

Обзор
УДК.: 616.12-07
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-108-113>

Роль кардиотрофина-1 при хронической сердечной недостаточности

Л.Р. Пахнова, О.А. Башкина, Л.П. Воронина

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Контактное лицо: Лия Руслановна Пахнова, pahnova@mail.ru.

Аннотация. Проведён анализ литературных данных, посвящённых роли белка кардиотрофин-1 при хронической сердечной недостаточности. Были отобраны и проанализированы статьи в базах PubMed, ScienceDirect, ProQuest, GoogleScholar, Cochrane, Medline, AMED, EMBASE, CINAHL, SportDiscus, Scopus и PEDro. Поиск статей осуществлён по ключевым словам “Heart failure”, “Biological markers”, “Cardiotrophin-1”, “Galectin-3”, “Myocardium” и их комбинациям. Критерии включения — дата публикации с 2017 по 2022 гг., клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования, наличие полного текста в открытом доступе либо абстракта. Критерии исключения — тезисы, монографии, учебные пособия, дата публикации до 2017 г., несоответствие тематики исследования, всего 80 публикаций, в обзор включена 21. Представлена информация о роли кардиотрофина-1 при хронической сердечной недостаточности. Кардиотрофин-1 активируется в сердечных фибробластах и кардиомиоцитах в ответ на механический, гуморальный, метаболический и гипоксический стресс. Данный биомаркер обильно экспрессируется в ткани сердца, его сверхэкспрессия в основном стимулируется растяжением/давлением желудочков, что способствует гипертрофии миокарда. Экспериментальное введение кардиотрофина-1 приводит к фиброзу и ремоделированию миокарда, что указывает на его роль в качестве диагностического биомаркера при данных патологиях и хронической сердечной недостаточности в целом.

Ключевые слова: обзор, сердечная недостаточность, биологические маркеры, кардиотрофин-1, галектин-3, миокард.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Пахнова Л.Р., Башкина О.А., Воронина Л.П. Роль кардиотрофина-1 при хронической сердечной недостаточности. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(4):108-113. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-108-113.

The role of cardiotrophin-1 in chronic heart failure

L.R. Pakhnova, O.A. Bashkina, L.P. Voronina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Corresponding author: Liya R. Pakhnova, pahnova@mail.ru.

Abstract. An analysis of the literature data on the role of the cardiotrophin-1 protein in chronic heart failure was carried out. Articles were selected and analyzed in PubMed, ScienceDirect, ProQuest, GoogleScholar, Cochrane, Medline, AMED, EMBASE, CINAHL, SportDiscus, Scopus and PEDro databases. The search for articles was carried out using the keywords: “Heart failure”, “Biological markers”, “Cardiotrophin-1”, “Galectin-3”, “Myocardium” and their combinations. Inclusion criteria were publication date from 2017 to 2022, clinical studies, meta-analyses and systematic reviews, randomized controlled trials, availability of the full text in the public domain or the abstract. Exclusion criteria: abstracts, monographs, textbooks, publication date before 2017, inconsistency with the research topic. A total of 80 publications were found. The review included 18 publications from 2017 to 2022 that corresponded to the topic and purpose of the study and were significant for revealing the subject of the study. Information is presented on the role of cardiotrophin-1 in chronic heart failure. Cardiotrophin-1 is activated in cardiac fibroblasts and cardiomyocytes in response to mechanical, humoral, metabolic and hypoxic stress. This biomarker is abundantly expressed in cardiac tissue and its overexpression is mainly stimulated by ventricular stretch/pressure, which promotes myocardial hypertrophy. Experimental administration of cardiotrophin-1 leads to fibrosis and myocardial remodeling, which indicates its role as a diagnostic biomarker in these pathologies and chronic heart failure in general.

Keywords: review, heart failure, biological markers, cardiotrophin-1, galectin-3, myocardium.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Pakhnova L.R., Bashkina O.A., Voronina L.P. The role of cardiotrophin-1 in chronic heart failure. *Medical Herald of the South of Russia.* 2023;14(4):108-113. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-108-113.

Актуальность

Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) считают мировой проблемой здравоохранения, которая влияет на качество жизни пациентов, а также является

причиной высокой частоты заболеваемости и смертности [1]. Ранняя диагностика ХСН представляет собой сложную задачу, поскольку обсуждаемое заболевание часто характеризуется симптомами, связанными с

различными патофизиологическими и биохимическими состояниями [2].

