

Кардиотрофин-1 — новый прогностический маркер сердечной недостаточности (обзор литературы)

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме. Обзор посвящен диагностической и прогностической роли кардиотрофина-1 у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью. Приводятся сведения об основных механизмах регулирующего влияния кардиотрофина-1 в отношении процессов кардиоваскулярного ремоделирования. Обсуждаются перспективы мониторинга концентрации кардиотрофина-1 в плазме крови с целью индивидуализации оценки величины кардиоваскулярного риска у больных с сердечной недостаточностью на различных стадиях кардиоваскулярного континуума.

Ключевые слова: биомаркеры, кардиотрофин-1, дисфункция миокарда, кардиоваскулярное ремоделирование, сердечная недостаточность, прогноз.

Кардиотрофин-1 (cardiotrophin-1 — CT-1) представляет собой протеин с молекулярной массой 21,5 kDa и является представителем суперсемейства интерлейкина (ИЛ)-6 с ярко выраженными промитотическим и пролиферативными качествами, а также способностью индуцировать гипертрофию и гиперплазию кардиомиоцитов как *in vivo*, так и *in vitro* (Ishikawa M. et al., 1996; Sheng Z. et al., 1996; Wollert K.C., Chien K.R., 1997; Stejskal D., Ruzicka V., 2008). Биологическая роль CT-1 реализуется посредством его связывания со специфическим гетеродимерным рецептором гликопротеин (gp)130/рецептор фактора ингибирования лейкоза (gp130/leukaemia inhibitory factor receptor — LIFR), информационная (матричная) рибонуклеиновая кислота (иРНК) которого широко экспрессирована в различных тканях, включая сердце, почки, скелетные мышцы и печень (Pennica D. et al., 1995a; b; 1996; Peters M. et al., 1995; Jin H. et al., 1996; Kuwahara K. et al., 1999). Потенциальная роль CT-1 в гемопоэтических и нейроглиальных клетках, а также гепатоцитах недостаточно четко определена (Richards C.D. et al., 1996; Yoshida K., et al., 1996; Dolcet X. et al., 2001; White U.A., Stephens J.M., 2010). Настоящий обзор посвящен обсуждению роли CT-1 в регуляции кардиального ремоделирования у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), а также потенциальным перспективам его использования как прогностического маркера клинических исходов у больных с асимптомной и манифестной дисфункцией миокарда различной этиологии.

Физиологическая роль CT-1 и системы gp130-ассоциированных цитоклинов

Многие исследователи склонны рассматривать CT-1 как представителя группы цитокинов, реализующих свое биологическое влияние через специфическую внутриклеточную структуру, каковой является

gp130 в сочетании с рецептором фактора ингибирования лейкоза (leukaemia inhibitory factor — LIF), способных активировать внутриклеточный сигнальный механизм, направленный на стимуляцию Янус-киназы (Janus kinase — JAK) I и II типа, а также тирозинкиназы (Bravo J., Heath J. K., 2000; Stejskal D., Ruzicka V., 2008). В этом контексте в указанную группу, кроме CT-1, обычно включают кардиотрофин-2 (CT-2, известный также как нейропоэтин), кардиотрофинподобный цитокин (cardiotrophin-like-cytokine — CLC), ИЛ-6, ИЛ-11, онкостатин, LIF, а также цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor — CNTF) (Eison G.C. et al., 2000; Sims N.A., Walsh N.C., 2010). Все указанные цитокины образуют комплекс лиганд-рецептор gp130/LIFR на поверхности клеточных мембран и оказывают митотическое и пролиферативное действие, что и является особенностью их биологического эффекта. Различия между ними заключаются только в том, что ИЛ-6 и ИЛ-11 первоначально связываются со своими собственными несигнальными лиганд-специфическими рецепторами ИЛ-6R и ИЛ-11R соответственно, и только после этого происходит рекрутирование гомодимера gp130 и активация JAK. Все остальные представители этой группы цитокинов непосредственно активируют специфический гетеродимерный комплекс лиганд-рецептор, состоящий из субъединиц LIFR и молекулы gp130. Кроме того, ряд цитокинов, такие как онкостатин M (OSM), имеют два рецептора: gp130/LIFR и OSMR (Silver J.S., Hunter C.A., 2010; White U.A., Stephens J.M., 2010).

Установлено, что экспрессия gp130 и продукция CT-1 повышается в ответ на растяжение стенки миокарда, увеличение его «жесткости», а также может модулироваться широким спектром нейромодуляторов и пептидов, таких как альдостерон, норадреналин, уркортин и ангиотензин II (Wollert K.C. et al., 1996; Ishikawa M. et al.,

1999; Pemberton C.J. et al., 2005; Matsumura K. et al., 2006; Mamey A.M., Brown N.J., 2007). Кроме того, кроме инсулин, содержание глюкозы в плазме крови, фактор роста фибробластов, а также продукты перекисидации липидов и белков способны индуцировать синтез CT-1 (Freed D.H. et al., 2003; Zhou D. et al., 2003). В свою очередь, последний оказывает стимулирующее влияние в отношении продукции белков теплового шока (heat shock proteins — HSP) HSP70 и HSP90, ИЛ-6 и супрессируют синтез свободных жирных кислот (СЖК), рецепторов к инсулину. А также Fas-, Вах- и Bcl-2-рецепторов, модулирующих активность апоптоза клеток (Ghosh S. et al., 2000; Brar V.K. et al., 2001b). Экспрессия иРНК CT-1 в миокарде предсердий и желудочков существенно не различается. Вместе с тем, в экспериментальных исследованиях установлено, что растяжение стенки миокарда желудочков первоначально приводит к повышению экспрессии именно иРНК CT-1 и только затем — к индукции синтеза мозгового натрийуретического пептида (МНУП) (Jougasaki M. et al., 2003).

