

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf115277>

# Диагностические и терапевтические аспекты нейрегулина-1: обзор литературы

А.М. Алиева<sup>1</sup>, Н.В. Теплова<sup>1</sup>, Е.В. Резник<sup>1</sup>, Е.И. Странгуль<sup>1</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, И.А. Котикова<sup>1</sup>,  
Ю.А. Шихова<sup>2</sup>, Э.А. Хачирова<sup>1</sup>, Р.К. Валиев<sup>3</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-клинический центр № 2 Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

В последние десятилетия активно исследуется перспектива использования биомаркерной стратегии ранней персонализированной диагностики сердечно-сосудистой патологии. Применение новых маркеров представляется перспективным, активно продолжается поиск «идеального» маркера, который даст возможность понять многие механизмы сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы внимание учёных сфокусировано на изучении роли нейрегулина-1 в качестве лабораторного биологического маркера при сердечной патологии (нейрегулины принадлежат к суперсемейству эпидермальных факторов роста, которые синтезируются эндотелием сосудов в ответ на ишемию, адренергическую стимуляцию и окислительный стресс).

Ряд исследований показал потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость нейрегулина-1 в качестве биологического маркера. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования данного маркера в роли дополнительного лабораторного инструмента диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Предстоит более детально оценить терапевтическое влияние рекомбинантного нейрегулина-1 на снижение заболеваемости и смертности у пациентов кардиологического профиля.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания; биологические маркеры; нейрегулин-1; рекомбинантные нейрегулины.

## Как цитировать

Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., Странгуль Е.И., Байкова И.Е., Котикова И.А., Шихова Ю.А., Хачирова Э.А., Валиев Р.К., Никитин И.Г. Диагностические и терапевтические аспекты нейрегулина-1: обзор литературы // Российский медицинский журнал. 2023. Т. 29, № 2. С. 127–140. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf115277>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf115277>

# Diagnostic and therapeutic aspects of neuregulin-1: A review

Amina M. Alieva<sup>1</sup>, Natalia V. Teplova<sup>1</sup>, Elena V. Reznik<sup>1</sup>, Elena I. Strangul<sup>1</sup>, Irina E. Baykova<sup>1</sup>,  
Irina A. Kotikova<sup>1</sup>, Yuliya A. Shikhova<sup>2</sup>, Elvira A. Khachirova<sup>1</sup>, Ramiz K. Valiev<sup>3</sup>, Igor G. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific-Clinical Center №2 of the Russian Research Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

In recent decades, the prospect of using a biomarker strategy for early personalized diagnosis of cardiovascular pathologies has been actively explored. The use of new markers appears promising, and the search for an “ideal” marker is actively ongoing, which will make it possible to understand various mechanisms of cardiovascular diseases. In recent years, scientists have actively focused on studying the role of neuregulin-1 as a laboratory biological marker in cardiac pathology. Neuregulins belong to a superfamily of epidermal growth factors that are synthesized by the vascular endothelium in response to ischemia, adrenergic stimulation, and oxidative stress.

Several studies have shown the potentially important diagnostic and prognostic value of assessing neuregulin-1 as a biological marker. Thus, further scientific and clinical studies will demonstrate the possibility of using this marker as an additional laboratory tool for diagnosing, risk stratifying, and predicting cardiovascular events in patients with cardiovascular pathology. The therapeutic effect of recombinant neuregulin-1 on reducing morbidity and mortality in patients with cardiac disorders require more detailed assessments.

**Keywords:** cardiovascular diseases; biological markers; neuregulin-1; recombinant neuregulins.

## To cite this article

Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Strangul EI, Baykova IE, Kotikova IA, Shikhova YuA, Khachirova EA, Valiev RK, Nikitin IG. Diagnostic and therapeutic aspects of neuregulin-1: A review. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2023;29(2):127–140. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf115277>

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия активно исследуется перспектива применения биомаркерной стратегии ранней персонифицированной диагностики сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. Данные по биологическим маркерам находят свое отражение и в современных клинических рекомендациях: для определения вероятности хронической сердечной недостаточности (ХСН) оценивают уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) в крови [3]. Однако для лучшего понимания нейрогуморальных и биомеханических аспектов при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) необходима оценка дополнительных лабораторных биомаркеров [4–6]. Применение новых маркеров представляется перспективным, активно продолжается поиск «идеального» маркера, который даст возможность понять многие механизмы ССЗ [1, 7]. Весьма важный аспект у пациентов кардиологического профиля — оценка прогноза, а учитывая отсутствие «универсального» лабораторного биомаркера неблагоприятного прогноза при ССЗ, большой интерес в связи с потенциально более широкими возможностями в стратификации риска данной когорты больных представляет мультимаркерная стратегия [1, 7]. Мультимаркерный подход обоснован необычайной сложностью и многогранностью биохимических взаимодействий, лежащих в основе заболеваний сердца [1, 7]. Комбинированное использование нескольких показателей способно более точно отражать важнейшие звенья патогенеза, а следовательно, и течение болезни у каждого больного [1, 7]. В последние годы внимание учёных сфокусировано на изучении роли нейрегулина-1 (NRG-1) в качестве лабораторного биологического маркера при ССЗ.

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

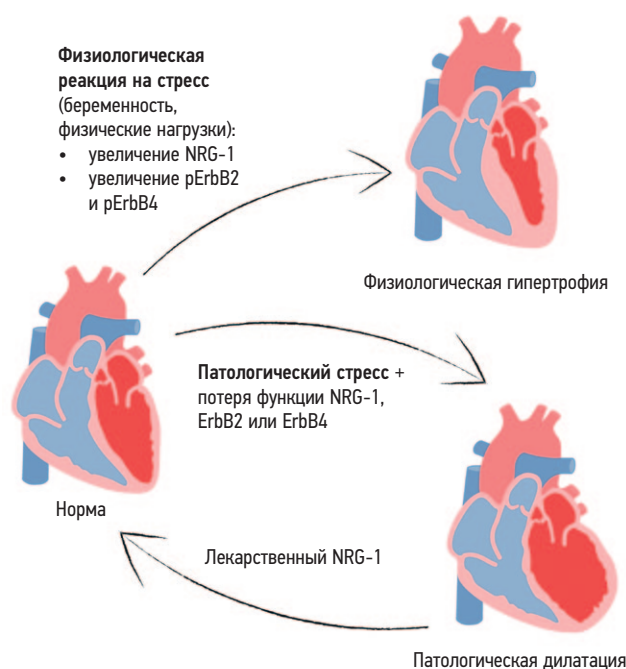
Анализ источников литературы проводили в базах данных PubMed, РИНЦ, MEDLINE, Google Scholar, Science Direct. Изучали зарубежные и российские публикации. Поиск включал следующие ключевые слова: нейрегулин-1, сердце, сердечно-сосудистые заболевания, neuroregulin-1, heart, cardiovascular diseases. Анализ различных исследований показывает, что существует серьёзный научный интерес к роли NRG-1 при сердечно-сосудистой патологии.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРЕГУЛИНА-1

Нейрегулины принадлежат к суперсемейству эпидермальных факторов роста (EGF), которые синтезируются эндотелием сосудов в ответ на ишемию, адренергическую стимуляцию и окислительный стресс [8]. Идентифицированы NRG-1, NRG-2, NRG-3 и NRG-4, которые кодируются четырьмя одноимёнными генами [8]. NRG-1

состоит из NH<sub>2</sub>-концевых внеклеточных структурных доменов (NH<sub>2</sub> — карбоксильная группа), трансмембранных структурных доменов и высококонсервативных COOH-концевых внутриклеточных структурных доменов (COOH — карбоксильная группа) [9]. NRG-1 секретируется или активируется юкстакринным или паракринным способом посредством протеолитического расщепления мембраноассоциированными протеиназами [10]. Изоформа β NRG-1 необходима для развития сердца и является наиболее изученной из NRGs [10]. NRGs воздействуют на семейство трансмембранных рецепторов ErbB, которое включает рецепторы EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 [10]. Роль NRG-1β в развитии сердца хорошо известна, необходимо понимание важности сигнальной системы NRG-1/ErbB в сердце взрослого человека.

В ряде исследований [10, 11] показано участие сигналов NRG-1/ErbB в поддержании нормальной физиологии сердечно-сосудистой системы у взрослого человека. Доказано участие NRG-1 в регуляции адаптации сердца к физиологическому и патологическому стрессу (рис. 1). NRG-1 принимает участие в клеточных и системных эффектах, которые поддерживают адаптивную роль передачи сигналов NRG-1/ErbB в различных условиях. NRG-1β повышает выживаемость кардиомиоцитов, дифференцировку эмбриональных стволовых клеток, миграцию клеток, ангиогенез, сборку цитоскелета, образование нервно-мышечных соединений и др. [12, 13]. NRG-1 также активирует митоген-активированную протеинкиназу (MAPK), PI3K/AKT (внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа PI3K, киназа AKT), рибосомный белок киназы S6



**Рис. 1.** Роль NRG-1 при физиологическом и патологическом стрессах.

**Fig. 1.** Role of NRG-1 in physiological and pathological stress.

бета-1 (p70/S6K) и Src (протеинкиназа из одноименного семейства Src-киназ/FAK) [10, 14, 15].

