

Щенdryгина А.А.<sup>1</sup>, Жбанов К.А.<sup>1</sup>, Привалова Е.В.<sup>1</sup>, Юсупова А.О.<sup>1</sup>, Бытдаева А.Х.<sup>1</sup>,  
Данилорская Ю.А.<sup>1</sup>, Железных Е.А.<sup>1</sup>, Суворов А.Ю.<sup>2</sup>, Зекцер В.Ю.<sup>1</sup>, Мнацаканян М.Г.<sup>1</sup>,  
Ляпидевская О.В.<sup>1</sup>, Хабарова Н.В.<sup>1</sup>, Найман Ю.И.<sup>1</sup>, Беленков Ю.Н.<sup>1</sup>, Старостина Е.С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ООО «Ферон», Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева», Москва, Россия

## ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ НЕЙРЕГУЛИН-1 И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) представляет нерешенную социальноважную проблему, поскольку ассоциируется с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Ранние маркеры данной патологии отсутствуют, а подходы к лечению не разработаны. Существует необходимость дальнейшего изучения механизмов развития ХСНсФВ для выявления терапевтических мишеней. Согласно современным представлениям о патогенезе, важная роль в развитии ХСНсФВ отводится системному воспалению и дисфункции эндотелия, которые способствуют формированию фиброза миокарда и нарушению процессов релаксации кардиомиоцитов, приводя к диастолической дисфункции и повышению давления наполнения левого желудочка (ЛЖ). Нейрорегулин-1 (NRG-1) – паракринный фактор роста и естественный агонист рецепторов семейства ErbB, синтезируемый эндотелием коронарных микрососудов. NRG-1/ErbB4 система сердца активируется на ранних стадиях ХСНсФВ, повышая устойчивость кардиомиоцитов к воздействию окислительного стресса. Доклинические и клинические (фазы II и III) исследования показывают, что терапия рекомбинантным NRG-1 приводит к улучшению сократительной способности миокарда, развитию обратного ремоделирования ЛЖ. Результаты последних исследований свидетельствуют о возможных противовоспалительных и антифибротических эффектах NRG-1, что формирует предпосылки для изучения активности данной системы у больных с ХСНсФВ.

**Ключевые слова**

Хроническая сердечная недостаточность; нейрорегулин-1; NRG-1

**Для цитирования**

Shchendrygina A. A., Zhbanov K. A., Privalova E. V., Iusupova A. O., Bytdaeva A. Kh., Danilovskaya Yu. A. et al. Circulating Neuregulin-1 and Chronic Heart Failure with Preserved Ejection. Kardiologiya. 2020;60(11):128–136. [Russian: Щенdryгина А. А., Жбанов К. А., Привалова Е. В., Юсупова А. О., Бытдаева А. Х., Даниловская Ю. А. и др. Циркулирующий нейрорегулин-1 и хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса. Кардиология. 2020;60(11):128–136].

**Автор для переписки**

Щенdryгина Анастасия Александровна. E-mail: a.shchendrygina@gmail.com

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), пятилетняя выживаемость при ХСН составляет 35–40% [1]. В российской популяции распространенность ХСН достигает 7–10% [2]. Важно подчеркнуть, что около половины диагностированных случаев приходится на ХСН с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) [3]. Несмотря на сохранную систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), смертность пациентов с данной патологией сопоставима с таковой у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) [4]. Кроме того, в ближайшие десятилетия прогнозируется дальнейший рост заболеваемости ХСНсФВ.

До сих пор не существует ранних маркеров ХСНсФВ, а терапевтические подходы к лечению не разработаны. Как свидетельствуют результаты ряда крупных randomized клинических исследований – РКИ (I-PRESERVE [5]; CHARM-Preserved [6], PEP-CHF [7], TOPCAT [8], PARAGON [9] и др.), основные классы препаратов, используемые при лечении ХСНнФВ, не улучшают прогноз у пациентов с ХСНсФВ. Таким об-

разом, дальнейшее изучение ведущих механизмов развития данной патологии является определяющим для развития новых терапевтических подходов.

### Патогенез хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса

В развитии клинических проявлений ХСНсФВ основным фактором служит повышение давления наполнения ЛЖ [10]. Данное гемодинамическое нарушение является следствием диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ, под которой понимают нарушение процессов релаксации миокарда или, другими словами, повышение его жесткости [10]. Полагают, что ДД у пациентов с ХСНсФВ формируется в результате развития интерстициального фиброза, а также повышения жесткости кардиомиоцитов (КМЦ) [11–13]. Показано, что в основе данных патологических изменений в миокарде лежат субклиническое системное воспаление и дисфункция эндотелия (ДЭ) [14], развивающиеся на фоне ССЗ и сочетанных заболеваний, включающих ожирение, сахарный диабет (СД) и хроническую обструктивную болезнь легких [15–20].

При этом циркулирующие провоспалительные цитокины способствуют формированию окислительного стресса, инфильтрации миокарда моноцитами, активации фибробластов и тканевых макрофагов [21, 22]. В результате развиваются персистирующее воспаление и фиброз миокарда [23]. В КМЦ нарушаются функционирование основного структурного белка титина [14, 24], развивается дисрегуляция обмена внутриклеточного кальция [25, 26]. КМЦ утрачивают способность к достаточной релаксации и становятся жесткими. Совокупность всех этих процессов приводит к нарушению диастолической функции ЛЖ. Несмотря на то что в последнее время достигнуты значительные успехи в понимании механизмов развития АД ЛЖ, терапевтические мишени не определены. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение ведущих патологических процессов при ХСНсФВ и механизмов их регуляции.

