

## НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-31

УДК: 616.12-008.331.1+6.16.12-008.46+6.16.127:616-007.61+616.07+547.96

### КАРДІОТРОФІН-1 ЯК МАРКЕР ФУНКЦІЇ ТА СТАНУ МІОКАРДУ ПРИ ЕСЕНЦІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Матохнюк М.О., Лиманський О.В., Жебель В.М., Старжинська О.Л.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: marina.s.a8604@gmail.com

Статтю отримано 20 грудня 2018 р.; прийнято до друку 22 січня 2019 р.

**Анотація.** Мета роботи - проаналізувати діагностичну та прогностичну цінність Кардіотрофіна-1 у пацієнтів з есенціальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю. Аналіз зроблено на основі огляду статей та досліджень за 2013-2018 рр., користуючись базами PubMed, eLIBRARY.RU, Web of Science. За своєю розповсюдженістю есенціальна гіпертензія є одним із лідерів серед серцево-судинних захворювань. В Україні, як і в цілому світі, щорічно спостерігається прогресуюче зростання кількості ускладнень есенціальної гіпертензії. Одним із найбільш розповсюджених ускладнень є хронічна серцева недостатність. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, частота госпіталізації і летальних випадків при хронічній серцевій недостатності залишається високою, тому все більшої актуальності набуває пошук специфічних маркерів, які допоможуть оцінити серцево-судинний ризик хворих з хронічною серцевою недостатністю і ефективність проведеного лікування. У даній статті викладені дані, які можуть свідчити про використання Кардіотрофіна-1 як маркера ранньої діагностики есенціальної гіпертензії та її ускладнень. Кардіотрофін-1 - протеїн з молекулярною масою 21,5 кДа, представник суперсім'ї інтерлейкіна-6, здатний індукувати гіпертрофію і гіперплазію кардіоміоцитів як *in vitro* так *in vivo*.

**Ключові слова:** есенціальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гіпертрофія лівого шлуночка, Кардіотрофін-1.

Поширеність гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) (за результатами ехокардіографії) у загальній популяції сягає 16%. Цей показник у осіб з есенціальною гіпертензією (ЕГ) становить від 20 до 50%, також зростає з віком. За даними Фремінгемського дослідження наявність ГЛШ удвічі збільшує частоту виникнення серцево-судинних подій, незалежно від наявності інших факторів ризику. Встановлено, що збільшення товщини стінки ЛШ у хворих з ЕГ на 1 мм може асоціюватися зі зростанням ризику смерті майже у 7 разів [16]. Збільшення індексу маси ЛШ на 50 г/м<sup>2</sup> пов'язують зі зростанням ризику серцево-судинних подій на 50% [12]. Закономірно на певному етапі формування ГЛШ починає формуватися фіброз міокарду та ряд інших патоморфологічних зсувів, які в кінцевому випадку, призводять до виникнення дисфункції міокарду та серцевої недостатності (СН) наслідком якої, часті госпіталізації та підвищення смертності людей з серцево-судинною патологією, зокрема з ЕГ.

Патогенез хронічної серцевої недостатності (ХСН) - складний мультифакторний процес, який являє тісне поєднання проявів взаємодії на серцево-судинну систему (ССС) етіологічного фактора (факторів) і мобілізації цілого комплексу компенсаторних механізмів [21], має певні особливості при ЕГ. Концепція формування патофізіологічних механізмів ХСН залишається до кінця не вивченою. У 80-х роках минулого століття на заміну кардіоренальній і гемодинамічній концепції патогенезу ХСН прийшла теорія нейрогуморальної моделі патогенезу. У роботах останніх років встановлено роль активації системи цитокінів у патогенезі ХСН. Цитокіни - це

низькомолекулярні білкові клітинні медіатори, які беруть участь у процесах міжклітинної взаємодії та регуляції нормальних біологічних процесів (зростання і диференціювання гемопоетичних, лімфоїдних і мезенхімальних клітин, імунні реакції, репарація тканин, ангіогенез, запалення), синтезуються клітинами імунної системи, фібробластами, епітелієм, ендотелієм, стромальними клітинами кісткового мозку. При ХСН розглядається роль прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлини-α, інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6 [6].

Окреме місце у ремоделюванні міокарда ЛШ в умовах ЕГ відіграє група цитокінів сімейства інтерлейкіна-6. Вона включає фактор інгібування лейкозу (LIF), циліарний нейротрофічний фактор, ІЛ-11, і онкостатин М [15]. Зокрема в останні роки значна увага приділяється представнику надсімейства цитокінів інтерлейкіну ІЛ-6 - Кардіотрофіну-1 (СТ-1). Таким чином, як і всі члени родини ІЛ-6, СТ-1 реалізує свою біологічну дію через специфічну внутрішньоклітинну структуру gr130/LIF (рецептор фактора інгібування лейкозу). Зв'язування СТ-1 з його рецептором запускає каскад сигнальних процесів [22].

