

## Уровень циркулирующего нейрегулина-1 у здоровых добровольцев

Жбанов К.А., Щендрыгина А.А.\*, Железных Е.А., Привалова Е.В., Суворов А.Ю., Абляметова А.С., Фуксман Н.Ф., Салахеева Е.Ю. Беленков Ю.Н.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Цель.** Определить концентрацию циркулирующего нейрегулина-1 (NRG-1; эндотелиальный фактор роста, естественный агонист ERBB3/ERBB4-рецепторов тирозинкиназы) в плазме крови здоровых добровольцев, а также изучить ассоциации уровня NRG-1 с полом и возрастом.

**Материал и методы.** В исследование было включено 97 здоровых добровольцев (45 [46,4%] мужчин; медиана возраста 45 [32-54] лет). Выделены следующие возрастные группы: 20-29 лет (n=20; 50,0% мужчин), 30-39 лет (n=21; 52,4% мужчины), 40-49 лет (n=22; 45,5% мужчин), 50-59 лет (n=22; 36,4% мужчин); 60-69 лет (n=12; 50,0% мужчин). Всем пациентам выполнен общий и биохимический анализ крови. Определение уровня NRG-1 проводилось методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Медианное значение NRG-1 составило 0,3 [0,121-2,24] нг/мл. Уровни NRG-1 были схожими в разных возрастных группах: 20-29 лет=0,26 [0,17-0,37] нг/мл; 30-39=0,24 [0,1-0,39] нг/мл; 40-49=0,31 [0,19-1,15] нг/мл; возраст 50-59=0,37 [0,19-1,0] нг/мл; 60-69=0,4 [0,13-0,81] нг/мл. Статистически значимых различий между концентрациями NRG-1 у мужчин и женщин выявлено не было (p=0,145). Связи уровня NRG-1 с лабораторными показателями (гемоглобин, липидный спектр, глюкоза, креатинин и мочевая кислота) не отмечено.

**Заключение.** В ходе исследований определены средние значения NRG-1 плазмы крови у здоровых лиц. Влияние пола и возраста на концентрацию биомаркера не выявлено. Полученные данные помогут в интерпретации изменений уровня NRG-1 у лиц с различной патологией в дальнейших исследованиях.

**Ключевые слова:** нейрегулин-1, NRG-1, ERBB3, ERBB4.

**Для цитирования:** Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Железных Е.А., Привалова Е.В., Суворов А.Ю., Абляметова А.С., Фуксман Н.Ф., Салахеева Е.Ю. Беленков Ю.Н. Уровень циркулирующего нейрегулина-1 у здоровых добровольцев. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):853-859. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-01.

### Plasma Level's of Neuregulin-1 in Healthy People

Zhbanov K.A., Shchendrygina A.A.\*, Zheleznykh E.A., Privalova E.V., Suvorov A.Y., Ablyametova A.S., Fuksman N.F., Salakheeva E.Yu., Belenkov Yu.N. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Aim.** To determine the median levels of neuregulin-1 (NRG-1; endothelium-derived growth factor and the natural agonist of the ERBB3 and ERBB4 receptors) NRG-1 in healthy volunteers and to study the associations of NRG-1 levels with gender and age.

**Material and Methods.** Ninety seven healthy participants were enrolled (median age of 44 [32-54], men 45 men [46.4%]). The following age groups were identified: 20-29 y.o. (n=20, men – 50.0%), 30-39 y.o. (n=21, men – 52.4%), 40-49 y.o. (n=22, men – 45.5%), 50-59 y.o. (n=22, men – 36.4%); 60-69 y.o. (n=12, men – 50.0%). Peripheral blood samples were collected at the time of enrolment, standard laboratory tests were performed, and NRG-1 levels were determined in the plasma samples by ELISA.

**Results.** In the cohort of 97 healthy participants the median value of NRG-1 was 0.3 [0.121-2.24] ng/ml. NRG-1 levels did not differ significantly between men and women (p=0.145), indicating that NRG-1 levels are not influenced by gender. The levels of NRG-1 were similar in the different age groups: age 20-29 years=0.26 [0.17-0.37] ng/ml; age 30-39=0.24 [0.1-0.39] ng/ml; age 40-49=0.31 [0.19-1.15] ng/ml; age 50-59=0.37 [0.19-1.0] ng/ml; age 60-69=0.4 [0.13-0.81] ng/ml. Correlation analysis between NRG-1 levels and route blood measurements (haemoglobin, lipids, glucose, creatinine, and uretic acid) did not show significant associations.

