

## Уровень нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца: клиничко-патогенетические аспекты

Захарьян Е. А., Ушаков А. В.

ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского". Симферополь, Россия

**Цель.** Определение взаимосвязей уровня нейрегулина-1 (NRG-1) в сыворотке крови с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) и клиничко-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В исследование включены 264 человека, из них 220 пациентов с диагнозом ИБС. Пациентам была выполнена коронароангиография с использованием шкалы SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) и эхокардиографическое исследование. Больные были разделены на группы согласно баллам по шкале SYNTAX: 1 группа — с умеренным атеросклеротическим поражением КА ( $\leq 22$  баллов — 124 человека); 2 группа — с выраженным атеросклерозом КА (23-32 балла — 53 человека); 3 группа — с крайне тяжелым поражением КА ( $\geq 33$  баллов — 43 человека). Группа 4 была представлена здоровыми добровольцами (44 человека). У всех испытуемых проведено исследование уровня NRG-1 (нг/мл) в сыворотке крови. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного обеспечения "Statistica 10.0"; достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Получены статистически значимо более высокие показатели NRG-1 в группе контроля в сравнении с пациентами с ИБС ( $p < 0,001$ ). Обнаружена обратная корреляционная связь между концентрацией NRG-1 и выраженностью поражения КА ( $p < 0,001$ ). Выявлено, что уменьшение концентрации NRG-1 ассоциируется с высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности ( $p < 0,01$ ) и низкой фракцией выброса левого желудочка ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить достоверность различий показателей NRG-1 между группами пациентов с наличием инфаркта миокарда в анамнезе ( $p < 0,001$ ), стенокардией

( $p < 0,01$ ), постоянной формой фибрилляции предсердий ( $p < 0,01$ ), хронической аневризмой левого желудочка ( $p < 0,01$ ) и повторными инфарктами миокарда ( $p < 0,05$ ) в сравнении с пациентами без данных патологий.

**Заключение.** Выявленные корреляционные связи между концентрацией NRG-1 и поражением КА, а также клиничко-инструментальными характеристиками пациентов позволяют рассматривать NRG-1 в качестве надежного биомаркера выраженности коронарного атеросклероза и тяжести хронической сердечной недостаточности и могут явиться основой для разработки новых диагностических подходов.

**Ключевые слова:** нейрегулин-1, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, сердечная недостаточность, биомаркер.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

Поступила 12/10-2023

Рецензия получена 04/12-2023

Принята к публикации 11/12-2023



**Для цитирования:** Захарьян Е. А., Ушаков А. В. Уровень нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца: клиничко-патогенетические аспекты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3776. doi:10.15829/1728-8800-2024-3776. EDN YAVXRD

## Serum levels of neuregulin-1 in patients with coronary artery disease: clinical and pathogenetic aspects

Zakharyan E. A., Ushakov A. V.

Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol, Russia

**Aim.** To determine the relationship between the serum level of neuregulin-1 (NRG-1) and the severity of coronary artery (CA) atherosclerosis and clinical and paraclinical characteristics of patients with coronary artery disease (CAD).

**Material and methods.** The study included 264 people, of which 220 were patients diagnosed with coronary CAD. The patients underwent coronary angiography using the Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) score and echocardiography. The patients were divided into groups according

to SYNTAX score: group 1 — with moderate CA atherosclerosis ( $\leq 22$  ( $n=124$ ); group 2 — with severe CA atherosclerosis (23-32) ( $n=53$ ); group 3 — with extremely severe CA atherosclerosis ( $\geq 33$ ) ( $n=43$ ). Group 4 was represented by healthy volunteers ( $n=44$ ). All subjects underwent a study of the serum NRG-1 (ng/ml) level. Statistical processing of the results was carried out using Statistica 10.0 software. Differences were considered significant at  $p < 0,05$ .

**Results.** Significantly higher NRG-1 values were obtained in the control group compared to patients with CAD ( $p < 0,001$ ). An inverse correlation

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: locren@yandex.ru

[Захарьян Е. А.\* — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского, ORCID: 0000-0002-7384-9705, Ушаков А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского, ORCID: 0000-0002-7020-4442].

was found between the NRG-1 concentration and the severity of CA atherosclerosis ( $p<0,001$ ). A decrease in NRG-1 concentration is associated with a high functional class of = heart failure ( $p<0,01$ ) and low left ventricular ejection fraction ( $p<0,001$ ). The significance of NRG-1 differences between groups of patients with a history of myocardial infarction ( $p<0,001$ ), angina pectoris ( $p<0,01$ ), permanent atrial fibrillation ( $p<0,01$ ), chronic left ventricular aneurysm ( $p<0,01$ ) and repeated myocardial infarction ( $p<0,05$ ) in comparison with patients without these pathologies.