Необходимо отметить, что кардиомиоциты секретируют CT-1 в коронарную венулярную систему, после чего последний определяется в достаточных концентрациях как в коронарном синусе, так и в периферической крови (Asai S. et al., 2000). Многие исследователи считают, что CT-1 оказывает аутопаракринное влияние в отношении кардиомиоцитов посредством формирования комплекса с gp130 и/или LIFR-β, которые для реализации своего физиологического потенциала вовлекают различные вторичные сигнальные внутриклеточные системы (рисунок). Среди последних наибольшее значение имеют митогенактивированные протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase — MAPK), двойные специфические киназы MAPK (MEK1 и MEK5), система JAK/STAT (signal transducer and activator of transcription — сигнальный трансдьюсер и активатор транскрипции) и ядерный фактор

транскрипции NF-κB. Установлено, что между выраженностью гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) и концентрацией СТ-1 в плазме крови существует тесная прямая корреляционная взаимосвязь (Jougasaki M. et al., 2000). Вместе с тем, экспрессия лиганда gp130 для СТ-1 на поверхности мембран кардиомиоцитов подвергается регулированию по механизмам up- and down-regulation, тогда как экспрессия других сигнальных протеинов, таких как LIFR-β и SOCS-3 (suppressor of cytokine signaling-3 — супрессор сигнальных цитокинов-3) не зависит от пула СТ-1. Все это является отражением потенциальной возможности своеобразного «переключения» направления интенсификации внутриклеточных сигнальных систем от кардиопротекторных эффектов к стимуляции избыточного ремоделирования (Zolk O. et al., 2002). Так, снижение экспрессии gp130, а также супрессия активности p42/44 MAPK и PI3K/Akt в клетках пациентов с хронической СН способствуют реализации СТ-1-индуцированного апоптоза кардиомиоцитов, тогда как у лиц без СН избыточный уровень последнего не способствует изменению его проапоптотического потенциала (González A. et al., 2007; Pemberton C.J., 2007).

Кроме того, для СТ-1 доказана способность к стимуляции синтеза моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (monocyte chemoattractant protein-1) эндотелиоцитами, биологическая роль которого реализуется в привлечении клеток воспалительного происхождения (моноцитов/макрофагов), модуляции дисфункции эндотелия, а также непосредственной стимуляции секреторной способности кардиомиоцитов и эндотелиоцитов (Fritzenwanger M. et al., 2006a). Необходимо отметить, что по мнению M. Fritzenwanger и соавторов (2006b) уровень СТ-1 в некоторой мере отражает экспрессию иРНК ИЛ-6, роль которой в индукции системной провоспалительной активации у больных с хронической СН четко установлена. Более того, существуют доказательства участия ИЛ-6 и некоторых матриксных металлопротеиназ в формировании феномена «усталости» покрышки атеромы, неадекватности грануляционной ткани после перенесенного острого инфаркта миокарда и процессах нарушения цитоархитектоники в ранний постинфарктный период (Wollert K.C., Chien K.R., 1997; Latchman D.S., 1999; Ghosh S. et al., 2000; Jougasaki M. et al., 2000; Zolk O. et al., 2005; Stejskal D., Ruzicka V., 2008). Полагают, что благоприятное влияние СТ-1 в отношении роста грануляционной ткани опосредуется стимуляцией фибробластов и синергичным эффектом в отношении активации эндотелин-1-рецепторов (Tsuruda T. et al., 2002; Freed D.H. et al., 2003). Кроме того, СТ-1 оказывает стимулирующее влияние в отношении экспрессии иРНК SOCS-3 и супрессирует продукцию иРНК-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor γ — PPAR-γ), на поверхности мембран адипоцитов висцеральной жировой ткани независимо от активации

Рисунок



Внутриклеточные механизмы реализации физиологического потенциала СТ-1

MAPK, результатом чего является снижение синтеза СЖК и некоторых адипонектинов, редукция экспрессии рецепторов к инсулину и формирование инсулинорезистентности (Zvonic S. et al., 2004; Natal C. et al., 2008). С другой стороны, экспрессия иРНК для представителей суперсемейства ИЛ-6, в том числе и СТ-1, может подвергаться регулированию по механизму up- and down-regulation со стороны эндотелиальных факторов роста, таких как HB-EGF (гепарин-связывающий EGF-подобный фактор роста — heparin-binding EGF-like growth factor) (Lee K.S. et al., 2007). Последние преимущественно экспрессируются в различных органах и тканях, в том числе и миокарде, и принимают активное участие в регулировании неоангиогенеза. Последний, в частности, во многом обеспечивает эффективность феномена прекардиопрофилактики при ишемической болезни сердца (ИБС), а также играет важное значение в формировании постинфарктной дилатации полости левого желудочка (ЛЖ) и модулировании атерогенеза (Fischer P., Hilfiker-Kleiner D., 2007; Kurdi M., Booz G.W., 2007).

Таким образом, к настоящему времени считается установленным, что антиапоптотический эффект СТ-1 достигается преимущественно за счет индукции активности p38 и p42/44 субъединиц MAPK, тогда как стимуляция клеточного роста и гипертрофии кардиомиоцитов осуществляется с вовлечением альтернативных механизмов, таких как

JAK/STAT, NF-κB или MEK-киназа/киназа c-Jun NH2-терминального протеина (Sheng Z. et al., 1997; Latchman D.S., 1999; López N. et al., 2006; Fischer P., Hilfiker-Kleiner D., 2007). Причем фактор транскрипции STAT-3 не только является главным мессенджером вторичной внутриклеточной сигнальной системы и индуктором гипертрофии, но и, вероятно, оказывает кардиопротекторный эффект посредством ингибирования редукции миокардиальных контрактильных генов и фосфорилирования протеинов ионных каналов (Fukuzawa J. et al., 2000; Sauer H. et al., 2004). Отмеченная способность СТ-1 продемонстрирована на модели доксирубин- и норадреналин-индуцированной кардиопатии (Hamataka I. et al., 2000).

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что СТ-1, вероятно, участвует в реализации указанных феноменов, является одним из важнейших универсальных индукторов внутриклеточных сигнальных систем (табл. 1).

В этой связи СТ-1 занимает центральное место в системе регулирования адекватности морфологического «ответа» на разнообразные функциональные потребности сердечно-сосудистой системы, что позволяет рассматривать его как маркер риска возникновения и выраженности избыточного кардиоваскулярного ремоделирования (López B. et al., 2005; Pemberton C.J., 2007; Hausenloy D.J., Yellon D.M., 2009).

Таблица 1

Интегральная биологическая роль СТ-1 как универсального индуктора внутриклеточных сигнальных систем (модифицировано из работ: Peters M. et al., 1995; Brar B.K. et al., 2001; Freed D.H. et al., 2003; Zhou D. et al., 2003; Zvonic S. et al., 2004; Beraza N. et al., 2005; Natal C. et al., 2008; Stejskal D., Ruzicka V., 2008; Lopez-Andres N. et al., 2010; Sims N.A., Walsh N.C., 2010)