**Conclusions.** In this study, the median value of NRG-1 plasma levels were determined. The results of the study show that age and gender had no influence on NRG-1 values.

**Key words:** Neuregulin-1, NRG-1, ERBB3, ERBB4.

**For citation:** Zhbanov K.A., Shchendrygina A.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.V., Suvorov A.Y., Ablyametova A.S., Fuksman N.F., Salakheeva E.Yu., Belenkov Yu.N.. Plasma Level's of Neuregulin-1 in Healthy People. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):853-859. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-01.

\*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): a.shchendrygina@gmail.com

### Введение

Нейрегулин-1 (neuregulin-1, NRG-1) является эндотелиальным фактором роста и естественным агонистом рецепторов тирозинкиназы 3 и 4 типов (ERBB3, ERBB4), расположенных на мембране кардиоцитов,

фибробластов, эндотелия коронарных сосудов, а также воспалительных клеток [1-4]. Синтез NRG-1 в миокарде происходит в ответ на ишемию, избыточную адренергическую стимуляцию и оксидативный стресс [5]. Связывание NRG-1 с ERBB4 рецепторами кардиомиоцита запускает каскад адаптивных внутриклеточных реакций [6,7], способствуя увеличению продолжительности жизни клеток в условиях патологических

Received/Поступила: 06.10.2021

Accepted/Принята в печать: 11.10.2021

воздействий [8-10]. Показано, что активация системы NRG-1/ERBB4 при сердечной недостаточности (СН) является кардиопротективным механизмом [2, 10-18]. На фоне терапии рекомбинантным NRG-1 у больных с СН и низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) отмечено значимое устойчивое улучшение систолической функции, развитие его обратного ремоделирования [12, 13].

Ранее неоднократно сообщалось о повышении уровня NRG-1 в сыворотке/плазме пациентов, страдающих СН, ишемической болезнью сердца [2, 6, 11-18, 19, 20]. Данные об уровне NRG-1 у здоровых добровольцев в отдельных исследованиях не изучались. Концентрации данного биомаркера у здоровых лиц, составивших контрольную группу в вышеуказанных исследованиях, противоречивы (табл. 1). Отсутствия данных об уровне NRG-1 у здоровых лиц затрудняет интерпретацию изменений при патологии. Таким образом, определение нормальных значений уровней NRG-1 является необходимым для дальнейшего ис-

следования его роли как маркера болезни и критерия эффективности проводимой терапии рекомбинантным NRG-1. Цель данного исследования – определить концентрацию циркулирующего NRG-1 в плазме крови здоровых добровольцев, а также изучить ассоциации уровня NRG-1 с полом и возрастом.

### Материал и методы

В исследование было включено 97 здоровых добровольцев. Основную долю участников составили сотрудники Университетской клинической больницы №1 (Сеченовский Университет). Критерии включения составили возраст от 20 до 80 лет, отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, хронических болезней печени, почек, легких, системных воспалительных заболеваний и сахарного диабета. Всем участникам исследования выполнен общий и биохимический анализ крови с определением показателей липидного спектра (общий холестерин [ОХС], липопротеины низкой [ЛНП] и высокой плотности [ЛВП]) колориметрическим мето-

**Table 1. NRG-1 levels in patients with cardiovascular diseases and healthy volunteers according to the results of previous studies**

**Таблица 1. Концентрации NRG-1 у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровых добровольцев по результатам ранее проведенных исследований**

Автор, год исследования	Группы пациентов (n)	Уровень NRG-1 (нг/мл) в исследуемой группе	Уровень NRG-1 (нг/мл) в контрольной группе	Используемый набор, исследуемый материал
Geisberg С. и соавт., 2011 г. [14]	ИБС (n=49) Пациенты без поражения КА (n=21)	4,1 [1,9-12,9]	3,3 [1,4-10,5]	R&D Systems (США), плазма/сыворотка
Geisberg С. и соавт., 2013 г. [15]	Рак молочной железы + ССЗ (n=78)	До ПХТ – 9,0±11,4 После ПХТ – 7,6±10,6	отсутствует	R&D Systems (США), плазма
Ку В. и соавт., 2009 г. [16]	СНнФВ (n=899)	5,2 [3,4-8,6]	отсутствует	R&D Systems (США), сыворотка
Miao J. и соавт., 2018 г. [20]	СНнФВ (n=239)	СНнФВ ишемического генеза – 2,9 [0,2-31,0] СНнФВ неишемического генеза – 2,3 [0,2-10,0]	отсутствует	R&D Systems (США), сыворотка
Hage С. и соавт., 2020 г. [18]	СНсФВ (n=86) СНнФВ (n=86) Здоровые добровольцы (n=21)	СНсФВ – 6,5 [2,1-11,3] СНнФВ – 3,6 [2,1-7,6]	29,0 [23,1-34,3]	Sigma-Aldrich (Швеция), плазма
R. Wang и соавт., 2015 г. [21]	Первый эпизод шизофрении (n=80) Хроническая шизофрения (n=86) Биполярное расстройство I типа (n=60) Биполярное расстройство II типа (n=60) Большое депрессивное расстройство (n=60) Здоровые добровольцы (n=82)	Первый эпизод шизофрении – 5,19±0,58 Хроническая шизофрения, 5,19±0,58 Биполярное расстройство I типа – 7,19±0,91 Биполярное расстройство II типа – 7,19±0,91 Большое депрессивное расстройство – 7,19±0,91	7,21±1,11	R&D Systems (США), плазма