**Conclusion.** The identified correlations between the NRG-1 concentration and CAD, as well as the clinical and paraclinical characteristics of patients, makes it possible to consider NRG-1 as a reliable biomarker of CA and heart failure severity and may form the basis for the development of novel diagnostic approaches.

**Keywords:** neuregulin-1, coronary artery disease, atherosclerosis, heart failure, biomarker.

**Relationships and Activities.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053>.

Zakharyan E. A. \* ORCID: 0000-0002-7384-9705, Ushakov A. V. ORCID: 0000-0002-7020-4442.

\*Corresponding author:  
locren@yandex.ru

**Received:** 12/10-2023

**Revision Received:** 04/12-2023

**Accepted:** 11/12-2023

**For citation:** Zakharyan E. A., Ushakov A. V. Serum levels of neuregulin-1 in patients with coronary artery disease: clinical and pathogenetic aspects. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1): 3776. doi:10.15829/1728-8800-2024-3776. EDN YAVXRD

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — СН с низкой фракцией выброса, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, СНумФВ — сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая СН, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, ErbB (от англ. Epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста, NRG (от англ. neuregulin) — нейрегулин, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

#### Ключевые моменты

##### Что известно о предмете исследования?

- Нейрегулин-1 (NRG-1) является плеiotропным фактором, влияющим на различные физиологические и патофизиологические процессы в организме.
- Существуют работы, изучающие уровень NRG-1 при развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний.

##### Что добавляют результаты исследования?

- Исследование связи NRG-1 с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий и клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца позволяют рассматривать данный показатель как возможный прогностический биомаркер и потенциальный терапевтический агент.

#### Key messages

##### What is already known about the subject?

- Neuregulin-1 (NRG-1) is a pleiotropic factor influencing various physiological and pathophysiological processes in the body.
- There are works studying the level of NRG-1 during the development and progression of cardiovascular diseases.

##### What might this study add?

- A study of the relationship between NRG-1 and the severity of coronary artery atherosclerosis and clinical and paraclinical characteristics of patients with coronary artery disease makes it possible to consider this indicator as a possible prognostic biomarker and a potential therapeutic agent.

## Введение

Нейрегулины (NRG) являются членами суперсемейства эпидермальных факторов роста, синтезируемых сосудистым эндотелием в ответ на ишемию, адренергическую стимуляцию и окислительный стресс, и лигандами рецепторов ErbB (от англ. Epidermal growth factor receptor — рецептор эпидермального фактора роста) [1]. На сегодняшний день описаны четыре формы нейрегулинов: NRG-1, NRG-2, NRG-3 и NRG-4, которые кодируются четырьмя одноименными генами [1]. Нейрегулин-1 (NRG-1) и путь NRG-1/ErbB ответственны за раз-

витие сердца и его защиту от физиологического либо патологического стресса. Данный паракринный ростовой фактор играет центральную роль в передаче сигналов клетками сердца, молочной железы и центральной нервной системы: он не только стимулирует пролиферацию кардиомиоцитов, но и способствует ангиогенезу, ремоделированию внеклеточного матрикса, активирует пролиферацию кардиомиоцитов и улучшает сердечную функцию. Все это, в конечном итоге, способствует интенсификации регенеративных процессов в миокарде [2]. В свою очередь, ингибирование активности ErbB

или экспрессии NRG-1 приводит к ухудшению восстановления сократительной функции сердца после повреждения [3]. Существует ряд работ по изучению терапевтического потенциала NRG-1 при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Продemonстрировано его непосредственное влияние на кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, макрофаги и фибробласты, приводящее к активной пролиферации клеток, антиапоптозу, противовоспалительному и антиоксидантному эффектам, а также регулирующей роли в процессах энергетического метаболизма миокарда [1-4]. При этом работы по изучению роли NRG-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) крайне малочисленны [5, 6], а данные, полученные авторами, весьма противоречивы, в связи с чем представляется актуальным изучение концентрации NRG-1 у пациентов с различной выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА), в т.ч. в рамках их клинико-инструментальных особенностей.