Биологическая мишень	Характер влияния
Сетчатка	Дегенерация фоторецепторов в результате фосфорилирования STAT-1 и STAT-3
Адипоциты	Стимуляция экспрессии иРНК SOCS-3 и супрессия иРНК PPAR-γ-рецепторов на поверхности мембран адипоцитов висцеральной жировой ткани независимо от активации MAPK, снижение синтеза СЖК, некоторых адипонектинов, редукция экспрессии рецепторов к инсулину и формирование инсулинорезистентности
Остеокласты	Активация и дифференциация остеокластов, что способствует остеокластической резорбции костной ткани и остеопорозу
Гладкомышечные клетки бронхов	Редукция интенсивности Fas- и фактора нероза опухоли (ФНО)-α-зависимого апоптоза, а также ИЛ-6-индуцированного воспалительного процесса
Гладкомышечные клетки сосудов	Пролиферация, гипертрофия, миграция?
Эндотелиоциты	Реверсия дисфункции эндотелия, снижение периферического сосудистого сопротивления, легочного капиллярного давления и давления в легочной артерии
Кардиомиоциты	Гипертрофия и гиперплазия, снижение интенсивности апоптоза, повышение выживаемости кардиомиоцитов при ишемии
Фибробласты	Индукция роста и дифференциации фибробластов, стимуляция роста грануляционной ткани
Форменные элементы крови	Повышение содержания эритроцитов и гемоглобина при отсутствии существенного изменения уровня тромбоцитов и лейкоцитов
Гепатоциты	Снижение продукции протеинов острой фазы
Астроциты и нейроглия	gp130-JAK-STAT-зависимое повышение выживаемости нейронов при острой ишемии

СТ-1 и кардиопротекторные факторы роста

В последнее время формируется представление о так называемой системе кардиопротекторных факторов роста (Cuevas P. et al., 1999; Hausenloy D.J., Yellon D.M., 2006; 2007; 2009; Burley D.S. et al., 2007; Karmazyn M. et al., 2008), среди которых СТ-1 и другие представители суперсемейства ИЛ-6 играют наиболее заметную роль.

Предполагается, что реализация кардиопротекторного эффекта тесно связана с вовлечением системы вторичных сигнальных мессенджеров, ассоциированных со специфическими внутриклеточными энзимами и регуляторными молекулами, такими как JAK, фосфоинозитид-3-киназа, тирозинкиназа, MAPK, MEK и др. (Cantley L.C., 2002; Oudit G.Y. et al., 2004; Kastrop J. et al., 2005; Murphy L.O., Blenis J., 2006; Karmazyn M. et al., 2008). Результатом описанного каскада являются метаболические изменения в виде активации синтеза протеинов, снижения продукции СЖК, а также повышения гликолиза и роли шунтирующих механизмов в образовании аденозинтрифосфата, таких как малат-аспартатный челночный механизм и шунт Робертса, повышающих выживание клетки в период ишемии/реперфузии (Cantley L.C., 2002; Sack M.N., Yellon D.M., 2003). Кроме того, такие эффекты, как Вах/Bad/Fas-опосредованное ингибирование апоптоза, стабилизация клеточных мембран, снижение продукции активных радикалов также рассматриваются как кардиопротекторные (Hausenloy D.J., Yellon D.M., 2003; Costa A.D. et al., 2006; Zatta A.J. et al., 2006; Boengler K. et al., 2008a). Вместе с тем, не следует забывать о том, что потенциально благоприятные внутриклеточные эффекты большинства из вышерассматриваемых факторов роста, цитокинов и представителей суперсемейства ИЛ-6 опосредуются gp130-JAK-STAT-MAP-зависимой сигнальной системой, характер экспрессии которой и определяет направление «переклочения» метаболических процессов (Pan J. et al., 1999; Gu H. et al., 2000; Boengler K. et al., 2008b). Это приводит к тому, что одни и те же внеклеточные стимулы в различных условиях способствуют реализации потенциально разнонаправленных биологических эффектов, как описано выше (Cantley L.C., 2002; Sack M.N., Yellon D.M., 2003; Hausenloy D.J., Yellon D.M., 2006). В этой связи всю gp130-JAK-STAT-MAP-зависимую сигнальную систему трудно назвать однозначно кардиопротекторной (Heppig T.D. et al., 2003; Hausenloy D.J., Yellon D.M., 2007; DeBosch V.J., Muslin A.J., 2008; Karmazyn M. et al., 2008).

Роль СТ-1 и системы gp130 в формировании и прогрессировании кардиоваскулярного ремоделирования

Установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ГМЛЖ и хронической болезнью почек уровень СТ-1

в плазме крови всегда выше, чем у здоровых лиц (Cottone S. et al., 2007). Выявлена устойчивая позитивная корреляция между уровнем систолического артериального давления и концентрацией СТ-1 в плазме крови (González A. et al., 2005; Pemberton C.J. et al., 2005; López B. et al., 2007). Более того, снижение уровня СТ-1 при проведении антигипертензивной терапии может отражать реверсию ГМЛЖ и многие исследователями рассматривается как вероятный маркер, демонстрирующий эффективность кардиопротекторного эффекта проводимого лечения (González A. et al., 2005; López B. et al., 2007).

Элевация концентрации СТ-1 выявляется также у пациентов с дилатационной (ДКМП) и гипертрофической (ГКМП) кардиомиопатией, при остром миокардите и болезни Чагаса вне зависимости от выраженности ГМЛЖ и дисфункции миокарда (Chandrasekar B. et al., 1998; Cottone S. et al., 2007; Monserrat L. et al., 2010). Более того, значения СТ-1 в плазме крови при наличии гипертрофии миокарда всегда выше, чем при отсутствии последней, независимо от сопутствующих коморбидных состояний, в том числе от АГ, ГКМП, ДКМП, аортального стеноза и митральной регургитации (Tsutamoto T. et al., 2001; Cottone S. et al., 2007; Lachance D. et al., 2008; Takimoto Y. et al., 2008; Monserrat L. et al., 2010). В этой связи полагают, что концентрация СТ-1 может рассматриваться как независимый маркер гипертрофии миокарда в когортах пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями (Tsutamoto T. et al., 2001). Более того, вероятно, что мониторинг уровня СТ-1 сможет помочь в идентификации избыточности кардиального ремоделирования у спортсменов (Limongelli G. et al., 2010), а также у подростков с метаболическими факторами риска, включая ожирение и сахарный диабет (Jung C. et al., 2008; Malavazos A.E. et al., 2008).

К настоящему времени идентифицирован 1742(С/С) полиморфизм СТ-1 у человека (Robador P.A. et al., 2010). Оказалось, что GG-генотип по сравнению с CC/CG-генотипом превалирует у нормотензивных пациентов и в когорте лиц без ГМЛЖ независимо от наличия АГ, что ассоциируется с более низкими значениями концентрации СТ-1 в плазме крови (147,1±10,5 фмоль/мл и 187,1±4,8 фмоль/мл для GG и CC/CG-генотипов соответственно; $p=0,036$) и индексом массы миокарда ЛЖ (91±6 г/м² и 119±3 г/м² для GG- и CC/CG-генотипов соответственно; $p=0,002$). Таким образом, исследователи показали, что CG-генотип СТ-1 ассоциируется с АГ и формированием ГМЛЖ, тогда как GG-генотип может иметь протекторное значение, детерминируя интенсивность синтеза СТ-1.