Данные представлены в виде Me [25% - 75%] или M±SD

ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА – коронарные артерии, ФВ – фракция выброса, СН – сердечная недостаточность, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ИС – нестабильная стенокардия, СД – сахарный диабет, NRG – нейрегулин

**Table 1. The proportion of people with concomitant CVDs and chronic non-cardiac diseases among patients with AF and the presence/absence of a combination with CHD included in the RECVASA registries**

**Таблица 1. Доля лиц с сочетанными ССЗ и хроническими некардиальными заболеваниями среди больных с ФП и наличием/отсутствием сочетания с ИБС, включенных в регистры РЕКВАЗА**

Параметр	Возрастные группы					p
	20-29 лет (n=20)	30-39 лет (n=21)	40-49 лет (n=22)	50-59 лет (n=22)	60-69 лет (n=12)	
Возраст, лет	24,5 [21,0-28,0]	34,9 [31,0-39,0]	44,7 [41,0-48,0]	53,9 [51,0-58,0]	65,7 [60,0-69,0]	<0,001
Мужчины, n	10	11	9	8	6	0,817
Курильщики, n	5	5	1	2	1	0,960
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,6 [20,6-24,6]	24,3 [18,3-39,6]	25,8 [25,0-31,5]	25,9 [23,9-27,8]	27,4 [25,1-29,4]	<0,001 0,003 <sup>40-49/20-29</sup> 0,040 <sup>50-59/20-29</sup> 0,004 <sup>60-69/20-29</sup> 0,040 <sup>40-49/30-39</sup> 0,040 <sup>60-69/30-39</sup>
Гемоглобин, г/л	142 [110-167]	139 [133-150]	147 [133-155]	136 [132-142]	140 [133-145]	0,317
Глюкоза, ммоль/л	4,6 [3,1-5,5]	5,1 [4,7-5,5]	5,2 [4,7-5,5]	4,9 [4,8-5,7]	5,6 [5,2-6,0]	0,085
Креатинин, мкмоль/л	91,4 [80,5-96,5]	91,0 [79,8-98,4]	92,9 [84,5-99,4]	88,0 [78,2-93,5]	89,9 [74,2-105,0]	0,815
ОХС, ммоль/л	5,1 [4,3-5,4]	5,0 [4,5-6,0]	5,3 [5,1-5,8]	5,7 [5,2-6,5]	5,5 [5,4-5,8]	0,161
ЛНП, ммоль/л	3,06 [2,19-4,67]	3,20 [2,81-4,58]	3,77 [3,16-4,16]	4,02 [3,38-4,64]	3,80 [3,36-4,21]	0,267
ЛВП, ммоль/л	1,54 [1,72-1,80]	1,53 [1,20-1,80]	1,20 [1,08-1,39]	1,46 [1,17-1,63]	1,16 [1,04-1,35]	0,161
Мочевая кислота, мкмоль/л	303 [209-393]	332 [252-389]	340 [279-382]	288 [254-321]	362 [297-420]	0,539
NRG-1, нг/мл	0,26 [0,17-0,37]	0,24 [0,1-0,39]	0,31 [0,19-1,15]	0,37 [0,19-1,0]	0,4 [0,13-0,81]	0,251
Данные представлены в виде Me [25% -75%]						
ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, NRG – нейрегулин						

дом, с помощью реагентов «ADVIA® Chemistry Cholesterol Reagent», «ADVIA® Chemistry Direct LDL Cholesterol Reagents», «ADVIA® Chemistry Direct HDL Cholesterol Reagents»), мочевой кислоты (колориметрическим методом, с помощью реагента «ADVIA® Chemistry Uric Acid Reagents»), креатинина (кинетическим методом [метод Яффе] с помощью реагента «ADVIA® Chemistry Creatinine Reagents»), глюкозы венозной плазмы натощак (гексокиназным методом с помощью реагента «ADVIA® Chemistry Glucose Hexokinase II Reagents»). Вышеуказанные параметры исследовались на биохимическом анализаторе ADVIA® 2400, реагенты и биохимический анализатор – производителя Siemens Healthcare Diagnostics®. Показатели общего анализа крови, в т.ч. гемоглобин определялись с помощью гематологического анализатора XP 300, производителя Sysmex®.