Цель исследования — определение взаимосвязей уровня NRG-1 в сыворотке крови с выраженностью атеросклеротического поражения КА и клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ИБС.

## Материал и методы

Критерием включения больных в исследование явилось наличие верифицированной (клинически и инструментально) ИБС. Критериями невключения были: перенесенные <6 нед. назад инфаркт миокарда (ИМ) либо острое нарушение мозгового кровообращения; любые острые и хронические воспалительные заболевания, способные повлиять на сывороточные концентрации NRG-1; хроническая болезнь почек ≥III стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации; первичные и вторичные кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца; онкологические заболевания, заболевания крови и иммунной системы; беременность или период лактации.

В исследование включены 264 человека (161 мужчина и 103 женщины), из них 220 — пациенты с установленным диагнозом ИБС, 44 — здоровые добровольцы (группа контроля).

Проведенное исследование было одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО "КФУ им. В.И. Вернадского" (протокол № 5 от 19.05.2022). Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам была выполнена коронароангиография на ангиографической установке "General Electric Optima IGS 330". Для объективной количественной оценки выраженности атеросклеротического поражения КА использована шкала SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) в виде онлайн-калькулятора (<https://officialsyntaxscore.com>). С учетом того, что данная шкала является надежным инструментом определе-

ния тяжести атеросклероза КА [7], все пациенты были разделены на следующие группы: 1 группа — с умеренным атеросклеротическим поражением КА со значением по шкале SYNTAX ≤22 баллов (n=124); 2 группа — с выраженным атеросклерозом КА с показателем 23-32 балла (n=53); 3 группа — с крайне тяжелым поражением КА с количеством баллов по шкале ≥33 (n=43). Среди пациентов с ИБС 111 человек имели ИМ в анамнезе. Группа 4 была представлена здоровыми добровольцами, у которых сердечно-сосудистая патология исключалась на основании отсутствия клинических, анамнестических и электрокардиографических признаков заболевания сердца (n=44). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили с помощью ультразвукового сканера "Samsung Accuvix A30" методом двухмерной ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Оценивали стандартные структурные параметры желудочков, сократительную и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), состоятельность клапанного аппарата.

Также проведено исследование уровня NRG-1 в сыворотке крови. Для этого до проведения коронарографии проводился забор венозной крови натощак; кровь в вакуумной пробирке была выдержана при комнатной температуре 30 мин, после центрифугирования в течение 15 мин при 2500 об./мин сыворотку крови аликвотировали для дальнейшего замораживания (при -70° C). Использовали микропланшетный фотометр Multiskan FC Thermo Fisher Scientific (США), автоматический микропланшетный вошер W600 Sinnova (Китай), термощейкер для планшетов PST-60HL Biosan (Латвия). Уровень NRG-1 (нг/мл) определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием аналитического набора "Human NRG-1 ELISA Kit" (Cloud-Clone Corp., Китай) согласно инструкции производителя.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программного обеспечения "Statistica 10.0". Для данных, выраженных в дихотомической шкале, в качестве описательных статистик использовали абсолютные и относительные частоты. Для данных, представленных в порядковой или количественной шкалах, в качестве описательных статистик использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25; Q75). Для оценки статистической значимости различий между двумя группами по каким-либо параметрам использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки статистической связи между двумя признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой его значимости. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

Источник финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

## Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Выявлено, что уровень NRG-1 был значительно выше в группе контроля в сравнении с показателями пациентов с ИБС ( $p < 0,001$ ). Так, в группе здоровых добровольцев медиана уровня NRG-1 состав-

Таблица 1

## Клинико-инструментальная характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=53)	Группа 3 (n=43)
Возраст (годы), Ме [Q25; Q75]	64,0 [59,0; 69,0]	66,0 [60,0; 70,0]	66,0 [60,0; 70,0]
SYNTAX, (баллы), Ме [Q25; Q75]	12,0 [5,0; 16,0]	27,5 [24,0; 29,5]	36,25 [34,0; 40,5]
II ФК СН по NYHA, n (%)	45 (36,3)	14 (26,4)	6 (14,0)
III ФК СН по NYHA, n (%)	79 (63,7)	39 (73,6)	33 (76,7)
IV ФК СН по NYHA, n (%)	—	—	4 (9,3%)
ФВ ЛЖ (%), Ме [Q25; Q75]	57,0 [49,0; 62,0]	54,0 [47,0; 59,0]	52,0 [44,0; 59,0]
Стенокардия, n (%)	72 (58,1)	41 (77,4)	35 (81,4)
ИМ в анамнезе, n (%)	45 (36,3)	41 (77,4)	25 (58,1)
Повторные ИМ, n (%)	1 (0,8)	2 (3,8)	2 (4,7)
Хроническая аневризма ЛЖ, n (%)	4 (3,2)	8 (15,1)	4 (9,3)
Постоянная форма ФП, n (%)	11 (8,9)	3 (5,7)	1 (2,3)