Эндотелиальные клетки, выделенные из сердец грызунов, экспрессируют множественные изоформы NRG-1, большинство из которых являются неактивными трансмембранными белками [16]. В ответ на стресс NRG-1β протеолитически высвобождается сердечными эндотелиальными клетками и активируются рецепторы ErbB [17]. Экспрессия NRG и его рецепторов колеблется в ответ на травму, физиологический и патологический стресс, а также зависит от метаболического статуса. Передача сигналов NRG-1/ErbB активируется в тканях при различных стрессовых состояниях. Ингибирование активности ErbB2 или экспрессии NRG-1 значительно ухудшает восстановление сократительной функции сердца после повреждения [18]. Предварительное кондиционирование NRG-1 оказывает кардиопротективное действие в случае ишемического реперфузионного повреждения при участии PI3K/AKT-зависимого механизма *in vivo* [19]. Уровни матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ErbB2 и мРНК ErbB4 у мышей повышаются в ответ на перегрузку желудочков давлением при компенсаторной гипертрофии сердца, но снижаются при формировании дилатации сердца [20]. Экспрессия NRG-1, а также ErbB2/ErbB4 снижается у крыс с диабетической кардиомиопатией [21]. Уровень NRG-1 увеличивается у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью, в то время как экспрессия и активность ErbB2 и ErbB4 снижаются [22].

Z. Xu с соавт. [23] показали, что противовоспалительный эффект NRG-1 связан с его способностью снижать синтез интерлейкина 1 (IL-1) и регулировать активность макрофагов. Показано также [10], что введение NRG-1 обуславливает уменьшение уровня макрофагов в миокарде, а также подавляет активность IL-1, IL-6 и фактора некроза опухоли альфа (TNF-α). Z. Vermeulen и соавт. [24] доказали, что противовоспалительные эффекты NRG-1 реализуются стимуляцией рецептора ErbB4. Установлено [25], что опосредованная NRG-4 активация ErbB4 приводит к апоптозу макрофагов и вызывает подавление выработки IL-6, IFN-γ, TNF-α. S. Ryzhov с соавт. [26] продемонстрировали способность NRG-1 уменьшать экспрессию TNF-α активированными моноцитами. В основе индуцированных NRG-1/ErbB4 противовоспалительных эффектов, вероятнее всего, лежит способность данной системы оказывать влияние на синтез провоспалительных молекул адгезии эндотелиоцитами и воспалительных цитокинов макрофагами [24, 27]. Результаты приведённых исследований дают основания полагать, что система NRG-1/ErbB4 играет весомую роль в регуляции воспаления в миокарде [28].

Важность передачи сигналов NRG-1/ErbB в поддержании здоровья сердца взрослого человека подтверждают сердечно-сосудистые побочные эффекты, обусловленные противоопухолевым средством трастузумабом [29]. Опухоли молочной железы чрезмерно экспрессируют ErbB2 (также называемый HER-2), который в данном контексте

функционирует как онкоген, повышающий агрессивность опухоли [30]. Гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на ErbB2 (трастузумаб), было разработано в качестве адъювантного химиотерапевтического препарата и исследовано в сочетании со стандартной химиотерапией у женщин с раком молочной железы с метастазами (группа сравнения — пациентки, которые получали стандартную монотерапию: доксорубин, эпирубицин, циклофосфамид или паклитаксел). Добавление трастузумаба к стандартным химиотерапевтическим препаратам уменьшало прогрессирование опухоли, снижало раннюю смертность и увеличивало выживаемость [31]. Тем не менее адъювантное лечение трастузумабом приводило к высокой частоте систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), особенно у тех, кто получал одновременно антрациклины [32]. Механизмы этого эффекта не до конца понятны, но поддерживают общую концепцию о том, что интактная передача сигналов ErbB2 играет роль в поддержании сердечной функции [33, 34].

Как обсуждалось выше, NRG-1, ErbB2 и ErbB4 необходимы для развития сердца, а также для сохранения функции сердца и адаптации к физиологическим и патологическим стрессам (см. рис. 1). Результаты работы Y. Kuramochi и соавт. [35] демонстрируют, что активные формы кислорода усиливают паракринную передачу сигналов NRG-1beta/ErbB4 в сердце, и авторы предполагают, что эта система участвует в адаптации сердца к окислительному стрессу.

Во время беременности сердце адаптируется к физиологическому стрессу, вызванному увеличением эффективного объёма циркулирующей крови, что приводит к увеличению ЛЖ и эксцентрическому ремоделированию. Образцы ткани ЛЖ беременных крыс имеют как повышенный уровень NRG-1, так и активированный ErbB2/ErbB4, что указывает на участие NRG/ErbB в адаптации сердца к физиологическому стрессу [36]. Согласно данным V. Moondra и соавт. [37], циркулирующий NRG-1 положительно коррелирует с кардиореспираторной выносливостью. У экспериментальных крыс после инфаркта миокарда (ИМ) физические упражнения повышают уровень NRG-1 в ткани ЛЖ, а также активацию ErbB2/ErbB4 [38]. Все вышеперечисленные исследования показывают, что эндогенный NRG/ErbB поддерживает нормальную функцию миокарда в условиях физиологического стресса. Установлено, что снижение экспрессии NRG-1/ErbB в миокарде связано с его возрастным старением и потерей кардиомиоцитов в результате апоптоза, что позволяет предположить, что NRG-1 играет роль в предотвращении сердечно-сосудистого старения [39, 40].

К.А. Жбанов и соавт. [41] определяли концентрацию циркулирующего NRG-1 в крови здоровых людей, а также изучали связь концентрации данного маркера с полом и возрастом. Определение концентрации маркера авторы проводили методом иммуноферментного анализа. Медиана NRG-1 составила 0,3 (0,121–2,24) нг/мл. Уровни



NRG-1 были схожими у лиц разных возрастов: 20–29 лет — 0,26 (0,17–0,37) нг/мл; 30–39 лет — 0,24 (0,1–0,39) нг/мл; 40–49 лет — 0,31 (0,19–1,15) нг/мл; 50–59 лет — 0,37 (0,19–1,0) нг/мл; 60–69 лет — 0,4 (0,13–0,81) нг/мл. Статистически значимых различий между концентрациями NRG-1 в зависимости от пола не обнаружено ( $p=0,145$ ).

## РОЛЬ НЕЙРЕГУЛИНА-1 ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Исследования диагностической и прогностической ценности NRG-1 у кардиологических больных немногочисленны. Несколько клинических исследований продемонстрировали, что уровень циркулирующих NRG-1 и NRG-4 изменяется во время развития и прогрессирования ССЗ [9, 10, 11, 40]. Q. Shao с соавт. [42] выявили, что уровень NRG-1 повышен у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Предполагается, что повышенный уровень NRG-1 может быть связан с индукцией компенсаторных механизмов в ответ на сердечный стресс, в свою очередь связанный с усилением воспаления, перегрузкой давлением и генерацией активных форм кислорода [9, 10, 40]. Повышенный уровень NRG-1 отмечен также у пациентов со стресс-индуцированной ишемией [43] и при тяжёлой сердечной недостаточности, где он связан с риском смерти или трансплантации сердца [44]. В работе J. Miao с соавт. [45] показана статистически значимая связь между концентрацией NRG-1 и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, что свидетельствует в пользу гипотезы о роли NRG-1 при компенсаторных сердечных реакциях.

Согласно данным Q.P. Tian и соавт. [46], уровни как NRG-1, так и NRG-4 отрицательно связаны с тяжестью ишемической болезни сердца (ИБС) и состоянием коронарного коллатерального кровообращения [47]. Потенциальное объяснение этому — снижение синтеза или секреции NRG-1 и NRG-4 эндотелиальными клетками [48, 49], связанное с эндотелиальной дисфункцией при ИБС [50]. Кроме того, описана взаимосвязь между более высоким уровнем NRG-4 и более низким риском острого коронарного синдрома [51].

Повышенная активность NRG-1 при сердечной недостаточности служит одним из адаптивных путей при этом заболевании, поскольку противодействует ремоделированию сердца и прогрессированию болезни. Лечение экспериментальных животных рекомбинантным NRG-1 уменьшало выраженность фиброза и прогрессирование сердечной недостаточности [52].

Отмечено также положительное влияние NRG-1 при атеросклерозе, сахарном диабете (СД), гломерулосклерозе и лёгочной гипертензии (ЛГ). Таким образом, NRG-1 выступает как плейотропный фактор, оказывающий влияние на различные физиологические и патофизиологические процессы [53].

## Нейрегулины при атеросклерозе и связанных с ним заболеваниях

Появляется все больше доказательств того, что NRG-1 поддерживает нормальную функцию сосудов посредством передачи сигналов в эндотелиальных, гладкомышечных клетках, макрофагах, а нарушения в передаче сигналов могут быть связаны с атеросклерозом [9, 10, 11, 40].

D. Panutsopoulos с соавт. [54] при проведении иммуногистохимического анализа коронарных артерий с атеросклеротическим поражением обнаружили повышенную экспрессию NRG-1 в макрофагах.

Согласно данным G. Xu и соавт. [55], NRG-1 дозозависимо уменьшал накопление эфиров холестерина в моноцитарных макрофагах *in vitro*, а введение человеческого рекомбинантного NRG-1 (rhNRG-1) мышам с дефицитом аполипопротеина E (ApoE  $-/-$ ) приводило к значительному уменьшению площади атероматозной бляшки в аорте.