Уровень NRG-1 определяли в образцах плазмы крови, которые были предварительно заморожены и хранились при температуре -80°C. Оценка концентрации NRG-1 проводилась методом иммуноферментного анализа с использованием набора Duoset ELISA (R&D Systems®, США) для определения уровня активного пептидного фрагмента NRG-1β в плазме крови человека. Учет результатов анализа проводился на микропланшетном ридере («Luminometer Photometer LMA0B Beckman Coulter», 450 нм), обработка данных выполнялась с применением алгоритма 5PL. Концентрация

NRG-1 в каждом образце определялась дважды. Для анализа использовалось среднее из двух значений. Коэффициент внутри серий анализа составлял 6,1%, между анализами – 13,8%.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации на базе Университетской клинической больницы № 1 (Сеченовский Университет).

**Статистический анализ.** Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25%-75%], категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r[S]$ ).

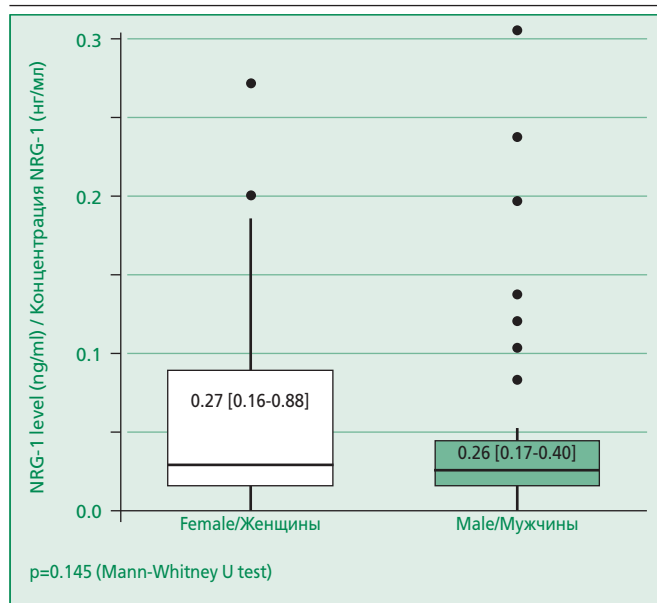


Figure 1. NRG-1 serum level in men and women  
Рисунок 1. Концентрация NRG-1 в плазме у мужчин и женщин

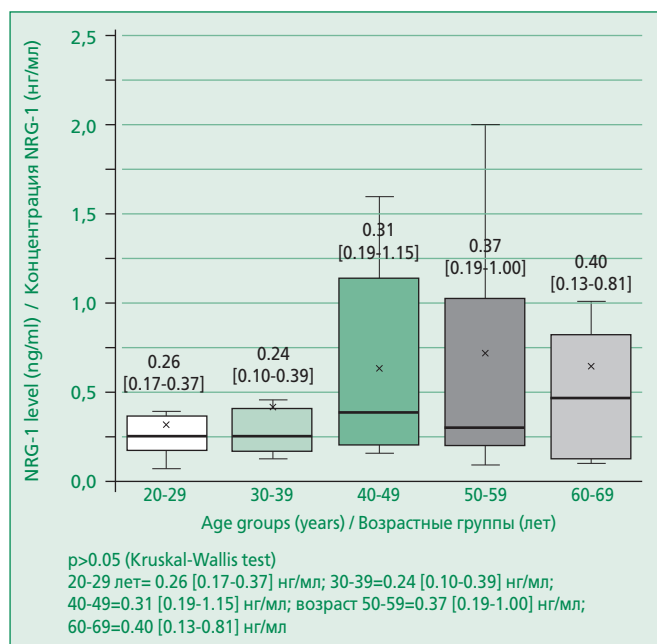


Figure 2. NRG-1 serum level in healthy volunteers depending on the age group  
Рисунок 2. Концентрация NRG-1 в плазме здоровых добровольцев в зависимости от возрастной группы

Оценка влияния возраста, индекса массы тела (ИМТ), параметров общего и биохимического анализа крови на уровень NRG-1 проводилась в ходе однофакторного регрессионного анализа с определением коэффициента детерминации ( $R^2$ ). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США).