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

вила 3,10 нг/мл [2,90; 3,80], в то время как в группе больных с ИБС — 2,70 нг/мл [2,30; 3,0] (рисунок 1).

Обнаружена обратная умеренная корреляционная связь концентрации NRG-1 в сыворотке крови с выраженностью поражения КА согласно баллам по шкале SYNTAX ( $r=-0,47$ ,  $p<0,001$ ). При этом в группе 1 медиана уровня NRG-1 составила 2,91 нг/мл [2,50; 3,20], в группе 2 — 2,60 нг/мл [2,22; 2,80], а в группе 3 — 2,30 нг/мл [2,10; 2,54] (рисунок 2).

Выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между концентрацией NRG-1 в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов (таблица 2).

Как видно из рисунка 3, имеет место очень высоко значимая прямая умеренная корреляционная связь между значениями фракции выброса (ФВ) ЛЖ и концентрацией NRG-1 в сыворотке крови ( $p<0,001$ ,  $r=0,649$ ).

Показано, что концентрации NRG-1 ниже в группе пациентов с III и IV функциональными классами (ФК) сердечной недостаточности (СН) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association — NYHA) в сравнении с II ФК СН ( $p<0,01$ ). Отмечена статистическая значимость различий между показателями NRG-1 в группах с СН с низкой (СНнФВ) (2,10 [2,03; 2,15]), умеренно сниженной (СНунФВ) (2,30 [2,20; 2,41]) и сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) ЛЖ (2,90 [2,70; 3,10]) ( $p<0,001$ ) (рисунок 4).

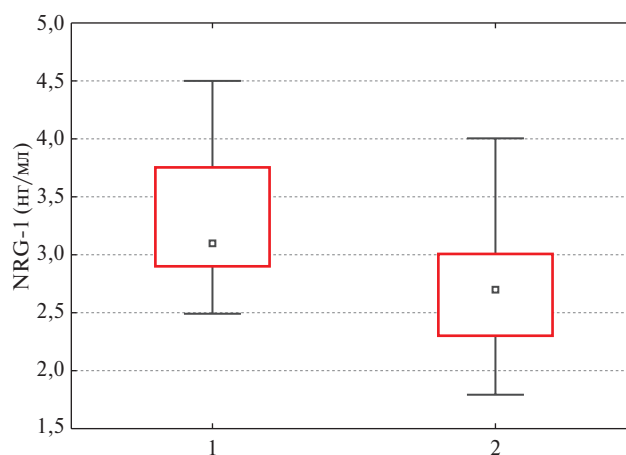
Необходимо отметить статистически значимо меньшую концентрацию NRG-1 в сыворотке крови в группах пациентов с наличием постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) ( $p<0,01$ ), хронической аневризмы ЛЖ ( $p<0,01$ ), стенокардии ( $p<0,01$ ), ИМ в анамнезе ( $p<0,001$ ). При этом наиболее низкие концентрации NRG-1 были среди пациентов с наличием нескольких острых коронарных событий в прошлом в сравнении с пациентами с одним перенесенным ИМ ( $p<0,05$ ) (таблица 3).

Таблица 2

## Оценка статистической связи между клинико-инструментальными показателями и значениями NRG-1 с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатели	г
Возраст	0,26***
SYNTAX	-0,47***
ИМ в анамнезе	-0,3***
ФК СН по NYHA	-0,21**
Месяцы после ИМ	-0,27***
Постоянная форма ФП	-0,21**
Хроническая аневризма ЛЖ	-0,22**
Повторные ИМ	-0,15*

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NRG-1 — нейрегулин-1, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца); \* —  $p<0,05$ , \*\* —  $p<0,01$ , \*\*\* —  $p<0,001$ .