Фиброз миокарда играет важную роль в развитии и эволюции сердечной недостаточности (СН) [3]. Фиброз миокарда определяется увеличением отложения внеклеточного матрикса (ECM) и избыточным накоплением коллагена в интерстициальном и периваскулярном пространствах. Появляется всё больше данных, свидетельствующих о том, что при развитии СН, а именно с сохранённой фракцией выброса, имеется начальная фаза системного и сердечного воспаления, которая может привести к интерстициальному и периваскулярному фиброзу. Было показано, что фиброз миокарда у пациентов с СН может быть связан с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), диастолической и систолической дисфункцией, а также повышенным риском госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [4].

По данным Д.С. Полякова с соавт. (2021), в России за 20 лет наблюдения выявлено увеличение количества больных с ХСН с 6,1 до 8,2% в 2019 г. (3,1 млн чел.). При этом расчётная выборка пациентов ХСН в Российской Федерации (РФ) может достигать 12 млн человек. В 2017 г. количество больных с ХСН III-IV функционального класса в РФ достигло 4,5 млн человек, а за последние 20 лет увеличилось с 1,8% до 3,1% [5].

В настоящее время «биомаркером» называют биологический маркер, который объективно измеряется и оценивается в качестве индикатора нормальных биологических процессов, патологических процессов или фармакологических реакций на терапевтические вмешательства [6]. Биомаркеры могут выполнять несколько функций. Их можно использовать в качестве диагностического инструмента для выявления патологии или в качестве инструмента для определения стадии заболевания, в качестве индикатора прогноза заболевания или для прогнозирования и мониторинга реакции на проводимое лечение. Исследователи установили критерии, которым должен соответствовать биомаркер, чтобы быть клинически полезным. В частности, полезный биомаркер должен позволять проводить повторные и точные измерения с быстрым временем обработки при разумных затратах, должен предоставлять информацию, которая ещё не доступна в результате тщательной клинической оценки, и его эффективность должна быть выше, чем у других доступных тестов, и он должен помогать в принятии решений и повышать эффективность клинической помощи. Биомаркер необязательно должен быть одновременно и чувствительным, и специфичным, он должен иметь основное патофизиологическое значение и, если он имеет прогностическое значение, должен использоваться либо для начала определенного лечения, либо для мониторинга во время этого лечения [6].

Материалы и методы

В статье представлен обзор литературных данных, посвящённых роли белка кардиотрофин-1 при ХСН. Были отобраны и проанализированы статьи в базах PubMed, ScienceDirect, ProQuest, GoogleScholar, Cochrane, Medline, AMED, EMBASE, CINAHL, SportDiscus, Scopus и PEDro. Поиск статей осуществлен по ключевым словам "Heart failure", "Biological markers", "Cardiotrophin-1", "Galectin-3",

"Myocardium" и их комбинациям. Критерии включения — дата публикации с 2017 по 2022 гг., клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования, наличие полного текста в открытом доступе либо абстракта. Критерии исключения — тезисы, монографии, учебные пособия, дата публикации до 2017 г., несоответствие тематики исследования, всего 80 публикаций, в обзор включена 21 публикация.

Биологические аспекты и механизмы действия кардиотрофина-1

Кардиотрофин-1 (СТ-1) является членом суперсемейства интерлейкинов-6 (IL-6) с молекулярной массой 21,5 кД. СТ-1 первоначально был идентифицирован, как многообещающий гипертрофический агонист *in vitro*, однако в последнее время его экспрессию связывают с патологией миокарда, системным повышением артериального давления и СН, как у животных, так и у людей [7]. Белок СТ-1 обильно экспрессируется в ткани сердца, индуцирует дифференцировку сердечных фибробластов человека в миофибробласты и стимулирует синтез белка и коллагена в культивируемых сердечных фибробластах животных и клетках гладких мышц сосудов, а также рост и пролиферацию фибробластов через сигнальные пути посредством связывания рецепторов с комплексом гликопротеин-130/ингибирующий фактор лейкемии β (gp130/LIFR β). Сверхэкспрессия СТ-1, связанная с синтезом и отложением в миокарде волокон коллагена, приводит к увеличению объема ЛЖ и снижению фракции выброса ЛЖ и способствует гипертрофии и фиброзу миокарда с прогрессированием ХСН [8].