Table 3. Regression analysis of NRG-1 and basic laboratory parameters

Таблица 3. Регрессионный анализ NRG-1 и основных лабораторных показателей

Фактор	$R^2$ коэффициент детерминации	p
Возраст	0,03	0,045
ИМТ	0,02	0,090
Гемоглобин	0,02	0,090
Глюкоза	0,08	0,400
Креатинин	0,04	0,500
ОХС	0,01	0,300
ЛПНП	0,04	0,160
Мочевая кислота	0,04	0,700

ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

## Результаты

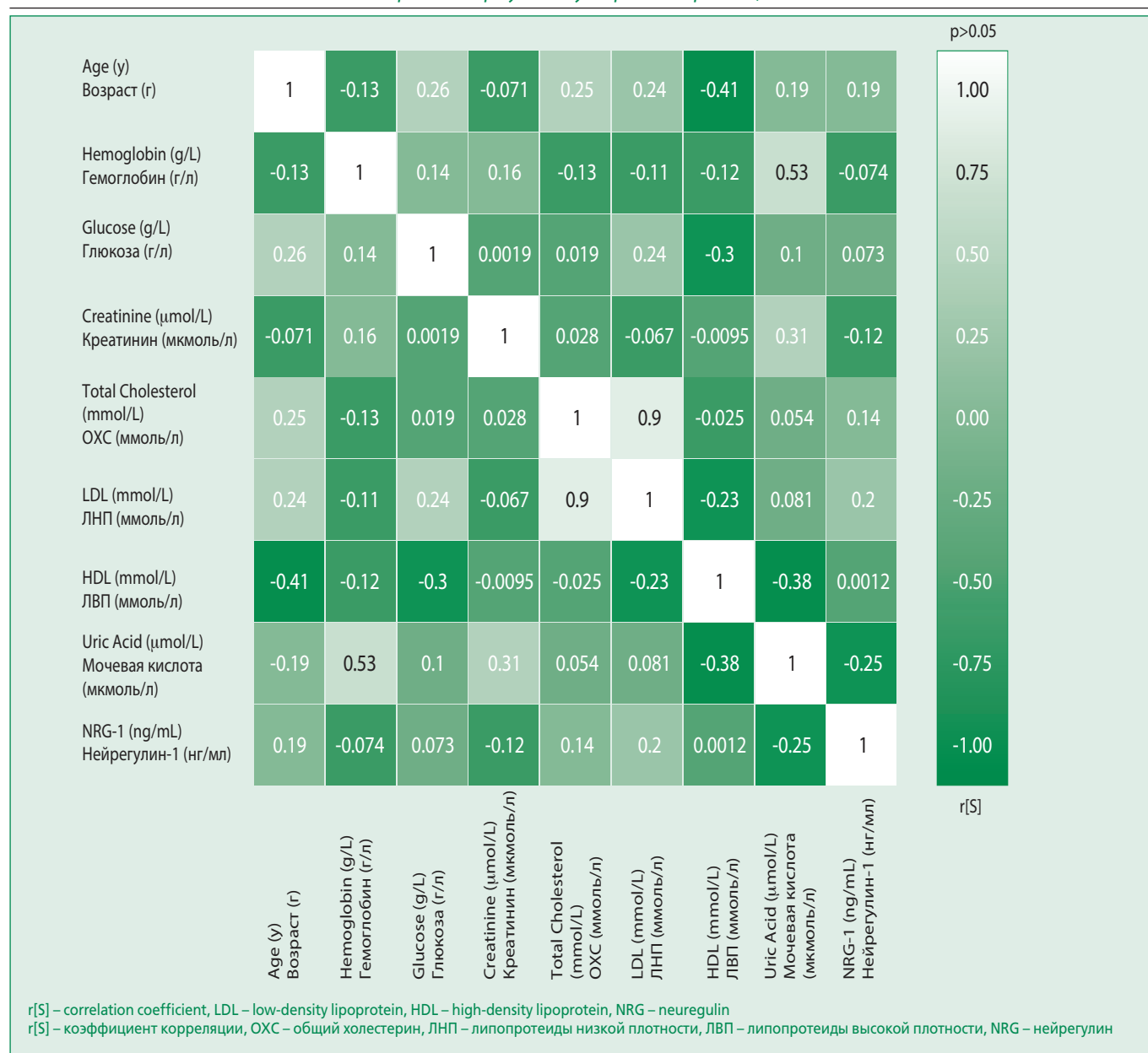
### Характеристика обследуемых

В исследование было включено 97 здоровых добровольцев, в том числе – 45 мужчин (46,4%) и 52 женщины (53,6%) следующих возрастных групп: 20-29 лет ( $n=20$ , мужчины – 50,0%), 30-39 лет ( $n=21$ , мужчины – 52,4%), 40-49 лет ( $n=22$ , мужчины – 45,5%), 50-59 лет ( $n=22$ , мужчины – 36,4%), 60-69 лет ( $n=12$ , мужчины – 50,0%). Медиана возраста составила 45 лет [32-54]. Ряд участников имели факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Девятнадцать человек (19,5%) являлись курильщиками. Избыточная масса тела (ИМТ=25-29,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) отмечена у 34 (31,9%) участников, ожирение 1 степени (ИМТ=30-34,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) – 9 человек (9,3%), ожирение 2 степени (ИМТ=35-39,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) – 4 (4,1%). Распространенность абдоминального типа ожирения (окружность талии >80 см у женщин, >94 см у мужчин) среди женщин составила 16,5% ( $n=16$ ), мужчин 4,1% ( $n=4$ ). Ни один из включенных лиц не имел отягощенного семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. Медиана уровня гемоглобина составила 140 [133-153] г/л, глюкозы – 5,1 [4,6-5,5] г/л, ЛНП – 3,56 [2,92-4,26] ммоль/л, ЛВП – 1,16 [1,04-1,35] ммоль/л, мочевой кислоты – 309 [252-369] мкмоль/л. Подробная характеристика указана в табл. 2.

