

(CC) BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-70-75 УДК 616.124.2-008-039.55:616.15-071

# Исследование содержания кардиотрофина-1 в сыворотке крови у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией

### О.Н. Огуркова, Е.Н. Павлюкова, Т.Е. Суслова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,

634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

### Аннотация

**Актуальность.** Кардиотрофин-1 (СТ-1) является представителем суперсемейства интерлейкина-6 (IL-6) и ассоциирован с патологией сердечно-сосудистой системы. Продукция СТ-1 повышается в ответ на растяжение стенки миокарда, увеличение его жесткости, а также модулируется широким спектром нейрогормонов и пептидов, что дает возможность использовать мониторирование СТ-1 как маркер биомеханического стресса. Однако диагностическая значимость СТ-1 у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью (СН) при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) является недостаточно исследованной.

**Цель:** изучить содержание СТ-1 в сыворотке крови и его взаимосвязь с уровнем натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных обструктивной ГКМП и у пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией (ЛЖД).

**Материал и методы.** Анализ выполнен у 76 больных обструктивной ГКМП и у 31 пациента с тяжелой ЛЖД с третьим типом постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и фракцией выброса (ФВ) менее 30%. Определение СТ-1 и высокочувствительного С-реактивного белка проводили иммуноферментным методом. Исследование содержания NT-proBNP в сыворотке крови выполняли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием системы FLEXMAP 3D Luminex Corporation.

**Результаты.** Содержание СТ-1 в сыворотке крови у больных обструктивной ГКМП выше, чем в группе пациентов с тяжелой ЛЖД. Исследование концентрации NT-proBNP в сыворотке крови показало увеличение содержания в обеих группах пациентов. Медиана концентрации NT-proBNP и C-реактивного белка у пациентов с тяжелой ЛЖД была повышена по сравнению с медианой концентрации у больных обструктивной ГКМП.

**Заключение.** У больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН показано увеличение содержания СТ-1 в сыворотке крови. Повышение содержания СТ-1 у больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН прямо взаимосвязано с увеличением уровня NT-proBNP.

Ключевые слова:	кардиотрофин-1, биомаркеры, воспаление, сердечная недостаточность, гипертрофическая кардиомиопатия, дисфункция левого желудочка.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материа- лах или методах.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 151 от 22.12.2016 г.).
Для цитирования:	Огуркова О.Н., Павлюкова Е.Н., Суслова Т.Е. Исследование содержания кардиотрофина-1 в сыворотке крови у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021;36(2):70–75. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-70-75.

<sup>🖃</sup> Огуркова Оксана Николаевна, e-mail: ogurkovaon@mail.ru.

## Serum levels of cardiotrophin-1 in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and in patients with severe left ventricular dysfunction

### Oksana N. Ogurkova, Elena N. Pavlyukova, Tatiana E. Suslova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

### Abstract

**Relevance.** Cardiotrophin-1 (CT-1) is a member of interleukin-6 (IL-6) superfamily and is associated with cardiovascular pathology. The production of CT-1 increases in response to myocardial wall stretching and increase in its rigidity and is also modulated by a wide range of neurohormones and peptides, which allows to monitor CT-1 as a marker of biomechanical stress. However, the prognostic significance of CT-1 in patients with diastolic heart failure with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) remains poorly understood.

**Objective.** To study the blood serum cardiotrophin-1 contents and their relationships with NT-proBNP in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and in patients with severe left ventricular (LV) dysfunction.

**Material and Methods.** The study comprised a total of 76 patients with obstructive HCM and 31 patients with severe LV dysfunction. The group of patients with HCM comprised patients with obstructive form; the group of patients with severe LV dysfunction included patients with the third type of post-infarction LV remodeling and ejection fraction (EF) of less than 30%. The determination of cardiotrophin-1 and highly sensitive C-reactive protein was carried out by the enzyme immunoassay. The study of NT-proBNP content in blood serum was performed by multiplex immunoassay using the FLEXMAP 3D Luminex Corporation system.

