

Дунаєва І.П. 

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Кардіотрофін-1 — прогностичний біомаркер артеріальної гіпертензії та ключовий регулятор серцевого метаболізму глюкози

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023;19(2):106-110. doi: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1254

Резюме. Актуальність. Артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) і ожиріння є одними з найпоширеніших хвороб у світі, причому темпи їх зростання мають пандемічний характер. Оскільки серцево-судинні захворювання на сьогодні посідають провідне місце у структурі смертності, триває вивчення біомаркерів, що зможуть стати ключовими в діагностиці ранніх ознак розвитку серцево-судинної патології. Однією з таких перспективних молекул є кардіотрофін-1 (СТФ-1). СТФ-1 — протеїн з молекулярною масою 21,5 кДа, який належить до родини інтерлейкіну-6. **Мета дослідження:** визначення циркуляторного рівня СТФ-1 у коморбідних хворих з АГ і проведення порівняльного аналізу його сироваткової концентрації за наявності різної коморбідності. **Матеріали та методи.** Обстежено 111 хворих на АГ (чоловіків/жінок — 50/61) віком $54,37 \pm 1,18$ року і 20 осіб контрольної групи. У процесі обстеження вони були розподілені на 4 групи залежно від наявності в них коморбідної патології: хворі на АГ — перша група ($n = 22$); хворі на АГ в поєднанні з ожирінням — друга група ($n = 30$); АГ у поєднанні із ЦД2 — третя група ($n = 31$); пацієнти з АГ, ЦД2 і ожирінням — четверта група ($n = 28$). У всіх пацієнтів вимірювали масу тіла, зріст, розраховували індекс маси тіла (ІМТ), визначали рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), показники ліпідного обміну; вимірювали рівень систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску. Визначення вмісту СТФ-1 у сироватці крові проводили імуноферментним методом. **Результати.** Встановлено прямий кореляційний зв'язок рівня СТФ-1 з масою тіла, ІМТ, рівнем HbA1c, САТ і ДАТ ($p < 0,001$). Отримані нами дані засвідчують, що СТФ-1 може бути пусковим фактором виникнення серцево-судинних ускладнень, оскільки його рівень прогресивно збільшується зі збільшенням тяжкості коморбідної патології, а найвища його сироваткова концентрація встановлена у хворих на АГ із супутнім ЦД2 і ожирінням. Виявлені зміни демонструють роль гормону жирової тканини СТФ-1 у розвитку коморбідної патології і дають підстави стверджувати, що СТФ-1 є потенційним біомаркером розвитку серцево-судинних ускладнень. **Висновки.** Рівень СТФ-1 був значуще вищим в пацієнтів з АГ, ЦД2, ожирінням порівняно з хворими на АГ і пацієнтами з АГ та ожирінням, а також з особами контрольної групи. Концентрація СТФ-1 у сироватці крові має позитивний кореляційний зв'язок з рівнями САТ і ДАТ, масою тіла, ІМТ, рівнем загального холестерину, HbA1c. Вивчення взаємозв'язків сироваткового рівня СТФ-1 з метаболічними й гормональними показниками в коморбідних пацієнтів є перспективним напрямком подальших досліджень.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; артеріальна гіпертензія; ожиріння; кардіотрофін-1

Вступ

На сьогодні коморбідна патологія є однією з найголовніших проблем сучасної клінічної медицини. Так, наявність у пацієнта двох і більше патогенетично пов'язаних захворювань потребує розробки найсучасніших діагностичних підходів і ефективних лікувальних засобів [1].

Артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) та ожиріння є одними з найпоширеніших хвороб у світі, причому темпи їх зростання мають пандемічний характер [2]. Поєднання вищезазначених патологічних станів є прогностично несприятливим фактором, що визначає високий серцево-судинний ризик і призводить до розвитку ішемічної хвороби

 © 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Дунаєва Інна Павлівна, к.м.н., доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: innadunaieva@gmail.com

For correspondence: I.P. Dunaieva, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: innadunaieva@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

серця, дисфункції міокарда, серцевої недостатності тощо. Зазначене поєднання захворювань є основним чинником підвищення ризику інвалідизації, кардіо-васкулярної смерті, а також провідною причиною значних медичних, соціальних і економічних проблем у всьому світі [3].