### Уровень NRG-1 в плазме у здоровых добровольцев, оценка ассоциации с полом и возрастом

В общей когорте пациентов ( $n=97$ ) медиана уровня NRG-1 составила 0,3 нг/мл [0,121-2,24]. Статистически значимых различий между концентрациями исследуемого биомаркера у мужчин и женщин выявлено не было ( $p=0,145$ ; рис. 1). Уровни NRG-1 были схожими в разных возрастных группах (рис. 2). В ходе

*Neuregulin-1 in Healthy Volunteers*  
Уровень нейрегулина-1 у здоровых добровольцев



**Figure 3. Matrices of rank correlation coefficients (r [S]) between NRG-1 levels and the studied parameters**  
**Рисунок 3. Матрицы коэффициентов ранговой корреляции (r[S]) между уровнями NRG-1 и изучаемыми параметрами**

однофакторного регрессионного анализа отмечено значимое, но при этом минимальное влияние возраста на уровень NRG-1 (коэффициент детерминации [R<sup>2</sup>] составил 0,03, при p=0,045) (табл. 3).

**Оценка ассоциации уровня NRG-1 с параметрами общего и биохимического анализа крови**

В ходе корреляционного анализа значимой связи концентрации NRG-1 с параметрами общего и биохимического анализа крови выявлено не было (рис. 3): гемоглобин (r=-0,07, p=0,478), глюкоза (r=0,07, p=0,512), креатинин (r=-0,12, p=0,234), мочевая кислота (r=-0,28, p=0,082). Также не выявлено статистически значимой связи с параметрами

липидного спектра: ОХС (r=0,14, p=0,254), ЛНП (r=0,20, p=0,174), ЛВП (r=0,001, p=0,994). При проведении регрессионного анализа не выявлено влияния лабораторных показателей на уровень NRG-1 (табл. 3).

**Обсуждение**

В данном исследовании был определен плазменный уровень NRG-1 в относительно большой когорте здоровых добровольцев, также было показано отсутствие ассоциации изучаемого биомаркера с полом, возрастом, параметрами общего и биохимического анализа крови (гемоглобин, глюкоза, креатинин, мочевая кислота), липидного спектра.