### **Нейрегулин-1**

В настоящее время обсуждается роль нейрегулина-1 (neuregulin-1, NRG-1) в патогенезе ХСН. NRG-1 относится к суперсемейству эпидермальных факторов роста, которые синтезируются эндотелием коронарных микрососудов в ответ на ишемию, адренергическую стимуляцию и окислительный стресс [27]. NRG-1 – естественный паракринный агонист рецепторов семейства эпидермального фактора роста – ErbB. Данные рецепторы преимущественно локализуются на поверхности КМЦ, а также фибробластов и клеток иммунной системы [28–30]. Важно отметить, что именно стимуляция ErbB4 приводит к запуску адаптивных внутриклеточных сигнальных путей в КМЦ [31, 32]. Результаты многочисленных исследований показали, что активация системы NRG-1/ErbB4 сердца происходит на ранних стадиях ХСНсФВ [29, 33–41]. В дальнейшем запускается каскад внутриклеточных реакций, которые способствуют увеличению продолжительности жизни КМЦ в условиях окислительного стресса [42] и избыточной адренергической стимуляции [43], а также ангиогенезу [33]. Результаты данных исследований послужили основой для создания инъекционного препарата рекомбинантного NRG-1 (rhNRG-1), агонаиста ErbB4 рецептора. В РКИ II фазы показано, что на фоне терапии rhNRG-1 у больных с ХСНсФВ отмечено статистически значимое устойчивое улучшение систолической функции ЛЖ, снижение конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ [35, 36]. В настоящее время проводятся клинические исследования III фазы препарата rhNRG-1 у пациентов с ХСНсФВ (NCT01251406, NCT1214096 и NCT01541202).

Учитывая, что рецепторы ErbB4 располагаются не только на КМЦ, но и на клетках иммунной системы, фибробластах, можно предположить, что система NRG/ErbB4

может быть задействована в патогенезе ХСНсФВ посредством прямого участия в регуляции процессов воспаления и фиброза, а также функционирования КМЦ.

### **Воспаление миокарда и нейрорегулин-1**

Результаты ряда исследований свидетельствуют о повышении уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов у больных ХСНсФВ: альфа-фактора некроза опухоли (альфа-ФНО), интерлейкина (ИЛ)-6 [44–47], ИЛ-8 [47], ST2 [48], а также С-реактивного белка и пентраксина-3 [44, 45, 49]. Установлено, что персистирующее субклиническое системное воспаление играет определяющую роль в формировании воспалительного ответа в сердечной мышце [50]. На поверхности эндотелиоцитов происходит повышенный синтез молекул адгезии [51] и, как следствие, избыточная инфильтрация миокарда моноцитами и активация тканевых макрофагов [52]. Активированные тканевые макрофаги также синтезируют провоспалительные цитокины и хемокины (трансформирующий фактор роста бета-1 [ТФР-бета-1], ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1), поддерживая воспаление в миокарде [53–55] и формируя условия для развития фиброза миокарда [56] и дисфункции КМЦ [24].

Впервые противовоспалительные эффекты NRG-1 были описаны в модели ишемии мозга. Z. Xu и соавт. [30] показали, что данный эффект NRG-1 обусловлен способностью фактора роста подавлять синтез ИЛ-1, а также регулировать активность макрофагов. В другом исследовании на модели ангиотензининдуцированного фиброза миокарда у крыс получены аналогичные данные [57]. Показано, что введение NRG-1 приводит к снижению уровня макрофагов в миокарде, а также подавлению в них генов ИЛ-1, ИЛ-6, ингибитора синтетазы оксида азота и альфа-ФНО [57]. Кроме того, установлено, что данные противовоспалительные эффекты NRG-1 реализуются посредством стимуляции рецептора ErbB4 [57]. M. Schumacher и соавт. [58] показали, что опосредованная NRG-4 активация ErbB4 приводит к апоптозу макрофагов и вызывает снижение выработки ими ИЛ-6, интерферона-гамма, альфа-ФНО. В другом исследовании также была установлена способность NRG-1 снижать экспрессию альфа-ФНО активированными моноцитами [28].

Таким образом, полагают, что в основе индуцированных NRG-1/ErbB4 противовоспалительных эффектов лежит способность системы влиять на клиренс макрофагов из тканей, синтез провоспалительных молекул адгезии эндотелиоцитами [59] и воспалительных цитокинов макрофагами [28, 57]. Результаты данных исследований дают основания полагать, что система NRG-1/ErbB4 может играть важную роль в регуляции воспаления в миокарде, в том числе при ХСНсФВ.

## Фиброз миокарда и нейрорегулин-1

Неоднократно было показано, что у больных с ХСНсФВ имеется распространенный интерстициальный фиброз миокарда, наличие которого ассоциируется с выраженной клинической проявлениями ХСНсФВ и служит маркером неблагоприятного прогноза [13, 60–63]. Так, D. Westermann и соавт., исследуя биоптаты сердечной мышцы у больных ХСНсФВ, выявили в них большой объем коллагена [22]. Обнаруженные изменения позднее были подтверждены в исследовании S. F. Mohammed и соавт. [63], которые установили, что фиброз является характерным патологическим изменением миокарда у больных с ХСНсФВ. M. Kasner и соавт. [62] обнаружили, что распространенность фиброза миокарда статистически значимо коррелирует с параметрами ДД. Аналогичные данные были получены в исследовании M.-Y.M. Su и соавт. [64], в котором на основании выявленных структурно-функциональных изменений сердца по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) показана взаимосвязь распространенности интерстициального фиброза с параметрами нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ [64]. Кроме того, была установлена положительная связь выраженности фиброзных изменений (МРТ, фракция внеклеточного объема – ECV) с параметрами жесткости и нарушения релаксации миокарда [65], а также с повышенным давлением наполнения ЛЖ [66]. Установлено, что распространенность фиброза миокарда, по данным МРТ и гистологического исследования, статистически значимо коррелировала с функциональным классом (ФК) ХСН, уровнем в сыворотке крови N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и неблагоприятными исходами [60]. Прогностическая значимость фиброза миокарда также подтверждена в ряде последующих исследований [60, 61, 66]. Важно подчеркнуть, что в настоящее время фиброз миокарда является одной из потенциальных мишений терапии ХСНсФВ.