Следует отметить, что СТ-1 активируется в сердечных фибробластах и кардиомиоцитах в ответ на механический, гуморальный, метаболический и гипоксический стресс. При остром стрессе СТ-1 проявляет защитные свойства. Однако хроническая активация обсуждаемого маркера приводит к гипертрофии кардиомиоцитов, а затем и к дисфункции ЛЖ. СТ-1 проявляет свою биологическую активность через комплекс gp130/LIFR β , который дополнительно активирует несколько сигнальных путей с различными последствиями: янус-киназа/преобразователь сигнала и активатор транскрипции (JAK/STAT3) способствует гипертрофии желудочков, в то время как p42/44 митоген-активируемая протеинкиназа (p42/44 MAPK) и фосфоинозитид-3-киназа/Akt (PI3K/Akt) ингибируют апоптоз и проявляет кардиопротекторное действие на миоциты [8].

Для изучения кардиопротекторного действия СТ-1 были разработаны стратегии на основе эмбриональных стволовых клеток, индуцирующие пролиферацию сердечных клеток-предшественников кардиомиоцитов. Фактор роста фибробластов 10 (FGF10) способствует развитию сердца и индуцирует дифференцировку кардиомиоцитов *in vitro*. Исследовали пролиферативные эффекты FGF10 на сердечные клетки-предшественники на промежуточной стадии развития кардиомиоцитов, обнаружена взаимосвязь между FGF10 и СТ-1 в пролиферации кардиомиоцитов. Мышиные стволовые клетки обрабатывали FGF10 и/или СТ-1. Дифференциальную экспрессию маркеров генов, специфичных для кардиомиоцитов,

анализировали на уровне транскриптов и белков. Существенная активация саркомерного α -актинина была обнаружена с помощью полимеразной цепной реакции, проточной цитометрии, вестерн-блоттинга и иммуноцитохимии. Таким образом, были получены доказательства того, что совместное введение FGF10/CT-1 приводит к усилению регуляции маркеров пролиферации, что указывает на синергический потенциал FGF10 + CT-1 в отношении кардиомиогенеза [9].

S. Hogas et al. (2017) продемонстрировали, что уровень содержания CT-1 в плазме крови увеличивается с тяжестью СН, а его высокие концентрации коррелируют с высокой смертностью у таких пациентов, но в отличие от конечного натрийуретического пептида про-В-типа (BNP/pro-BNP) уровень CT-1 не зависит от пола, возраста, индекса массы тела и функции почек [10].

Сердечная адаптация, вызванная CT-1, демонстрирует основные характеристики и преимуществ, связанные с адаптацией к упражнениям на выносливость, и все они полностью обратимы при прекращении доставки белка CT-1. Примечательно, что введение только CT-1 обеспечивает ремоделирование миокарда, влияя на его компоненты и эндотелиоциты посредством ответа, инструктируемого кардиомиоцитами, так как CT-1 стимулирует как рост клеток, так и проваскулярный паракринный сигнал в популяции кардиомиоцитов. Результаты исследования M. Abdul-Ghani et al. (2017) показывают, что CT-1 может значительно улучшить сердечную деятельность при правожелудочковой СН в результате чего повреждённый миокард функционально восстанавливается. Активность CT-1 по ремоделированию миокарда передаётся через сложный и саморегулирующийся молекулярный сигнальный каскад. Например, CT-1 вызывает кратковременную активацию внутреннего пути гибели митохондриальных клеток, завершающуюся импульсом активации каспазы. Надежная активация этого сигнального каскада является ключевой особенностью патологической гипертрофии, однако CT-1, по-видимому, использует способность каспазы к клеточному ремоделированию в качестве канала для инициации физиологического роста. Учёные выяснили, что каспаза стимулирует перекрывающуюся программу экспрессии генов во время физиологической и патологической гипертрофии, MEK2-зависимую транскрипцию, и что изменение продолжительности этого биологического сигнала может быть основным механизмом управления различными результатами [11].