Взаємозв'язок АГ і/або ЦД2 з іншими факторами ризику серцево-судинних захворювань, такими як ожиріння, дисліпідемія, прискорює розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, що найчастіше виникає внаслідок дії компенсаторних механізмів підвищеного артеріального тиску, збільшує серцево-судинний ризик і смертність у 5–10 разів. Отже, оцінка серцево-судинного ризику у хворих з АГ і/або ЦД2 потребує сучасного вибору функціональних визначень уражень серця, судин, нирок [4, 5].

Оскільки серцево-судинні захворювання на сьогодні посідають провідне місце в структурі смертності, триває вивчення біомаркерів, що можуть стати ключовими в діагностиці ранніх ознак розвитку серцево-судинної патології [6, 7].

Однією з таких перспективних молекул є кардіотрофін-1 (CTF-1). CTF-1 — протеїн з молекулярною масою 21,5 кДа, що належить до родини інтерлейкіну-6 (IL-6). У свою чергу, IL-6 є одним з основних прозапальних цитокінів, який виділяється ендотеліальними клітинами [8]. Зв'язування IL-6 з рецепторами IL-6 (s/IL-6R), що розташовані на ендотеліальних клітинах, призводить до підвищеної проникності судин, виділення інших цитокінів. Доведено, що CTF-1 має виражені промітогенні й проліферативні властивості, здатність індукувати гіпертрофію кардіоміоцитів у відповідь на розтягнення камер серця, гіпоксію, стресові ситуації [9]. Вищенаведене засвідчує, що CTF-1 може бути інформативнішим при поєднанні АГ із ЦД.

Біологічна роль CTF-1 реалізується внаслідок його зв'язування зі специфічним гетеродимерним рецептором глікопротеїну 130/рецептором фактора інгібування лейкозу, матрична рибонуклеїнова кислота якого значно поширена й експресована в різних тканинах: серці, нирках, скелетних м'язах, печінці [10, 11].

На сьогодні на перше місце серед властивостей CTF-1 в організмі виходить його роль у регуляції ремоделювання серця у хворих з АГ, серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця і поєднанням ЦД2 з АГ. Дуже важливою є можливість його використання як прогностичного біомаркера дисфункції міокарда різної етіології в коморбідних хворих [12].

Вченими доведено, що CTF-1 вивільняється з кардіоміоцитів за рахунок розвитку оксидантного, механічного стресу, стимуляції ренін-ангіотензинової системи [13]. CTF-1 може модулювати серцеву гіпертрофію, скоротливість, фіброз та ішемію міокарда внаслідок зменшення проліферації клітин, апоптозу, ОС і запалення шляхом активації шляхів JAK (протеїнкіназа родини Janus kinase)/STAT (сигнальний трансдуктор і активатор транскрипції) і MAPK (мітоген-активована протеїнкіназа) [14]. CTF-1 також є ключовим регулятором серцевого метаболізму глюкози через посилення інсулін-стимульованого по-

глинання глюкози. Показано, що більш високі рівні CTF-1 у плазмі крові хворих на ЦД2 позитивно корелюють з базальною глікемією і гіпертрофією лівого шлуночка [15]. Повідомляється, що підвищений рівень CTF-1 у плазмі крові спостерігається також у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози або нещодавно діагностованим ЦД, а низькі концентрації біомаркера верифіковано в пацієнтів з ожирінням [16]. Однак експресія CTF-1 не є винятковою для міокарда, і високий рівень CTF-1 виявлено також при різних кардіоміопатіях, включно з ішемією.

Важливими є дані, що засвідчують тісний прямий кореляційний зв'язок між вираженістю гіпертрофії міокарда лівого шлуночка і концентрацією CTF-1. Разом з тим в осіб без серцевої недостатності підвищений рівень CTF-1 не впливає на зміни його проапоптичного потенціалу [17]. Слід підкреслити, що рівень CTF-1 відображає експресію і РНК інтерлейкіну-6, роль якої в індукції системної прозапальної активності у хворих на хронічну серцеву недостатність чітко доведена [18]. Встановлено також, що позитивний вплив CTF-1 щодо росту грануляційної тканини реалізується шляхом безпосередньої стимуляції фібробластів і синергічною дією щодо активації ендотеліну-1 рецепторів [19]. Окрім цього, CTF-1 здійснює стимуляцію експресії іРНК-рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor- γ — PPAR- γ), на поверхні мембран адипоцитів вісцеральної жирової тканини незалежно від активації MAPK, у результаті чого знижується синтез вільних жирних кислот і низки адипокінів, редукція експресії рецепторів до інсуліну і формування інсулінорезистентності [20].