Установлено, что в развитии фиброза миокарда у больных с ХСНсФВ ведущую роль играют миофибробласты (МФБ) и ТФР-бета-1 [62]. МФБ способны нарушать гомеостаз экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) путем дисрегуляции синтеза и деградации ряда провоспалительных факторов, факторов роста и матриксных металлопротеиназ (ММП) [25]. Кроме того, МФБ избыточно синтезируют коллаген I и III типов и другие компоненты ЭЦМ [56].

Предположения о возможном участии NRG-1 в формировании фиброза миокарда впервые выдвинуто C. L. Galindo и соавт. [33]. На модели ХСНсФВ у свиней исследователи показали, что при введении rhNRG-1 наряду с улучшением диастолической функции ЛЖ отмечается снижение выраженности фиброза миокарда и количества МФБ в нем. После этого в эксперименте с изолированными фибробластами было установлено, что введение

rhNRG-1 приводило к уменьшению количества МФБ в культуре клеток, а также к снижению экспрессии рецепторов ТФР-бета-1 на их поверхности [33]. Результаты данного исследования послужили поводом для дальнейшего изучения антифибротической роли NRG-1. На модели индуцированной ангиотензином II гипертрофии и фиброза миокарда у мышей терапия NRG-1 приводила к уменьшению выраженности фиброза. Важно подчеркнуть, что данный эффект был опосредован через рецепторы семейства ErbB4, поскольку в группе мышей с делецией гена ErbB4 фиброз носил распространенный характер, при этом ответ на введение NRG-1 отсутствовал [58]. Сходные данные получены M. Gupte и соавт. [67], которые на модели инфаркта миокарда у мышей с СД 1-го типа показали, что введение rhNRG-1 ассоциируется со снижением объема ЭЦМ. Таким образом, результаты проведенных исследований убедительно доказывают антифибротический потенциал системы NRG-1/ErbB4.

## Жесткость кардиомиоцитов и нейрорегулин-1

Наряду с фиброзом миокарда КМЦ у пациентов с ХСНсФВ теряют способность к достаточной релаксации, что вносит значительный вклад в развитие ДД [11]. Установлено, что в формировании жесткости КМЦ значительную роль играет белок титин [11, 68]. Титин – один из структурных микрофиламентов саркомера, который представлен двумя основными изоформами: менее (N2BA) и более жесткой (N2B) [68, 69]. Основная функция титина заключается в обеспечении ретракции миозиновых фибрил относительно актиновых филаментов во время расслабления миоцитов [68]. В ряде исследований показано, что нарушение функции титина приводит к увеличению пассивного напряжения КМЦ и, как следствие, к повышению их жесткости [11, 70–73]. Изменение функции титина обусловлено преимущественно нарушениями процессов фосфорилирования областей N2B и PEVK, в регуляции которого значительную роль играют система протеинкиназ А и G [74, 75], а также протеинкиназы С [74]. Кроме того, у больных с ХСНсФВ отмечается избыточный синтез более жесткой изоформы титина – N2BA [75].

A. Borbely и соавт. [74] показали, что у пациентов с ХСНсФВ увеличение пассивного напряжения КМЦ коррелирует с конечным диастолическим давлением ЛЖ, показателем релаксации миокарда. Аналогичные данные получены в исследовании M. R. Zile и соавт. [11], которые установили, что повышение жесткости КМЦ, оцененной в биоптате *in vitro*, положительно коррелирует с эхокардиографическими параметрами давления наполнения ЛЖ (диаметр левого предсердия – ЛП, давление заклинивания легочных артерий).

Исследования роли NRG-1 в формировании жесткости КМЦ немногочисленны. A.-E. Hopf и соавт. [76] по-

- Единственный препарат для лечения никотиновой зависимости не имеющий ограничений в применении у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями<sup>1</sup>
- Оказывает двойной эффект: уменьшает тягу к курению и смягчает «симптомы отмены»<sup>1</sup>
- Имеет высокие показатели эффективности и безопасности, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией<sup>2-4</sup>

**БЕЗОПАСНОСТЬ ЧАМПИКСА  
СОПОСТАВИМА С ПЛАЦЕБО У ПАЦИЕНТОВ  
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ<sup>4</sup>**



Δ=0,27% – суммарная оценка разницы рисков

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧАМПИКСА  
У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ  
ПАТОЛОГИЕЙ<sup>3</sup>**



- В исследовании принимали участие курящие пациенты с высокой степенью тяжести никотиновой зависимости с **диагностически подтвержденной сердечно-сосудистой патологией**; диагноз поставлен не менее чем за 2 месяца до начала исследования.
- **Перенесенные ранее заболевания:** инфаркт миокарда в анамнезе, состояние после стентирования, стабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, инсульт в анамнезе, ишемическая атака в анамнезе, артериальная гипертония, сахарный диабет 2-го типа.
- Пациентов наблюдали в течение года. **Переносимость Чампикс® была хорошей.** Препарат не оказывал воздействия на артериальное давление или частоту сердечных сокращений.