Нейрегулин-1 может улучшать поглощение и утилизацию глюкозы в миокарде путём активации фосфорилирования миокардиального рецептора ErbB4 у крыс с ИМ [56].

F. Wang и соавт. [57] показали, что NRG-1 может снижать продукцию активных форм кислорода путем ингибирования NADPH-оксидазы 4 через сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (ERK1/2), а также ингибировать путь NLRP3/CASP-1 (криопирин/каспаза-1), что способствует ингибированию окислительного повреждения и уменьшению воспаления при ишемическом реперфузионном повреждении.

Z. Zeng и соавт. [58] определяли концентрацию NRG-1 в сыворотке крови у больных нестабильной стенокардией, СД 2-го типа и у здоровых лиц. Обнаружено, что уровни NRG-1 у больных СД 2-го типа и здоровых лиц статистически значимо не различались. При этом у больных с нестабильной стенокардией установлена тенденция к повышению концентрации NRG-1.

M. Huang и соавт. [47] исследовали уровни циркулирующего NRG-1 у пациентов с ИБС со стенозом коронарных артерий  $\geq 90\%$  (по данным коронароангиографии). Состояние коронарного русла оценивали согласно шкале Rentrop и Cohen. Статистический анализ показал, что NRG-1 может статистически значимо предсказывать состояние коллатералей.

S.A. Geisberg и соавт. [43] изучали концентрацию NRG-1 в крови больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий различной степени тяжести, который оценивали с использованием ангиографических критериев Дюка (лёгкая форма — 2 балла, средней тяжести — 4–6 баллов, тяжёлый — 8–12 баллов). Концентрация NRG-1 в группе здоровых людей и больных с лёгкой формой статистически значимо не различалась. При этом выявлено, что по мере усиления тяжести заболевания уровень NRG-1 статистически значимо снижался.

## Нейрегулин-1 при гипертрофии и фиброзе миокарда

Формирование фиброзной ткани после ИМ имеет решающее значение для поддержания структуры сердца [10, 11]. В исследовании [24] на мышинной модели зарегистрированы антифиброзные эффекты: лечение rhNRG-1 ослабляло неблагоприятные эффекты ангиотензина II путём подавления активности фибробластов. У мышей с дефицитом ErbB4 воздействие ангиотензина II приводило к усилению фиброза миокарда, что свидетельствует в пользу ослабления активности фибробластов активным NRG/ErbB4 [24]. Кроме того, NRG-1 обладает антифиброзным действием, подавляя активацию макрофагов и предотвращая вызванный блеомицином (цитостатический препарат, гликопептидный антибиотик) фиброз сердца, лёгких и кожи *in vivo* [24]. Исследование L. Dugaucquier и соавт. [59] показало роль эндотелиальной аутокринной передачи сигналов NRG-1/ErbB4 в модуляции гипертрофических и фиброзных ответов во время раннего ремоделирования сердца. Согласно данным H. Shakeri и соавт. [60], введение NRG-1 предотвращает гипертрофию, фиброз сердца и почек, вызываемый дефицитом эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS); экспрессия NRG-1 регулируется микроРНК-134.

M. Shiraishi и соавт. [61] исследовали *in vitro* и *in vivo* клеточные и молекулярные механизмы формирования постинфарктной фиброзной ткани, особенно связанные с регуляцией клеточного старения и апоптоза. CD206<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>M2-подобные макрофаги, взятые из сердец мышей на 7-й день после ИМ, показали повышенную экспрессию NRG-1. ErbB2 и ErbB4 экспрессировались на сердечных фибробластах в зоне ИМ. NRG-1, полученный из макрофагов, подавлял как индуцированное перекисью водорода старение, так и апоптоз фибробластов, тогда как блокада функции ErbB значительно ускоряла оба процесса. Передача сигналов NRG-1/ErbB/PI3K/AKT активировалась в повреждённых сердечных фибробластах. Интересно, что системная блокада функции ErbB у мышей с ИМ усиливала старение и апоптоз сердечных фибробластов и усугубляла воспаление. Кроме того, повышенное накопление M2-подобных макрофагов приводило к чрезмерному прогрессированию постинфарктного фиброза в сердцах мышей. Было показано, что молекулярный механизм, лежащий в основе регуляции образования фиброзной ткани при ИМ, частично представляет собой ослабление апоптоза и старение сердечных фибробластов за счёт активации передачи сигналов NRG-1/ErbB/PI3K/AKT. Таким образом, регуляция передачи сигналов NRG-1/ErbB оказывает существенное влияние на образование фиброзной ткани в инфарктном сердце взрослых мышей и имеет решающее значение для подавления прогрессирования старения и апоптоза сердечных фибробластов.

Была показана роль NRG-1 и в индукции гипертрофии сердца. У крыс, получавших rhNRG-1, значительно увеличивалась толщина стенки ЛЖ после ИМ и повышалось содержание NT-pro-BNP в зависимости от дозы rhNRG-1 [62].

## Жёсткость миокарда и нейрегулин-1

Титин, основной компонент саркомеров, участвует в пассивной жёсткости миокарда и стресс-чувствительной передаче сигналов [63]. Титин является структурным микрофиламентом саркомера и представлен двумя основными изоформами: менее жёсткой (N2BA) и более жёсткой (N2B) [63]. Основная функция титина — обеспечение ретракции миофибрилл относительно микрофиламентов во время расслабления миоцитов [64]. Изменение функции титина обусловлено нарушениями процессов фосфорилирования областей N2B и PEVK, в регуляции которых весомую роль играют протеинкиназы (подкласс ферментов киназ) [63]. A. Borbély и соавт. [65] доказали, что у пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса ЛЖ (ХСНсФВ) повышен синтез N2BA.

Работы, посвящённые изучению роли NRG-1 в формировании жёсткости миокарда, весьма немногочисленны. Согласно данным экспериментального исследования A.E. Norf и соавт. [66], введение rhNRG-1 в изолированные кардиомиоциты грызунов приводило к нормализации фосфорилирования N2B и области PEVK титина. R. Adão и соавт. [67] выявили, что NRG-1 подавлял активность протеинкиназы C, что способствовало нормализации фосфорилирования области PEVK и усилению обратного захвата цитозольного кальция в мышечных клетках. В результате отмечалось снижение пассивной жёсткости обоих желудочков сердца.

## Нейрегулин и сердечная недостаточность

В. Ку и соавт. [44] изучали ассоциации циркулирующего NRG-1β с тяжестью заболевания и клиническими исходами при ХСН (899 амбулаторных пациентов). NRG-1β был значительно повышен у пациентов с более тяжёлой стадией заболевания (медиана — 6,2 нг/мл для IV функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) по сравнению с 4,4 нг/мл для I ФК;  $p=0,002$ ). NRG-1β был независимо связан с повышенным риском смерти или пересадки сердца в течение среднего периода наблюдения (2,4 года). Наиболее сильные связи отмечены у больных с кардиомиопатией ишемического генеза ( $p=0,008$ ) и III–IV ФК сердечной недостаточности по NYHA ( $p=0,01$ ). Авторы показали, что анализ NRG-1 и NT-proBNP в совокупности давал более точную стратификацию риска, чем каждый биологический маркёр по отдельности.

При этом в работе J. Miao и соавт. [45] не выявлено изменений концентраций NRG-1 в зависимости от ФК по NYHA у больных с ХСН ишемического генеза ( $n=239$ ). В течение одного года не была отмечена связь концентрации данного маркёра с прогнозом. Это говорит о том, что прогностическая ценность NRG-1 у больных с сердечной недостаточностью остаётся противоречивой и требует дальнейших исследований.

К.А. Жбанов и соавт. [68] оценивали уровень NRG-1β у 47 больных с ХСНсФВ и связь данного биологического

маркёра с функциональным статусом больного, показателями эхокардиографии, а также риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС). Группа контроля состояла из 40 здоровых человек. Медиана концентрации NRG-1β в группе больных составила 0,969 нг/мл, а в группе здоровых лиц — 0,379 нг/мл и была статистически значимо выше у больных ( $p=0,003$ ). Достоверных корреляций уровней изучаемого биомаркёра с Т6МХ (тест с 6-минутной ходьбой), а также эхокардиографическими параметрами диастолической функции ЛЖ не установлено. Среднее время наблюдения составило 456 дней. Зафиксировано 21 неблагоприятное ССС: 2 сердечно-сосудистые смерти и 19 госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности. Пациенты с высокими концентрациями NRG-1β имели большую частоту неблагоприятных ССС.