Багато дослідників вважають, що даний цитокін викликає плейотропні ефекти, за допомогою комплексу gr130/LIFR-? [8], який реалізує свої властивості за допомогою вторинних сигнальних внутрішньоклітинних систем [22].

Найбільш важливими є такі шляхи як Янус-кіназа / перетворювач сигналу і активатор транскрипції (JAK/STAT), мітоген-активована протеїнкіназа (MAP), фосфатидилинозитол 3-ОН-кіназа (PI3K)/Akt шлях [13].

Активация Янус-тирозинкіназ призводить до фосфо-



Рис. 1. Механізми трансдукції сигналу і біологічні ефекти СТ-1 [адаптовано з Березін О.Є., 2012].

рилювання тирозину фактора транскрипції STAT-3, у результаті чого його димеризації і транспортування в ядро, де він може активувати свої гени-мішені. Гіпертрофічний ефект СТ-1, по суті, опосередковується STAT3, і негативно регулюється ERK1/2. Взаємодія між STAT3 і ERK1/2 в СТ-1-індукованій сигналізації вносить свій внесок у розвиток гіпертрофії серця [23]. СТ-1 сприяє виживанню міоцитів серця за допомогою активації антиапоптозного сигнального шляху - MAP-кінази, у той час як гіпертрофія міоцитів, індукована за участю СТ-1 може бути опосередкована, як вказувалось вище, альтернативними шляхами. СТ-1 активує також ядерний фактор транскрипції NF-κB (NF-каппаВ) [27] (рис. 1).

Takahashi N. і співав. дослідили СТ-1, який індукує гіпертрофію у кардіоміоцитах новонароджених щурів. У своєму дослідженні, вони з'ясували, що СТ-1 залежна гіпертрофія міоцитів стимулюється через MEK5-ERK5 шлях [25]. In vivo, важливими компонентами процесу прогресування хвороби, ймовірно, є збільшення проапоптозних сигналів, смерть шлуночкових міоцитів, що призводить до розвитку СН [1]. Суперечливі результати, представлені вище, в основному підтверджують, що необхідні подальші дослідження для визначення різних запускаючих СТ-1 шляхів.

Уперше в 90-х роках минулого століття Pennica і співав., виявили, що СТ-1 здатний викликати гіпертрофічний ріст у неонатальних кардіоміоцитах in vivo. Відомо, Кардіотрофін-1 - протеїн з молекулярною масою 21,5 кДа. Ген СТ-1 людини розташований на хромосомі 16p11.2, який кодує білок, що складається з 201 амінокислоти [20]. Цей біомаркер виявляє широкий спектр різних біологічних ефектів. СТ-1 ген і білок розподілені не тільки в серці, але і в легенях, нирках, шлунково-кишковому тракті, головному мозку, і м'язових тканинах. Також синтезується і секретуються з ендотеліальних клітин судин і адипоцитів [15]. СТ-1 циркулює в організмі, і його концентрація в плазмі крові підвищується при різних серцево-судинних і ниркових захворювань, таких як ЕГ, застійна СН, інфаркт міокарда (ІМ), клапанна хвороба серця, метаболічному синдромі і хронічному захворюванні нирок [14].

СТ-1 експресується в передсердних та шлуночкових кардіоміоцитах, але не в ендокарді. Ймовірність того, що

СТ-1 може відігравати важливу роль у розвитку серця підтверджується спостереженням, у мишей, у яких є дефект в gp130 компоненті СТ-1 рецептора, як наслідок - гіпоплазія міокарда шлуночків призводить мишей до смерті ще в утробі матері [20].

Крім того, СТ-1 був виявлений у шлуночках генетично гіпертензивних щурів [24]. Багато наукових робіт показали, що СТ-1 має різні ефекти в різних тканинах і що він може мати не тільки паракринний механізм, але і аутокринний. У всякому разі, СТ-1 діє головним чином у серці, кардіоміоцити секретують його в коронарну венолярну систему, після чого в достатніх концентраціях визначається в периферичній крові [24].

Вперше Nanae Konii і співав. дослідили стимулюючий вплив СТ-1 на формування пінистих клітин, міграцію і проліферацію гладких м'язів судинної стінки in vitro і розвиток атеросклеротичних уражень у аполіпопротеїн Е-дефіцитних (ApoE -/-) мишей in vivo. Було виявлено, високі рівні СТ-1 в ендотеліальних клітинах і макрофагах як у людей, так і аполіпопротеїн Е-дефіцитних мишей. Дослідники виявили те, що СТ-1 прискорює розвиток атеросклеротичних уражень, стимулюючи утворення інфламасоми, пінистих клітин, пов'язаних з CD36 і ацил-КоА: регуляцію холестерин ацилтрансферази-1 у макрофагах і продукцію колаген-1 гладком'язевими клітинами судин [14].