Вищенаведені дані засвідчують важливість визначення CTF-1 — цитокіну, асоційованого з патологією серцево-судинної системи, який бере участь у процесах енергетичного, ліпідного, вуглеводного обмінів і є одним з важливих універсальних індукторів внутрішньоклітинних сигнальних систем.

Отже, за отриманими на даний час результатами досліджень можна дійти висновку, що CTF-1 посідає центральне місце в складній системі регулювання адекватності морфологічної відповіді на різноманітні функціональні потреби серцево-судинної системи, що дозволяє розглядати його як маркер ризику виникнення й вираженості надлишкового кардіоваскулярного ремоделювання.

Мета дослідження: визначення циркуляторного рівня CTF-1 у коморбідних хворих з АГ і проведення порівняльного аналізу його сироваткової концентрації за наявності різної коморбідності.

Матеріали та методи

Комплекс досліджень був проведений відповідно до етичних і морально-правових вимог статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992), GLP (2002), принципів Гельсінської декларації прав людини, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та ухвалений комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 8 від 14.09.2022).

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Показник	Перша група (n = 22)	Друга група (n = 30)	Третя група (n = 31)	Четверта група (n = 28)	Контрольна група (n = 20)
Вік (років)	54,37 ± 8,25	54,96 ± 8,73*	55,89 ± 7,65	56,20 ± 7,18	42,45 ± 7,19 ^{□, #, *, **}
Маса тіла (кг)	79,65 ± 7,72	99,37 ± 10,40	84,44 ± 9,00 [△]	102,27 ± 6,93 ^{***}	70,05 ± 7,55 ^{□, #, *, **}
ІМТ (кг/м ²)	26,81 ± 1,44	33,48 ± 2,66	28,25 ± 1,61 [△]	35,45 ± 2,73 ^{***, †}	24,09 ± 0,59 ^{□, #, *, **}
САТ (мм рт.ст.)	143,29 ± 11,53	144,74 ± 10,08	146,39 ± 13,15	147,69 ± 11,01	119,25 ± 2,94 ^{□, #, *, **}
ДАТ (мм рт.ст.)	87,63 ± 8,38	89,76 ± 9,32	90,14 ± 7,67	89,16 ± 10,27	75,50 ± 4,26 ^{□, #, *, **}
Креатинін (мкмоль/л)	92,25 ± 14,60	95,64 ± 18,50	96,64 ± 16,55	93,10 ± 15,50	86,20 ± 11,19*
Сечовина (ммоль/л)	5,82 ± 1,80	5,96 ± 1,72	5,68 ± 1,80	6,18 ± 2,32	5,68 ± 1,05
ЗХС (ммоль/л)	5,52 ± 1,25	5,39 ± 1,53	5,21 ± 1,37	5,68 ± 1,28	4,26 ± 1,06 ^{□, #, *, **}
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,20 ± 0,40	1,28 ± 0,31	1,25 ± 0,41	1,28 ± 0,31	1,43 ± 0,35 ^{□, *}
ТГ (ммоль/л)	1,90 ± 0,95	1,89 ± 0,69	1,83 ± 0,99	2,08 ± 1,06	1,37 ± 0,62 ^{□, #, *, **}
ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,91 ± 0,63	0,81 ± 0,29	0,85 ± 0,57	0,92 ± 0,47	0,61 ± 0,28 ^{□, #, *, **}
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	3,52 ± 1,23	3,10 ± 1,43	3,26 ± 1,36	3,47 ± 1,25	2,21 ± 0,74 ^{□, #, *, **}
Інсулін (мМО/л)	21,44 ± 16,55	17,77 ± 9,63	15,75 ± 7,50 ^{**}	20,06 ± 11,60	14,38 ± 2,69*
HbA1c (%)	6,85 ± 1,64	6,21 ± 1,33*	7,46 ± 1,2 ^{**}	7,12 ± 0,83 [‡]	4,80 ± 0,32 ^{□, #, *, **}

Примітки: * — $p < 0,05$ між I і II групою; ** — $p < 0,05$ між I і III групою; *** — $p < 0,05$ між I і IV групою; [△] — $p < 0,05$ між II і III групою; [‡] — $p < 0,05$ між II і IV групою; [□] — $p < 0,05$ між I і контрольною групою; [#] — $p < 0,05$ між II і контрольною групою; ^{*} — $p < 0,05$ між III і контрольною групою; ^{*} — $p < 0,05$ між IV і контрольною групою.

