk dəfə 1963-cü ildə heyvan ürəyinin qulaqcıqlarında sekretor qranulların aşkarlanması nəticəsində müəyyən edilmişdir. Təxminən 18 il sonra eksperimental araşdırmalar göstərmişdir ki, homogenləşdirilmiş atrial toxuma inyeksiyaları natriurezi artırmaq üçün istifadə edilə bilər. Beləki,atrial natriuretik peptid (ANP), beyin natriuretik peptidi (BNP), onların stabil prekursor fraqmentləri olan NT-proBNP və MR-proANP miokard gərginliyini əks etdirən ən mühüm biomarkerlər hesab olunur. Bu peptidlər natriurez, diurez, vazodilatasiya və RAAS-ın inhibisiyası vasitəsilə kompensator təsir göstərsələr də, onların plazmada yüksək konsentrasiyası miokardın həddindən artıq yüklənməsini, ürək çatışmazlığının ağırlıq dərəcəsini və əlverişsiz klinik proqnozu əks etdirir. Buna görə də BNP və NT-proBNP həm diaqnostik məqsədlə, həm də müalicənin monitorinqində ən geniş istifadə olunan biomarkerlərdir [1, 2, 4]. Onların plazma konsentrasiyası ürək boşluqlarının gərginliyi ilə birbaşa əlaqədardır və NYHA funksional sinfi yüksəldikcə artmağa meyllidir. Müasir ESC və AHA təlimatlarında natriuretik peptidlər həm kəskin, həm də xroniki ürək çatışmazlığının diaqnostikası və proqnostik qiymətləndirilməsi üçün I sinif tövsiyə səviyyəsinə malikdir [1–3].

Son illərdə aparılmış fundamental və klinik tədqiqatlar göstərmişdir ki, ürək çatışmazlığının inkişafında xroniki aşağı intensivlikli iltihab mühüm patogenetik rol oynayır. İltihab mediatorları – interleykin-1β (IL-1β), interleykin-6 (IL-6), interleykin-18 (IL-18), şiş nekroz faktoru-α (TNF-α) və yüksək həssaslıqlı C-reaktiv zülal (hs-CRP) endotelin zədələnməsini, oksidativ stressin güclənməsini və miokard remodelləşməsini sürətləndirir. Müxtəlif tədqiqatlarda bu sitokinlərin yüksək səviyyəsinin təkrar hospitalizasiya, ürək çatışmazlığının proqressivləşməsi və yüksək ölüm riski ilə əlaqəli olduğu göstərilmişdir [3–6].

Kardiomiosit zədələnməsini əks etdirən biomarkerlər

Kardiomiositlərin davamlı zədələnməsi nəticəsində yüksək həssaslıqlı ürək troponinləri (hs-cTnI və hs-cTnT) qan dövranına daxil olur. Əvvəllər bu biomarkerlər əsasən kəskin koronar sindromun diaqnostikasında istifadə olunsa da,

hazırda onların xroniki ürək çatışmazlığında da davam edən subklinik miokard zədələnməsini əks etdirdiyi və əlverişsiz klinik nəticələrin müstəqil proqnostik göstəricisi olduğu qəbul edilir [2, 4, 9]. Xroniki ürək çatışmazlığında onların davamlı yüksəlməsi subklinik miokard zədələnməsini, davam edən remodelləşmə prosesini və əlverişsiz proqnozu əks etdirir. Son illərdə aparılmış tədqiqatlar hs-cTn səviyyəsinin natriuretik peptidlərlə birlikdə qiymətləndirilməsinin ölüm və təkrar hospitalizasiya riskinin proqnozlaşdırılmasında daha yüksək informativliyə malik olduğunu göstərmişdir [2, 4, 5].

Fibroz və remodelləşmə biomarkerləri-Ürək çatışmazlığının proqressivləşməsində, **m**iokardın remodelləşməsinin mühüm komponentlərindən biri fibrozun inkişafıdır. Kardiomiositlərin zədələnməsi fonunda fibroblastların aktivləşməsi kollagen sintezini artırır və ekstrasellülyar matriksin strukturunu dəyişdirir. Bu proses sST2, Galektin-3, matriks metalloproteinazaları (MMP) və onların toxuma inhibitorlarının (TIMP) qanda konsentrasiyasının artması ilə müşayiət olunur. Fibroz prosesini qiymətləndirən biomarkerlər arasında xüsusilə sST2-nin və Galektin-3-nin qiymətləri xəstəliyin proqressivləşməsinin etibarlı göstəriciləri hesab edilir və müasir multimarker yanaşmasının əsas komponentlərindən biri kimi qiymətləndirilir [4, 8–10]. sST2 interleykin-33 (IL-33) siqnal sisteminin reseptoru olub, miokardın mexaniki gərginliyi və iltihabi proseslər zamanı qanda artır. Onun yüksək konsentrasiyası miokard fibrozunun və remodelləşməsinin intensivliyini əks etdirir, həmçinin ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə hospitalizasiya və ölüm riskinin artması ilə əlaqələndirilir. BNP-dən fərqli olaraq, sST2-nin səviyyəsinə yaş, bədən kütlə indeksi və böyrək funksiyası daha az təsir göstərir ki, bu da onun klinik praktikada üstünlüklərindən biridir [4, 5].