Торговое название: Чампикс®. Международное непатентованное название: варениклин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: никотиновая зависимость, средство лечения. Показания к применению: Препарат Чампикс® предназначен для применения в качестве средства для отказа от курения у взрослых лиц с возрастом 18 лет и более без ограничения по возрасту. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата, возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе), беременность и период лактации, терминальная стадия почечной недостаточности. Способ применения и дозы: вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляется дополнительная консультативная помощь и поддержка. Чампикс® принимают внутрь, проглатывая таблетки целиком и запивая водой вне зависимости от приема пищи. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг два раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме: 1–3 дня – 0,5 мг один раз в сутки, 4–7 дней – 0,5 мг два раза в сутки, с 8-го дня до окончания лечения – по 1 мг два раза в сутки. Побочные эффекты: у пациентов, получавших Чампикс® в рекомендованной дозе 1 мг два раза в сутки после периода титрации, самым частым из зарегистрированных побочных эффектов была тошнота (28,6 %). В большинстве случаев тошнота возникала на ранних этапах терапии, была выражена слабо или умеренно и редко требовала прекращения приема препарата. Особые указания: отмена терапии препаратом Чампикс® у до 3 % пациентов была связана с повышенением раздражительности, потребностью в курении, депрессии и/или сонливости. Врач должен соответствующим образом проинформировать пациента и обсудить необходимость или возможность постепенного уменьшения дозы вплоть до полного прекращения приема препарата. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению Чампикс®. Регистрационный номер ЛСР-006439/08

1. Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 10.06.2019. ЛСР-006439/08-100619.

[http://grls.osminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e2f2a78b-3d38-4957-b088-4ae73bf4b9c3&t=http://grls.osminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3a700b39-233d-483b-9413-80009a52dd38t=http://grls.osminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=4a653ca4-6cb5-46b5-a3db-c596e89d2488t=2. Vadez I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII.1. February 2009; 1-9. 3. Rigotti N.A. et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology \(ACC\), March 29-31, 2009; Orlando, FL, USA.](http://grls.osminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e2f2a78b-3d38-4957-b088-4ae73bf4b9c3&t=http://grls.osminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3a700b39-233d-483b-9413-80009a52dd38t=http://grls.osminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4a653ca4-6cb5-46b5-a3db-c596e89d2488t=2.)

4. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 May 4; 344: e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856. \*CC3 – сердечно-сосудистые заболевания.



PP-CHM-RUS-0393 15.01.2020

Служба Медицинской Информации:  
MedInfo.Russia@Pfizer.com  
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer  
на интернет – сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)



ООО «Пфайзер Инновации». Россия, 123112, Москва,  
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).  
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00. [www.pfizer.ru](http://www.pfizer.ru)

казали, что введение rhNRG-1 в изолированные КМЦ крыс сопровождается значительным увеличением фосфорилирования титина N2B (на 77%), снижением фосфорилирования области PEVK титина на 29%. В другом эксперименте отмечено, что NRG-1 снижал активность протеинкиназы С на 18%, что приводило к нормализации фосфорилирования области PEVK, а также способствовало усилению обратного захвата цитозольного кальция саркоплазматическим ретикулумом, уменьшая пассивную жесткость КМЦ как в ЛЖ, так и в правом желудочке [77].

Результаты перечисленных исследований свидетельствуют об участии системы NRG-1/ErbB4 в регуляции ключевых механизмов развития ХСНсФВ. Необходимо отметить, что большинство данных получено в эксперименте на животных. Таким образом, представляется важным изучить активность системы NRG-1 у пациентов с ХСНсФВ, а также определить связь NRG-1 с маркерами миокардиального стресса, воспаления и фиброза.

### Исследование уровня нейрорегулина-1 у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

Исследования уровней NRG-1 и его прогностической значимости у больных ССЗ немногочисленны (табл. 1). Так, Z. Zeng и соавт. [40] изучали уровень в сыворот-

ке крови NRG-1 в группах пациентов с нестабильной стенокардией, СД 2-го типа и у здоровых добровольцев. Установлено, что уровни NRG-1 у больных СД и здоровых участников статистически значимо не отличались. При этом у пациентов с нестабильной стенокардией отмечена тенденция к повышению уровня NRG-1. Полученные данные подтверждают ранее выдвиннутое предположение о связи ишемии миокарда с активацией системы NRG-1 [40].

C.A. Geisberg и соавт. [37] исследовали уровень циркулирующего NRG-1 в плазме и сыворотке пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий различной степени тяжести, который был оценен с использованием ангиографических критериев Дюка (легкая форма – 2 балла, средней тяжести – 4–6 баллов, тяжелый – 8–12 баллов). Уровень NRG-1 в плазме в группе здоровых участников и пациентов с легкой степенью ИБС статистически значимо не отличался. Обращало внимание, что по мере прогрессирования тяжести ИБС концентрация NRG-1 статистически значимо снижалась [37]. Та же группа авторов оценивали связь уровней NRG-1 с развитием ХСН у больных раком молочной железы и с факторами риска развития ХСН на фоне полихимиотерапии препаратами антрациклинового ряда и трастузумабом [38]. Было показано, что снижение ФВ ЛЖ