1 — Группа контроля  
2 — Пациенты с ИБС

Рис. 1 Концентрация NRG-1 в сыворотке крови в группах контроля и пациентов с ИБС ( $p<0,001$ ).

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, NRG-1 — нейрегулин-1.

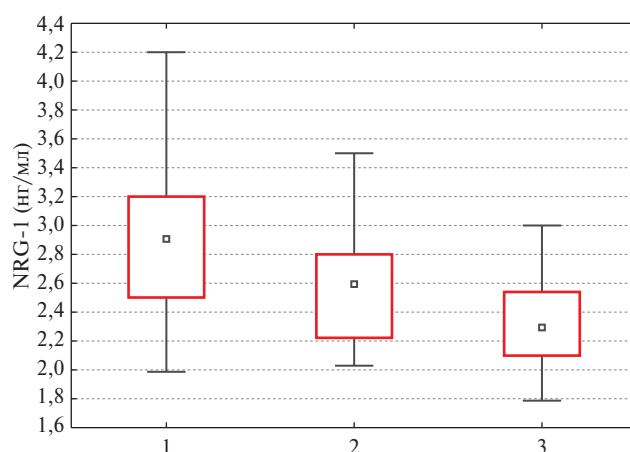


Таблица 3

Уровень NRG-1 в зависимости  
от клинических особенностей пациентов

Показатель	Me [Q25; Q75]
Постоянная ФП (n=15)	2,30 [2,15; 2,42]**
Синусовый ритм (n=205)	2,73 [2,30; 3,00]
Стенокардия (n=152)	2,60 [2,30; 2,91]**
Без стенокардии (n=68)	2,90 [2,46; 3,10]
ИМ в анамнезе (n=111)	2,50 [2,20; 2,80]***
Без ИМ в анамнезе (n=109)	2,91 [2,60; 3,20]
Повторные ИМ (n=5)	2,10 [2,00; 2,54]*
Без повторных ИМ (n=215)	2,80 [2,38; 3,10]
Хроническая аневризма ЛЖ (n=16)	2,25 [2,11; 2,55]**
Без хронической аневризмы ЛЖ (n=204)	2,73 [2,30; 3,00]

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ФП — фибрилляция предсердий, NRG-1 — нейрегулин-1; \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .



1 — Группа 1 (менее 22 баллов по SYNTAX)  
2 — Группа 2 (23-32 балла по SYNTAX)  
3 — Группа 3 (более 33 баллов по SYNTAX)

Рис. 2 Концентрация NRG-1 в сыворотке крови в группах согласно шкале SYNTAX ( $p < 0,001$ ).

Примечание: NRG-1 — нейрегулин-1, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

## Обсуждение

В настоящей работе обнаружены статистически значимые различия в значении NRG-1 сыворотки крови при различных клинико-инструментальных показателях течения ИБС. Выявлена обратная умеренная корреляционная связь сывороточной концентрации NRG-1 с выраженностью коронарного атеросклероза ( $p < 0,001$ ), а также с наличием стенокардии ( $p < 0,01$ ), постоянной формы ФП ( $p < 0,01$ ) и ИМ в анамнезе ( $p < 0,001$ ).

При этом среди пациентов с несколькими острыми коронарными событиями в прошлом ( $p < 0,05$ ) либо с наличием сформировавшейся после перенесенного ИМ хронической аневризмы ЛЖ ( $p < 0,01$ ) концентрация NRG-1 была ниже в сравнении с группами

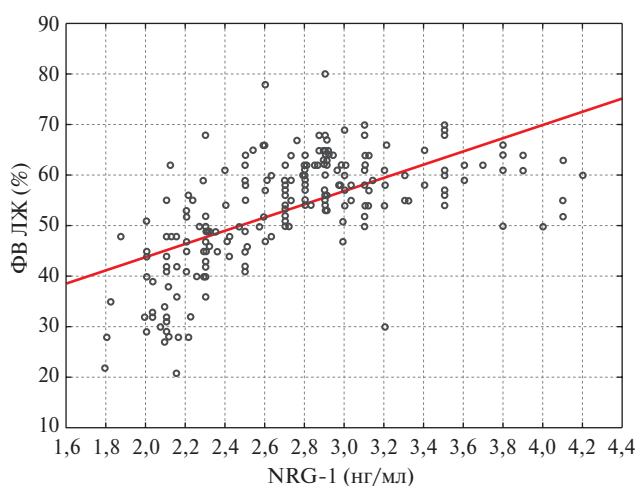
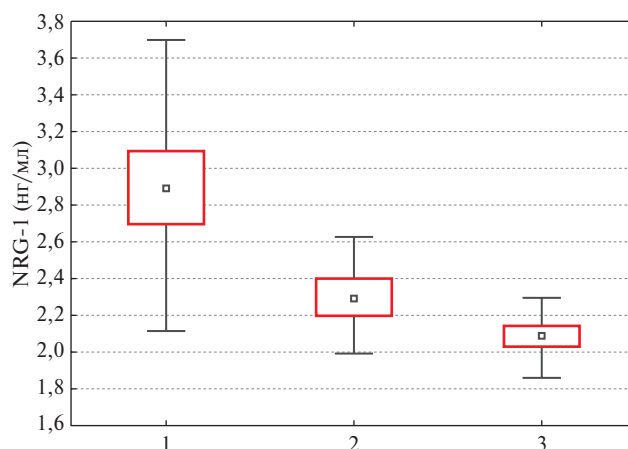