**Results.** The content of cardiotrophin-1 in the blood serum of patients with obstructive HCM was higher than in the group of patients with severe LV dysfunction. The study of NT-proBNP concentrations in the blood serum showed increases in the content in both groups of patients. The median concentrations of NT-proBNP and C-reactive protein in patients with severe LV dysfunction were increased compared to the median concentration in patients with obstructive HCM.

**Conclusion.** The study showed an increase in cardiotrophin-1 content in the blood serum in patients with obstructive HCM with chronic diastolic heart failure. The increase in cardiotrophin-1 content was directly associated with the increase in NT-proBNP level in patients with obstructive HCM with chronic diastolic heart failure.

Keywords: cardiotrophin-1, biomarkers, inflammation, heart failure, hypertrophic cardiomyopathy, left

ventricular dysfunction.

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical

standards:

informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee

of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (protocol No. 151 from 22.12.2016).

For citation: Ogurkova O.N., Pavlyukova E.N., Suslova T.E. Serum levels of cardiotrophin-1 in patients with

obstructive hypertrophic cardiomyopathy and in patients with severe left ventricular dysfunction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(2):70–75. https://doi.

org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-70-75.

### Введение

Кардиотрофин-1 (СТ-1) является представителем суперсемейства интерлейкина-6 (IL-6) с промитотическими и пролиферативными свойствами и ассоциирован с патологией сердечно-сосудистой системы. Показано, что избыточная продукция СТ-1 вызывает гипертрофию и гиперплазию кардиомиоцитов и взаимосвязана с провоспалительными цитокинами, что вносит вклад в ремоделирование сердца [1]. Реализация эффекта СТ-1 связана с вовлечением системы вторичных мессенджеров, ассоциированных со специфическими внутриклеточны-

ми регуляторными молекулами, такими как JAK, тирозинкиназа, МАРК, МЕК [2]. Установлено, что продукция СТ-1 повышается в ответ на растяжение стенки миокарда, увеличение его жесткости, а также модулируется довольно широким спектром нейрогормонов и пептидов. В целом СТ-1 выступает независимым мессенджером IL-6-зависимых воспалительных процессов, способных оказывать самостоятельное влияние на клинические исходы у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) [2, 3].

В настоящее время показано, что неблагоприятные исходы гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) чаще связаны с прогрессированием симптомов хронической сердечной недостаточности (XCH) с I-II до III-IV функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). У пациентов с ГКМП симптомы ХСН имеют два основных патофизиологических механизма: с одной стороны, они возникают в результате выраженной динамической обструкции выводного отдела левого желудочка (ЛЖ) и развитием диастолической СН; с другой стороны, симптомы ХСН возникают в результате прогрессирования дисфункции ЛЖ, сопровождаясь обширным фиброзом миокарда и ремоделированием камер сердца [4]. Традиционно ХСН и ее тяжесть ассоциируют со снижением систолической функции ЛЖ, которую обычно оценивают по его фракции выброса (ФВ). Однако у части больных признаки недостаточности кровообращения отмечают при незначительно измененной или даже нормальной систолической функции ЛЖ, в таких случаях используется термин «XCH с сохраненной систолической функцией ЛЖ» [4, 5]. Пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ легко идентифицируются с помощью современных визуализирующих технологий, но гораздо чаще у пациентов с ГКМП прогрессирование симптомов ХСН происходит при сохраненной систолической функции ЛЖ (85–90%) и представляет собой один из наименее изученных синдромов при ГКМП [4].

Имеются данные, что содержание СТ-1 в сыворотке или плазме крови может рассматриваться как независимый маркер гипертрофии миокарда в когортах пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями [6-8]. 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 мониторирование СТ-1 как маркер биомеханического стресса наряду с такими известными молекулами, как натрийуретический пептид (NT-proBNP) [9, 10]. Диагностическая значимость СТ-1 при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, включая застойную СН, активно обсуждается, однако данные о СТ-1 у пациентов с диастолической СН при ГКМП ограничены.