Отметим, что существование тесной взаимосвязи между уровнем СТ-1 в плазме крови и выраженностью митральной регургитации или тяжестью стеноза устья аорты по мнению некоторых исследователей дает возможность использовать мониторинг СТ-1 как маркера био-

механического стресса наряду с такими известными молекулами, как МНУП и N-терминального фрагмента МНУП (NT-pro-MНУП). Однако, в отличие от последнего, СТ-1 обладает более высокой чувствительностью к прогрессированию нарушенной внутрисердечной гемодинамики, что может найти применение в прогнозировании клинических исходов у пациентов с пороками сердца, в том числе и в период после их радикального лечения (Talwar S. et al., 2000a; Talwar S. et al., 2001).

Кроме того, СТ-1 рассматривается как фактор, модулирующий выживаемость миокарда при ишемии и реперфузии (Hishinuma S. et al., 1999; Zolk O. et al., 2002; Ateghang B. et al., 2006; Hausenloy D.J., Yellon D.M., 2009). Так, по данным O. Zolk и соавторов (2002) СТ-1 не только опосредует возникновение ГМЛЖ и миокардиального ремоделирования, предотвращает интенсификацию апоптоза кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде, но и ответственен за формирование эффективного механизма preconditionирования, снижающего вероятность наступления смертельного исхода в первые минуты после возникновения окклюзии инфарктзависимой коронарной артерии (Ruixing Y. et al., 2007; Hausenloy D.J., Yellon D.M., 2009; He-nan Z. et al., 2009). Последний эффект опосредуется блокадой СТ-1 ингибитора р42/р44 субъединиц MAPK (Brar V.K. et al., 2001) и может носить тканенеспецифический характер (Chollangi S. et al., 2009; Hausenloy D.J., Yellon D.M., 2009). Вместе с тем, существуют данные о том, что у пациентов с нестабильной стенокардией отмечается пропорциональное повышение уровня СТ-1 и МНУП, тогда как при стабильной стенокардии содержание последнего при отсутствии СН не изменяется критично. По данным S. Talwar и соавторов (2000b) средние значения СТ-1 для здоровых лиц, а также больных с нестабильной и стабильной стенокардией составили 27;142,5 и 73,2 фмоль/мл соответственно ($p<0,01$). Предполагается, что мониторинг уровня СТ-1 в когорте пациентов с ИБС позволит более корректно оценить вклад ремоделирования сердца в клинические исходы независимо от риска возникновения атеротромботических событий.

В последнее время получены сведения, касающиеся возможной роли СТ-1 в регулировании васкулярного ремоделирования путем фосфорилирования р42/44 и р38 субъединиц MAPK гладкомышечных клеток меди артерий, моноцитов и эндотелиоцитов (Ichiki T. et al., 2008; Lopez-Andres N. et al., 2010). Установлено, что результатом указанного механизма является пролиферация, гипертрофия и, возможно, миграция гладкомышечных клеток и моноцитов, повышение продукции внеклеточного коллагенового матрикса, формирование дисфункции эндотелия артерий, повышение периферического сосудистого сопротивления, а также регулирование процессов роста и дестабилизации атеромы. Какое влияние на напряженность этих процессов оказывает полиморфизм гена СТ-1, пока не установлено.

Клиническое значение элевации уровня СТ-1 в плазме крови у пациентов с СН

Концентрация в плазме крови СТ-1 и солюбилизованного рецептора gp130 обычно определяется в избыточных титрах у пациентов с документированной острой и хронической СН (Aukrust P. et al., 1999; Talwar S. et al., 1999; Plenz G. et al., 2001; Tsutamoto T. et al., 2001). Результаты большинства клинических исследований свидетельствуют о том, что элевация концентрации в плазме крови СТ-1 >68 фмоль/л с высокой степенью вероятности отражает наличие хронической СН (чувствительность — 95%, специфичность — 82,5%) (Ng L.L. et al., 2002). Причем абсолютные значения концентрации СТ-1 негативно коррелируют с величиной индекса локальной сократительности миокарда, фракцией выброса и ударным объемом ЛЖ, некоторыми другими инотропными индексами (фракция укорочения переднезаднего размера ЛЖ). При этом между концентрацией СТ-1 в плазме крови и значениями конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ выявлена устойчивая позитивная корреляционная взаимосвязь (Plenz G. et al., 2001). Необходимо отметить, что в мультивариантной модели элевация СТ-1 являлась предиктором тяжести дисфункции миокарда ЛЖ независимо от этиологии последней (Talwar S. 2000c; Plenz G. et al., 2001). При проведении клинического исследования T. Tsutamoto и соавторы (2001) сообщили, что уровень СТ-1 в плазме крови в когорте лиц с СН, развившейся вследствие ДКМП, тесно коррелирует с индексом массы миокарда ЛЖ. В свою очередь, O. Zolk и соавторы (2005) установили, что СТ-1 способен супрессировать контрактильную способность миокарда и модулировать прогрессирование контрактильной дисфункции у пациентов с СН ишемической этиологии. Отмеченный эффект может реализовываться не только как следствие непосредственного влияния СТ-1 на экспрессию контрактильных и структурных протеинов, а также энзимов внутриклеточного фосфорилирования, но и за счет так называемого феномена разобщения (uncoupling) активных субъединиц β -адренергических рецепторов (Finkel M.S. et al., 1992; Torre-Amione G. et al., 1996; Aukrust P. et al., 1999; Prabhu S.D. et al., 2000). Функциональная неполноценность последних является характерной чертой «фетализированных» протеинов, продукция которых детектируется у пациентов с документированной СН и тесно ассоциируется с ее тяжестью (Plenz G. et al., 1998; Birks E.J. et al., 2000).

Дисфункция эндотелия артерий при хронической СН рассматривается как независимый маркер неблагоприятного клинического исхода (Prabhu S.D. et al., 2000). Интересно, что формирование последней может быть опосредовано СТ-1-зависимой экспрессией молекул внутриклеточной адгезии-1 (intercellular

adhesion molecule-1) за счет вовлечения индукции фактора транскрипции NF- κ B (Fritzenwanger M. et al., 2008). Указанный механизм обеспечивает взаимосвязь между провоспалительной и нейрогуморальной активацией, с одной стороны, и тяжестью нарушений механических качеств эндотелия артерий — с другой (Calabrò P. et al., 2009). При этом СТ-1 способен стимулировать продукцию ФНО- α периферическими циркулирующими моноцитами, что поддерживает интенсивность провоспалительной активации даже в отсутствии антигенной стимуляции и тяжелых нарушений микроциркуляции (Tsutamoto T. et al., 1998; Fritzenwanger M. et al., 2009). В целом, СТ-1 выступает в качестве потенциального мессенджера ИЛ-6-зависимых воспалительных процессов, способных оказывать самостоятельное влияние на клинические исходы у пациентов с СН (Taga T., Kishimoto T., 1997; Plenz G. et al., 2001; González A. et al., 2009). Таким образом, СТ-1 способен проявлять разнонаправленный митотический и апоптотический потенциал в зависимости от предшествующей экспрессии основных сигнальных и структурных внутриклеточных протеинов.