Рис. 3 Концентрация NRG-1 в сыворотке крови в зависимости от ФВ ЛЖ ( $p < 0,001$ ).

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NRG-1 — нейрегулин-1.



1 — СНсФВ  
2 — СНунФВ  
3 — СНнФВ

Рис. 4 Концентрация NRG-1 в сыворотке крови в группах пациентов с СНсФВ ЛЖ, СНунФВ ЛЖ и СНнФВ ЛЖ ( $p < 0,001$ ).

Примечание: СНсФВ ЛЖ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СНунФВ ЛЖ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНнФВ ЛЖ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, NRG-1 — нейрегулин-1.

без данных патологий. Более того, само наличие ИБС ассоциировалось с более низким уровнем NRG-1 ( $p < 0,001$ ). Также отмечены высоко значимые обратные корреляционные связи концентрации NRG-1 с баллами по шкале SYNTAX и количеством месяцев, прошедших после перенесенного острого коронарного события ( $p < 0,001$ ).

Полученные данные согласуются с результатами исследований Tian QP, et al. (2019) и Huang M, et al. (2020), в которых было показано, что концентрации NRG-1 и NRG-4 в плазме крови отрицательно

коррелировали с тяжестью ИБС и развитием коллатерального кровотока, а также оказались надежными независимыми предикторами хорошего его развития [6, 8]. Rahimzadeh M, et al. (2020) продемонстрирована связь NRG-4 с низким риском развития острого коронарного синдрома [9]. Geisberg CA, et al. [5] оценена концентрация NRG-1 в крови пациентов в зависимости от выраженности стенотического поражения КА, определяемого с помощью ангиографических критериев Дюка. Авторами не обнаружено статистически значимых различий в концентрации NRG-1 между контрольной группой и больными с минимальным поражением КА, однако отмечена обратная корреляционная связь уровня NRG-1 с тяжестью атеросклеротического поражения КА [5].

Можно предположить, что снижение концентрации NRG-1 по мере усиления выраженности коронарного атеросклероза связано с нарастанием выраженности эндотелиальной дисфункции, приводящей к угнетению синтеза и секреции данного фактора эндотелиальными клетками [10]. При этом уменьшение концентрации NRG-1 по мере увеличения давности последнего перенесенного острого коронарного события может быть связано с ослаблением процессов миокардиального и сосудистого ремоделирования, а также со снижением интенсивности субклинического воспаления и повреждающего действия активных форм кислорода, которые ранее являлись индукторами его синтеза с целью активации компенсаторных механизмов [2].

Известно, что NRG-1 играет важную роль в адаптационных процессах во время воздействия на сердце как физиологических, так и патологических стрессовых факторов, препятствуя развитию патологического ремоделирования миокарда [1]. Вероятно, статистически значимо меньшие концентрации NRG-1 в настоящем исследовании у пациентов с хронической аневризмой ЛЖ могут свидетельствовать об истощении адаптационных резервов при далеко зашедших необратимых изменениях в миокарде на фоне критических нарушений геометрии ЛЖ.