Цель: изучить содержание СТ-1 в сыворотке крови и его взаимосвязь с уровнем NT-ргоВNР у больных обструктивной ГКМП и у пациентов с тяжелой ЛЖД.

### Материал и методы

Анализ выполнен у 76 больных обструктивной ГКМП в возрасте  $48,84 \pm 14,83$  лет и у 31 пациента с тяжелой левожелудочковой дисфункцией (ЛЖД) в возрасте  $55,44 \pm 11,97$  лет. Группу пациентов с ГКМП составили больные обструктивной формой с пиковым градиентом в выводном отделе (ВО) ЛЖ —  $75,5 \pm 29,0$  мм рт. ст. (медиана (Me) - 73,0 мм рт. ст.) и с индексом массы миокарда  $160,4 \pm 47,3$  г/м². Диагноз ГКМП устанавливался в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов на основании увеличения толщины стенки ЛЖ более 15 мм хотя бы в одном сегменте [11]. Все больные ГКМП принимали адекватную медикаментозную терапию (бета-адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов верапамилового ряда), на фоне которой в покое пиковый градиент давления в ВО ЛЖ сохранялся на

уровне более 50 мм рт. ст. В группу пациентов с тяжелой ЛЖД вошли больные с третьим типом постинфарктного ремоделирования ЛЖ [12] и ФВ менее 30%. Критериями включения в эту группу служили наличие синусового ритма, конечный диастолический объем ЛЖ ≥ 180 мл, индекс нарушения локальной сократимости ≥ 2 усл. ед., стенозирующий коронарный атеросклероз левой коронарной артерии и/или 3 коронарных артерий. Выполненное исследование соответствовало принципам, изложенным в Хельсинкской декларации, все испытуемые дали свое письменное информированное согласие до включения в исследование. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике учреждения (№ 151 от 22.12.2016 г.).

Образцы крови брали на этапе включения пациентов в исследование. Определение СТ-1, высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирм «Ray Bio®» Human CT-1 (Cardiotrophin-1), «Biomerica» hsCRP ELISA Kit. Исследование содержания NT-proBNP в сыворотке крови выполняли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием системы FLEXMAP 3D Luminex Corporation, MILLIPLEX map Human Cardiovascular Disease Panel 1. B работе количественные данные представлены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного интервала ( $Q_{4}$ ;  $Q_{2}$ ). Категориальные данные описывали частотами и процентами. Достоверность различий количественных показателей в группах определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для оценки корреляционных взаимоотношений между изучаемыми показателями применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Критическое значение уровня значимости (р) принимали равным 0,05, что является достаточным для медико-биологических исследований. Исследование проведено с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

### Результаты

Все обследованные пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу, они не имели статистически значимой разницы по уровню систолического и диастолического артериального давления (АД), частоте сердечных сокращений (ЧСС). Терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, соответствовала современным рекомендациям. У всех пациентов с ГКМП отмечалась хроническая диастолическая СН, из них ІІ ФК СН по NYHA зарегистрирован у 27 (35,52%), ІІІ ФК — у 49 (64,47%) больных. В группе пациентов с тяжелой ЛЖД и ФВ менее 30% ІІІ ФК систолической СН, согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), отмечался у 15 (48,39%), IV ФК — у 16 (51,61%) человек.

Анализ показал, что у больных обструктивной ГКМП содержание СТ-1 в сыворотке крови выше, чем в группе пациентов с тяжелой ЛЖД. Для определения СН оценивали содержание NT-proBNP, было выявлено изменение содержания NT-proBNP в сыворотке крови у всех пациентов, включенных в исследование, значения превышали патологически значимый уровень 125 пг/мл (таблица).

Медиана концентрации NT-proBNP у пациентов с обструктивной ГКМП была снижена по сравнению с пациентами с тяжелой ЛЖД.