**Таблица 1. Характеристика исследований системы NRG-1/ErbB4 у пациентов с кардиологической патологией**

Автор, год исследования	Исследуемая группа, объем выборки, n	Уровень NRG-1 в различных группах, нг/мл	Группа сравнения, n	Результат
Geisberg C.A., 2011 [37]	ИБС, n=49	ИБС – 4,1 [1,9; 12,9]* Группа сравнения – 3,3 [1,4; 10,5]*	Пациенты без поражения коронарных артерий, n=21	Обратная корреляция между степенью поражения коронарных артерий и плазменным уровнем NRG-1
Geisberg C.A., 2013 [38]	Рак молочной железы + ССЗ, n=78	Исследуемая группа до ПХТ – 9,0±11,4** Исследуемая группа после ПХТ – 7,6±10,6**	Отсутствует	Обратная корреляция между ФВ и плазменным уровнем NRG-1
Ky B., 2009 [39]	ХСНсФВ, n=899	ХСНсФВ – 5,2 [3,4; 8,6]*	Отсутствует	Прямая корреляция между ФК ХСН (NYHA) и сывороточным уровнем NRG-1
Zeng Z., 2013 [40]	НС, n=42 СД, n=42	НС – 909,35±556,46 пг/мл** СД – 763,17±305,82 пг/мл** Группа контроля – 776,33±371,60 пг/мл**	Здоровые добровольцы, n=36	Повышение уровня сывороточного NRG-1 в группе НС
Miao J., 2018 [78]	ХСНсФВ, n=239	ХСНсФВ ишемического генеза – 2,9 [0,2; 31,0]* ХСНсФВ неишемического генеза – 2,3 [0,2; 10,0]*	Отсутствует	Значимые корреляции между ФК, ФВ, генезом ХСН, исходами и уровнем NRG-1 не получено
Hage C., 2020 [41]	ХСНсФВ, n=86	ХСНсФВ – 6,5 [2,1; 11,3]* ХСНсФВ – 3,6 [2,1; 7,6]* Группа контроля – 29,0 [23,1; 34,3]*	Здоровые добровольцы, n=21 ХСНсФВ, n=86	ХСНсФВ: прямая корреляция между уровнем NRG-1 и худшим исходом ХСНсФВ (с ИБС): прямая корреляция между высоким уровнем NRG-1 и неблагоприятными исходами ХСНсФВ (без ИБС): высокие уровни определяли благоприятный прогноз

Данные представлены: \* – в виде Me [25-й процентиль; 75-й процентиль] или \*\* – в виде M±SD. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПХТ – полихимиотерапия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХСНсФВ – ХСН с сохранной ФВ; ХСНсФВ – ХСН с низкой ФВ; СД – сахарный диабет; NRG-1 – нейрорегулин-1; ЛЖ – левый желудочек; ФК – функциональный класс; НС – нестабильная стенокардия.

статистически значимо ассоциировалось со снижением уровня NRG-1.

В. Ку и соавт. [39] оценивали клиническую и прогностическую значимость NRG-1 на выборке из 899 больных с ХСНиФВ. Была отмечена ассоциация уровня данного маркера с тяжестью ХСН. Показано, что уровень NRG-1 в сыворотке крови у пациентов с IV ФК (по NYHA) был значительно выше, чем у больных с I ФК (см. табл. 1). Важно отметить, что NRG-1 независимо ассоциировалась с повышенным риском смерти или трансплантации сердца в течение 4-летнего периода наблюдения (медиана 2,4 года; относительный риск [ОР] 1,58 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 1,04 до 2,39;  $p=0,03$ ). Данная связь оставалась статистически значимой даже после коррекции модели по полу и возрасту. Наиболее сильные ассоциации наблюдались у пациентов с ишемической кардиомиопатией ( $p=0,008$ ) и III–IV ФК ХСН по NYHA ( $p=0,01$ ). Обращает внимание, что оценка NRG-1 и NTproBNP совокупности обеспечила более точную стратификацию риска, чем каждый биомаркер в отдельности [39].

Следует отметить, что в исследовании J. Miao и соавт. [78] не выявлено изменений уровней NRG-1 в зависимости от ФК по NYHA у пациентов с ХСН ( $n=239$ , ИБС – 56%) и наличия ИБС. При этом в течение 12 мес не определялась ассоциация уровня NRG-1 с прогнозом. Таким образом, данные о прогностической значимости NRG-1 у пациентов с ХСН остаются противоречивыми и являются предметом для дальнейшего изучения.

В январе 2020 г. впервые было опубликовано исследование по оценке NRG-1 у пациентов с ХСНиФВ [41]. NRG-1 определялся у пациентов, страдающих ХСНиФВ, ХСНиФВ, и здоровых добровольцев. Важно отметить, что пациенты с ХСНиФВ имели значительно более высокие уровни NRG-1, чем больные с ХСНиФВ. Обращало внимание, что пациенты с ХСН имели статистически значимо более низкие уровни NRG-1, чем здоровые участники (см. табл. 1). У пациентов с ХСНиФВ высокий уровень NRG-1 был связан с худшими исходами (ОР 1,45 при 95%

ДИ от 1,04 до 2,03;  $p=0,029$ ) независимо от генеза ХСН. У пациентов с ХСНиФВ зависимость уровня NRG-1 и исходов определялась наличием ишемии (логранговый тест,  $p=0,020$ ;  $p=0,553$ ). Напротив, у пациентов с ХСНиФВ без ишемии более высокий уровень NRG-1 ассоциировался с благоприятными исходами (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,48 до 1,05;  $p=0,085$ ).

Таким образом, в настоящее время клиническая и прогностическая значимость NRG-1 у пациентов с ХСН и с ХСНиФВ, в частности, изучена недостаточно.