Вживання м'язових клітин серця відіграє важливу роль у підтримці нормальної функції серця і, можливо, в серцевому розвитку. Дорослі клітини серцевого м'яза, як вважають, термінально диференційовані. Таким чином, вони втратили свою проліферативну здатність і необоротна травма серця може призвести до утворення рубців і можливого зниження глобальної функції серця. Важливо відзначити, що СТ-1 здатний стимулювати як проліферацію так і виживання зародкових або неонатальних кардіоміоцитів при дуже низьких концентраціях [23]. Механічне розтягування кардіоміоцитів підвищує експресію СТ-1 і активує JAK/STAT шлях, забезпечуючи цим потенційну роль СТ-1 у відповідь на гемодинамічне перевантаження. Серцеві фіброblastи теж у великій кількості продукують СТ-1, що ймовірно, відіграє важливу роль у процесі гіпертрофії [1]. Лікування за допомогою СТ-1 є корисним в експериментальних моде-

лях-тварин серцево-судинних захворювань. Як і головний мозок, так і серце СТ-1 захищає від ішемічного пошкодження. Поточні дані свідчать про те, що СТ-1 відіграє важливу роль у регуляції серцево-судинної системи [24].

Lorenzo Monserrat та співав. в іспанській популяції, виявили, що плазмозна концентрація СТ-1 підвищується при ГЛШ у пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП). Дані результати відображають зміни рівнів СТ-1 у плазмі відповідно тяжкості ГЛШ, і можуть слугувати для оцінки важкості захворювання у цих пацієнтів [18]. У 2005 році в Новій Зеландії проведено дослідження зміни секреції СТ-1 як *in vivo*, так і *in vitro* за допомогою специфічного радіомунного аналізу (PIA) у пацієнтів з ЕГ. У пацієнтів з нелікованою ЕГ спостерігались значно вищі рівні даного пептиду ( $606 \pm 18$  пмоль/л,  $n=24$ ), ніж у волонтерів з нормальним тиском ( $546 \pm 12$  пмоль/л,  $n=31$ ). Рівні СТ-1 у пацієнтів з лікованою ЕГ були аналогічні рівням у пацієнтів з нелікованою ЕГ ( $618 \pm 10$  пмоль/л,  $n=35$ ). Результати дослідження *in vitro* показали, що серце виділяє СТ-1 і ця секреція збільшується за рахунок розтягнення шлуночків як і у гіпертензивних щурів [9]. Обстеження мешканців Турції виявило, що як у чоловіків, так і у жінок з діастолічною серцевою недостатністю реєструється значно вищий рівень даного пептиду, ніж у групі контролю [13].

Дослідження проведене Takayoshi Tsutamoto та співав. відображає зміни плазмозної концентрації пептиду у пацієнтів з дилатативною кардіоміопатією (ДКМП). Рівень СТ-1 у плазмі крові зростає в залежності від тяжкості ХСН і був значно вищим у групі з більшою масою ЛШ, ніж у групі з меншою масою ЛШ, незважаючи на відсутність різниці між двома групами у фракції викиду ЛШ. Крім того, спостерігалася значна позитивна кореляція між рівнем плазми СТ-1 та індексом маси ЛШ. Відповідно до результатів поетапного багатоваріантного аналізу серед гемодинамічних та нейрогуморальних факторів, висока концентрація СТ-1 у плазмі крові вказує на незалежні та суттєві позитивні зв'язки з показником маси ЛШ у хворих з ДКМП [26].

Kangxing Song і співав. в мета-аналізі показали, що у пацієнтів з ЕГ, ГЛШ, а також СН мають більш високі рівні СТ-1, в порівнянні з контрольною групою. Аналіз показників у підгрупі пацієнтів з ЕГ виявив, що у осіб з ГЛШ і СН визначається найвищий рівень СТ-1 в плазмі крові. Таким чином, СТ-1, на думку дослідників, може служити в якості біомаркера для тяжкості хвороби серця у хворих на ЕГ [24].

В Україні дослідження біомаркерної важливості СТ-1 проводились лише в поодиноких роботах. У своїй роботі М. Ю. Колесник (2014) показав, що рівень СТ-1 при ЕГ з порушеннями метаболізму глюкози був достовірно вищим, ніж у практично здорових осіб, і становив  $169,8$  ( $98,7-558,3$ ) пг/мл у нормотензивних чоловіків проти  $300,2$  ( $135,0-863,9$ ) пг/мл ( $p=0,047$ ) у пацієнтів з ЕГ. У хворих з наявністю гіпертрофії ЛШ, ураженням сонних

артерій і мікроальбумінурії реєструються найвищі рівні СТ-1 [2].