В исследовании S.Q. Khan и соавторов (2006) установлено, что СТ-1 является неблагоприятным прогностическим маркером для пациентов с хронической СН, развившейся вследствие острого инфаркта миокарда. В последующем прогностический потенциал элевации СТ-1 в когорте больных с хронической СН подвергался более детальному изучению T. Tsutamoto и соавторами (2007). Исследователи провели сопоставление чувствительности и специфичности элевации концентраций МНУП, ИЛ-6 и СТ-1 относительно наступления смертельного исхода у пациентов с СН (табл. 2).

Анализ полученных данных показал, что при точке разделения (cut-off point) 170 пг/мл элевация МНУП обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью (86 и 69% соответственно) как прогностический маркер (AUC (area under the curve) — площадь под кривой) 0,814; 95% доверительный интервал 0,726–0,902; $p < 0,0001$) (Tsutamoto T., Asai S., Tanaka T. et al., 2007). В то же время, элевация СТ-1 в плазме крови выше уровня разделения 658 фмоль/мл уступает МНУП по чувствительности (57% против 86% соответственно), но существенно превосходит последний по специфичности (74% против 69% соответственно). Более того, специфичность СТ-1 оказалась выше таковой и у ИЛ-6 (74 и 53% соответственно).

Необходимо отметить, что кривые выживаемости Каплана — Мейера для пациентов с хронической СН в зависимости

от точки разделения концентраций ИЛ-6/СТ-1 и МНУП/СТ-1 в плазме крови демонстрируют превалирование прогностического результата позитивного и/или негативного результата измерения содержания двух биологических маркеров, один из которых СТ-1 (Tsutamoto T. et al., 2007). При этом использование МНУП в сочетании с СТ-1 выглядит наиболее привлекательно с точки зрения оценки отдаленной вероятности выживания пациентов с документированной хронической СН.

Высокий прогностический потенциал СТ-1 сохраняется и у пациентов с острой СН, развившейся вследствие инфаркта миокарда. Так, прогнозирующая ценность элевации СТ-1 в отношении наступления смертельного исхода в этой когорте больных не зависит от их возраста, гендерной принадлежности, локализации и объема инфарктирования, содержания креатинина в плазме крови, тяжести СН по классификации Killip, а также уровня NT-pro-MНУП. Как и для хронической СН, комбинированное использование двух биологических маркеров клинических исходов — СТ-1 и NT-pro-MНУП — повышает прогностическую ценность метода (Khan S.Q. et al., 2006).

В целом, можно заключить, что концентрация СТ-1 в плазме крови обладает приемлемым уровнем чувствительности и специфичности для идентификации пациентов с избыточным кардиоваскулярным ремоделированием, а в сочетании с маркерами биомеханического стресса, провоспалительной активации, включая МНУП/NT-pro-MНУП и ИЛ-6 соответственно, позволяет повысить диагностическую и прогностическую ценность последних у пациентов с острой и хронической СН.

Список использованной литературы

- Asai S., Saito Y., Kuwahara K. et al. (2000) The heart is a source of circulating cardiotrophin-1 in humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 279(2): 320–323.
- Ateghang B., Wartenberg M., Gassmann M., Sauer H. (2006) Regulation of cardiotrophin-1 expression in mouse embryonic stem cells by HIF-1 α and intracellular reactive oxygen species. *J. Cell. Sci.*, 119(Pt 6): 1043–1052.
- Aukrust P., Ueland T., Lien E. et al. (1999) Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 83(3): 376–382.
- Beraza N., Marqués J.M., Martínez-Ansó E. et al. (2005) Interplay among cardiotrophin-1, prostaglandins, and vascular endothelial growth factor in rat liver regeneration. *Hepatology*, 41(3): 460–469.
- Birks E.J., Owen V.J., Burton P.B.J. et al. (2000) Tumor necrosis factor- α is expressed in donor heart and predicts right ventricular failure after human heart transplantation. *Circulation*, 102(3): 326–331.
- Boengler K., Buechert A., Heinen Y. et al. (2008a) Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice. *Circ. Res.*, 102(1): 131–135.

Таблица 2 Сопоставление чувствительности и специфичности элевации концентраций МНУП, ИЛ-6 и СТ-1 относительно наступления смертельного исхода у пациентов с хронической СН (модифицировано из работы: Tsutamoto T. et al., 2007)

Показатель	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %
МНУП, пг/мл	170	86	69
ИЛ-6, пг/мл	2,63	89	53
СТ-1, фмоль/мл	658	57	74