## Заключение

Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса по-прежнему остается нерешенной проблемой. Заболеваемость неуклонно растет, ранние маркеры болезни отсутствуют, а терапевтические подходы к лечению не разработаны. Механизмы развития хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса нуждаются в дальнейшем изучении. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о потенциальной значимости системы NRG-1/ErbB4 в регуляции ключевых патофизиологических процессов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса и формируют предпосылки для дальнейшего изучения.

## Источники финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-515-76002, научного гранта ERA.Net RUS Plus (2018, Project Consortium 278).

## Конфликт интересов

*Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

**Статья поступила 10.06.20**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation Research*. 2019;124(11):1598–617. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572
- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;8:7-13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13]
- Levy D. Echocardiographically Detected Left Ventricular Hypertrophy: Prevalence and Risk Factors: The Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine*. 1988;108(1):7–13. DOI: 10.7326/0003-4819-108-1-7
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):260–9. DOI: 10.1056/NEJMoa051530
- Forman D, Gaziano JM. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2009;3(5):311–2. DOI: 10.1007/s12170-009-0056-1
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure

- (PEP-CHF) study. European Heart Journal. 2006;27(19):2338–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250
8. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
  9. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
  10. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. JACC: Cardiovascular Imaging. 2020;13(1):245–57. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034
  11. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. Circulation. 2015;131(14):1247–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215
  12. Ito H, Ishida M, Makino W, Goto Y, Ichikawa Y, Kitagawa K et al. Cardiovascular magnetic resonance feature tracking for characterization of patients with heart failure with preserved ejection fraction: correlation of global longitudinal strain with invasive diastolic functional indices. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2020;22(1):42. DOI: 10.1186/s12968-020-00636-w
  13. Gamiouzis G, Schelbert EB, Butler J. Growing Evidence Linking Microvascular Dysfunction With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Journal of the American Heart Association. 2016;5(2):e003259. DOI: 10.1161/JAHA.116.003259
  14. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
  15. Lam CSP, Lyass A, Kraigher-Krainier E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE et al. Cardiac Dysfunction and Noncardiac Dysfunction as Precursors of Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction in the Community. Circulation. 2011;124(1):24–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979203
  16. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(11):998–1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040
  17. Taube A, Schlich R, Sell H, Eckardt K, Eckel J. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2012;302(11):H2148–65. DOI: 10.1152/ajpheart.00907.2011
  18. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH et al. Vascular Inflammation in Obesity and Sleep Apnea. Circulation. 2010;121(8):1014–21. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900357
  19. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM et al. Body Mass Index and Adverse Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction: Results From the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) Trial. Circulation: Heart Failure. 2011;4(3):324–31. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959890
  20. Tian N, Moore RS, Braddy S, Rose RA, Gu J-W, Hughson MD et al. Interactions between oxidative stress and inflammation in salt-sensitive hypertension. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2007;293(6):H3388–95. DOI: 10.1152/ajpheart.00981.2007
  21. Glezeva N, Voon V, Watson C, Horgan S, McDonald K, Ledwidge M et al. Exaggerated Inflammation and Monocytosis Associate With Diastolic Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Evidence of M2 Macrophage Activation in Disease Pathogenesis. Journal of Cardiac Failure. 2015;21(2):167–77. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.11.004
  22. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. Circulation. Heart Failure. 2011;4(1):44–52. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451
  23. Tarbit E, Singh I, Peart JN, Rose'Meyer RB. Biomarkers for the identification of cardiac fibroblast and myofibroblast cells. Heart Failure Reviews. 2019;24(1):1–15. DOI: 10.1007/s10741-018-9720-1
  24. Krüger M, Kötter S, Grützner A, Lang P, Andresen C, Redfield MM et al. Protein Kinase G Modulates Human Myocardial Passive Stiffness by Phosphorylation of the Titin Springs. Circulation Research. 2009;104(1):87–94. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.184408
  25. Meerson F.Z., Ugolev A.A. Abnormalities in transmembrane  $\text{Ca}^{2+}$  current in heart failure. Kardiologiya. 1980;20(1):68–75. [Russian: Мерсон Ф.З., Уголев А.А. Нарушение мембранных транспорта кальция как общее звено патогенеза различных форм недостаточности сердца. Кардиология. 1980;20(1):68–75]
  26. Runte KE, Bell SP, Selby DE, Häubler TN, Ashikaga T, LeWinter MM et al. Relaxation and the Role of Calcium in Isolated Contracting Myocardium From Patients With Hypertensive Heart Disease and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation: Heart Failure. 2017;10(8):e004311. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004311
  27. De Keulenaer GW, Feyen E, Dugaquier L, Shakeri H, Shchendrygina A, Belenkova YN et al. Mechanisms of the Multitasking Endothelial Protein NRG-1 as a Compensatory Factor During Chronic Heart Failure. Circulation: Heart Failure. 2019;12(10):e006288. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006288
  28. Ryzhov S, Matafonov A, Galindo CL, Zhang Q, Tran T-L, Lenihan DJ et al. ERBB signaling attenuates proinflammatory activation of nonclassical monocytes. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2017;312(5):H907–18. DOI: 10.1152/ajpheart.00486.2016
  29. Liu W, Zscheppang K, Murray S, Nielsen HC, Dammann CEL. The ErbB4 receptor in fetal rat lung fibroblasts and epithelial type II cells. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2007;1772(7):737–47. DOI: 10.1016/j.bbadiis.2007.04.008
  30. Xu Z, Jiang J, Ford G, Ford BD. Neuregulin-1 is neuroprotective and attenuates inflammatory responses induced by ischemic stroke. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2004;322(2):440–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.07.149
  31. Galindo CL, Ryzhov S, Sawyer DB. Neuregulin as a Heart Failure Therapy and Mediator of Reverse Remodeling. Current Heart Failure Reports. 2014;11(1):40–9. DOI: 10.1007/s11897-013-0176-2
  32. García-Rivello H, Taranda J, Said M, Cabeza-Meckert P, Vila-Petroff M, Scaglione J et al. Dilated cardiomyopathy in Erb-B4-deficient ventricular muscle. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2005;289(3):H1153–60. DOI: 10.1152/ajpheart.00048.2005
  33. Galindo CL, Kasabeh E, Murphy A, Ryzhov S, Lenihan S, Ahmad FA 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. Journal of the American Heart Association. 2014;3(5):e000773. DOI: 10.1161/JAHA.113.000773
  34. 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
  35. Gao R, Zhang J, Cheng L, Wu X, Dong W, Yang X 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. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(18):1907–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.044
  36. Jabbour A, Hayward CS, Keogh AM, Kotlyar E, McCrohon JA, England JF et al. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses. European Journal of Heart Failure. 2011;13(1):83–92. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq152
  37. Geisberg C, Wang G, Safa RN, Smith HM, Anderson B, Peng X-Y et al. Circulating neuregulin-1 $\beta$  levels vary according to the angiographic se-