Теми же авторами проведено наблюдательное проспективное исследование [69], посвящённое определению уровня NRG-1β у больных ХСН: 47 больных ХСНсФВ, 39 — с низкой ФВ (ХСНнФВ), группа контроля состояла из 40 здоровых добровольцев. Кроме того, авторы изучали связь NRG-1β с показателями системного воспаления (высокочувствительным С-реактивным белком (hsCRP), IL-6, молекулой адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), стимулирующим фактором роста (ST2)) и миокардиального фиброза (матриксной металлопротеиназой 9 (MMP-9), галектином-3 (Gal-3), трансформирующим фактором роста бета (TGF-β)), а также с клиническими исходами. Больные сердечной недостаточностью находились под наблюдением в течение 24 мес. В группах ХСНсФВ, ХСНнФВ и контрольной медиана концентрации NRG-1β составила 0,969, 0,63 и 0,379 нг/мл соответственно. В группе ХСНсФВ концентрация NRG-1β была статистически значимо больше по сравнению с контрольной группой и не отличалась от таковой в группе ХСНнФВ. У пациентов с сердечной недостаточностью уровни всех исследуемых биологических маркёров системного воспаления были значительно выше, чем у здоровых лиц. Уровни ST2, TGF-β и IL-6 были выше у больных ХСНнФВ, чем ХСНсФВ. Концентрации hsCRP, sVCAM-1, MMP-9 и Gal-3 между группами пациентов с сердечной недостаточностью не различались. У больных ХСНсФВ концентрация NRG-1β значимо ассоциировалась с биомаркёрами системного воспаления (hsCRP ( $r_s=0,378$ ;  $p=0,023$ ), IL-6 ( $r_s=0,378$ ;  $p=0,014$ )) и фиброза (TGF-β ( $r_s=0,603$ ,  $p=0,001$ )). У пациентов с ХСНсФВ, но не ХСНнФВ, имеющих повышенные концентрации NRG-1β и IL-6, частота госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности была статистически значимо выше, чем у больных с низкими концентрациями данных маркёров. Связь NRG-1β с исходами оставалась статистически значимой при включении в модель пола, возраста, NT-proBNP.

С. Nage с соавт. [70] изучали концентрации NRG-1 у больных ХСНсФВ, ХСНнФВ, а также у здоровых людей. Выявлено, что для больных ХСНсФВ характерны

значительно более высокие концентрации изучаемого биомаркёра, чем для больных ХСНнФВ. Кроме того, пациенты с сердечной недостаточностью имели статистически значимо более низкие показатели NRG-1, чем здоровые лица. У пациентов с ХСНнФВ высокая концентрация данного маркёра была связана с худшими исходами и не зависела от этиологии ХСН. У больных ХСНсФВ зависимость концентрации маркёра и исходов заболевания ассоциировалась с наличием ишемии, а у пациентов с ХСНсФВ без ишемии более высокая концентрация маркёра предопределяла благоприятные исходы.

Результаты проанализированных исследований свидетельствуют в пользу участия NRG-1 в регуляции ключевых аспектов развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

## ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ НЕЙРЕГУЛИНОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Рекомбинантный человеческий нейрегулин-1 (rhNRG-1), также называемый нейкардином, представляет собой пептид из 61 аминокислот, который действует непосредственно на повреждённые клетки сердечной мышцы [9].

А. Jabbour с соавт. [71] провели первое исследование на людях, направленное на изучение влияния rhNRG-1 у пациентов с ХСН. 15 пациентов (возраст —  $60\pm 2$  года; II–III ФК по NYHA, фракция выброса ЛЖ  $<40\%$ ) на фоне оптимальной медикаментозной терапии получали инфузию rhNRG-1 ежедневно в течение 11 дней. Сразу после 6-часовой инфузии rhNRG-1 сердечный выброс увеличился на 30% ( $p<0,01$ ). Давление заклинивания лёгочной артерии и системное сосудистое сопротивление снизились на 30 и 20% соответственно через 2 ч ( $p<0,01$ ). Одновременно наблюдалось снижение уровня норадреналина в крови на 47% и альдостерона — на 55% ( $p<0,001$ ). Отмечено увеличение фракции выброса ЛЖ на 12% через 12 нед: с  $32,2\pm 2,0\%$  (исходный уровень) до  $36,1\pm 2,3\%$  ( $p<0,001$ ). Терапия переносилась хорошо.

Целью исследования R. Gao и соавт. [72] была оценка безопасности и эффективности rhNRG-1 у 44 пациентов с ХСН II или III ФК. Пациенты получали плацебо или rhNRG-1 в дозе 0,3; 0,6 или 1,2 мкг/кг в день в течение 10 дней в дополнение к стандартной терапии. Период наблюдения составил 90 дней. Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий от плацебо, фракция выброса ЛЖ значительно увеличилась (на  $27,11\pm 31,12\%$ ) ( $p=0,009$ ) на 30-й день после лечения rhNRG-1 в группе 0,6 мкг/кг, тогда как в группе плацебо она увеличилась только на  $5,83\pm 25,75\%$  ( $p=0,49$ ). Кроме того, на 30-й день наблюдалось снижение конечно-систолического объёма ЛЖ ( $-11,58\pm 12,74\%$ ;  $p=0,002$ ) и конечно-диастолического объёма ЛЖ ( $-5,64\pm 10,03\%$ ;  $p=0,05$ ) в группе 0,6 мкг/кг в день. Уровни конечно-систолического



и конечно-диастолического объема ЛЖ продолжали снижаться на 90-й день ( $-20,79 \pm 17,03\%$  и  $-14,03 \pm 13,17\%$  соответственно), что сопровождалось устойчивым увеличением фракции выброса ЛЖ. Это говорит о том, что краткосрочное лечение rhNRG-1 приводит к долгосрочному уменьшению ремоделирования сердца. Авторами доказано, что эффективная доза является переносимой и безопасной для пациентов с ХСН.

Цимаглермин® (cimaglermin), новый экспериментальный препарат, также известный как «глиальный фактор роста 2» (glial growth factor 2, GGF2) и «нейрегулин-1β» (NRG-1β), был изучен в исследовании D.J. Lenihan и соавт. [73]. У пациентов с систолической сердечной недостаточностью, получавших оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с современными рекомендациями, наблюдалось дозозависимое улучшение фракции выброса ЛЖ в течение 90 дней после инфузии. Данный препарат не зарегистрирован в России.

Q. Zhou с соавт. [74] обнаружили, что лечение крыс rhNRG-1 улучшало выживаемость. Гемодинамические измерения выявили стабилизацию среднего артериального давления, изоволюметрическую релаксацию, снижение конечно-диастолического давления в ЛЖ и снижение концентрации тропонина, TNF-α, IL-1β и IL-6 в группе лечения rhNGR-1.

Данные о подавлении при использовании NRG-1 воспалительных цитокинов позволяют предположить, что NRG-1 оказывает защитное действие при септической кардиомиопатии за счёт уменьшения повреждения сердца. W. Kang и соавт. [16] исследовали эффекты NRG-1 при сепсисе, в частности влияние NRG-1 на эндотелиальные клетки. Продемонстрировано ингибирующее действие NRG-1 на молекулу клеточной адгезии ICAM-1, фактор роста эндотелия сосудов VEGF и оксид азота.

P. Mendes-Ferreira с соавт. [75] показали, что лечение rhNRG-1 снижает ЛГ за счёт уменьшения ремоделирования лёгочной артерии и эндотелиальной дисфункции, а также за счёт восстановления функции правого желудочка (ПЖ).

Согласно данным R. Adão с соавт. [67], rhNRG-1 уменьшает развитие пассивного напряжения в ПЖ и ЛЖ при монокроталин-индуцированной ЛГ (монокроталин — макроциклический пирролизидиновый алкалоид). Это связано с повышенным фосфорилированием фосфоламбана и ослаблением экспрессии маркеров дезадаптивного ремоделирования сердца. Кроме того, терапия rhNRG-1 уменьшала ремоделирование ПЖ и развитие пассивного напряжения кардиомиоцитов у животных с гипертрофией ПЖ, обусловленной перевязкой лёгочной артерии.

J. Xiao с соавт. [76] вводили в зоны инфаркта у крыс лентивирус, несущий ген NRG-1. Четыре недели спустя трансдукция гена, опосредованная лентивирусом, способствовала экспрессии гена и белка NRG-1. Сверхэкспрессия NRG-1 увеличивала количество микрососудов в ишемизированном миокарде. Кроме того, выявлено, что NRG-1

способен повышать экспрессию регулятора апоптоза Bcl-2 и VEGF-A при одновременном снижении экспрессии активатора апоптоза Bax. Показано, что сверхэкспрессия NRG-1 активирует путь PI3K/AKT и увеличивает фосфорилирование AKT и eNOS. Авторы сделали вывод о том, что трансдукция гена NRG-1 может улучшать сердечную функцию, способствуя ангиогенезу и предотвращая апоптоз.