Викликає цікавість порівняння маркерної цінності СТ-1 при розглянутій патології з добре відомим показником дисфункції міокарду - сімейством натрійуретичних пептидів, адже в експериментальних дослідженнях встановлено, що розтягнення стінки міокарда шлуночків першочергово призводить до підвищення експресії саме іРНК СТ-1 і лише потім - синтезу МНП [29].

Це дозволило S. Talwar стверджувати, що визначення СТ-1 у плазмі є першочерговим, у відборі пацієнтів з гіпертонічною хворобою для подальшого ехокардіографічного обстеження задля підтвердження наявності ГЛШ. У той же час результати ряду досліджень показують, що МНП і NT-проМНП залишається корисним діагностичним маркером лише при систолічній дисфункції лівого шлуночка [28]. Хоча роботи, які проводились О.Л. Старжинською, Ю.П. Пашковою, показали, що рівень МНП також маркує діастолічну дисфункцію. [4,5].

Тобто застосування СТ-1 незважаючи на те, що МНП є золотим стандартом в діагностиці СН, може мати вагоме прогностичне значення в оцінці наявності СН у пацієнтів з ЕГ [17].

Однак, потрібно відмітити і те, що СТ-1 приймає важливу участь у патогенезі ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету (ЦД) [3]. С. Natal та співав. встановили наявність експресії СТ-1 у фрагментах абдомінальної жирової тканини, отриманій під час операцій з хірургічного лікування ожиріння. Автори цієї роботи також визначили, що рівень циркулюючого СТ-1 достовірно вище у хворих з метаболічним синдромом, та встановили пряму кореляцію між рівнем глюкози та СТ-1. В експерименті на культурі жирової тканини цими ж дослідниками було встановлено, що глюкоза має стимулюючий вплив на експресію СТ-1 [19].

Також даний цитокін проявляє цитопротекторні ефекти в печінці, ефективно зменшуючи пошкодження гепатоцитів *in vivo* [10]. Як і в серці, оксидативний стрес стимулює вивільнення СТ-1 з культивованих гепатоцитів. Введення СТ-1 мишам захищає печінку від ішемічно-реперфузійного пошкодження, так як відмічено що у СТ-1-дефіцитних мишей присутне більше ішемічно-індуковане пошкодження печінки ніж у мишей дикого типу. Всі ці дані свідчать проте, що СТ-1 виступає в якості природного захисту печінки проти ішемічного пошкодження Лікування за допомогою кодування аденовірусу СТ-1 ефективно захищає щурів від блискавичної печінкової недостатності після субтотальної резекції печінки [11]. При трансплантації печінки *in vivo* призначення СТ-1 призводить до зниження ішемічно-реперфузійного пошкодження і покращує прогноз. Ці дані свідчать, що СТ-1, новий перспективний гепатопротектор, який може принести покращення результату при трансплантації печінки, особливо в складних ситуаціях. У пацієнтів, які страждають гепатоцелюлярною карциномою як і при резекції, так і при трансплантації [7].

Що стосується нервової системи, СТ-1 є єдиним цитокином з сімейства IL-6, який виявляється *in vivo* і *in vitro* в судинному сплетенні, спинномозковій рідині, а не в паренхімі головного мозку [22]. Також проявляє потужні ефекти виживання нейронів-промоторів при гострій ішемії, виявляє нейротрофічний ефект при захворюваннях рухових нейронів, захищає мозок від ішемії у природних умовах [11].

Стосовно нормативи плазмової концентрації СТ-1 дані різняться. Результати більшості клінічних досліджень свідчать, що підвищення концентрації даного пептиду в плазмі крові >68 фмоль/л з високим ступенем вірогідності відображає наявність ХСН [1].

Враховуючи потенційні діагностичні і прогностичні можливості СТ-1 нами досліджено плазмові рівні Кардіотрофіну-1 у групах чоловіків без ознак серцево-судинної патології (контрольна група), у чоловіків з ЕГ II ст. та з ЕГ ускладненою ХСН ІІА стадії II-III ФК за NYHA. Концентрацію СТ-1 у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реактивів фірми "RayBiotech, Inc" (США) та апарату для проведення ІФА "Humareader single" (Німеччина).

Встановлено, що у представників групи контролю плазмові рівні (СТ-1 - 76,21±2,60 пг/мл). У групі хворих з ЕГ II ст. концентрація СТ-1 була вищою і склала - 240,92±9,87 пг/мл. При ЕГ ускладненою ХСН ІІА стадії II-

III ФК рівень був ще вищим: СТ-1 - 446,81±11,71 пг/мл. Тобто отримані дані теж засвідчують індикативну інформативність даного біомаркера у пацієнтів з ЕГ різних стадій.