Активация CT-1 циклин-зависимой киназы-2 (СК), по-видимому, занимает центральное место в процессе ограниченной передачи сигналов каспаз. Эксперименты убедительно свидетельствуют о том, что стимуляция CT-1 функции СК2 имеет решающее значение для ограничения активации каспазы, ключевого молекулярного шага в установлении физиологического фенотипа гипертрофии. По данным M. Abdul-Ghani et al. (2017), стимуляция CT1 ограничивает взаимодействие между киназным комплексом и каспазой и/или соответствующими субстратами каспазы, а не напрямую увеличивает активность СК2. Учёные отметили, что во время стимуляции гипертрофии паттерн активации каспазы жёстко запрограммирован внутри клетки, образуя дискретные очаги в перинуклеарных местах и попытались проследить

взаимодействие СК2/каспазы 3 с помощью анализа проксимального лигирования. Таким образом, временная активация каспазы 3 является важным этапом в процессе ремоделирования, обеспечиваемом CT-1 неизбирательное нарушение исходной активности этой протеазы приведет к снижению адаптационных возможностей миокарда, усугубляя прогрессирование заболевания [11].

Принято считать, что длительная патологическая гипертрофия сердца часто переходит в СН, что вызывает эксцентрическую гипертрофию с дилатацией камер и истончением миокарда [12]. Низкоинтенсивные тренировки на выносливость у крыс приводили к эксцентрической гипертрофии ЛЖ с увеличением отношения длины к ширине кардиомиоцитов [13]. Хотя кардиомиоциты правого желудочка (ПЖ) не показали изменений в отношении длины к ширине, авторы постулируют, что адаптивный ответ кардиомиоцитов правого желудочка может зависеть от более продолжительного или интенсивного режима упражнений, таких как высокоинтенсивные тренировки на выносливость. Кроме того, удлинение кардиомиоцитов положительно коррелировало с аэробной выносливостью у крыс, подвергавшихся тренировкам на беговой дорожке и детренировке. При тренировке длина кардиомиоцитов увеличивалась вместе с аэробной выносливостью. Описано, что увеличение отношения длины клетки к её ширине обеспечивает преимущество её выживания или даже самого организма. Некоторые клетки в условиях ограничения поступления питательных веществ (стресса) изменяют свою форму за счёт увеличению отношения длины к ширине при стимуляции CT-1, что максимизирует «отношение площади поверхности к объёму», и это позволяет эффективно использовать питательные вещества во время стресса. Напротив, сферические клетки имеют наихудшую из возможных форму для эффективного поглощения питательных веществ/субстрата. Это может частично объяснить эффекты, наблюдаемые при патологической гипертрофии из-за неспособности гипертрофированных кардиомиоцитов удовлетворять метаболические потребности [12].

Также важно отметить, что запрограммированная гибель кардиомиоцитов является важным процессом в прогрессировании дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и СН, а у пациентов с ДКМП и СН апоптоз наблюдается значительно чаще, чем у пациентов без этих заболеваний. Разумно предположить, что большая часть эксцентрической гипертрофии и удлинения кардиомиоцитов, наблюдаемых при прогрессировании ДКМП, вероятно, связана с непрямым растяжением ослабленного миокарда, что является вторичным эффектом прямой потери кардиомиоцитов из-за апоптоза. В контексте исследования и предложенной модели S. Sharif et al. (2021) показывают, что стимуляция CT-1 не приводит к гибели клеток, а скорее наблюдаемое удлинение кардиомиоцитов является результатом физиологического процесса гипертрофии [14].

Способность CT-1 ремоделировать миокард и сосуды подразумевает, что он может быть эффективен в борьбе с миопатиями и ишемической болезнью сердца в целом. Например, масштабируемая и обратимая гипертрофия, возникающая в результате стимуляции CT-1, может улучшать сократительную функцию постинфарктного миокарда, в то время как проангиогенная

и антифибротическая активности уменьшают потерю функционального миокарда, которая происходит в течение нескольких недель после первоначальной стимуляции. Ранее в эксперименте на модели инфаркта у грызунов в течение 8 недель после перевязки левой нисходящей коронарной артерии, описано, что обсуждаемый белок способствует уменьшению размера рубца и улучшению сократительной способности миокарда. Сердечная мышца у грызунов более устойчива к образованию коллатеральных сосудов по сравнению с человеческим сердцем, тем не менее, эти наблюдения дают сильный стимул для изучения СТ-1 в качестве жизнеспособной терапии «омоложения» миокарда в условиях ишемического повреждения. Предложено, что СТ-1 может стать эффективным средством для улучшения сердечной функции при широком спектре кардиопатологий [14].