- Boengler K., Hilfiker-Kleiner D., Drexler H. et al.** (2008b) The myocardial JAK/STAT pathway: from protection to failure. *Pharmacol. Ther.*, 120(2): 172–185.
- Brar B.K., Stephanou A., Liao Z. et al.** (2001a) Cardioprotrophin-1 can protect cardiac myocytes from injury when added both prior to simulated ischaemia and at reoxygenation. *Cardiovasc. Res.*, 51(2): 265–274.
- Brar B.K., Stephanou A., Pennica D., Latchman D.S.** (2001b) CT-1 mediated cardioprotection against ischaemic re-oxygenation injury is mediated by PI3 kinase, Akt and MEK1/2 pathways. *Cytokine*, 16(3): 93–96.
- Bravo J., Heath J.K.** (2000) Receptor recognition by gp130 cytokines. *EMBO J.*, 19(11): 2399–2411.
- Burley D.S., Hamid S.A., Baxter G.F.** (2007) Cardioprotective actions of peptide hormones in myocardial ischemia. *Heart Fail Rev.*, 12(3–4): 279–291.
- Calabrò P., Limongelli G., Riegler L. et al.** (2009) Novel insights into the role of cardioprotrophin-1 in cardiovascular diseases. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 46(2): 142–148.
- Cantley L.C.** (2002) The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science*, 296(5573): 1655–1657.
- Chandrasekar B., Melby P.C., Pennica D., Freeman G.L.** (1998) Overexpression of cardioprotrophin-1 and gp130 during experimental acute Chagas cardiomyopathy. *Immunol. Lett.*, 61(2–3): 89–95.
- Chollangi S., Wang J., Martin A. et al.** (2009) Preconditioning-induced protection from oxidative injury is mediated by leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) and its ligands in the retina. *Neurobiol. Dis.*, 34(3): 535–544.
- Costa A.D., Jakob R., Costa C.L. et al.** (2006) The mechanism by which the mitochondrial ATP-sensitive K_p channel opening and H₂O₂ inhibit the mitochondrial permeability transition. *J. Biol. Chem.*, 281(30): 20801–20808.
- Cottone S., Nardi E., Mulè G. et al.** (2007) Association between biomarkers of inflammation and left ventricular hypertrophy in moderate chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.*, 67(4): 209–216.
- Cuevas P., Carceller F., Martínez-Coso V. et al.** (1999) Cardioprotection from ischemia by fibroblast growth factor: role of inducible nitric oxide synthase. *Eur. J. Med. Res.*, 4(12): 517–524.
- DeBosch B.J., Muslin A.J.** (2008) Insulin signaling pathways and cardiac growth. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 44(5): 855–864.
- Dolcet X., Soler R.M., Gould T.W. et al.** (2001) Cytokines promote motoneuron survival through the Janus kinase-dependent activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Mol. Cell Neurosci.*, 18(6): 619–631.
- Elson G.C., Lelièvre E., Guillet C. et al.** (2000) CLF associates with CLC to form a functional heteromeric ligand for the CNTF receptor complex. *Nat. Neurosci.*, 3(9): 867–872.
- Finkel M.S., Oddis C.V., Jacob T.D. et al.** (1992) Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*, 257(5068): 387–389.
- Fischer P., Hilfiker-Kleiner D.** (2007) Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT3 axis. *Basic Res. Cardiol.*, 102(4): 279–297.
- Freed D.H., Borowiec A.M., Angelovska T., Dixon I.M.** (2003) Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardioprotrophin-1: integration of multiple signaling pathways. *Cardiovasc. Res.*, 60(2): 365–375.
- Fritzenwanger M., Foerster M., Meusel K. et al.** (2008) Cardioprotrophin-1 induces intercellular adhesion molecule-1 expression by nuclear factor kappaB activation in human umbilical vein endothelial cells. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 121(24): 2592–2598.
- Fritzenwanger M., Kueth F., Haase D. et al.** (2006a) Cardioprotrophin-1 induces monocyte chemoattractant protein-1 synthesis in human umbilical vein endothelial cells. *Cytokine*, 33(1): 46–51.
- Fritzenwanger M., Meusel K., Foerster M. et al.** (2006b) Cardioprotrophin-1 induces interleukin-6 synthesis in human umbilical vein endothelial cells. *Cytokine*, 36(3–4): 101–106.
- Fritzenwanger M., Meusel K., Jung C. et al.** (2009) Cardioprotrophin-1 induces tumor necrosis factor alpha synthesis in human peripheral blood mononuclear cells. *Mediators Inflamm.*, 2009: 489802.
- Fukuzawa J., Booz G.W., Hunt R.A. et al.** (2000) Cardioprotrophin-1 increases angiotensinogen mRNA in rat cardiac myocytes through STAT3: an autocrine loop for hypertrophy. *Hypertension*, 35(6): 1191–1196.
- Ghosh S., Ng L.L., Talwar S. et al.** (2000) Cardioprotrophin-1 protects the human myocardium from ischemic injury. Comparison with the first and second window of protection by ischemic preconditioning. *Cardiovasc. Res.*, 48(3): 440–447.
- González A., López B., Martín-Raymondí D. et al.** (2005) Usefulness of plasma cardioprotrophin-1 in assessment of left ventricular hypertrophy regression in hypertensive patients. *J. Hypertens.*, 23(12): 2297–2304.
- González A., López B., Ravassa S. et al.** (2009) Biochemical markers of myocardial remodeling in hypertensive heart disease. *Cardiovasc. Res.*, 81(3): 509–518.
- González A., Ravassa S., Loperena I. et al.** (2007) Association of depressed cardiac gp130-mediated antiapoptotic pathways with stimulated cardiomyocyte apoptosis in hypertensive patients with heart failure. *J. Hypertens.*, 25(10): 2148–2157.
- Gu H., Maeda H., Moon J.J. et al.** (2000) New role for Shc in activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Mol. Cell Biol.*, 20(19): 7109–7120.
- Hamanaka I., Saito Y., Nishikimi T., Magaribuchi T. et al.** (2000) Effects of cardioprotrophin-1 on hemodynamics and endocrine function of the heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 279(1): H388–396.
- Hausenloy D.J., Yellon D.M.** (2009) Cardioprotective growth factors. *Cardiovasc. Res.*, 83(2): 179–194.
- Hausenloy D.J., Yellon D.M.** (2007) Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail Rev.*, 12(3–4): 217–234.
- Hausenloy D.J., Yellon D.M.** (2006) Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc. Res.*, 70(2): 240–253.
- Hausenloy D.J., Yellon D.M.** (2003) The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 35(4): 339–341.
- He-nan Z., Yan W., Miao-na J. et al.** (2009) Relation of Cardioprotrophin-1 (CT-1) and cardiac transcription factor GATA4 expression in rat's cardiac myocytes hypertrophy and apoptosis. *Pathol. Res. Pract.*, 205(9): 615–625.
- Henry T.D., Annex B.H., McKendall G.R. et al.** (2003) The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation*, 107(10): 1359–1365.
- Hishinuma S., Funamoto M., Fujio Y. et al.** (1999) Hypoxic stress induces cardioprotrophin-1 expression in cardiac myocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 264(2): 436–440.
- Ichiki T., Jougasaki M., Setoguchi M. et al.** (2008) Cardioprotrophin-1 stimulates intercellular adhesion molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 in human aortic endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 294(2): H750–763.
- Ishikawa M., Saito Y., Miyamoto Y. et al.** (1999) A heart-specific increase in cardioprotrophin-1 gene expression precedes the establishment of ventricular hypertrophy in genetically hypertensive rats. *J. Hypertens.*, 17(6): 807–816.
- Ishikawa M., Saito Y., Miyamoto Y. et al.** (1996) cDNA cloning of rat cardioprotrophin-1 (CT-1): augmented expression of CT-1 gene in ventricle of genetically hypertensive rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 219(2): 377–381.
- Jin H., Yang R., Keller G.A. et al.** (1996) *In vivo* effects of cardioprotrophin-1. *Cytokine*, 8(12): 920–926.
- Jougasaki M., Leskinen H., Larsen A.M. et al.** (2003) Ventricular cardioprotrophin-1 activation precedes BNP in experimental heart failure. *Peptides*, 24(6): 889–892.
- Jougasaki M., Tachibana I., Luchner A. et al.** (2000) Augmented cardiac cardioprotrophin-1 in experimental congestive heart failure. *Circulation*, 101(1): 14–17.
- Jung C., Fritzenwanger M., Figulla H.R.** (2008) Cardioprotrophin-1 in adolescents: impact of obesity and blood pressure. *Hypertension*, 52(2): e6.
- Karmazyn M., Purdham D.M., Rajapurohitam V., Zeidan A.** (2008) Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. *Cardiovasc. Res.*, 79(2): 279–286.
- Kastrup J., Jørgensen E., Rück A. et al.** (2005) Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris. A randomized double-blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45(7): 982–988.
- Khan S.Q., Kelly D., Quinn P. et al.** (2006) Cardioprotrophin-1 predicts death or heart failure following acute myocardial infarction. *J. Card. Fail.*, 12(8): 635–640.
- Kurdi M., Booz G.W.** (2007) Can the protective actions of JAK-STAT in the heart be exploited therapeutically? Parsing the regulation of interleukin-6-type cytokine signaling. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 50(2): 126–141.
- Kuwahara K., Saito Y., Harada M. et al.** (1999) Involvement of cardioprotrophin-1 in cardiomyocyte-nonmyocyte interactions during hypertrophy of rat cardiac myocytes *in vitro*. *Circulation*, 100(10): 1116–1124.
- Lachance D., Plante E., Roussel E. et al.** (2008) Early left ventricular remodeling in acute severe aortic regurgitation: insights from an animal model. *J. Heart Valve Dis.*, 17(3): 300–308.
- Latchman D.S.** (1999) Cardioprotrophin-1 (CT-1): a novel hypertrophic and cardioprotective agent. *Int. J. Exp. Pathol.*, 80(4): 189–196.
- Lee K.S., Park J.H., Lee S. et al.** (2007) HB-EGF induces delayed STAT3 activation via NF-kappaB mediated IL-6 secretion in vascular smooth muscle cell. *Biochim. Biophys. Acta*, 1773(11): 1637–1644.
- Limongelli G., Calabrò P., Maddaloni V. et al.** (2010) Cardioprotrophin-1 and TNF-alpha circulating levels at rest and during cardiopulmonary exercise test in athletes and healthy individuals. *Cytokine*, 50(3): 245–247.
- López B., Castellano J.M., González A. et al.** (2007) Association of increased plasma cardioprotrophin-1 with inappropriate left ventricular mass in essential hypertension. *Hypertension*, 50(5): 977–983.
- López B., González A., Lasarte J.J. et al.** (2005) Is plasma cardioprotrophin-1 a marker of hypertensive heart disease? *J. Hypertens.*, 23(3): 625–632.
- López N., Díez J., Fortuño M.A.** (2006) Differential hypertrophic effects of cardioprotrophin-1 on adult cardiomyocytes from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 41(5): 902–913.
- Lopez-Andres N., Fortuño M.A., Díez J. et al.** (2010) Vascular effects of cardioprotrophin-1: a role in hypertension? *J. Hypertens.*, 28(6): 1261–1272.
- Malavazos A.E., Ermetici F., Morriconi L. et al.** (2008) Association of increased plasma cardioprotrophin-1 with left ventricular mass indexes in normotensive morbid obesity. *Hypertension*, 51(2): e8–9.
- Marney A.M., Brown N.J.** (2007) Aldosterone and end-organ damage. *Clin. Sci. (Lond.)*, 113(6): 267–278.
- Matsumura K., Fujii K., Oniki H. et al.** (2006) Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 19(1): 13–18.
- Monserat L., López B., González A. et al.** (2010) Hermida M., Fernández X., Ortiz M., Barriales-Villa R., Castro-Beiras A., Díez J. Cardioprotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.*, 32(2): 177–183.
- Murphy L.O., Blenis J.** (2006) MAPK signal specificity: the right place at the right time. *Trends Biochem. Sci.*, 31(5): 268–275.
- Natal C., Fortuño M.A., Restituto P. et al.** (2008) Cardioprotrophin-1 is expressed in adipose tissue