Было доказано, что VEGF и ангиопоэтин (Ang)-1 регулируют ангиогенез миокарда через сигнальный путь NRG-1/ErbB [9]. Кроме того, VEGF или Ang-1 могут значимо влиять на экспрессию и секрецию NRG-1 в эндотелиальных клетках микрососудов сердца [77]. Лечение NRG-1 значительно увеличивало экспрессию VEGF и Ang-1 в гладкомышечных клетках коронарных артерий [78].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время во многих странах мира имеется арсенал современных технологий для идентификации новых лабораторных биологических маркеров, вследствие чего целесообразна разработка мультимаркерной модели. Конечно же, для этого требуется совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки NRG-1 в качестве биомаркера. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования данного маркера в роли дополнительного лабораторного инструмента диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, предстоит более детально оценить терапевтическое влияние рекомбинантного NRG-1 на снижение заболеваемости и смертности у пациентов кардиологического профиля.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов:** А.М. Алиева — идея рукописи, поиск литературных источников, написание статьи, окончательное редактирование рукописи; Н.В. Теплова — кооперация авторского состава, редактирование текста; Е.В. Резник, Е.И. Странгуль — редактирование текста; И.Е. Байкова, И.А. Котикова, Ю.А. Шихова, Э.А. Хачирова — поиск литературных источников; Р.К. Валиев — научное консультирование; И.Г. Никитин — редактирование текста, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution:** A.M. Alieva, conception, search for literary sources, text writing, and final editing of the manuscript; N.V. Teplova,

collaboration of authors, text editing; E.V. Reznik, E.I. Strangul, text editing; I.E. Baykova, I.A. Kotikova, Yu.A. Shikhova, E.A. Khachirova, search for literary sources; R.K. Valiev, scientific advice; I.G. Nikitin, text editing, approval of the final manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов — членов семейства ST2 // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018. Т. 7, № 1. С. 94–101. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101
2. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // Архивъ внутренней медицины. 2018. Т. 8, № 5. С. 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
3. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 36. P. 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
4. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания // *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 5. С. 83–86. doi: 10.26442/20751753.2020.5.200186
5. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., и др. Неоптерин — биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы) // *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23, №10. С. 756–759. doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
6. Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность // *Терапия*. 2022. Т. 8, №1. С. 60–70. doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70
7. Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., и др. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее // *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. Т. 17, № 4. С. 264–280. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280
8. 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. Vol. 46, N 3. P. 925–935. doi: 10.3892/ijmm.2020.4662
9. Wang Y., Wei J., Zhang P., et al. Neuregulin-1, a potential therapeutic target for cardiac repair // *Front Pharmacol*. 2022. Vol. 13. P. 945206. doi: 10.3389/fphar.2022.945206
10. Galindo C.L., Ryzhov S., Sawyer D.B. Neuregulin as a heart failure therapy and mediator of reverse remodeling // *Curr Heart Fail Rep*. 2014. Vol. 11, N 1. P. 40–49. doi: 10.1007/s11897-013-0176-2
11. Mendes-Ferreira P., De Keulenaer G.W., Leite-Moreira A.F., Brás-Silva C. Therapeutic potential of neuregulin-1 in cardiovascular disease // *Drug Discov Today*. 2013. Vol. 18, N 17-18. P. 836–842. doi: 10.1016/j.drudis.2013.01.010
12. Chen M., Bi L.L., Wang Z.Q., et al. Time-dependent regulation of neuregulin-1beta/ErbB/ERK pathways in cardiac differentiation of mouse embryonic stem cells // *Mol Cell Biochem*. 2013. Vol. 380, N 1-2. P. 67–72. doi: 10.1007/s11010-013-1658-y
13. Cacciapuoti M., Johnson B., Kapdia A., et al. The role of neuregulin and stem cells as therapy post-myocardial infarction // *Stem Cells Dev*. 2020. Vol. 29, N 19. P. 1266–1274. doi: 10.1089/scd.2020.0099
14. Cui W., Tao J., Wang Z., et al. Neuregulin1beta1 antagonizes apoptosis via ErbB4-dependent activation of PI3-kinase/Akt in APP/PS1 transgenic mice // *Neurochem Res*. 2013. Vol. 38, N 11. P. 2237–2246. doi: 10.1007/s11064-013-1131-z
15. Baliga R.R., Pimental D.R., Zhao Y.Y., et al. NRG-1-induced cardiomyocyte hypertrophy. Role of PI-3-kinase, p70(S6K), and MEK-MAPK-RSK // *Am J Physiol*. 1999. Vol. 277, N 5. P. H2026–2037. doi: 10.1152/ajpheart.1999.277.5.H2026
16. Kang W., Cheng Y., Zhou F., et al. Neuregulin-1 protects cardiac function in septic rats through multiple targets based on endothelial cells // *Int J Mol Med*. 2019. Vol. 44, N 4. P. 1255–1266. doi: 10.3892/ijmm.2019.4309
17. Lemmens K., Fransen P., Sys S.U., et al. Neuregulin-1 induces a negative inotropic effect in cardiac muscle: role of nitric oxide synthase // *Circulation*. 2004. Vol. 109, N 3. P. 324–326. doi: 10.1161/01.CIR.0000114521.88547.5E
18. Hedhli N., Huang Q., Kalinowski A., et al. Endothelium-derived neuregulin protects the heart against ischemic injury // *Circulation*. 2011. Vol. 123, N 20. P. 2254–2262. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991125
19. Fang S.J., Wu X.S., Han Z.H., et al. Neuregulin-1 preconditioning protects the heart against ischemia/reperfusion injury through a PI3K/Akt-dependent mechanism // *Chin Med J (Engl)*. 2010. Vol. 123, N 24. P. 3597–3604.
20. Rohrbach S., Yan X., Weinberg E.O., et al. Neuregulin in cardiac hypertrophy in rats with aortic stenosis. Differential expression of erbB2 and erbB4 receptors // *Circulation*. 1999. Vol. 100, N 4. P. 407–412. doi: 10.1161/01.cir.100.4.407
21. Gui C., Zhu L., Hu M., et al. Neuregulin-1/ErbB signaling is impaired in the rat model of diabetic cardiomyopathy // *Cardiovasc Pathol*. 2012. Vol. 21, N 5. P. 414–420. doi: 10.1016/j.carpath.2011.12.006
22. Rohrbach S., Niemann B., Silber R.E., Holtz J. Neuregulin receptors erbB2 and erbB4 in failing human myocardium — depressed expression and attenuated activation // *Basic Res Cardiol*. 2005. Vol. 100, N 3. P. 240–249. doi: 10.1007/s00395-005-0514-4
23. Xu Z., Jiang J., Ford G., Ford B.D. Neuregulin-1 is neuroprotective and attenuates inflammatory responses induced by ischemic stroke // *Biochem Biophys Res Commun*. 2004. Vol. 322, N 2. P. 440–446. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.07.149
24. Vermeulen Z., Hervent A.-S., Dugaucquier L., et al. Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017. Vol. 313, N 5. P. H934–H945. doi: 10.1152/ajpheart.00206.201