Обстежено 111 хворих на АГ (чоловіків/жінок — 50/61) і 20 осіб контрольної групи. Усі хворі на АГ віком $54,37 \pm 1,18$ року перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». У процесі ретельного обстеження й спостереження за пацієнтами вони були розподілені на 4 групи залежно від наявності в них коморбідної патології: хворі на АГ — перша група (n = 22); хворі на АГ в поєднанні з ожирінням — друга група (n = 30); АГ у поєднанні із ЦД2 — третя група (n = 31); пацієнти з АГ, ЦД2 та ожирінням — четверта група (n = 28).

У всіх пацієнтів вимірювали масу тіла, зріст, розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Визначали рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), показники ліпідного обміну (концентрації в сироватці крові загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС

ЛПДНЩ)), вимірювали рівень систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ).

Визначення вмісту СТФ-1 у сироватці крові проводили імуноферментним методом на аналізаторі Labline-90 (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Fine Test (ELISA, Китай) відповідно до інструкції, що входила до складу набору.

Критеріями виключення з дослідження були: цукровий діабет I-го типу, уроджені вади серця й сечовивідних шляхів, наявність штучного водія ритму, наявність штучних клапанів серця, серцева недостатність ІБ і ІІ стадій, гострий інфаркт міокарда, інфекційні й тяжкі запальні процеси, гематологічні захворювання.

Статистичний аналіз даних виконано за допомогою пакета статистичних програм Statistica 12 (StatSoft Inc., США), Microsoft Office Excel 2013. Дані наведені у вигляді середнього значення (М) і стандартного відхилення (δ). Відмінності між групами середніх величин оцінювали за допомогою критерію Стьюдента. Вірогідною вважалася похибка менше за 5 % ($p < 0,05$).

Результати

Сформовані нами групи пацієнтів були репрезентативними за віком, показниками систолічного й діастолічного артеріального тиску. При порівнянні обстежуваних груп пацієнтів не було встановлено значущої відмінності в показниках сечовини, креатиніну, складових ліпідного обміну. У пацієнтів із ЦД2 показники вуглеводного обміну (HbA1c, інсулін) мали значущу відмінність ($p < 0,05$) від таких в інших групах. Пацієнти з ожирінням значуще відрізнялись від інших груп за ІМТ і масою тіла (табл. 1).

При аналізі рівня СТФ-1 в обстежених груп хворих визначено вірогідне його підвищення в усіх пацієнтів порівняно з групою контролю, а також при порівнянні груп між собою ($p < 0,001$) (рис. 1).

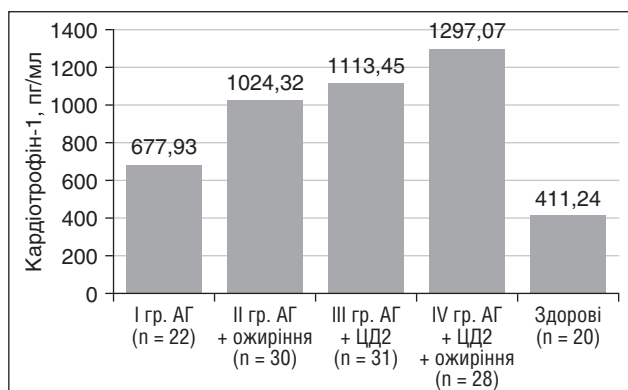


Рисунок 1. Аналіз рівня СТФ-1 в обстежених груп хворих

Примітка: усі зсуви вірогідні, $p < 0,001$.

Установлено прямий кореляційний зв'язок рівня СТФ-1 з масою тіла, ІМТ, рівнем НbA1c, САТ і ДАТ ($p < 0,001$).

Обговорення

Отримані нами дані засвідчують, що СТФ-1 може бути пусковим фактором виникнення серцево-судинних ускладнень, оскільки його рівень прогресивно збільшується з підвищенням тяжкості коморбідної патології, а найбільш висока його сироваткова концентрація встановлена у хворих на АГ із супутнім ЦД2 та ожирінням.

Виявлені зміни демонструють роль гормону жирової тканини СТФ-1 у розвитку коморбідної патології і дають підстави стверджувати, що СТФ-1 є потенційним біомаркером розвитку серцево-судинних ускладнень.

Результати даного дослідження щодо ролі СТФ-1 у розвитку серцево-судинних ускладнень як прогностичного маркера підтверджуються і результатами інших дослідників [19, 20].