- verity of coronary artery disease and ischemia: Coronary Artery Disease. 2011;22(8):577–82. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32834d3346
38. Geisberg CA, Abdallah WM, da Silva M, Silverstein C, Smith HM, Abramson V et al. Circulating Neuregulin During the Transition From Stage A to Stage B/C Heart Failure in a Breast Cancer Cohort. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(1):10–5. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.11.006
  39. Ky B, Kimmel SE, Safa RN, Putt ME, Sweitzer NK, Fang JC et al. Neuregulin-1 $\beta$  Is Associated With Disease Severity and Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2009;120(4):310–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856310
  40. Zeng Z, Gui C, Nong Q, Du F, Zhu L. Serum neuregulin-1 $\beta$  levels are positively correlated with VEGF and Angiopoietin-1 levels in patients with diabetes and unstable angina pectoris. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):3077–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.088
  41. Hage C, Wärdell E, Linde C, Donal E, Lam CSP, Daubert C et al. Circulating neuregulin1- $\beta$  in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2020;7(2):445–55. DOI: 10.1002/ehf2.12615
  42. Russell KS, Stern DE, Polverini PJ, Bender JR. Neuregulin activation of ErbB receptors in vascular endothelium leads to angiogenesis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1999;277(6):H2205–11. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.277.6.H2205
  43. Lemmens K, Segers VFM, Demolder M, De Keulenaer GW. Role of Neuregulin-1/ErbB2 Signaling in Endothelium-Cardiomyocyte Cross-talk. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(28):19469–77. DOI: 10.1074/jbc.M600399200
  44. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K et al. Pentraxin 3 Is a New Inflammatory Marker Correlated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(7):861–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.018
  45. Wisniacki N. Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure. *Heart*. 2005;91(1):32–7. DOI: 10.1136/heart.2003.029652
  46. Wu C-K, Lee J-K, Chiang F-T, Yang C-H, Huang S-W, Hwang J-J et al. Plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through downregulation of sarcoplasmic reticulum Ca2+ ATPase: Critical Care Medicine. 2011;39(5):984–92. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31820a91b9
  47. Collier P, Watson CJ, Voon V, Phelan D, Jan A, Mak G et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(10):1087–95. DOI: 10.1093/eurjh/hfr079
  48. Zach V, Bähr FL, Edelmann F. Suppression of Tumourigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Cardiac Failure Review*. 2020;6:1–7. DOI: 10.15420/cfr.2019.10
  49. Okuyan E, Uslu A, Çakar MA, Sahin I, Önür I, Enhos A et al. Homocysteine Levels in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiology*. 2010;117(1):21–7. DOI: 10.1159/000320106
  50. Frantz S, Falcao-Pires I, Balligand J-L, Bauersachs J, Brutsaert D, Ciccarelli M et al. The innate immune system in chronic cardiomyopathy: a European Society of Cardiology (ESC) scientific statement from the Working Group on Myocardial Function of the ESC: Immunity in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(3):445–59. DOI: 10.1002/ejhf.1138
  51. Patel RB, Colangelo LA, Reiner AP, Gross MD, Jacobs DR, Launder LJ et al. Cellular Adhesion Molecules in Young Adulthood and Cardiac Function in Later Life. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(17):2156–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.060
  52. Leuschner F, Nahrendorf M. Novel functions of macrophages in the heart: insights into electrical conduction, stress, and diastolic dysfunction. *European Heart Journal*. 2020;41(9):989–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz159
  53. Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure: Heart failure and immune mechanisms. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1379–89. DOI: 10.1002/ejhf.942
  54. Fujii K, Nagai R. Contributions of cardiomyocyte–cardiac fibroblast–immune cell interactions in heart failure development. *Basic Research in Cardiology*. 2013;108(4):357. DOI: 10.1007/s00395-013-0357-x
  55. van Gils JM, Zwaginga JJ, Hordijk PL. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *Journal of Leukocyte Biology*. 2009;85(2):195–204. DOI: 10.1189/jlb.0708400
  56. Riehle C, Bauersachs J. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Herz*. 2019;44(2):96–106. DOI: 10.1007/s00059-019-4785-8
  57. Vermeulen Z, Hervent A-S, Dugauquier L, Vandekerckhove L, Rombouts M, Beyens M et al. Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2017;313(5):H934–45. DOI: 10.1152/ajpheart.00206.2017
  58. Schumacher MA, Hedl M, Abraham C, Bernard JK, Lozano PR, Hsieh JJ et al. ErbB4 signaling stimulates pro-inflammatory macrophage apoptosis and limits colonic inflammation. *Cell Death & Disease*. 2017;8(2):e2622–e2622. DOI: 10.1038/cddis.2017.42
  59. Wu L, Walas S, Leung W, Sykes DB, Wu J, Lo EH et al. Neuregulin1- $\beta$  Decreases IL-1 $\beta$ -Induced Neutrophil Adhesion to Human Brain Microvascular Endothelial Cells. *Translational Stroke Research*. 2015;6(2):116–24. DOI: 10.1007/s12975-014-0347-9
  60. Duca F, Kammerlander AA, Zötter-Tufaro C, Aschauer S, Schwaiger ML, Marzluf BA et al. Interstitial Fibrosis, Functional Status, and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From a Prospective Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(12):e005277. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005277
  61. Kanagalap P, Cheng ASH, Singh A, Khan JN, Gulsin GS, Patel P et al. Relationship Between Focal and Diffuse Fibrosis Assessed by CMR and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(11):2291–301. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.11.031
  62. Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kühl U et al. Diastolic Tissue Doppler Indexes Correlate With the Degree of Collagen Expression and Cross-Linking in Heart Failure and Normal Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(8):977–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.024
  63. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625
  64. Su M-YM, Lin L-Y, Tseng Y-HE, Chang C-C, Wu C-K, Lin J-L et al. CMR-Verified Diffuse Myocardial Fibrosis Is Associated With Diastolic Dysfunction in HFrEF. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(10):991–7. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.04.022
  65. Rommel K-P, von Roeder M, Latuscynski K, Oberueck C, Blazek S, Fengler K et al. Extracellular Volume Fraction for Characterization of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(15):1815–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.018
  66. Mascherbauer J, Marzluf BA, Tufaro C, Pfaffenberger S, Graf A, Wexberg P et al. Cardiac Magnetic Resonance Postcontrast T1 Time Is Associated With Outcome in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(6):1056–65. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000633
  67. Gupte M, Lal H, Ahmad F, Sawyer DB, Hill MF. Chronic Neuregulin-1 $\beta$  Treatment Mitigates the Progression of Postmyocardial Infarction Heart Failure in the Setting of Type 1 Diabetes Mellitus by Suppressing Myocardial Apoptosis, Fibrosis, and Key Oxidant-Producing Enzymes. *Journal of Cardiac Failure*. 2017;23(12):887–99. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.08.456
  68. LeWinter MM, Granzier H. Cardiac Titin: A Multifunctional Giant. *Circulation*. 2010;121(19):2137–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.860171
  69. Fürst DO, Osborn M, Nave R, Weber K. The organization of titin filaments in the half-sarcomere revealed by monoclonal antibodies in immunoelectron microscopy: a map of ten nonrepetitive epitopes start-