Схожими механизмами можно объяснить более низкие показатели NRG-1 у пациентов с наличием постоянной формы ФП в сравнении с больными с синусовым ритмом. Известно, что кардиомиоциты, лишенные передачи сигналов NRG-1, неспособны адекватно сбалансировать  $\beta$ -адренергическую активацию путем ингибирования парасимпатической активности [2]. При этом необходимо упомянуть результаты исследования Shao Q, et al. [11], которые продемонстрировали повышение уровня NRG-1 у больных с пароксизмальной формой ФП. Возможно, данный факт объясняется тем, что при пароксизмальных формах данной аритмии повышение концентрации NRG-1 является одним из адаптивных механизмов, направленных на кардиопротекцию и предотвращение развития дезадаптивного ремоделирования.

При постоянных формах ФП указанный механизм, вероятно, истощается [12].

Необходимо отметить ряд работ по изучению уровня NRG-1 у пациентов с ХСН в зависимости от ее генеза, а также тяжести клинических проявлений [13-18]. В исследовании Ку В, et al. [13] обнаружено значимое повышение уровня NRG-1 $\beta$  у пациентов с IV ФК СН согласно классификации NYHA в сравнении с I ФК и выявлена независимая связь с повышенным риском смертельных исходов или трансплантации сердца. По данным Miao J, et al. [14], у больных с хронической СН (ХСН) ишемического генеза не было обнаружено статистически значимых различий в концентрации NRG-1 в зависимости от ФК по NYHA. Жбанов К. А. и др. (2022) отмечают более высокую концентрацию NRG-1 у больных СНсФВ в плазме крови в сравнении с его уровнем у здоровых добровольцев при отсутствии статистически значимых различий с группой СНнФВ. При этом высокие показатели NRG-1 у больных СНсФВ были связаны с маркерами субклинического воспаления и фиброза, а также риском госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [15]. В более ранних исследованиях Hage C, et al. (2020) также продемонстрировали большие значения NRG-1 у пациентов с СНсФВ в сравнении с СНнФВ [18].

В данной работе обнаружена высоко значимая положительная корреляционная связь средней силы между концентрацией NRG-1 и значениями ФВ ЛЖ. Также отмечена более высокая концентрация NRG-1 в группе с СНсФВ, статистически значимо меньшая в группе СНунФВ с минимальными его значениями в группе СНнФВ ( $p < 0,001$ ). При этом нами обнаружены статистически значимые различия между II и III-IV ФК СН ( $p < 0,01$ ). На наш взгляд, низкие значения NRG-1 у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ могут свидетельствовать о сокращении его синтеза эндотелием в результате истощения адаптивных механизмов устойчивости кардиомиоцитов к воздействию окислительного стресса и апоптоза, а также выраженной дисфункции коронарных микрососудов [19-22], что, по данным литературы, подтверждается снижением экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты, регулирующей синтез NRG-1 [23].

## Заключение

В последние годы появляется все больше работ, раскрывающих потенциальную роль NRG-1 при различной патологии сердечно-сосудистой системы. Описаны результаты клинических исследований, демонстрирующих положительный терапевтический эффект на сократительную функцию ЛЖ после введения рекомбинантного NRG-1. В нашей работе при изучении концентрации NRG-1 в сыворотке крови у пациентов с ИБС продемонстрирована обратная корреляционная связь между его концентрацией и выраженностью атеросклеротического пораже-

ния КА. Показано, что уменьшение концентрации NRG-1 ассоциируется с высоким ФК ХСН и низкой ФВ ЛЖ. Выявлены корреляционные связи различной силы между значением данного лабораторного показателя и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов. Полученные данные позволяют рассмотреть возможность использования NRG-1 в качестве маркера выраженности коронар-

ного атеросклероза и тяжести ХСН, а также послужить плацдармом для разработки новых диагностических стратегий.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