Несмотря на то, что в последнее время исследованию уровня NRG-1 у пациентов с различной кардиальной патологией уделяется достаточно большое внимание, отдельных исследований по определению концентрации данного биомаркера у здоровых лиц не проводилось. Имеющиеся данные о концентрации NRG-1 у данной категории лиц противоречивы (см. табл. 1). Так, в работе В. Ку и соавт., целью которой было изучение уровня NRG-1 в сыворотке у пациентов, страдающих СНнФВ, медиана уровня биомаркера составила 5,2 [3,4-8,6] нг/мл [16]. Важно отметить, что в данном исследовании контрольная группа отсутствовала, данные о связи биомаркера с полом и возрастом не представлены. С. Geisberg и соавт. определяли концентрацию NRG-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца [14]. В группу контроля вошли пациенты, которые не имели обструктивного поражения коронарных артерий. Уровень NRG-1 в данной группе составил 3,3 [1,4-10,5] нг/мл [14], при этом влияние пола и возраста на концентрацию биомаркера также не изучалось. С. Наге и соавт. анализировали уровень NRG-1 в плазме у пациентов страдающих СН и сохранной фракцией выброса (СНсФВ) (N=86), СНнФВ (n=86) и здоровых добровольцев (n=21) [18]. Уровни NRG-1 у здоровых лиц были достаточно высокими – 29,0 [23,1-24,3] нг/мл и значительно превышали таковые в группе пациентов СНнФВ – 3,6 [2,1-7,6] нг/мл; в группе СНсФВ – 6,5 [2,1-11,3] нг/мл, кроме того, полученные концентрации биомаркера были существенно выше при сопоставлении с уровнями NRG-1 в других исследованиях. Большое внимание данному маркеру также уделяется со стороны исследователей, изучающих патологию других систем организма, например, в исследовании R. Wang определяли концентрацию NRG-1 у пациентов, страдающих шизофренией, биполярным расстройством, депрессивным расстройством, в т.ч. была включена группа здоровых добровольцев (n=82, средний возраст 29,5±5,8 лет; 43 мужчины), концентрация NRG-1 в контрольной группе составила 7,21±1,11 нг/мл, статистически значимых различий, связанных с полом, выявлено не было (p=0,204), но стоит отметить, что фактически представлена одна возрастная группа [21]. Также в работе М. Shibuya и соавт. в группе здоровых добровольцев выявлено, что концентрация NRG-1 у мужчин

(n=20) – 5,61±0,91 нг/мл была значимо ниже, чем у женщин (n=20) – 8,02±1,33 нг/мл (p=0,048), и, как и в работе R. Wang, представлена одна возрастная группа – средний возраст 32,7±6,7 лет [22].

Таким образом, результаты нашего исследования дают представление о концентрации NRG-1 у здоровых лиц. Полученные данные могут быть в дальнейшем использованы в исследованиях по оценке клинической и прогностической значимости данного биомаркера у пациентов с различной кардиальной патологией, в изучении эффективности перспективной терапии в лечении ХСН рекомбинантным NRG-1.

**Ограничения** данного исследования – относительно небольшая выборка пациентов, а также использование набора для иммуноферментного анализа только одного производителя, R&D Systems. Исследование уровня NRG-1 при помощи наборов других производителей (Sigma-Aldrich) необходимо.

## Заключение

В проведенном исследовании получены данные о среднем уровне NRG-1 у здоровых лиц, а также отсутствие ассоциации изучаемого биомаркера с полом и возрастом. Результаты данной работы в дальнейшем могут служить ориентиром для исследований изменения уровня NRG-1 у лиц с различными заболеваниями при условии использования аналогичного метода определения биомаркера.

**Отношения и Деятельность.** Нет.  
**Relationships and Activities.** None.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-515-76002, научного гранта «Роль Нейрегулина-1 в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии: выявление агониста ErbB4 рецептора и приоритетных групп терапии».

**Funding.** The study was performed with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project №18-515-76002, scientific grant “The neuregulin-1 pathway in development and progression cardiovascular disease: identification of small molecule ErbB4 agonists and identification of patient populations that could benefit the most”.