**Таблица.** Лабораторная характеристика пациентов на момент включения в исследование,  $Me(Q_i; Q_3)$  **Table.** Baseline laboratory characteristics of patients,  $Me(Q_i; Q_3)$ 

Параметры Parameters	ГКМП ( <i>n</i> =76) Hypertrophic cardiomyopathy ( <i>n</i> =76)	Тяжелая ЛЖД (n = 31) Severe left ventricular dysfunction (n = 31)	<i>p</i> -value
Кардиотрофин-1, пг/мл	28,82	23,99	<0,05
Cardiotrophin-1, pg/mL	(21,59; 50,07)	(15,68; 32,54)	
NT-проВNР, пг/мл	230,76	339,41	<0,05
NT-proBNP, pg/mL	(103,39; 404,69)	(183,93; 445,67)	
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	1,30	2,16	<0,05
Highly sensitive C-reactive protein, mg/L	(0,58; 3,16)	(1,16; 9,01)	

Примечание: NT-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида.

Note: NT-proBNP - N-terminal fragment of the natriuretic peptide.

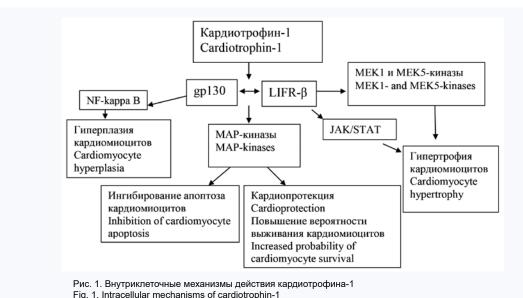
В качестве дополнительной риск-стратификации, наряду с уже ставшим «золотым стандартом» определением содержания NT-proBNP, нами был изучен биомаркер воспаления – hsCRP. У пациентов с ЛЖД по сравнению с больными обструктивной ГКМП отмечено повышенное содержание высокочувствительного С-реактивного белка. При проведении корреляционного анализа была установлена положительная взаимосвязь между содержанием СТ-1 и уровнем NT-proBNP (r=0.86; p<0.05) в группе больных обструктивной ГКМП, данная взаимосвязь отсутствовала во группе пациентов с тяжелой ЛЖД.

### Обсуждение

На протяжении последних десятилетий активно изучаются сывороточные биомаркеры, отражающие различные патофизиологические механизмы патологии сердечно-сосудистой системы, рассматривается их роль и значение в диагностике, оценке эффективности лечения ХСН и прогнозировании неблагоприятных кардиоваскулярных событий [9, 13]. Особый интерес представляет исследование содержания кардитрофина-1 в сыворотке

крови. Данные нашего исследования показывают, что уровень СТ-1 повышен у пациентов с обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН и прямо взаимосвязан с содержанием NT-proBNP в сыворотке крови.

СТ-1 относится к семейству цитокинов интерлейкина-6 и регулирует разнообразие биологических процессов, таких как иммунный ответ, воспаление, кроветворение, выживаемость нейронов, оказывает воздействие на сердечно-сосудистую систему [13, 14]. Внутриклеточные механизмы представителей суперсемейства IL-6, в частности СТ-1, опосредуются gp130-JAK-STAT-MAP-зависимой сигнальной системой, характер экспрессии которой определяет направление переключения метаболических процессов, это приводит к тому, что одни и те же внешние стимулы в различных условиях способствуют реализации потенциально разнонаправленных биологических эффектов [1, 2]. СТ-1 оказывает аутопаракринное влияние на кардиомиоциты посредством формирования комплекса с др130 в сочетании с рецептором фактора ингибирования лейкоза (leukaemia inhibitory factor - LIF) (LIFR-β), рисунок 1.