Таким чином клінічна цінність СТ-1 у мешканців України заслуговує на подальше вивчення, і цілком ймовірно, що в майбутньому його застосування поліпшить діагностику, стратегії лікування і стратифікацію ризику при СН різної етіології.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В якості еталонного маркера використовується мозковий натрійуретичний пептид, але він залежить від таких чинників як вік, стать, маса тіла, тому, можливо, потрібен подальший пошук речовин, і цілком ймовірно, що в майбутньому застосування певного набору конкретних маркерів поліпшить діагностику, стратегії лікування і стратифікацію ризику при серцевої недостатності різної етіології.

У подальшому планується дослідити рівні плазмової концентрації даного пептиду у чоловіків 40-60 років мешканців Подільського регіону хворих на есенціальну гіпертензію різних стадій, у тому числі і з хронічною серцевою недостатністю з відповідними структурно-функціональними зсувами в міокарді.

### Список посилань

- Березин, А. Е. (2012). Кардіотрофин-1 - новый прогностический маркер сердечной недостаточности (обзор литературы). *Укр. мед. часопис*, 1 (87), 75-80.
- Колесник, М. Ю. (2015). Динаміка біомаркерів кардіального ремоделювання кардіотрофіна-1 та анексину v в чоловіків з артеріальною гіпертензією під впливом комбінованої терапії. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 1 (49), 110-115.
- Колесник, М. Ю. (2014). Кардіотрофин-1 - новый маркер ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии с нарушениями метаболизма глюкозы (клинико-экспериментальное исследование). *Одесский медицинский журнал*, 6 (146), 65-71.
- Пашкова, Ю. П. (2016). Структурно-функціональні показники міокарда у чоловіків мешканців Подільського регіону України з гіпертонічною хворобою II стадії, носіїв різних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду пептиду. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 1, 2 (20), 165-171.
- Старжинська, О. Л. (2013). Поліморфізм генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в кардіології. *Biomedical and biosocial anthropology*, 20, 204-207.
- Токмачев, Р. Е. (2015). Участие цитокинов в развитии сердечной недостаточности. Молодой ученый, 3, 296-298.
- Aguilar-Melero, P., Luque, A. & Machuca, M. M. (2013). Cardiostrophin-1 reduces ischemia/reperfusion injury during liver transplant. *P. J. Surg. Res.*, 181 (2), 83-91. doi: 10.1016/j.jss.2012.07.046.
- Burger, R., Gunther, A., Klausz, K., Staudinger, M., Peipp, M., Maria, E., ... Gramatzki, M. (2017). "Due to interleukin-6 type cytokine redundancy only glycoprotein 130 receptor blockade efficiently inhibits myeloma growth". *Haematologica*, 102 (2), 381-390. doi: 10.3324/haematol.2016.145060.
- Celik, A., Sahin, S., Koc, F., Karayakali, M., Sahin, M., Benli, I. ... Ceyhan, K. (2012). Cardiostrophin-1 plasma levels are increased in patients with diastolic heart failure. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 18 (1), 25-31. doi: 10.12659/MSM.882197.
- Cienfuegos, A., J., Rotellar, F., Baixauli, J., Martinez-Regueira, F., Pardo, F. & Hernandez-Lizoain, J. L. (2014). Liver regeneration - the best kept secret. A model of tissue injury response. *Rev. esp. enferm. dig.*, 106 (3), 171-194.
- Dongmei, Wang & Xiaoying, Li. (2013). Cardiostrophin-1 (CTF1) ameliorates glucose-uptake defects and improves memory and learning deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 107, 48-57. doi: 10.1016/j.pbb.2013.03.003.
- Gamella-Pozuelo, L., Fuentes-Calvo, I. & Gomez-Marcos, M. A. (2015). Plasma Cardiostrophin-1 as a Marker of Hypertension and Diabetes-Induced Target Organ Damage and Cardiovascular Risk. *Medicine*, 94 (30), e1218. doi: 10.1097/MD.0000000000001218.
- Garcia-Cenador, M. B. & Lopez-Novoa, J. M. (2013). Effects and mechanism of organ protection by cardiostrophin-1. *Review. Curr. Med. Chem.*, 20 (2), 246-256. doi: 10.2174/0929867311320020005.
- Hanae, Konii & Kengo, Sato. (2013). Stimulatory Effects of Cardiostrophin 1 on Atherosclerosis. *Hypertension*, 62, 942-950. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01653.
- Hung, H. C., Lu, F. H., Wu, H. T., Ou, H. Y. & Yang, Y. C. (2015). Cardiostrophin-1 is inversely associated with obesity in non-diabetic individuals. *Scientific reports*, 5, 17438. doi:10.1038/srep17438.
- Kannel, W. B. & Cobb, J. (1992). Left ventricular hypertrophy and mortality - results from the Framingham Study. *Cardiology*, 81 (4-5), 291-8. DOI: 10.1159/000175819.
- Lopez-Yoldi, M. & Moreno-Aliaga, M. J. (2015). Cardiostrophin-