Digər mühüm biomarker Galektin-3-dür. Bu zülal aktivləşmiş makrofaqlar tərəfindən sintez olunur və fibroblastların proliferasiyasını, kollagen sintezini və ekstrasellülyar matriksin remodelləşməsini stimullaşdırır. Galektin-3 səviyyəsinin yüksəlməsi ürək çatışmazlığının proqressivləşməsi, miokard fibrozunun dərinləşməsi və əlverişsiz uzunmüddətli proqnoz ilə əlaqələndirilmişdir **[**5, 6]. Galektin-3 isə makrofaqlar tərəfindən sintez olunan β-qalaktozid bağlayan lektindir və fibroblastların proliferasiyasını, kollagen sintezini və miokard fibrozunu stimullaşdırır. Hər iki biomarker yüksək mortalitet, təkrar hospitalizasiya və ürək çatışmazlığının sürətli proqressivləşməsi ilə əlaqələndirilmişdir [4, 6–8].

Son illərdə Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) də diqqət mərkəzindədir. Bu sitokin hüceyrə stressi, oksidativ zədələnmə və iltihab zamanı sintez olunur. GDF-15-in yüksək konsentrasiyası ağır klinik gedişi, təkrar hospitalizasiya və yüksək mortalitet riski ilə əlaqələndirilmişdir və natriuretik peptidlərin proqnostik dəyərini tamamlayır [6, 7].

Copeptin, vazopressinin stabil prekursor fraqmenti kimi, neyrohormonal aktivləşməni əks etdirən biomarkerdir. Onun yüksək səviyyəsi xüsusilə kəskin ürək çatışmazlığı zamanı əlverişsiz klinik nəticələrin proqnozlaşdırılmasında əlavə əhəmiyyət daşıyır [7, 8]. Molekulyar biologiya sahəsində əldə olunan nailiyyətlər mikroRNT-lərin (miRNA) və digər omik biomarkerlərin klinik potensialını artırmışdır. Müxtəlif mikroRNT-lər kardiomiositlərin hipertrofiyası, fibroz, angiogenez və apoptoz proseslərinin tənzimlənməsində iştirak edir. Bununla yanaşı, proteomika və metabolomika texnologiyaları ürək çatışmazlığının molekulyar fenotiplərinin müəyyən edilməsinə və gələcəkdə fərdiləşdirilmiş müalicə strategiyalarının hazırlanmasına geniş imkanlar yaradır. Hazırda bu biomarkerlərin əksəriyyəti klinik tədqiqat mərhələsində olsa da, yaxın illərdə onların rutin praktikaya inteqrasiyası gözlənilir **[**8–10].

İltihabi biomarkerlər. Son illərdə ürək çatışmazlığının xroniki iltihab fonunda inkişaf etdiyi sübut edilmişdir. Bu baxımdan yüksək həssaslıqlı C-reaktiv zülal (hs-CRP), IL-6, IL-1β, TNF-α və digər sitokinlər iltihabi aktivliyin qiymətləndirilməsində istifadə olunur. Bu markerlərin yüksək səviyyəsi endotel disfunksiyası, oksidativ stress və miokard remodelləşməsinin intensivliyi ilə sıx əlaqəlidir. Bununla belə, onların spesifikliyi natriuretik

peptidlərə nisbətən aşağı olduğundan əsasən əlavə proqnostik göstəricilər kimi istifadə edilir [3, 4, 9].