Согласно исследованиям, СТ-1 рассматривается как фактор, модулирующий выживаемость миокарда при ишемии и реперфузии. По данным О. Zolk и соавт. (2005), СТ-1 не только опосредует возникновение гипертрофии

миокарда ЛЖ и миокардиального ремоделирования, предотвращает интенсификацию апоптоза кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде, но и ответственен за формирование эффективного механизма прекондиционирования, снижающего вероятность наступления смертельного исхода в первые минуты после возникновения окклюзии инфаркт-зависимой коронарной артерии [15]. Повышенная концентрация в плазме крови СТ-1 и солюбилизированного рецептора gp130 также определяется в избыточных титрах у пациентов с острой и хронической СН [6, 7]. Согласно исследованиям, плазменный СТ-1 предсказывал смерть или СН независимо от возраста, пола, предшествующего острого инфаркта миокарда, сывороточного креатинина, аналогично NT-ргоВNР, поэтому комбинированное использование двух биологических маркеров клинических исходов СТ-1 и NT-ргоВNР повышает прогностическую ценность метода [2, 7]. Уровень

СТ-1 в некоторой мере отражает экспрессию информа-

ционной РНК IL-6, играющей важную роль в системной провоспалительной активации у больных с CH, CT-1 мо-

жет стимулировать продукцию TNFα циркулирующими

моноцитами, что в итоге поддерживает интенсивность

провоспалительной активации в отсутствие антигенной

стимуляции [3].

СТ-1 является важнейшим универсальным индуктором внутриклеточных сигнальных систем и занимает центральное место в системе регулирования адекватности морфологического «ответа» на разнообразные функциональные потребности сердечно-сосудистой системы, что позволяет рассматривать его как маркер риска возникно-

вения и выраженности избыточного кардиоваскулярного ремоделирования. В экспериментальных исследованиях M. Jougasaki и соавт. (2003) установлено, что растяжение стенки миокарда желудочков первоначально приводит к повышению экспрессии информационной РНК СТ-1 и только затем к индукции синтеза NT-proBNP [16]. Таким образом, повышенные уровни СТ-1 представляют собой более раннюю стадию нейрогуморального каскада, который приводит к повышению уровня NT-proBNP в плазме [2]. Продолжающаяся стимуляция синтеза NT-proBNP и СТ-1, вызванная растяжением желудочков и циркулирующими цитокинами, способствует структурному ремоделированию и может стать дезадаптивной при прогрессировании СН [7]. Можно предположить, что установленная положительная взаимосвязь с маркером биомеханического стресса NT-proBNP у пациентов с обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН является предиктором нарастания декомпенсации СН, указывая на неблагоприятный прогноз.

### Заключение

У больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН показано увеличение содержания СТ-1 в сыворотке крови. Повышение содержания СТ-1 у больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН прямо взаимосвязано с увеличением уровня NT-proBNP.

### Литература

- Stejskal D., Ruzicka V. Cardiotrophin-1. Review. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub. 2008;152(1):9–19. DOI: 10.5507/bp.2008.002
- Березин А.Е. Кардиотрофин-1 новый прогностический маркер сердечной недостаточности (обзор литературы). Укр. мед. часопис. 2012;1(87):75–80
- Martinez-Martinez E., Brugnolaro C., Ibarrola J., Ravassa S., Buonafine M., Lopez B. et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension*. 2019;73(3):602–611. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874.
- Комиссарова С.М., Захарова Е.Ю., Ринейская Н.М., Гайдель И.К. Гипертрофическая кардиомиопатия: прогностическая роль объема фиброза миокарда как предиктора прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020;35(2):75–80. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-2-75-80.
- Celik A., Sahin S., Koc F., Karayakali M., Mehmet S., Benli I. et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are increased in patients with diastolic heart failure. *Med. Sci. Monit.* 2012;18(1):CR25–31. DOI: 10.12659/msm.882197.
- Latchman D.S. Cardiotrophin-1 (CT-1): A novel hypertrophic and cardioprotective agent. *Int. J. Exp. Pathol*.1999;80(4):189–196. DOI: 10.1046/j.1365-2613.1999.00114.x.
- Lopez B., Gonzalez A., Querejeta R., Larman M., Rabago G., Diez J. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Hypertension*. 2014;63(3):483–489. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02654.
- Ионин В.А., Заславская Е.Л., Петрищева Е.Ю., Барашкова Е.И., Скуридин Д.С., Филатова А.Г. и др. Кардиотрофин-1 – новый фактор риска фибрилляции предсердий у больных с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):383–390. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-383-390.