25. Schumacher M.A., Hedl M., Abraham C., et al. ErbB4 signaling stimulates pro-inflammatory macrophage apoptosis and limits colonic inflammation // *Cell Death Dis.* 2017. Vol. 8, N 2. P. e2622–e2622. doi: 10.1038/cddis.2017.42
26. Ryzhov S., Matafonov A., Galindo C.L., et al. ERBB signaling attenuates proinflammatory activation of nonclassical monocytes // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017. Vol. 312, N 5. P. H907–H918. doi: 10.1152/ajpheart.00486.2016
27. Wu L., Walas S., Leung W., et al. Neuregulin1- $\beta$  decreases IL-1 $\beta$ -induced neutrophil adhesion to human brain microvascular endothelial cells // *Transl Stroke Res.* 2015. Vol. 6, N 2. P. 116–124. doi: 10.1007/s12975-014-0347-9
28. Щендрыгина А.А., Жбанов К.А., Привалова Е.В., и др. Циркулирующий нейрегулин-1 и хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса // *Кардиология.* 2020. Т. 60, № 11. С. 128–136. doi: 10.18087/cardio.2020.11.n1222
29. Geisberg C., Pentassuglia L., Sawyer D.B. Cardiac side effects of anticancer treatments: new mechanistic insights // *Curr Heart Fail Rep.* 2012. Vol. 9, N 3. P. 211–218. doi: 10.1007/s11897-012-0098-4
30. Sitia L., Sevieri M., Signati L., et al. HER-2-targeted nanoparticles for breast cancer diagnosis and treatment // *Cancers (Basel).* 2022. Vol. 14, N 10. P. 2424. doi: 10.3390/cancers14102424
31. Lin M., Xiong W., Wang S., et al. The research progress of trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER-2-positive breast cancer treatment // *Front Cardiovasc Med.* 2022. N 8. P. 821663. doi: 10.3389/fcvm.2021.821663
32. Perez E.A., Dang C., Lee C., et al. Incidence of adverse events with therapies targeting HER2-positive metastatic breast cancer: a literature review // *Breast Cancer Res Treat.* 2022. Vol. 194, N 1. P. 1–11. doi: 10.1007/s10549-021-06469-0
33. Ebrahim N., Al Saihati H.A., Mostafa O., et al. Prophylactic evidence of MSCs-derived exosomes in doxorubicin/trastuzumab-induced cardiotoxicity: beyond mechanistic target of NRG-1/Erb signaling pathway // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, N 11. P. 5967. doi: 10.3390/ijms23115967
34. Kurokawa Y.K., Shang M.R., Yin R.T., George S.C. Modeling trastuzumab-related cardiotoxicity in vitro using human stem cell-derived cardiomyocytes // *Toxicol Lett.* 2018. N 285. P. 74–80. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.01.001
35. Kuramochi Y., Cote G.M., Guo X., et al. Cardiac endothelial cells regulate reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis through neuregulin-1 $\beta$ /erbB4 signaling // *J Biol Chem.* 2004. Vol. 279, N 49. P. 51141–51147. doi: 10.1074/jbc.M408662200
36. Lemmens K., Doggen K., De Keulenaer G.W. Activation of the neuregulin/ErbB system during physiological ventricular remodeling in pregnancy // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011. Vol. 300, N 3. P. H931–H942. doi: 10.1152/ajpheart.00385.2010
37. Moondra V., Sarma S., Buxton T., et al. Serum neuregulin-1 $\beta$  as a biomarker of cardiovascular fitness // *Open Biomark J.* 2009. Vol. 2. P. 1–5. doi: 10.2174/1875318300902010001
38. Cai M.X., Shi X.C., Chen T., et al. Exercise training activates neuregulin 1/ErbB signaling and promotes cardiac repair in a rat myocardial infarction model // *Life Sci.* 2016. N 149. P. 1–9. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.055
39. Rohrbach S., Niemann B., Abushouk A.M., et al. Caloric restriction and mitochondrial function in the ageing myocardium // *Exp Gerontol.* 2006. Vol. 41, N 5. P. 525–531. doi: 10.1016/j.exger.2006.02.001
40. Geissler A., Ryzhov S., Sawyer D.B. Neuregulins: protective and reparative growth factors in multiple forms of cardiovascular disease // *Clin Sci (Lond).* 2020. Vol. 134, N 19. P. 2623–2643. doi: 10.1042/CS20200230
41. Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Железных Е.А., и др. Уровень циркулирующего нейрегулина-1 у здоровых добровольцев // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021. Т. 17, № 6. С. 853–859. doi: 10.20996/1819-6446-2021-11-01
42. Shao Q., Liu H., Ng C.Y., 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. Vol. 172, N 2. P. e311–e313. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.173
43. Geisberg C.A., Wang G., Safa R.N., et al. Circulating neuregulin-1 $\beta$  levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia // *Coron Artery Dis.* 2011. Vol. 22, N 8. P. 577–582. doi: 10.1097/MCA.0b013e32834d3346
44. Ky B., Kimmel S.E., Safa R.N., et al. Neuregulin-1 beta is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure // *Circulation.* 2009. Vol. 120, N 4. P. 310–317. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856310
45. Miao J., Huang S., Su Y.R., 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. Vol. 23, N 7. P. 704–708. doi: 10.1080/1354750X.2018.1485054
46. Tian Q.P., Liu M.L., Tang C.S., et al. Association of circulating neuregulin-4 with presence and severity of coronary artery disease // *Int Heart J.* 2019. Vol. 60, N 1. P. 45–49. doi: 10.1536/ihj.18-130
47. 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. Vol. 61, N 1. P. 115–120. doi: 10.1536/ihj.19-277
48. Lim S.L., Lam C.S.P., Segers V.F., et al. Cardiac endothelium-myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction // *Eur Heart J.* 2015. Vol. 36, N 31. P. 2050–2060. doi: 10.1093/eurheartj/ehv132
49. Kivelä R., Hemanthakumar Karthik A., Vaparanta K., et al. Endothelial cells regulate physiological cardiomyocyte growth via VEGFR2-mediated paracrine signaling // *Circulation.* 2019. Vol. 139, N 22. P. 2570–2584. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036099
50. Gutiérrez E., Flammer A.J., Lerman L.O., et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease // *Eur Heart J.* 2013. Vol. 34, N 41. P. 3175–3181. doi: 10.1093/eurheartj/ehs351
51. Rahimzadeh M., Farshidi N., Naderi N., et al. Clinical significance of serum concentrations of neuregulin-4, in acute coronary syndrome // *Sci Rep* 2020. Vol. 10, N 1. P. 5797. doi: 10.1038/s41598-020-62680-x
52. Odiete O., Hill M.F., Sawyer D.B. Neuregulin in cardiovascular development and disease // *Circ Res.* 2012. Vol. 111, N 10. P. 1376–1385. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.267286
53. De Keulenaer G.W., Feyen E., Dugaucquier L., et al. Mechanisms of the multitasking endothelial protein NRG-1 as a compensatory factor during chronic heart failure // *Circ Heart Fail.* 2019. Vol. 12, N 10. P. e006288. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006288
54. Panoutsopoulos D., Arvanitis D.L., Tsatsanis C., et al. Expression of heregulin in human coronary atherosclerotic lesions // *J Vasc Res.* 2005. Vol. 42, N 6. P. 463–474. doi: 10.1159/000088100
55. Xu G., Watanabe T., Iso Y., et al. Preventive effects of heregulin-beta1 on macrophage foam cell formation and atherosclerosis // *Circ Res.* 2009. Vol. 105, N 5. P. 500–510. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.193870

56. Wang J.F., Li F.H., Shen D.L., et al. Effect of neuregulin-1 on cardiac glucose metabolism in rats with experimental myocardial infarction // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2021. Vol. 49, N 9. P. 912–919. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20210628-00549
57. Wang F., Wang H., Liu X., et al. Neuregulin-1 alleviate oxidative stress and mitigate inflammation by suppressing NOX4 and NLRP3/caspase-1 in myocardial ischaemia-reperfusion injury // *J Cell Mol Med*. 2021. Vol. 25, N 3. P. 1783–1795. doi: 10.1111/jcmm.16287
58. Zeng Z., Gui C., Nong Q., et al. Serum neuregulin-1 $\beta$  levels are positively correlated with VEGF and Angiopoietin-1 levels in patients with diabetes and unstable angina pectoris // *Int J Cardiol*. 2013. Vol. 168, N 3. P. 3077–3079. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.088
59. Dugaucquier L., Feyen E., Mateiu L., et al. The role of endothelial autocrine NRG1/ERBB4 signaling in cardiac remodeling // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020. Vol. 319, N 2. P. H443–H455. doi: 10.1152/ajpheart.00176.2020
60. Shakeri H., Boen J.R.A., De Moudt S., et al. Neuregulin-1 compensates for endothelial nitric oxide synthase deficiency // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021. Vol. 320, N 6. P. H2416–H2428. doi: 10.1152/ajpheart.00914.2020
61. Shiraishi M., Yamaguchi A., Suzuki K. Nrg1/ErbB signaling-mediated regulation of fibrosis after myocardial infarction // *FASEB J*. 2022. Vol. 36, N 2. P. e22150. doi: 10.1096/fj.202101428RR
62. Zurek M., Johansson E., Palmer M., et al. Neuregulin-1 induces cardiac hypertrophy and impairs cardiac performance in post-myocardial infarction rats // *Circulation*. 2020. Vol. 142, N 13. P. 1308–1311. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044313
63. Li N., Hang W., Shu H., Zhou N. RBM20, a therapeutic target to alleviate myocardial stiffness via titin isoforms switching in HFpEF // *Front Cardiovasc Med*. 2022. N 9. P. 928244. doi: 10.3389/fcvm.2022.928244
64. LeWinter M.M., Granzier H. Cardiac titin: a multifunctional giant // *Circulation*. 2010. Vol. 121, N 19. P. 2137–2145. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.860171
65. Borbély A., Falcao-Pires I., van Heerebeek L., et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium // *Circ Res*. 2009. Vol. 104, N 6. P. 780–786. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.193326
66. Hopf A.E., Andresen C., Kötter S., et al. Diabetes-induced cardiomyocyte passive stiffening is caused by im paired insulin-dependent titin modification and can be modulated by neuregulin-1 // *Circ Res*. 2018. Vol. 123, N 3. P. 342–355. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312166
67. Adão R., Mendes-Ferreira P., Maia-Rocha C., et al. Neuregulin-1 attenuates right ventricular diastolic stiffness in experimental pulmonary hypertension // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019. Vol. 46, N 3. P. 255–265. doi: 10.1111/1440-1681.13043
68. 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. Т. 62, № 9. С. 3–8. doi: 10.18087/cardio.2022.9.n2241
69. 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. Т. 18, № 5. С. 522–529. doi: 10.20996/1819-6446-2022-09-05
70. Hage C., Wardell E., Linde C., et al. Circulating neuregulin-1 $\beta$  in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction // *ESC Heart Fail*. 2020. Vol. 7, N 2. P. 445–455. doi: 10.1002/ehf2.12615
71. Jabbour A., Hayward C.S., Keogh A.M., et al. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses // *Eur J Heart Fail*. 2011. Vol. 13, N 1. P. 83–92. doi: 10.1093/eurjhf/hfq152
72. Gao R., Zhang J., Cheng L., et al. A phase II, randomized, double-blind, multicenter, based on standard therapy, placebo-controlled study of the efficacy and safety of recombinant human neuregulin-1 in patients with chronic heart failure // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 55, N 18. P. 1907–1914. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.044
73. Lenihan D.J., Anderson S.A., Lenneman C.G., et al. A phase I, single ascending dose study of cimaglermin alfa (neuregulin 1 $\beta$ ) in patients with systolic dysfunction and heart failure // *JACC Basic Transl Sci*. 2016. Vol. 1, N 7. P. 576–586. doi: 10.1016/j.jacbst.2016.09.005
74. Zhou Q., Pan X., Wang L., et al. The protective role of neuregulin-1: a potential therapy for sepsis-induced cardiomyopathy // *Eur J Pharmacol*. 2016. Vol. 788. P. 234–240. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.06.042
75. Mendes-Ferreira P., Maia-Rocha C., Adão R., et al. Neuregulin-1 improves right ventricular function and attenuates experimental pulmonary arterial hypertension // *Cardiovasc Res*. 2016. Vol. 109, N 1. P. 44–54. doi: 10.1093/cvr/cwv244
76. Xiao J., Li B., Zheng Z., et al. Therapeutic effects of neuregulin-1 gene transduction in rats with myocardial infarction // *Coron Artery Dis*. 2012. Vol. 23, N 7. P. 460–468. doi: 10.1097/MCA.0b013e32835877da
77. Wu C., Gui C., Li L., et al. Expression and secretion of neuregulin-1 in cardiac microvascular endothelial cells treated with angiogenic factors // *Exp Ther Med*. 2018. Vol. 15, N 4. P. 3577–3581. doi: 10.3892/etm.2018.5811
78. Gui C., Zeng Z.Y., Chen Q., et al. Neuregulin-1 promotes myocardial angiogenesis in the rat model of diabetic cardiomyopathy // *Cell Physiol Biochem*. 2018. Vol. 46, N 6. P. 2325–2334. doi: 10.1159/000489622

## REFERENCES

1. Kopeva KV, Grakova EV, Teplyakov AT. New biomarkers of heart failure: diagnostic and prognostic value of NT-proBNP and interleukin receptor family member ST2. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij*. 2018;7(1):94–101. (In Russ). doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101
2. Aliyeva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):333–345. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
4. Alieva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. Fractalkin and cardiovascular disease. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83–86. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2020.5.200186
5. Alieva AM, Pinchuk TV, Voronkova KV, et al. Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature).