- 1: A multifaceted cytokine. *Cytokine and Growth Factor Rev.*, 26 (5), 523-532. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.009.
18. Monserrat, L., Lopez, B., Gonzalez, A., Hermida, M., Fernandez, X., Ortiz, M., Barriales-Villa, R., Castro-Beiras, A., ... Duez, J. (2010). Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal*, 32(2), 177-83. doi: 10.1093/eurheartj/ehq400.
  19. Natal, C., Fortuno, M. A., & Restituto, P. (2008). Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 294 (1), 52-60.
  20. Pennica, D., Swanson, T. A., Shaw, K. J., Shaw, K. J., Kuang, W. J., Gray, C. L. Wood, W. I. (1996). Human cardiotrophin: protein and genetic structure, biological and binding activities, and chromosomal localization. *Cytokine*, 8, 183-189. DOI: 10.1006/cyto.1996.0026.
  21. Ribeiro-Samora, G. A. (2017). Inflammation and oxidative stress in heart failure: effects of exercise intensity and duration. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 50 (9), e6393. doi: 10.1590/1414-431X20176393.
  22. Schwerd, T., Twigg, S.R.F., Aschenbrenner, D., Manrique, S., Miller, K. A., Taylor, I. B. ... Uhlig, H. H. (2017). A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 coreceptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. *J. Exp. Med.* 214 (9), 2547-2562. doi: 10.1084/jem.20161810.
  23. Segers, V., Brutsaert, D. L. & De Keulenaer, G. W. (2018). Cardiac Remodeling: Endothelial Cells Have More to Say Than Just NO. *Frontiers in physiology*, 9, 382. doi:10.3389/fphys.2018.00382.
  24. Song, K., Wang, S., Huang, B., Luciano, A., Srivastava, R. & Mani, A. (2014). Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis. *Journal of clinical hypertension* (Greenwich, Conn.), 16 (9), 686-92. doi: 10.1111/jch.12376.
  25. Takahashi, N., Saito, Y., Kuwahara, K., Harada, M., Tanimoto, K., Nakagawa, Y., ... Nakao, K. (2005). Hypertrophic responses to cardiotrophin-1 are not mediated by STAT3, but via a MEK5-ERK5 pathway in cultured cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 38 (1), 185-192. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.10.016.
  26. Takayoshi Tsutomoto, Atsuyuki Wada, & Keiko Maeda, (2001). Relationship between plasma level of cardiotrophin-1 and left ventricular mass index in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 38 (5). https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01576-5.
  27. Takuya Watanabe, Hanae Konii & Kengo Sato (2018). Emerging Roles of Cardiotrophin-1 in the Pathogenesis and Biomarker of Atherosclerosis. *MDPI*, 1, 94-105. doi: 10.3390/j1010010.
  28. Talwar, S., & Downie, P. F. (2001) Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur. J. Heart Fail*, 3, 15-19.
  29. Tokito, A., Jougasaki, M., Ichiki, T. & Hamasaki, S. (2013). Cardiotrophin-1 induces matrix metalloproteinase-1 in human aortic endothelial cells. *PLoS One*, 8 (7), e68801. doi:10.1371/journal.pone.0068801.
- References**
1. Berezin, A. E. (2012). Kardiotrofin-1 - novyj prognosticheskiy marker serdechnoy nedostatochnosti (obzor literatury) [Cardiotrophin-1 - a new prognostic marker of heart failure (literature review)]. *Ukr. med. chasopys - Ukr. med. a magazine*, 1 (87), 75-80.
  2. Kolesnyk, M. Yu. (2015). Dynamika biomarkeriv kardialnoho remodelivannia kardiotrofina-1 ta aneksynu v v cholovikiv z arterialnoiu hipertenzieiu pid vplyvom kombinovanoi terapii [Dynamics of cardiomedial remodeling of cardiotrophin-1 and annexin v in men with arterial hypertension under the influence of combination therapy]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii - Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 1 (49), 110-115.
  3. Kolesnik, M. Yu. (2014). Kardiotrofin-1 - novyj marker remodelirovaniya miokarda pri arterialnoj gipertenzii s narusheniyami metabolizma glyukozy (kliniko-eksperimentalnoe issledovanie) [Cardiotrophin-1 - a new marker of myocardial remodeling in arterial hypertension with impaired glucose metabolism (clinical and experimental study)]. *Odeskyi medychnyi zhurnal - Odessa Medical Journal*, 6 (146), 65-71.
  4. Pashkova Yu. P. (2016). Strukturno-funktsionalni pokazniki miokarda u cholovikiv meshkantsiv Podilskogo regionu Ukrayini z gipertoniichnoyu hvoroboyu II stadiyi, nosiyiv riznih variantiv gena mozkovogo natriyuretychnogo peptidu. [Structural and functional parameters of myocardium in men of the Podillya region of Ukraine with hypertension II stage, carriers of various variants of the brain of the natriuretic peptide brain peptide] *Visnik Vinnitskogo natsionalnogo medychnogo universitetu-Herald of the Vinnytsia National Medical University*, 1, 2, (20), 165-171.
  5. Starzhynska O. L. (2013). Polimorfizm henyv renin-anhiotenzynaldosteronovoi systemy v kardiolohii. Biomedical and biosocial anthropology. [Polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system genes in cardiology] *Biomedical and biosocial anthropology*, 20, 204-207.
  6. Tokmachev, R. E. (2015). Uchastie citokinov v razvitii serdechnoy nedostatochnosti [Cytokine involvement in the development of heart failure]. *Molodoj uchenyj - Young scientist*, 3, 296-298.
  7. Aguilar-Melero, P., Luque, A. & Machuca, M. M. (2013). Cardiotrophin-1 reduces ischemia/reperfusion injury during liver transplant. *P. J. Surg. Res.*, 181 (2), 83-91. doi: 10.1016/j.jss.2012.07.046.
  8. Burger, R., Gunther, A., Klausz, K., Staudinger, M., Peipp, M., Maria, E., ... Gramatzki, M. (2017). "Due to interleukin-6 type cytokine redundancy only glycoprotein 130 receptor blockade efficiently inhibits myeloma growth". *Haematologica*, 102 (2), 381-390. doi: 10.3324/haematol.2016.145060.
  9. Celik, A., Sahin, S., Koc, F., Karayakali, M., Sahin, M., Benli, I. ... Ceyhan, K. (2012). Cardiotrophin-1 plasma levels are increased in patients with diastolic heart failure. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 18 (1), 25-31. doi: 10.12659/MSM.882197.
  10. Cienfuegos, A., J., Rotellar, F., Baixauli, J., Martinez-Regueira, F., Pardo, F. & Hernandez-Lizoaian, J. L. (2014). Liver regeneration - the best kept secret. A model of tissue injury response. *Rev. esp. enferm. dig.*, 106 (3), 171-194.
  11. Dongmei, Wang & Xiaoying, Li. (2013). Cardiotrophin-1 (CTF1) ameliorates glucose-uptake defects and improves memory and learning deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 107, 48-57. doi: 10.1016/j.pbb.2013.03.003.
  12. Gamella-Pozuelo, L., Fuentes-Calvo, I. & Gomez-Marcos, M. A. (2015). Plasma Cardiotrophin-1 as a Marker of Hypertension and Diabetes-Induced Target Organ Damage and Cardiovascular Risk. *Medicine*, 94 (30), e1218. doi: 10.1097/MD.0000000000001218.
  13. Garcia-Cenador, M. B. & Lopez-Novoa, J. M. (2013). Effects and mechanism of organ protection by cardiotrophin-1. *Review. Curr. Med. Chem.*, 20 (2), 246-256. doi: 10.2174/0929867311320020005.
  14. Hanae, Konii & Kengo, Sato. (2013). Stimulatory Effects of Cardiotrophin 1 on Atherosclerosis. *Hypertension*, 62, 942-950. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01653.
  15. Hung, H. C., Lu, F. H., Wu, H. T., Ou, H. Y. & Yang, Y. C. (2015).