- 9. Колесник М.Ю. Роль кардиотрофина-1 и аннексина V в ремоделировании миокарда спонтанно гипертензивных крыс с экспериментальным сахарным диабетом. *Морфологія*. 2013;7(3):60–64.
- Hogas S., Bilha S.C., Branisteanu D., Hogas M., Gaipov A., Kanbay M. et al. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: Cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. Arch. Med. Sci. 2017;13(4):897–913. DOI: 10.5114/aoms.2016.58664.
- Elliot P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P. et al. ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2014;35(39):2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
- Di Donato M., Castelvecchio S., Kukulski T., Bussadori G., Giacomazzi F., Frigiola A. et al. Surgical ventricular restoration: Left ventricular shape influence on cardiac function, clinical status, and survival. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;87(2):455–462. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.10.071.
- Asrih M., Mach F., Quercioli A., Dallegri F., Montecucco F. Update on the pathophysiological activities of the cardiac molecule cardiotrophin-1 in obesity. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:370715. DOI: 10.1155/2013/370715.
- Lopez-Andres N., Inigo C., Gallego I., Diez J., Fortuno M. Aldosterone induces cardiotrophin-1 expression in HL-1 adult cardiomyocytes. *Endo*crinology. 2008;149(10):4970–4978. DOI: 10.1210/en.2008-0120.
- Zolk O., Engmann S., Munzel F., Krajcik R. Chronic cardiotrophin-1 stimulation impairs contractile function in reconstituted heart tissue. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2005;288(6):E1214–1221. DOI: 10.1152/ajpendo.00261.2004.
- Jougasaki M., Tachibana I., Luchner A., Leskinen H., Redfield M.M., Burnett J.C. Jr. Augmented cardiac cardiotrophin-1 in experimental congestive heart failure. *Circulation*. 2000;101(1):14–17. DOI: 10.1161/01. CIR.101.1.14.

### References

- Stejskal D., Ruzicka V. Cardiotrophin-1. Review. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub. 2008;152(1):9–19. DOI: 10.5507/bp.2008.002.
- Berezin A.E. Cardiotrophin-1 a new prognostic marker of heart failure (literature review). Ukrainian Medical Journal. 2012;1(87):75–80 (In Russ.).
- Martinez-Martinez E., Brugnolaro C., Ibarrola J., Ravassa S., Buonafine M., Lopez B. et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension*. 2019;73(3):602–611. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874.
- Komissarova S.S., Zakharova E.J., Rineiska N.M., Haidel I.K. Hypertrophic cardiomyopathy: Prognostic value of myocardial fibrosis volume as a predictor of chronic heart failure progression. The Siberian Journal of

- Clinical and Experimental Medicine.2020;35(2):75–80 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-2-75-80
- Celik A., Sahin S., Koc F., Karayakali M., Mehmet S., Benli I. et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are increased in patients with diastolic heart failure. *Med. Sci. Monit.* 2012;18(1):CR25–31. DOI: 10.12659/ msm 882197
- Latchman D.S. Cardiotrophin-1 (CT-1): A novel hypertrophic and cardioprotective agent. *Int. J. Exp. Pathol*.1999;80(4):189–196. DOI: 10.1046/j.1365-2613.1999.00114.x.
- Lopez B., Gonzalez A., Querejeta R., Larman M., Rabago G., Diez J. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Hypertension*. 2014;63(3):483–489. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02654.
- Ionin V.A., Zaslavskaya E.L., Petrishcheva E.Y., Barashkova E.I., Skuridin D.S., Filatova A.G., Baranova E.I. Is cardiotrophin-1 a new risk factor of atrial fibrillation in patients with visceral obesity and metabolic syndrome? *Arterial Hypertension*. 2020;26(4):383–390 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-383-390.
- Kolesnik M.Yu. The role of cardiotrophin-1 and annexin V in myocardial remodeling in spontaneously hypertensive rats with experimental diabetes mellitus. *Morphologia*. 2013;7(3):60–64 (In Russ.).
- Hogas S., Bilha S.C., Branisteanu D., Hogas M., Gaipov A., Kanbay M. et al. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: Cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. Arch. Med. Sci. 2017;13(4):897–913. DOI: 10.5114/aoms.2016.58664.