## References / Литература

1. 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.
2. Liu W, Zscheppang K, Murray S, et al. The ErbB4 receptor in fetal rat lung fibroblasts and epithelial type II cells. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772(7):737-47. DOI:10.1016/j.bbdis.2007.04.008.
3. Xu Z, Ford GD, Croslan DJR, et al. Neuroprotection by neuregulin-1 following focal stroke is associated with the attenuation of ischemia-induced pro-inflammatory and stress gene expression. *Neurobiol Dis*. 2005;19(3):461-70. DOI:10.1016/j.nbd.2005.01.027.
4. Mograbi B, Rochet N, Imbert V, et al. Human monocytes express amphiregulin and heregulin growth factors upon activation. *Eur Cytokine Netw*. 1997;8(1):73-81.
5. 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):1-15. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006288.
6. Galindo CL, Ryzhov S, Sawyer DB. Neuregulin as a heart failure therapy and mediator of reverse remodeling. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(1):40-9. DOI: 10.1007/s11897-013-0176-2.
7. Garcia-Rivello H, Taranda J, Said M, et al. Dilated cardiomyopathy in ErbB4-deficient ventricular muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(3):H1153-60. DOI:10.1152/ajpheart.00048.2005.
8. Russell KS, Stern DF, Polverini PJ, Bender JR. Neuregulin activation of ErbB receptors in vascular endothelium leads to angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1999;277(6):H2205-11. DOI:10.1152/ajpheart.1999.277.6.h2205.
9. Lemmens K, Segers VFM, Demolder M, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. *J Biol Chem*. 2006;281(28):19469-77. DOI:10.1074/jbc.M600399200.
10. Galindo CL, Kasasbeh E, Murphy A, et al. Anti-Remodeling and Anti-Fibrotic Effects of the Neuregulin-1 $\beta$  Glial Growth Factor 2 in a Large Animal Model of Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):000773. DOI:10.1161/jaha.113.000773.
11. Bersell K, Arab S, Haring B, Kühn B. Neuregulin1/ErbB4 Signaling Induces Cardiomyocyte Proliferation and Repair of Heart Injury. *Cell*. 2009;138(2):257-70. DOI:10.1016/j.cell.2009.04.060.
12. 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):1907-14. DOI:10.1016/j.jacc.2009.12.
13. 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:10.1016/j.jacc.2009.12.044.
14. Geisberg CA, Wang G, Safa RN, et al. Circulating neuregulin-1 $\beta$  levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia. *Coron Artery Dis*. 2011;22(8):577-82. DOI:10.1097/MCA.0b013e32834d3346.
15. Geisberg CA, Abdallah WM, Da Silva M, et al. Circulating neuregulin during the transition from stage a to stage B/C heart failure in a breast cancer cohort. *J Card Fail*. 2013;19(1):10-5. DOI:10.1016/j.cardfail.2012.11.006.
16. Ky B, Kimmel SE, Safa RN, et al. Neuregulin-1 $\beta$  is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure. *Circulation*. 2009;120(4):310-7. DOI:10.1161/CIRCULATION-AHA.109.856310.
17. Zeng Z, Gui C, Nong Q, et al. Serum neuregulin-1 $\beta$  levels are positively correlated with VEGF and Angiotensin-1 levels in patients with diabetes and unstable angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):3077-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.04.088.
18. Hage C, Wärdell E, Linde C, et al. Circulating neuregulin-1 $\beta$  in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *ESC Hear Fail*. 2020;7(2):445-55. DOI:10.1002/ehf2.12615.
19. Naresh A, Long W, Vidal GA, et al. The ERBB4/HER4 intracellular domain 4ICD is a BH3-only protein promoting apoptosis of breast cancer cells. *Cancer Res*. 2006;66(12):6412-20. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-2368.
20. Miao J, Huang S, Su YR, Lenneman CA, et al. Effects of endogenous serum neuregulin-1 $\beta$  on morbidity and mortality in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Biomarkers*. 2018;23(7):704-8. DOI:10.1080/1354750X.2018.1485054.
21. Wang R, Wang Y, Hu R, et al. Decreased plasma levels of neuregulin-1 in drug naïve patients and chronic patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2015;606:220-4. DOI:10.1016/j.neulet.2015.09.010.
22. Shibuya M, Komi E, Wang R, et al. Measurement and comparison of serum neuregulin 1 immunoreactivity in control subjects and patients with schizophrenia: An influence of its genetic polymorphism. *J Neural Transm*. 2010;117(7):887-95. DOI:10.1007/s00702-010-0418-3.

*About the Authors/Сведения об авторах:*

**Жбанов Константин Александрович** [Konstantin A. Zhbanov]

ORCID 0000-0002-1574-3881

**Щендрыгина Анастасия Александровна**

[Anastasia A. Shchendrygina]

ORCID 0000-0002-8220-0350

**Железных Елена Анатольевна** [Elena A. Zheleznykh]

ORCID 0000-0002-2596-192X

**Суворов Александр Юрьевич** [Alexander Y. Suvorov]

ORCID 0000-0002-2224-0019

**Абляметова Авашерфе Сапуетовна** [Avasherfe S. Ablyametova]

ORCID 0000-0002-6750-5201

**Фуксман Нелли Феликсовна** [Nelli F. Fuksman]

ORCID 0000-0002-3869-4576

**Привалова Елена Витальевна** [Elena V. Privalova]

ORCID 0000-0002-9908-9476

**Салахеева Екатерина Юрьевна** [Ekaterina Yu. Salakheeva]

ORCID 0000-0003-4323-9671

**Беленков Юрий Никитич** [Yuri N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129