Хотя патологическая гипертрофия часто становится необратимой и переходит в СН, фенотип может быть обращен вспять при ограниченных обстоятельствах. Например, было показано, что ингибирование цГМФ-фосфодиэстеразы 5А (ФДЭ5А) предотвращает и обращает вспять патологическую гипертрофию сердца, вызванную перегрузкой давлением. Кроме того, кальциневрин-зависимая патологическая гипертрофия сердца частично обратима при устранении активности кальциневрина, а также при использовании антигипертензивных препаратов (бета-блокаторы и блокаторы ангиотензиновых рецепторов) [15].

Для экспресс-определения уровня СТ-1 в плазме крови разработана методика хемилюминесцентного иммуноанализа на основе покрытых стрептавидином парамагнитных частиц (MPs-CLIA) в сочетании с захватывающим антителом (биотин-меченым антителом против СТ-1, bio-Ab) и отделением иммунных комплексов от сложного матрикса. Хемилюминесцентный иммуноанализ, используемый в ультрамикрoанализе биологических веществ, благодаря высокой специфичности и чувствительности, хорошей воспроизводимости и простоты выполнения в последнее время применяется широко. По сравнению с другими известными методами анализа уровня СТ-1 исследования всего на 1 час, в то время как широко применяемый иммуноферментный анализ (ELISA) требует времени больше на 4–5 часов. Кроме того, систематический проверочный анализ показал, что новый метод обладает достаточной точностью, правильностью и надёжностью для количественного СТ-1. Этот разработанный иммунохемилюминесцентный анализ станет значимым диагностическим инструментом для дальнейшего изучения клинической ценности СТ-1 [16, 17].

Y. Ping et al. (2021) обследовали 100 больных с ХСН в возрасте от 22 до 84 лет. Проведённый авторами метод хемилюминесцентного иммуноанализа демонстрирует линейную зависимость от 7,8 пг/мл до 200 нг/мл с пределом обнаружения 1,0 пг/мл. Извлечение образцов человеческой плазмы с добавлением при низком (10 пг/мл), среднем (100 пг/мл) и высоком (800 пг/мл) уровнях СТ-1 составило 96%, 104% и 110% соответственно. Вариация внутрианалитического коэффициента трёх образцов составила 8,92%, 6,69% и 3,54% соответственно, а вариация коэффициента между анализами составила 9,25%, 10,9%

и 4,3% соответственно. Представленные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности, широком линейном диапазоне, приемлемой точности данного метода [16].

Взаимосвязь СТ-1 с другими прогностическими биомаркерами при СН

Изучается роль ещё одного биомаркера в патогенезе СН — галектина-3 (Gal-3). Gal-3 является членом семейства лектинов, связывающих β-галактозид, который экспрессируется в воспалительных клетках, сердечных и сосудистых клетках, почках, и жировой ткани. Уровни Gal-3 повышены в миокарде и плазме пациентов с ХСН, и его уровни коррелируют с некоторыми маркерами ЕСМ в сыворотке крови. Предыдущие исследования на экспериментальных моделях продемонстрировали, что Gal-3 играет роль в воспалении и фиброзе при различных патологиях, таких как гипертензия, ожирение, гиперальдостеронизм и перегрузка давлением из-за его профибротических и провоспалительных свойств [18, 19, 20].

Хотя СТ-1 и Gal-3 активируются альдостероном посредством активации минералокортикоидных рецепторов и, по-видимому, имеют общие профибротические механизмы, данных о взаимодействии между ними не так много [20]. E. Martinez-Martinez et al. (2019) исследовали, регулирует ли СТ-1 Gal-3 и может ли Gal-3 опосредовать провоспалительные и профибротические эффекты СТ-1 на миокард. С этой целью был использован протейомный подход для характеристики изменения протеостаза в сердечных фибробластах человека, подвергшихся воздействию СТ-1. Кроме того, взаимодействие между СТ-1 и Gal-3, а также его влияние на ремоделирование сердца было проанализировано *in vitro* в сердечных фибробластах человека и *in vivo* на трех различных моделях животных, включая крыс с артериальной гипертонией, диастолической дисфункцией и СН. У пациентов с СН гипертонической этиологии оценивались ассоциации СТ-1 и Gal-3 на миокардиальном и циркулирующем уровнях, а также влияние их комбинации на клинический исход. Авторы предполагают, что СТ-1 активирует Gal-3, который в свою очередь опосредует провоспалительные и профибротические эффекты миокарда СТ-1. Повышение уровня обеих молекул у пациентов с СН определяет подгруппу пациентов с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности. Ось СТ-1/Gal-3 выступает в качестве потенциальной терапевтической мишени и потенциального прогностического биомаркера при СН [8, 19].