Oksidativ stress biomarkerləri

Ürək çatışmazlığının patogenezində oksidativ stress də əsas mexanizmlərdən biri hesab edilir. Reaktiv oksigen növlərinin (ROS) (sərbəst oksugen radikallarının) həddindən artıq əmələ gəlməsi lipidlərin peroksidləşməsinə, zülalların oksidləşməsinə və DNT-nin zədələnməsinə səbəb olur. Nəticədə isə mitoxondrial disfunksiya inkişaf edir, enerji mübadiləsi pozulur və kardiomiositlərin apoptozu sürətlənmiş olur. Bu proseslərin qiymətləndirilməsi üçün malondialdehid (MDA), mieloperoksidaza (MPO), oksidləşmiş aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər (ox-LDL), eləcə də antioksidant müdafiə sisteminin göstəriciləri olan katalaza, superoksid dismutaza və qlutation (GSH) perspektivli kardiobiomarkerlər hesab edilir.Təqdim edilən çox saylı ədəbiyyat mənbələrində, xüsusilə MDA səviyyəsinin yüksəlməsi lipid peroksidləşməsinin intensivləşdiyini göstərən mühüm laborator göstərici olub,ürək çatışmazlığının ağırlıq dərəcəsi və proqnozu ilə əlaqəli olduğu göstərilmişdir [4, 8, 10].

Renal biomarkerlər

Ürək catmamazlığı zamanı ürək və böyrək arasında sıx patofizioloji əlaqə nəzərə alınaraq son illərdə renal biomarkerlərə də xüsusi diqqət yetirilir. Sistatin C, neytrofil jelatinaza ilə assosiasiya olunmuş lipokalin (NGAL) və digər böyrək biomarkerləri kardiorenal sindromun erkən diaqnostikasında, böyrək funksiyasının monitorinqində və xəstələrin risk stratifikasiyasında mühüm klinik əhəmiyyət daşıyır [5, 10–12].

Omik texnologiyalara əsaslanan biomarkerlər

Transkriptomika, proteomika və metabolomika sahəsində əldə olunan nailiyyətlər ürək çatışmazlığının molekulyar əsaslarının daha dərindən öyrənilməsinə imkan yaratmışdır. Xüsusilə mikroRNT-lər (miR-21, miR-423-5p, miR-208 və s.), metabolit profilləri və zülal ekspressiyası xəstəliyin erkən mərhələlərinin müəyyən edilməsində və fərdiləşdirilmiş müalicə strategiyalarının hazırlanmasında perspektivli biomarkerlər hesab olunur. Hazırda bu biomarkerlərin əksəriyyəti klinik tədqiqat mərhələsində olsa da, onların yaxın gələcəkdə rutin praktikaya inteqrasiyası gözlənilir [4, 7, 11].

Beləliklə, müasir təsnifata əsasən,ürək çatışmazlığında tədqiqi tləb edilən yeni kardiobiomarkerlər istifadəsi yalnız diaqnostik göstəricilər kimi deyil, müxtəlif patobioloji mexanizmləri kompleks qiymətləndirilməsini fərdiləşdirilmiş tibbin əsas prinsiplərindən biri hesab olunur və gələcəkdə ürək çatışmazlığının idarə olunmasında əsas istiqamətlərdən biri olacaqdır [1–12]

Müasir konsepsiyaya əsasən, ürək çatışmazlığının diaqnostikası və proqnozunun qiymətləndirilməsində multimarker yanaşması daha yüksək klinik effektivlik nümayiş etdirir. BNP və ya NT-proBNP-nin sST2, Galektin-3, yüksək həssaslıqlı troponinlər və GDF-15 ilə birlikdə qiymətləndirilməsi xəstələrin risk üzrə daha dəqiq stratifikasiyasına, müalicənin fərdiləşdirilməsinə və uzunmüddətli klinik nəticələrin yaxşılaşdırılmasına imkan verəcək. Bu səbəbdən multimarker yanaşması müasir ürək çatışmazlığı idarəetməsinin əsas istiqamətlərindən biri hesab olunur [1–10].

Ədəbiyyat

1.McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726.

2.Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. 2022;145:e895–e1032.

3.Behnoush AH, Khalaji A, Naderi N, et al. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines comparison. ESC Heart Fail. 2023.

4.Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides. Eur J Heart Fail. 2021.

5.Moura B, et al. Integration of imaging and circulating biomarkers in heart failure. Eur J Heart Fail. 2021.

6.Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli MF, et al. Heart failure: update. ESC Heart Fail. 2022.

7.Behnoush AH, Khalaji A, Ashraf H, et al. Biomarkers in Heart Failure. ESC Heart Fail. 2025.

8.Januzzi JL Jr, Mebazaa A, Mueller C, et al. Contemporary biomarkers in heart failure. Review.

9.Bayés-Genís A, de Boer RA, Januzzi JL Jr. Novel biomarkers in heart failure. Review.

10.Braunwald E. Heart Failure. Lancet. 2024.

11.Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure. 2021.

12.Adamo M, Rosano GMC, Piepoli MF, et al. ESC Heart Failure biomarker reviews. 2022–2025.