- Cosilium Medicum*. 2021;23(10):756–759. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
6. Alieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, et al. Biomarkers in cardiology: microRNA and heart failure. *Therapy*. 2022;8(1):60–70. (In Russ). doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70.
  7. Ostanko VL, Kalacheva TP, Kalyuzhina EV, et al. Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(4):264–280. (In Russ). doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280
  8. 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):925–935. doi: 10.3892/ijmm.2020.4662
  9. 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
  10. Galindo CL, Ryzhov S, Sawyer DB. Neuregulin as a heart failure therapy and mediator of reverse remodeling. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(1):40–49. doi: 10.1007/s11897-013-0176-2
  11. Mendes-Ferreira P, De Keulenaer GW, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Therapeutic potential of neuregulin-1 in cardiovascular disease. *Drug Discov Today*. 2013;18(17-18):836–842. doi: 10.1016/j.drudis.2013.01.010
  12. Chen M, Bi LL, Wang ZQ, et al. Time-dependent regulation of neuregulin-1beta/ErbB/ERK pathways in cardiac differentiation of mouse embryonic stem cells. *Mol Cell Biochem*. 2013;380(1-2):67–72. doi: 10.1007/s11010-013-1658-y
  13. Cacciapuoti M, Johnson B, Kapdia A, et al. The role of neuregulin and stem cells as therapy post-myocardial infarction. *Stem Cells Dev*. 2020;29(19):1266–1274. doi: 10.1089/scd.2020.0099
  14. Cui W, Tao J, Wang Z, et al. Neuregulin1beta1 antagonizes apoptosis via ErbB4-dependent activation of PI3-kinase/Akt in APP/PS1 transgenic mice. *Neurochem Res*. 2013;38(11):2237–2246. doi: 10.1007/s11064-013-1131-z
  15. Baliga RR, Pimental DR, Zhao YY, et al. NRG-1-induced cardiomyocyte hypertrophy. Role of PI-3-kinase, p70(S6K), and MEK-MAPK-RSK. *Am J Physiol*. 1999;277(5):H2026–2037. doi: 10.1152/ajpheart.1999.277.5.H2026
  16. Kang W, Cheng Y, Zhou F, et al. Neuregulin-1 protects cardiac function in septic rats through multiple targets based on endothelial cells. *Int J Mol Med*. 2019;44(4):1255–1266. doi: 10.3892/ijmm.2019.4309
  17. Lemmens K, Fransen P, Sys SU, et al. Neuregulin-1 induces a negative inotropic effect in cardiac muscle: role of nitric oxide synthase. *Circulation*. 2004;109(3):324–326. doi: 10.1161/01.CIR.0000114521.88547.5E
  18. Hedhli N, Huang Q, Kalinowski A, et al. Endothelium-derived neuregulin protects the heart against ischemic injury. *Circulation*. 2011;123(20):2254–2262. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991125
  19. Fang SJ, Wu XS, Han ZH, et al. Neuregulin-1 preconditioning protects the heart against ischemia/reperfusion injury through a PI3K/Akt-dependent mechanism. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(24):3597–3604.
  20. Rohrbach S, Yan X, Weinberg EO, et al. Neuregulin in cardiac hypertrophy in rats with aortic stenosis. Differential expression of erbB2 and erbB4 receptors. *Circulation*. 1999;100(4):407–412. doi: 10.1161/01.cir.100.4.407
  21. Gui C, Zhu L, Hu M, et al. Neuregulin-1/ErbB signaling is impaired in the rat model of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(5):414–420. doi: 10.1016/j.carpath.2011.12.006
  22. Rohrbach S, Niemann B, Silber RE, Holtz J. Neuregulin receptors erbB2 and erbB4 in failing human myocardium — depressed expression and attenuated activation. *Basic Res Cardiol*. 2005;100(3):240–249. doi: 10.1007/s00395-005-0514-4
  23. Xu Z, Jiang J, Ford G, Ford BD. Neuregulin-1 is neuroprotective and attenuates inflammatory responses induced by ischemic stroke. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;322(2):440–446. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.07.149
  24. Vermeulen Z, Hervent A-S, Dugaucquier L, et al. Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313(5):H934–H945. doi: 10.1152/ajpheart.00206.201
  25. Schumacher MA, Hedl M, Abraham C, et al. ErbB4 signaling stimulates pro-inflammatory macrophage apoptosis and limits colonic inflammation. *Cell Death Dis*. 2017;8(2):e2622–e2622. doi: 10.1038/cddis.2017.42
  26. Ryzhov S, Matafonov A, Galindo CL, et al. ERBB signaling attenuates proinflammatory activation of nonclassical monocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(5):H907–H918. doi: 10.1152/ajpheart.00486.2016
  27. Wu L, Walas S, Leung W, et al. Neuregulin1-β decreases IL-1β-induced neutrophil adhesion to human brain microvascular endothelial cells. *Transl Stroke Res*. 2015;6(2):116–124. doi: 10.1007/s12975-014-0347-9
  28. Shchendrigina AA, Zhanov KA, Privalova EV, et al. Circulating neuregulin-1 and chronic heart failure with preserved ejection. *Kardiologiia*. 2020;60(11):128–136. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2020.11.n1222
  29. Geisberg C, Pentassuglia L, Sawyer DB. Cardiac side effects of anticancer treatments: new mechanistic insights. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9(3):211–218. doi: 10.1007/s11897-012-0098-4
  30. Sitia L, Sevieri M, Signati L, et al. HER-2-targeted nanoparticles for breast cancer diagnosis and treatment. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2424. doi: 10.3390/cancers14102424
  31. Lin M, Xiong W, Wang S, et al. The research progress of trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER-2-positive breast cancer treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:821663. doi: 10.3389/fcvm.2021.821663
  32. Perez EA, Dang C, Lee C, et al. Incidence of adverse events with therapies targeting HER2-positive metastatic breast cancer: a literature review. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;194(1):1–11. doi: 10.1007/s10549-021-06469-0
  33. Ebrahim N, Al Saihati HA, Mostafa O, et al. Prophylactic evidence of MSCs-derived exosomes in doxorubicin/trastuzumab-induced cardiotoxicity: beyond mechanistic target of NRG-1/Erb signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):5967. doi: 10.3390/ijms23115967
  34. Kurokawa YK, Shang MR, Yin RT, George SC. Modeling trastuzumab-related cardiotoxicity in vitro using human stem cell-derived cardiomyocytes. *Toxicol Lett*. 2018;285:74–80. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.01.001
  35. Kuramochi Y, Cote GM, Guo X, et al. Cardiac endothelial cells regulate reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis through neuregulin-1beta/erbB4 signaling. *J Biol Chem*. 2004;279(49):51141–51147. doi: 10.1074/jbc.M408662200
  36. Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Activation of the neuregulin/ErbB system during physiological ventricular remodeling in pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(3):H931–H942. doi: 10.1152/ajpheart.00385.2010