О.Н. Огуркова с соавт. (2021) определяли уровни СТ-1 в сыворотке крови и его взаимосвязь с уровнем про-В-типа NT-проBNP у 76 больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и у 31 пациента с тяжелой дисфункцией ЛЖ с третьим типом постинфарктного ремоделирования ЛЖ и низкой фракцией выброса менее 30%. Методом иммуноферментного анализа определяли содержание СТ-1 и С-реактивного белка в крови. Методом мультиплексного иммуноанализа с использованием системы FLEXMAP 3D Luminex Corporation оценивали уровни NT-проBNP в сыворотке крови. Содержание СТ-1 в сыворотке крови у больных обструктивной ГКМП было выше, чем в группе пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ. Исследование концентрации

NT-proBNP в сыворотке крови показало увеличение содержания в обеих группах пациентов. Медиана концентрации NT-proBNP и С-реактивного белка у пациентов с тяжёлой дисфункцией ЛЖ была повышена по сравнению с медианой концентрации у больных обструктивной ГКМП. У больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН показано увеличение содержания СТ-1 в сыворотке крови. По данным авторов у больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН повышение уровней СТ-1 и NT-proBNP прямо взаимосвязано друг с другом [21].

Заключение

ХСН является актуальной медико-социальной проблемой как во всем мире, так и в нашей стране, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости и смертности, а также её выраженным влиянием на качество жизни пациентов. По имеющимся представлениям фиброз миокарда играет важную роль в этиопатогенезе ХСН. В качестве диагностического биомаркера при ХСН рассматривается роль белка СТ-1.

СТ-1 представляет собой белок семейства IL-6, оказывающий гипертрофическое и цитопротекторное действие на кардиомиоциты. Уровень СТ-1 увеличивается при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как ХСН, гипертония, кардиомиопатия. СТ-1 экспрессируется различными клетками, преимущественно кардиомиоцитами, эндотелиальными клетками сосудов и адипоцитами.

Сердечные миоциты и сердечные фибробласты могут продуцировать СТ-1 при биомеханическом стрессе, при воздействии гуморальных факторов. Анализ литературы показывает, что при СН растяжение желудочков, вызванное перегрузкой давлением или объёмом, является основным стимулом высвобождения миокардом СТ-1, что способствует фиброзу за счёт стимуляции и дифференцировки фибробластов в миофибробласты. Таким образом, СТ-1 выступает в качестве кандидата на роль патогенного профибротического фактора у больных СН. Однако, с другой стороны, повышенная экспрессия СТ-1 приводит к синтезу коллагена в сердечных фибробластах человека, что также способствует фиброзу, развитию гипертрофии и дисфункции кардиомиоцитов. Это значит, что повышенная экспрессия СТ-1 при сердечной патологии человека может отражать и компенсаторный ответ, который ограничивает прогрессирование заболевания за счёт биологической ремоделирующей активности СТ-1. Хотя было показано, что уровень СТ-1 увеличивается в крови у пациентов с СН, нет однозначных данных о механизмах, участвующих в фиброзе и ремоделировании миокарда при СН. В то же время результаты исследований указывают на антиапоптотическое и кардиопротекторное действие СТ-1 на миоциты. С учётом роли СТ-1 в этиопатогенезе СН увеличение содержания в крови СТ-1 может быть рассмотрено в качестве сердечного биомаркера как для диагностической, так и для прогностической оценки фиброза и ремоделирования миокарда при СН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lindmark K, Boman K, Olofsson M, Törnblom M, Levine A, et al. Epidemiology of heart failure and trends in diagnostic work-up: a retrospective, population-based cohort study in Sweden. *Clin Epidemiol.* 2019;11:231-244. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S170873>
2. Agra RM, Fernandez-Trasancos A, Diaz-Rodriguez E, Cordero A, Varela-Román A, et al. Nu-trients restriction upregulates adiponectin in epicardial or subcutaneous adipose tissue: impact in de novo heart failure patients. *Int J Med Sci.* 2018;15(5):417-424. <https://doi.org/10.7150/ijms.22854>
3. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest.* 2017;127(5):1600-1612. <https://doi.org/10.1172/JCI87491>
4. Ravassa S, López B, Querejeta R, Echegaray K, San José G, et al. Phenotyping of myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. Influence on clinical outcome. *J Hypertens.* 2017;35(4):853-861. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001258>
5. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
6. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(22):e1054-e1091. Erratum in: *Circulation.* 2017;136(19):e345. PMID: 28446515. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000490>
7. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res.* 2018;123(5):614-629. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312706>
8. Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, Ravassa S, Buonafina M, et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in Cardiac Fibrosis and Inflammation. *Hypertension.* 2019;73(3):602-611. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874>
9. Khosravi F, Ahmadvand N, Wartenberg M, Sauer H. Induction of Stem-Cell-Derived Cardiomyogenesis by Fibroblast Growth Factor 10 (FGF10) and Its Interplay with Cardiotrophin-1 (CT-1). *Biology (Basel).* 2022;11(4):534. <https://doi.org/10.3390/biology11040534>
10. Hogas S, Bilha SC, Branisteanu D, Hogas M, Gaipov A, et al. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. *Arch Med Sci.* 2017;13(4):897-913. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58664>
11. Abdul-Ghani M, Suen C, Jiang B, Deng Y, Weldrick JJ, et al. Cardiotrophin 1 stimulates beneficial myogenic and vascular remodeling of the heart. *Cell Res.* 2017;27(10):1195-1215. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.87>
12. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-1356. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>
13. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.