### Информация о вкладе авторов

Огуркова О.Н. организовала сбор и обработку материала (периферическая венозная кровь) для создания биобанка замороженных образцов, сбор данных пациентов, выполнила определение биомаркеров воспаления и ремоделирования миокарда в сыворотке крови, провела статистический анализ и интерпретацию полученных данных, написала первую версию рукописи.

Павлюкова Е.Н. предложила концепцию исследования, сформировала выборку пациентов, выполнила комплекс клинико-инструментальных методов исследования включая проведение эхокардиографии (ЭхоКГ), чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) в двухмерном режиме и трехмерной визуализации в реальном масштабе времени с последующей 3D количественной реконструкцией МК на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE Healthcare), внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Суслова Т.Е. принимала активное участие в обсуждении результатов, внесла существенный вклад в доработку исходного варианта рукописи

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

### ron P. et al. ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2014;35(39):2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartl/ehu284. 12. Di Donato M., Castelvecchio S., Kukulski T., Bussadori G., Giacomazzi F.,

11. Elliot P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Char-

- Di Donato M., Castelvecchio S., Kukulski T., Bussadori G., Giacomazzi F., Frigiola A. et al. Surgical ventricular restoration: Left ventricular shape influence on cardiac function, clinical status, and survival. *Ann. Thorac.* Surg. 2009;87(2):455–462. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.10.071.
- Asrin M., Mach F., Quercioli A., Dallegri F., Montecucco F. Update on the pathophysiological activities of the cardiac molecule cardiotrophin-1 in obesity. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:370715. DOI: 10.1155/2013/370715.
- Lopez-Andres N., Inigo C., Gallego I., Diez J., Fortuno M. Aldosterone induces cardiotrophin-1 expression in HL-1 adult cardiomyocytes. *Endo-crinology*. 2008;149(10):4970–4978. DOI: 10.1210/en.2008-0120.
- Zolk O., Engmann S., Munzel F., Krajcik R. Chronic cardiotrophin-1 stimulation impairs contractile function in reconstituted heart tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005;288(6):E1214–1221. DOI: 10.1152/ajpendo.00261.2004.
- Jougasaki M., Tachibana I., Luchner A., Leskinen H., Redfield M.M., Burnett J.C. Jr. Augmented cardiac cardiotrophin-1 in experimental congestive heart failure. *Circulation*. 2000;101(1):14–17. DOI: 10.1161/01. CIR.101.1.14.

### Information on author contributions

Ogurkova O.N. organized the collection and processing of study material (peripheral venous blood) to create a biobank of frozen samples, collected patient data, assessed blood serum biomarkers for inflammation and myocardial remodeling, performed statistical analysis and data interpretation, and wrote the first version of the manuscript.

Pavlyukova E.N. proposed study concept, formed patient sample, performed clinical and instrumental studies including echocardiography and transesophageal echocardiography in two-dimensional (2D) mode and real time three-dimensional (3D) visualization with following quantitative 3D-reconstruction using Vivid E9 ultrasound system (GE Healthcare), and contributed to the revision of original version of the manuscript.

Suslova T.E. essentially contributed to the discussion of results and the revision of original version of the manuscript.

All authors have given their final consent to submit the manuscript.

### Сведения об авторах

Огуркова Оксана Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8397-0296.

E-mail: ogurkovaon@mail.ru.

Павлюкова Елена Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3081-9477.

E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, заведующий отделением клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

■ Огуркова Оксана Николаевна, e-mail: ogurkovaon@mail.ru.

Поступила 06.05.2021

### Information about the authors

**Oksana N. Ogurkov**a, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8397-0296.

E-mail: ogurkovaon@mail.ru.

**Elena N. Pavlyukova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3081-9477.

E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

**Tatiana E. Suslov**a, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Oksana N. Ogurkova, e-mail: ogurkovaon@mail.ru.

Received May 06, 2021