Дані щодо підвищеної концентрації СТФ-1 у сироватці крові у хворих з фібриляцією передсердь отримані в результаті інших досліджень [21]. Авторами доведено, що в пацієнтів з ожирінням рівень СТФ-1 вище, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла [22]. Встановлено, що концентрація СТФ-1 значуще вища в пацієнтів з метаболічним синдромом порівняно зі здоровими особами [23].

Відповідно до результатів досліджень визначено, що експресія гена СТФ-1 у жировій тканині була значуще вищою в осіб з ожирінням та інсулінорезистентністю порівняно з особами з нормальною масою тіла.

Отже, проведене нами дослідження довело, що концентрація СТФ-1 вірогідно вища в пацієнтів з АГ, ніж у здорових осіб, а також значуще вища в осіб з різною коморбідною патологією порівняно з хворими з монопатологією.

Отримані результати, скоріше за все, пов'язані з впливом даного біомаркера безпосередньо на розвиток більш тяжкої коморбідності.

Висновки

1. Рівень СТФ-1 був значуще вищим в пацієнтів з АГ, ЦД2, ожирінням порівняно з хворими з АГ, пацієнтами з АГ та ожирінням, а також з особами контрольної групи.

2. Концентрація СТФ-1 у сироватці крові має позитивний кореляційний зв'язок з рівнями систолічного й діастолічного артеріального тиску, вагою, індексом маси тіла, рівнями загального холестерину й глікованого гемоглобіну.

3. Вивчення взаємозв'язків сироваткового рівня СТФ-1 з метаболічними й гормональними показниками в коморбідних пацієнтів є перспективним напрямком подальших досліджень.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

- Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med.* 2019 Jul 25;17(1):145. doi:10.1186/s12916-019-1373-y.
- Cimini CCR, Maia JX, Pires MC, et al. Pandemic-Related Impairment in the Monitoring of Patients With Hypertension and Diabetes and the Development of a Digital Solution for the Community Health Worker: Quasiexperimental and Implementation Study. *JMIR Med Inform.* 2022 Mar 29;10(3):e35216. doi:10.2196/35216.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Andreeva-Gateva PA, Mihaleva ID, Dimova II. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk; what the pharmacotherapy can change through the epigenetics. *Postgrad Med.* 2020 Mar;132(2):109-125. doi:10.1080/00325481.2019.1681215.
- Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, et al. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension* 2019;23(3):183-189. doi:10.5603/AH.a2019.0012.
- Chernatska O, Demikhova N. Improvement of treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Georgian Med News.* 2018 Nov;(284):47-51.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
- Robador PA, Moreno MU, Beloqui O, et al. Protective effect of the 1742(C/G) polymorphism of human cardiotrophin-1 against left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens.* 2010 Nov;28(11):2219-26. doi:10.1097/HJH.0b013e32833da326.
- Ruixing Y, Jinzhen W, Dezhai Y, Jiaquan L. Cardioprotective role of cardiotrophin-1 gene transfer in a murine model of myocardial infarction. *Growth Factors.* 2007 Aug;25(4):286-94. doi:10.1080/08977190701781289.
- Limongelli G, Calabrò P, Maddaloni V, et al. Cardiotrophin-1 and TNF-alpha circulating levels at rest and during cardiopulmonary exercise test in athletes and healthy individuals. *Cytokine.* 2010 Jun;50(3):245-7. doi:10.1016/j.cyto.2009.12.007.
- López-Andrés N, Martín-Fernández B, Rossignol P, et al. A role for cardiotrophin-1 in myocardial remodeling induced by aldosterone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011 Dec;301(6):H2372-82. doi:10.1152/ajpheart.00283.2011.
- Monserrat L, López B, González A, et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2011 Jan;32(2):177-83. doi:10.1093/eurheartj/ehq400.
- Moreno-Aliaga MJ, Pérez-Echarri N, Marcos-Gómez B, et al. Cardiotrophin-1 is a key regulator of glucose and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2011 Aug 3;14(2):242-53. doi:10.1016/j.cmet.2011.05.013.
- Gamella-Pozuelo L, Fuentes-Calvo I, Gómez-Marcos MA, et al. Plasma Cardiotrophin-1 as a Marker of Hypertension and Diabetes-Induced Target Organ Damage and Cardiovascular Risk. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul;94(30):e1218. doi:10.1097/MD.0000000000001218.
- López-Yoldi M, Stanhope KL, Garaulet M, et al. Role of cardiotrophin-1 in the regulation of metabolic circadian rhythms and

adipose core clock genes in mice and characterization of 24-h circulating CT-1 profiles in normal-weight and overweight/obese subjects. FASEB J. 2017 Apr;31(4):1639-1649. doi:10.1096/fj.201600396RR.