- ing at the Z line extends close to the M line. *Journal of Cell Biology.* 1988;106(5):1563–72. DOI: 10.1083/jcb.106.5.1563
70. Trombitás K, Jin J-P, Granzier H. The Mechanically Active Domain of Titin in Cardiac Muscle. *Circulation Research.* 1995;77(4):856–61. DOI: 10.1161/01.RES.77.4.856
  71. Trombitás K, Freiburg A, Centner T, Labeit S, Granzier H. Molecular Dissection of N2B Cardiac Titin's Extensibility. *Biophysical Journal.* 1999;77(6):3189–96. DOI: 10.1016/S0006-3495(99)77149-3
  72. Linke WA, Rudy DE, Centner T, Gautel M, Witt C, Labeit S et al. I-Band Titin in Cardiac Muscle Is a Three-Element Molecular Spring and Is Critical for Maintaining Thin Filament Structure. *Journal of Cell Biology.* 1999;146(3):631–44. DOI: 10.1083/jcb.146.3.631
  73. Cazorla O, Freiburg A, Helmes M, Centner T, McNabb M, Wu Y et al. Differential Expression of Cardiac Titin Isoforms and Modulation of Cellular Stiffness. *Circulation Research.* 2000;86(1):59–67. DOI: 10.1161/01.RES.86.1.59
  74. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JGF, Edes I, Stienen GJM et al. Cardiomyocyte Stiffness in Diastolic Heart Failure. *Circulation.* 2005;111(6):774–81. DOI: 10.1161/01.CIR.0000155257.33485.6D
  75. Borbély A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, Hamdani N, Édes I, Gavina C et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B Titin Isoform Raises Cardiomyocyte Resting Tension in Failing Human Myocardium. *Circulation Research.* 2009;104(6):780–6. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.193326
  76. Hopf A-E, Andresen C, Kötter S, Isić M, Ulrich K, Sahin S et al. Diabetes-Induced Cardiomyocyte Passive Stiffening Is Caused by Impaired Insulin-Dependent Titin Modification and Can Be Modulated by Neuregulin-1. *Circulation Research.* 2018;123(3):342–55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312166
  77. Adão R, Mendes-Ferreira P, Maia-Rocha C, Santos-Ribeiro D, Rodrigues PG, Vidal-Meireles A et al. Neuregulin-1 attenuates right ventricular diastolic stiffness in experimental pulmonary hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2019;46(3):255–65. DOI: 10.1111/1440-1681.13043
  78. Miao J, Huang S, Su YR, Lenneman CA, Wright M, Harrell FE 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