and upregulated in the metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 294(1): E52–60.

Ng L.L., O'Brien R.J., Demme B., Jennings S. (2002) Non-competitive immunochemiluminometric assay for cardiotrophin-1 detects elevated plasma levels in human heart failure. *Clin. Sci. (Lond.)*, 102(4): 411–416.

Oudit G.Y., Sun H., Kerfant B.G. et al. (2004) The role of phosphoinositide-3 kinase and PTEN in cardiovascular physiology and disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 37(2): 449–471.

Pan J., Fukuda K., Saito M. et al. (1999) Mechanical stretch activates the JAK/STAT pathway in rat cardiomyocytes. *Circ. Res.*, 84(10): 1127–1136.

Pemberton C.J. (2007) Hypertension, cardiotrophin-1 and gp130: three points to heart failure? *J. Hypertens.*, 25(10): 2008–2010.

Pemberton C.J., Raudsepp S.D., Yandle T.G. et al. (2005) Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch. *Cardiovasc. Res.*, 68(1): 109–117.

Pennica D., King K.L., Shaw K.J. et al. (1995a) Expression cloning of cardiotrophin 1 a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92(4): 1142–1146.

Pennica D., Shaw K.J., Swanson T.A. et al. (1995b) Cardiotrophin-1: Biological activities and bindings to the leukemia inhibitory factor receptor/gp130 signaling complex. *J. Biol. Chem.*, 270(18): 10915–10922.

Pennica D., Swanson T.A., Shaw K.J. et al. (1996) Human cardiotrophin: protein and genetic structure, biological and binding activities, and chromosomal localization. *Cytokine*, 8(3): 183–189.

Peters M., Roeb E., Pennica D. et al. (1995) A new hepatocyte stimulating factor: cardiotrophin-1 (CT-1). *FEBS Lett.*, 372(2–3): 177–180.

Pienz G., Song Z.F., Reichenberg S. et al. (1998) Left-ventricular expression of interleukin-6 messenger-RNA higher in idiopathic dilated than in ischemic cardiomyopathy. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon*, 46(4): 213–216.

Pienz G., Song Z.F., Tjan T.D. et al. (2001) Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 3(4): 415–421.

Prabhu S.D., Chandrasekar B., Murray D.R., Freeman G.L. (2000) Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation*, 101(17): 2103–2109.

Richards C.D., Langdon C., Pennica D., Gaudie J. (1996) Murine cardiotrophin-1 stimulates the acute-phase response in rat hepatocytes and H35 hepatoma cells. *J. Interferon Cytokine Res.*, 16(1): 69–75.

Robador P.A., Moreno M.U., Beloqui O. et al. (2010) Protective effect of the 1742(C/G) polymorphism of human cardiotrophin-1 against left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J. Hypertens.*, 28(11): 2219–2226.

Ruixing Y., Jinzhen W., Dezhai Y., Jiaquan L. (2007) Cardioprotective role of cardiotrophin-1 gene transfer in a murine model of myocardial infarction. *Growth Factors*, 25(4): 286–294.