- 37.** Moondra V, Sarma S, Buxton T, et al. Serum neuregulin-1beta as a biomarker of cardiovascular fitness. *Open Biomark J.* 2009;2:1–5. doi: 10.2174/1875318300902010001
- 38.** Cai MX, Shi XC, Chen T, et al. Exercise training activates neuregulin 1/ErbB signaling and promotes cardiac repair in a rat myocardial infarction model. *Life Sci.* 2016;149:1–9. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.055
- 39.** Rohrbach S, Niemann B, Abushouk AM, Holtz J. Caloric restriction and mitochondrial function in the ageing myocardium. *Exp Gerontol.* 2006;41(5):525–531. doi: 10.1016/j.exger.2006.02.001
- 40.** Geissler A, Ryzhov S, Sawyer DB. Neuregulins: protective and reparative growth factors in multiple forms of cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond).* 2020;134(19):2623–2643. doi: 10.1042/CS20200230
- 41.** Zhanov KA, Shchendrygina AA, Zheleznykh EA, et al. Plasma level's of neuregulin-1 in healthy people. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(6):853–859. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2021-11-01
- 42.** 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–e313. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.173
- 43.** Geisberg CA, Wang G, Safa RN, et al. Circulating neuregulin-1β levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia. *Coron Artery Dis.* 2011;22(8):577–582. doi: 10.1097/MCA.0b013e32834d3346
- 44.** 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):310–317. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856310
- 45.** Miao J, Huang S, Su YR, et al. Effects of endogenous serum neuregulin-1β on morbidity and mortality in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Biomarkers.* 2018;23(7):704–708. doi: 10.1080/1354750X.2018.1485054
- 46.** 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):45–49. doi: 10.1536/ihj.18-130
- 47.** 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):115–120. doi: 10.1536/ihj.19-277
- 48.** Lim SL, Lam CSP, Segers VF, et al. Cardiac endothelium–myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(31):2050–2060. doi: 10.1093/eurheartj/ehv132
- 49.** Kivelä R, Hemanthakumar Karthik A, Vaparanta K, et al. Endothelial cells regulate physiological cardiomyocyte growth via VEGFR2-mediated paracrine signaling. *Circulation.* 2019;139(22):2570–2584. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036099
- 50.** Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(41):3175–3181. doi: 10.1093/eurheartj/ehs351
- 51.** 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
- 52.** Odiote O, Hill MF, Sawyer DB. Neuregulin in cardiovascular development and disease. *Circ Res.* 2012;111(10):1376–1385. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.267286
- 53.** De Keulenaer GW, Feyen E, Dugaucquier L, et al. Mechanisms of the multitasking endothelial protein nrg-1 as a compensatory factor during chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2019;12(10):e006288. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006288
- 54.** Panoutsopoulos D, Arvanitis DL, Tsatsanis C, et al. Expression of heregulin in human coronary atherosclerotic lesions. *J Vasc Res.* 2005;42(6):463–474. doi: 10.1159/000088100
- 55.** Xu G, Watanabe T, Iso Y, et al. Preventive effects of heregulin-beta1 on macrophage foam cell formation and atherosclerosis. *Circ Res.* 2009;105(5):500–510. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.193870
- 56.** Wang JF, Li FH, Shen DL, et al. Effect of neuregulin-1 on cardiac glucose metabolism in rats with experimental myocardial infarction. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2021;49(9):912–919. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20210628-00549
- 57.** Wang F, Wang H, Liu X, et al. Neuregulin-1 alleviate oxidative stress and mitigate inflammation by suppressing NOX4 and NLRP3/caspase-1 in myocardial ischaemia-reperfusion injury. *J Cell Mol Med.* 2021;25(3):1783–1795. doi: 10.1111/jcmm.16287
- 58.** Zeng Z, Gui C, Nong Q, et al. Serum neuregulin-1β levels are positively correlated with VEGF and angiopoietin-1 levels in patients with diabetes and unstable angina pectoris. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):3077–3079. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.088
- 59.** Dugaucquier L, Feyen E, Mateiu L, et al. The role of endothelial autocrine NRG1/ERBB4 signaling in cardiac remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;319(2):H443–H455. doi: 10.1152/ajpheart.00176.2020
- 60.** Shakeri H, Boen JRA, De Moudt S, et al. Neuregulin-1 compensates for endothelial nitric oxide synthase deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320(6):H2416–H2428. doi: 10.1152/ajpheart.00914.2020
- 61.** Shiraishi M, Yamaguchi A, Suzuki K. Nrg1/ErbB signaling-mediated regulation of fibrosis after myocardial infarction. *FASEB J.* 2022;36(2):e22150. doi: 10.1096/fj.202101428RR
- 62.** Zurek M, Johansson E, Palmer M, et al. Neuregulin-1 induces cardiac hypertrophy and impairs cardiac performance in post-myocardial infarction rats. *Circulation.* 2020;142(13):1308–1311. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044313
- 63.** Li N, Hang W, Shu H, Zhou N. RBM20, a therapeutic target to alleviate myocardial stiffness via titin isoforms switching in HFpEF. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:928244. doi: 10.3389/fcvm.2022.928244
- 64.** LeWinter MM, Granzier H. Cardiac titin: a multifunctional giant. *Circulation.* 2010;121(19):2137–2145. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.860171
- 65.** Borbély A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res.* 2009;104(6):780–786. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.193326
- 66.** Hopf AE, Andresen C, Kötter S, et al. Diabetes-induced cardiomyocyte passive stiffening is caused by im paired insulin-dependent titin modification and can be modulated by neuregulin-1. *Circ Res.* 2018;123(3):342–355. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312166
- 67.** Adão R, Mendes-Ferreira P, Maia-Rocha C, et al. Neuregulin-1 attenuates right ventricular diastolic stiffness in experimental pulmonary hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019;46(3):255–265. doi: 10.1111/1440-1681.13043
- 68.** Zhanov KA, Shchendrygina AA, Salakheeva EY, et al. The prognostic value of neuregulin-1β in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Kardiologija.* 2022;62(9):3–8. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2022.9.n2241

69. Zhanov 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):522–529. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2022-09-05

70. Hage C, Wårdell E, Linde C, et al. Circulating neuregulin1- $\beta$  in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):445–455. doi: 10.1002/ehf2.12615

71. Jabbour A, Hayward CS, Keogh AM, et al. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):83–92. doi: 10.1093/eurjhf/hfq152

72. Gao R, Zhang J, Cheng L, et al. A phase II, randomized, double-blind, multicenter, based on standard therapy, placebo-controlled study of the efficacy and safety of recombinant human neuregulin-1 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1907–1914. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.044

73. Lenihan DJ, Anderson SA, Lenneman CG, et al. A phase I, single ascending dose study of cimaglermin alfa (neuregulin 1 $\beta$ 3) in

patients with systolic dysfunction and heart failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1(7):576–586. doi: 10.1016/j.jacbts.2016.09.005

74. Zhou Q, Pan X, Wang L, et al. The protective role of neuregulin-1: a potential therapy for sepsis-induced cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol*. 2016;788:234–240. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.06.042

75. Mendes-Ferreira P, Maia-Rocha C, Adão R, et al. Neuregulin-1 improves right ventricular function and attenuates experimental pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2016;109(1):44–54. doi: 10.1093/cvr/cvv244

76. Xiao J, Li B, Zheng Z, et al. Therapeutic effects of neuregulin-1 gene transduction in rats with myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2012;23(7):460–468. doi: 10.1097/MCA.0b013e32835877da

77. Wu C, Gui C, Li L, et al. Expression and secretion of neuregulin-1 in cardiac microvascular endothelial cells treated with angiogenic factors. *Exp Ther Med*. 2018;15(4):3577–3581. doi: 10.3892/etm.2018.5811

78. Gui C, Zeng ZY, Chen Q, et al. Neuregulin-1 promotes myocardial angiogenesis in the rat model of diabetic cardiomyopathy. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(6):2325–2334. doi: 10.1159/000489622

## ОБ АВТОРАХ

\* **Алиева Амина Магомедовна**, к.м.н., доцент;  
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;  
eLibrary SPIN: 2749-6427; e-mail: amisha\_alieva@mail.ru

**Теплова Наталья Вадимовна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>;  
eLibrary SPIN: 9056-1948; e-mail: teplova.nv@yandex.ru

**Резник Елена Владимировна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>;  
eLibrary SPIN: 3494-9080; e-mail: elenaresnik@gmail.com

**Странгуль Елена Игоревна**, старший лаборант;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5928-7569>;  
e-mail: strangul@mail.ru

**Байкова Ирина Евгеньевна**, к.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>;  
eLibrary SPIN: 3054-8884; e-mail: 1498553@mail.ru

**Котикова Ирина Александровна**, студент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>;  
eLibrary SPIN: 1423-7300; e-mail: kotikova.ia@mail.ru

**Шихова Юлия Анатольевна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-4385>;  
eLibrary SPIN: 6003-6190; e-mail: shikyula@mail.ru

**Хачирова Эльвира Азреталиевна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2523-8907>;  
e-mail: elchik09@mail.ru

**Валиев Рамиз Камрадинович**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>;  
eLibrary SPIN: 2855-2867; e-mail: radiosurgery@bk.ru

**Никитин Игорь Геннадиевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;  
eLibrary SPIN: 3595-1990; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Amina M. Alieva**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;  
address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;  
eLibrary SPIN: 2749-6427; e-mail: amisha\_alieva@mail.ru

**Natalia V. Teplova**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>;  
eLibrary SPIN: 9056-1948; e-mail: teplova.nv@yandex.ru

**Elena V. Reznik**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>;  
eLibrary SPIN: 3494-9080; e-mail: elenaresnik@gmail.com

**Elena I. Strangul**, senior laboratory assistant;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5928-7569>;  
e-mail: strangul@mail.ru

**Irina E. Baykova**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>;  
eLibrary SPIN: 3054-8884; e-mail: 1498553@mail.ru

**Irina A. Kotikova**, student;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>;  
eLibrary SPIN: 1423-7300; e-mail: kotikova.ia@mail.ru

**Yuliya A. Shikhova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-4385>;  
eLibrary SPIN: 6003-6190; e-mail: shikyula@mail.ru

**Elvira A. Khachirova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2523-8907>;  
e-mail: elchik09@mail.ru

**Ramiz K. Valiev**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>;  
eLibrary SPIN: 2855-2867; e-mail: radiosurgery@bk.ru

**Igor G. Nikitin**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;  
eLibrary SPIN: 3595-1990; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author