- Cardiotrophin-1 is inversely associated with obesity in non-diabetic individuals. *Scientific reports*, 5, 17438. doi:10.1038/srep17438.
16. Kannel, W. B. & Cobb, J. (1992). Left ventricular hypertrophy and mortality - results from the Framingham Study. *Cardiology*, 81 (4-5), 291-8. DOI: 10.1159/000175819.
17. Lopez-Yoldi, M. & Moreno-Aliaga, M. J. (2015). Cardiotrophin-1: A multifaceted cytokine. *Cytokine and Growth Factor Rev.*, 26 (5), 523-532. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.009.
18. Monserrat, L., Lopez, B., Gonzalez, A., Hermida, M., Fernandez, X., Ortiz, M., Barriales-Villa, R., Castro-Beiras, A., ... Duez, J. (2010). Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal*, 32(2), 177-83. doi: 10.1093/eurheartj/ehq400.
19. Natal, C., Fortuno, M. A., & Redituto, P. (2008). Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 294 (1), 52-60.
20. Pennica, D., Swanson, T. A., Shaw, K. J., Shaw, K. J., Kuang, W. J., Gray, C. L. Wood, W. I. (1996). Human cardiotrophin: protein and genetic structure, biological and binding activities, and chromosomal localization. *Cytokine*, 8, 183-189. DOI: 10.1006/cyto.1996.0026.
21. Ribeiro-Samora, G. A. (2017). Inflammation and oxidative stress in heart failure: effects of exercise intensity and duration. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 50 (9), e6393. doi: 10.1590/1414-431X20176393.
22. Schwerd, T., Twigg, S.R.F., Aschenbrenner, D., Manrique, S., Miller, K. A., Taylor, I. B. ... Uhlig, H. H. (2017). A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 coreceptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. *J. Exp. Med.* 214 (9), 2547-2562. doi: 10.1084/jem.20161810.
23. Segers, V., Brutsaert, D. L. & De Keulenaer, G. W. (2018). Cardiac Remodeling: Endothelial Cells Have More to Say Than Just NO. *Frontiers in physiology*, 9, 382. doi:10.3389/fphys.2018.00382.
24. Song, K., Wang, S., Huang, B., Luciano, A., Srivastava, R. & Mani, A. (2014). Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis. *Journal of clinical hypertension* (Greenwich, Conn.), 16 (9), 686-92. doi: 10.1111/jch.12376.
25. Takahashi, N., Saito, Y., Kuwahara, K., Harada, M., Tanimoto, K., Nakagawa, Y., ... Nakao, K. (2005). Hypertrophic responses to cardiotrophin-1 are not mediated by STAT3, but via a MEK5-ERK5 pathway in cultured cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 38 (1), 185-192. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.10.016.
26. Takayoshi Tsutamoto, Atsuyuki Wada, & Keiko Maeda, (2001). Relationship between plasma level of cardiotrophin-1 and left ventricular mass index in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 38 (5). https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01576-5.
27. Takuya Watanabe, Hanae Konii & Kengo Sato (2018). Emerging Roles of Cardiotrophin-1 in the Pathogenesis and Biomarker of Atherosclerosis. *MDPI*, 1, 94-105. doi: 10.3390/j1010010.
28. Talwar, S., & Downie, P. F. (2001) Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur. J. Heart Fail*, 3, 15-19.
29. Tokito, A., Jougasaki, M., Ichiki, T. & Hamasaki, S. (2013). Cardiotrophin-1 induces matrix metalloproteinase-1 in human aortic endothelial cells. *PLoS One*, 8 (7), e68801. doi:10.1371/journal.pone.0068801.