Sack M.N., Yellon D.M. (2003) Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia: a proposed direct myocardial cell survival effect independent of metabolic modulation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 41(8): 1404–1407.

Sauer H., Neukirchen W., Rahimi G. et al. (2004) Involvement of reactive oxygen species in cardiotrophin-1-induced proliferation of cardiomyocytes differentiated from murine embryonic stem cells. *Exp. Cell. Res.*, 294(2): 313–324.

Sheng Z., Knowlton K., Chen J. et al. (1997) Cardiotrophin 1 (CT-1) inhibition of cardiac myocyte apoptosis via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. Divergence from downstream CT-1 signals for myocardial cell hypertrophy. *J. Biol. Chem.*, 272(9): 5783–5791.

Sheng Z., Pennica D., Wood W.I., Chien K.R. (1996) Cardiotrophin-1 displays early expression in the murine heart tube and promotes cardiac myocyte survival. *Development*, 122(2): 419–428.

Silver J.S., Hunter C.A. (2010) Gp130 at the nexus of inflammation, autoimmunity, and cancer. *J. Leukoc. Biol.*, 88(6): 1145–1156.

Sims N.A., Walsh N.C. (2010) GP130 cytokines and bone remodelling in health and disease. *BMB Rep.*, 43(8): 513–523.

Stejskal D., Ruzicka V. (2008) Cardiotrophin-1 review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.*, 152(1): 9–19.

Taga T., Kishimoto T. (1997) Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Ann. Rev. Immunol.*, 15: 797–819.

Takimoto Y., Aoyama T., Iwanaga Y. et al. (2002) Increased expression of cardiotrophin-1 during ventricular remodeling in hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 282: H896–901.

Talwar S., Downie P.F., Squire I.B. et al. (1999) An immunoluminometric assay for cardiotrophin-1: a newly identified cytokine is present in normal human plasma and is increased in heart failure. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 261(3): 567–571.

Talwar S., Downie P.F., Squire I.B. et al. (2001) Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur. J. Heart Fail.*, 3(1): 15–19.

Talwar S., Squire I.B., Davies J.E., Ng L.L. (2000a) The effect of valvular regurgitation on plasma Cardiotrophin-1 in patients with normal left ventricular systolic function. *Eur. J. Heart Fail.*, 2(4): 387–391.

Talwar S., Squire I.B., Downie P.F. et al. (2000b) Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart*, 84(4): 421–424.

Talwar S., Squire I.B., Downie P.F. et al. (2000c) Elevated circulating cardiotrophin-1 in heart failure: relationship with parameters of left ventricular systolic dysfunction. *Clin. Sci. (Lond.)*, 99(1): 83–88.

Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. (1996) Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 27: 1201–1216.

Tsuruda T., Jougasaki M., Boerrigter G. et al. (2002) Cardiotrophin-1 stimulation of cardiac fibroblast growth: roles for glycoprotein 130/leukemia inhibitory factor receptor and the endothelin type A receptor. *Circ. Res.*, 90(2): 128–134.

Tsutamoto T., Asai S., Tanaka T. et al. (2007) Plasma level of cardiotrophin-1 as a prognostic predictor in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 9(10): 1032–1037.

Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A. et al. (1998) Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important predictor in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 31(2): 391–398.

Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. (2001) Relationship between plasma level of cardiotrophin-1 and left ventricular mass index in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 38(5): 1485–1490.

White U.A., Stephens J.M. (2010) Neuropeptide activates STAT3 independent of LIFR activation in adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 395(1): 48–50.

Wollert K.C., Chien K.R. (1997) Cardiotrophin-1 and the role of gp130-dependent signaling pathways in cardiac growth and development. *J. Mol. Med.*, 75(7): 492–501.

Wollert K.C., Taga T., Saito M. et al. (1996) Cardiotrophin-1 activates a distinct form of cardiac muscle cell hypertrophy. Assembly of sarcomeric units in series via gp130/leukemia inhibitory factor receptor-dependent pathways. *J. Biol. Chem.*, 271(16): 9535–9545.

Yoshida K., Taga T., Saito M. et al. (1996) Targeted disruption of gp130, a common signal transducer for the interleukin 6 family of cytokines, leads to myocardial and hematological disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93(1): 407–411.

Zatta A.J., Kin H., Lee G. et al. (2006) Infarct-sparing effect of myocardial postconditioning is de-

pendent on protein kinase C signalling. *Cardiovasc. Res.*, 70(2): 315–324.

Zhou D., Zheng X., Wang L. et al. (2003) Expression and effects of cardiotrophin-1 (CT-1) in human airway smooth muscle cells. *Br. J. Pharmacol.*, 140(7): 1237–1244.

Zolk O., Engmann S., Münzel F., Krajcik R. (2005) Chronic cardiotrophin-1 stimulation impairs contractile function in reconstituted heart tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 288(6): E1214–E1221.

Zolk O., Ng L.L., O'Brien R.J. et al. (2002) Augmented expression of cardiotrophin-1 in failing human hearts is accompanied by diminished glycoprotein 130 receptor protein abundance. *Circulation*, 106(12): 1442–1446.

Zvonic S., Hogan J.C., Arbour-Reilly P. et al. (2004) Effects of cardiotrophin on adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 279(46): 47572–47579.

Кардіотрофін-1 — новий прогностичний маркер серцевої недостатності (огляд літератури)

О.Є. Березін

Резюме. Огляд присвячено діагностичній та прогностичній ролі кардіотрофіну-1 у пацієнтів із гострою та хронічною серцевою недостатністю. Наводяться дані щодо основних механізмів регулюючого впливу кардіотрофіну-1 на процеси кардіоваскулярного ремоделювання. Обговорюються перспективи моніторингу концентрації кардіотрофіну-1 у плазмі крові з метою індивідуалізації оцінки величини кардіоваскулярного ризику у хворих із серцевою недостатністю на різних стадіях кардіоваскулярного континууму.

Ключові слова: біомаркери, кардіотрофін-1, дисфункція міокарда, кардіоваскулярне ремоделювання, серцева недостатність, прогноз.

Cardiotrophin-1 as novel prognostic marker of heart failure (review)

A.E. Berezin

Summary. Review is considered both diagnostic and prognostic values of cardiotrophin-1 in patients with both acute and chronic heart failure. It has provided some data around basic mechanisms regarding regulating influence of cardiotrophin-1 on cardiovascular remodeling. Perspectives for cardiotrophin-1 plasma level monitoring aimed individualizing of cardiovascular risk value assessment in patients with heart failure on different stages of cardiovascular continuum are discussed.

Key words: biomarkers, cardiotrophin-1, cardiac dysfunction, cardiovascular remodeling, heart failure, prognosis.

Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный
медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 2