16. Sharif S, Saleem A, Naz S, et al. *Increased Expression of Cardiotrophin-1 in Cardiomyopathy Patients. Balkan J Med Genet. 2021 Jul 27;24(1):21-26. doi:10.2478/bjmg-2021-0008.*

17. Jougasaki M. *Cardiotrophin-1 in cardiovascular regulation. Adv Clin Chem. 2010;52:41-76. doi:10.1016/s0065-2423(10)52002-x.*

18. Rose-John S. *Interleukin-6 Family Cytokines. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 Feb 1;10(2):a028415. doi:10.1101/cshperspect.a028415.*

19. Altun I, Pamukcu B, Yildiz CE, et al. *Cardiotrophin-1: A new predictor of atrial fibrillation relapses after successful cardioversion. Bosn J Basic Med Sci. 2015 Jul 23;15(3):68-73. doi:10.17305/bjms.2015.503.*

20. Hung HC, Lu FH, Wu HT, et al. *Cardiotrophin-1 is inversely associated with obesity in non-diabetic individuals. Sci Rep. 2015 Dec 1;5:17438. doi:10.1038/srep17438.*

21. Stephens J, Ravussin E, White U. *The Expression of Adipose Tissue-Derived Cardiotrophin-1 in Humans with Obesity. Biology (Basel). 2019 Apr 13;8(2):24. doi:10.3390/biology8020024.*

22. Kobrynska OYa, Didushko OM. *Current possibilities of influencing the main cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2022;18(8):426-431. doi:10.22141/2224-0721.18.8.2022.1220.*

23. Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, et al. *CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in Cardiac Fibrosis and Inflammation. Hypertension. 2019 Mar;73(3):602-611. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874.*

Отримано/Received 23.01.2023

Рецензовано/Revised 02.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 14.03.2023 ■

Information about author

I.P. Dunajeva, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: innadunaeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

I.P. Dunajeva

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Cardiotrophin-1 as a prognostic biomarker of hypertension and a key regulator of cardiac glucose metabolism

Abstract. Background. Hypertension, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and obesity are among the most common diseases in the world, and their growth rates are of a pandemic nature. Since cardiovascular diseases still occupy a leading place in the structure of mortality, the study of biomarkers continues that can be key in the diagnosis of early signs of cardiovascular pathology. Such promising molecule is cardiotrophin-1 (CTF-1). CTF-1 is a protein with a molecular weight of 21.5 kDa, which belongs to the interleukin-6 (IL-6) family. The purpose of this study is to evaluate the circulating level of CTF-1 in comorbid patients with hypertension, and to conduct a comparative analysis of its serum concentration in the presence of various comorbidities. **Materials and methods.** One hundred and eleven patients with hypertension (men/women — 50/61) aged (54.37 ± 1.18) years and 20 persons of the control group were examined. In the process of examination, they were divided into 4 groups depending on the presence of comorbid pathology: hypertension — group 1 (n = 22); hypertension combined with obesity — group 2 (n = 30); hypertension and T2DM — group 3 (n = 31); hypertension, T2DM and obesity — group 4 (n = 28). In all patients, body weight and height were measured, body mass index (BMI) was calculated, glycated hemoglobin (HbA1c) levels, lipid metabolism indicators were determined, systolic and diastolic blood pressure levels were

measured. CTF-1 content in blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** A direct correlation of CTF-1 level with weight, BMI, HbA1c level, systolic and diastolic blood pressure was found ($p < 0.001$). The data obtained prove that CTF-1 can be a trigger for the occurrence of cardiovascular complications, since its level progressively increases with increasing severity of comorbid pathology, and its highest serum concentration is found in patients with hypertension, concomitant T2DM and obesity. The detected changes demonstrate the role of CTF-1, the adipose tissue hormone, in the development of comorbid pathology and make it possible to assert that CTF-1 is a potential biomarker of cardiovascular complications. **Conclusions.** The level of CTF-1 was significantly higher in patients with hypertension, T2DM, obesity compared to those with hypertension, hypertension and obesity, as well as compared to this indicator in the control group. The concentration of CTF-1 in blood serum positively correlates with the levels of systolic and diastolic blood pressure, body weight, BMI, total cholesterol and HbA1c level. The study of the relationship between the serum level of CTF-1 and metabolic and hormonal indicators in comorbid patients is a promising direction for further research.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; hypertension; obesity; cardiotrophin-1