## Литература/References

- Lin Y, Liu H, Wang X. Neuregulin-1, a microvascular endothelial-derived protein, protects against myocardial ischemia-reperfusion injury (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(3):925-35. doi:10.3892/ijmm.2020.4662.
- Wang Y, Wei J, Zhang P, et al. Neuregulin-1, a potential therapeutic target for cardiac repair. *Front Pharmacol*. 2022;13:945206. doi:10.3389/fphar.2022.945206.
- Kang W, Cheng Y, Wang X, et al. Neuregulin-1: An underlying protective force of cardiac dysfunction in sepsis (Review). *Mol Med Rep*. 2020;21(6):2311-20. doi:10.3892/mmr.2020.11034.
- Cacciapuoti M, Johnson B, Kapadia A, et al. The Role of Neuregulin and Stem Cells as Therapy Post-Myocardial Infarction. *Stem Cells Dev*. 2020;29(19):1266-74. doi:10.1089/scd.2020.0099.
- Geisberg CA, Wang G, Safa RN, et al. Circulating neuregulin-1 $\beta$  levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia. *Coron Artery Dis*. 2011;22(8):577-82. doi:10.1097/MCA.0b013e32834d3346.
- Huang M, Zheng J, Chen Z, et al. The Relationship Between Circulating Neuregulin-1 and Coronary Collateral Circulation in Patients with Coronary Artery Disease. *Int Heart J*. 2020;61(1):115-20. doi:10.1536/ihj.19-277.
- Grigor'ev VS, Petrosyan KV, Abrosimov AV. Anatomical risk assessment scale SYNTAX Score is a tool for determining the severity of coronary lesion and predicting the outcomes of endovascular interventions. *Kreativnaya kardiologiya=Creative Cardiology*. 2019;13(2):159-72. (In Russ.) Григорьев В.С., Петросян К.В., Абросимов А.В. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score — инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств. *Креативная кардиология*. 2019;13(2):159-72. doi:10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172.
- Tian QP, Liu ML, Tang CS, et al. Association of Circulating Neuregulin-4 with Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Int Heart J*. 2019;60(1):45-9. doi:10.1536/ihj.18-130.
- Rahimzadeh M, Farshidi N, Naderi N, et al. Clinical significance of serum concentrations of neuregulin-4, in acute coronary syndrome. *Sci Rep*. 2020;10(1):5797. doi:10.1038/s41598-020-62680-x.
- Kivelä R, Hemanthakumar KA, Vaparanta K, et al. Endothelial Cells Regulate Physiological Cardiomyocyte Growth via VEGFR2-Mediated Paracrine Signaling. *Circulation*. 2019;139(22):2570-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036099.
- Shao Q, Liu H, Ng CY, et al. Circulating serum levels of growth differentiation factor-15 and neuregulin-1 in patients with paroxysmal non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):e311-3. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.173.
- Geissler A, Ryzhov S, Sawyer DB. Neuregulins: protective and reparative growth factors in multiple forms of cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(19):2623-43. doi:10.1042/CS20200230.
- Ky B, Kimmel SE, Safa RN, et al. Neuregulin-1 beta is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure. *Circulation*. 2009;120(4):310-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856310.
- Miao J, Huang S, Su YR, et al. Effects of endogenous serum neuregulin-1 $\beta$  on morbidity and mortality in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Biomarkers*. 2018;23(7):704-8. doi:10.1080/1354750X.2018.1485054.
- Zhbanov KA, Salakheeva EYu, Sokolova IY, et al. Neuregulin-1 $\beta$ , Biomarkers of Inflammation and Myocardial Fibrosis in Heart Failure Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):522-9. (In Russ.) Жбанов К.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я. и др. Нейрегулин-1 $\beta$ , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(5):522-9. doi:10.20996/1819-6446-2022-09-05.
- Zhbanov KA, Shchendrygina AA, Salakheeva EYu, et al. The Prognostic Value of Neuregulin-1 $\beta$  in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *Kardiologia*. 2022;62(9):3-8. (In Russ.) Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Салахеева Е.Ю. и др. Прогностическая роль нейрегулина-1 $\beta$  у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2022;62(9):3-8. doi:10.18087/cardio.2022.9.n2241.
- Shchendrygina AA, Zhbanov KA, Privalova EV, et al. Circulating Neuregulin-1 and Chronic Heart Failure with Preserved Ejection. *Kardiologia*. 2020;60(11):128-36. (In Russ.) Щендрыгина А.А., Жбанов К.А., Привалова Е.В. и др. Циркулирующий нейрегулин-1 и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. *Кардиология*. 2020;60(11):128-36. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1222.
- Hage C, Wärdell E, Linde C, et al. Circulating neuregulin-1 $\beta$  in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):445-55. doi:10.1002/ehf2.12615.
- van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012;126(7):830-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075.
- Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):44-52. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
- Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*. 2000;86(5):494-501. doi:10.1161/01.res.86.5.494.
- Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation*. 2005;111(7):879-86. doi:10.1161/01.CIR.0000155615.68924.B3.
- Munk M, Memon AA, Goetze JP, et al. Hypoxia changes the expression of the epidermal growth factor (EGF) system in human hearts and cultured cardiomyocytes. *PLoS One*. 2012;7(7):e40243. doi:10.1371/journal.pone.0040243.