- Circulation*. 2018;138(9):861-870.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646>
14. Sharif S, Saleem A, Naz S, Rashid F, Iqtedar M, et al. Increased Expression of Cardiotrophin-1 in Cardiomyopathy Patients. *Balkan J Med Genet*. 2021;24(1):21-26.
<https://doi.org/10.2478/bjmg-2021-0008>
 15. Vega RB, Konhilas JP, Kelly DP, Leinwand LA. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. *Cell Metab*. 2017;25(5):1012-1026.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.025>
 16. Ping Y, Wang X, Dai Y, Wang D, Liu W, et al. A quantitative detection of Cardiotrophin-1 in chronic heart failure by chemiluminescence immunoassay. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(4):e23570.
<https://doi.org/10.1002/jcla.23570>
 17. Ben Aissa A, Herrera-Chacon A, Pupin RR, Sotomayor MDPT, Pividori MI. Magnetic molecularly imprinted polymer for the isolation and detection of biotin and biotinylated biomolecules. *Biosens Bioelectron*. 2017;88:101-108.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.07.096>
 18. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, Do QT, Firat H, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(2):177-191.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.696>
 19. Arrieta V, Martinez-Martinez E, Ibarrola J, Alvarez V, Sádaba R, et al. A role for galectin-3 in the development of early molecular alterations in short-term aortic stenosis. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(10):935-949.
<https://doi.org/10.1042/CS20170145>
 20. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Павлова В.А., Борисов Г.И., Аверченко К.А., и др. Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4752.
Ionin V.A., Barashkova E.I., Pavlova V.A., Borisov G.I., Averchenko K.A., et al. What is the role of profibrogenic and proinflammatory factors in developing atrial fibrillation associated with metabolic syndrome components? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4752. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4752>
 21. Огуркова О.Н., Павлюкова Е.Н., Сулова Т.Е. Исследование содержания кардиотрофина-1 в сыворотке крови у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(2):70-75.
Ogurkova O.N., Pavlyukova E.N., Suslova T.E. Serum levels of cardiotrophin-1 in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and in patients with severe left ventricular dysfunction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(2):70-75. (In Russ.)
<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-70-75>

Информация об авторах

Пахнова Лия Руслановна, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; pahnova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4021-325X>

Башкина Ольга Александровна, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; bashkina1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Воронина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; voroninaluda74@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>

Вклад авторов

Л.Р. Пахнова — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ материала, написание текста рукописи;

О.А. Башкина, Л.П. Воронина — разработка дизайна исследования, редактирование статьи и ее окончательное утверждение.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Liya R. Pakhnova, Cand. Sci (Med.), Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; pahnova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4021-325X>

Olga A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; bashkina1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Lyudmila P. Voronina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russiavoroninaluda74@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>

Authors' contribution

L.R. Pakhnova — research design development, review of publications on the topic of the article, analysis of the data, writing the text of the manuscript;

O.A. Bashkina, L.P. Voronina – research design development, editing the article and its final approval.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 18.08.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 23.10.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 25.10.2023