#### КАРДИОТРОФИН-1 КАК МАРКЕР ФУНКЦИИ И СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Матохнюк М.А., Лиманский А.В., Жебель В.Н., Старжинская О.Л.

**Аннотация.** Цель работы - проанализировать диагностическую и прогностическую ценность Кардиотрофина-1 у пациентов с эссенциальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Анализ сделан на основании обзора статей и исследований 2013-201 гг., пользуясь базами PubMed, eLIBRARY.RU, Web of Science. По своей распространенности эссенциальная гипертензия является одним из лидеров среди сердечно-сосудистых заболеваний. В Украине, как и в целом в мире, ежегодно наблюдается прогрессирующий рост количества осложненных эссенциальной гипертензии. Одним из самых распространенных осложнений является хроническая сердечная недостаточность. Частота госпитализации и летальных случаев при хронической сердечной недостаточности во всем мире остается высокой, поэтому все большую актуальность приобретает поиск специфических маркеров, которые помогут оценить сердечно-сосудистый риск больных с хронической сердечной недостаточностью и эффективность лечения. В данной статье изложены данные, которые могут свидетельствовать об использовании Кардиотрофина-1 как маркера ранней диагностики эссенциальной гипертензии и ее осложнений. Кардиотрофин-1 - протеин с молекулярной массой 21,5 кДа, представитель суперсемьи интерлейкина-6, способен индуцировать гипертрофию и гиперплазию кардиомиоцитов как *in vitro* так *in vivo*.

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, Кардиотрофин-1.

#### CARDIOTROPHIN-1 AS A MARKER OF FUNCTION AND MYOCARDIAL CONDITION IN ESSENTIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE

Matokhniuk M.O., Limanskiy O.V., Zhebel V. M., Starzhynska O.L.

**Annotation.** Purpose of the work is to analyze the diagnostic and predictive value of Cardiotrophin-1 in patients with essential hypertension and chronic heart failure. The analysis is based on a review of articles and research for 2013-2018, using the PubMed databases, eLIBRARY.RU, Web of Science. In its prevalence, essential hypertension is one of the leaders among cardiovascular diseases. In Ukraine, as in the rest of the world, progressive growth in the number of essential hypertension complications is observed annually. One of the most common complications is chronic heart failure. The frequency of hospitalization and fatal cases of chronic heart failure worldwide remains high, so the search for specific markers that will help to assess the cardiovascular risk of patients with chronic heart failure and the effectiveness of treatment is becoming increasingly relevant. This article presents data that may indicate the use of Cardiotrophin-1 as a marker for early diagnosis of essential hypertension and its complications. Cardiotrophin-1 is a protein with a molecular weight of 21.5 kDa, a representative of the interleukin 6 superfamily, capable of inducing hypertrophy and hyperplasia of cardiomyocytes both *in vitro* and *in vivo*.

**Key words:** essential hypertension, chronic heart failure, left ventricular hypertrophy, Cardiotrophin-1.