

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS568593>

Салусин- α и - β в качестве новых биологических маркёров при сердечно-сосудистых заболеваниях: обзор литературы

А.М. Алиева¹, Е.В. Резник¹, Н.В. Теплова¹, М.Х. Гызыева², А.М. Рахаев³, И.А. Котикова¹, И.Г. Никитин¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация;

² Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск, Российская Федерация;

³ Главное бюро медико-социальной экспертизы, Нальчик, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Несмотря на значительные достижения медицины, сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной смертности во всём мире. Важной задачей кардиологии являются поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркёров. В последние годы интерес учёных привлекают салусины. Салусины являются эндогенными биологически активными пептидами, которые впервые были идентифицированы в 2003 году. Проведённые к настоящему времени исследования продемонстрировали, что салусин- α и - β играют важную роль в ремоделировании сосудов, при воспалении, артериальной гипертензии и атеросклеротических процессах. Салусин- α проявляет антиатерогенное действие, тогда как салусин- β играет проатерогенную роль. Несмотря на разнообразные биологические, физиологические и патофизиологические аспекты салусинов, точный механизм их сердечно-сосудистых эффектов до конца не известен. Необходимы дальнейшие глубинные исследования роли салусинов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Регуляция концентрации и экспрессии салусина- α и - β , возможно, окажется многообещающей стратегией для лечения больных кардиологического профиля.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; артериальная гипертензия; биологические маркёры, салусин- α ; салусин- β .

Как цитировать:

Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В., Гызыева М.Х., Рахаев А.М., Котикова И.А., Никитин И.Г. Салусин- α и - β в качестве новых биологических маркёров при сердечно-сосудистых заболеваниях: обзор литературы // CardioСоматика. 2023. Т 14, № 4. С. XXX–XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS568593>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS568593>

Amina M. Alieva¹, Elena V. Reznik¹, Natalia V. Teplova¹, Malika Kh. Gyzieva², Alik M. Rakhaev³,
Irina A. Kotikova¹, Igor G. Nikitin¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russian Federation;

³ Main Bureau of Medical and Social Expertise, Nalchik, Russian Federation

ABSTRACT

Keywords:

To cite this article:

Alieva AM, Reznik EV, Teplova NV, Gyzieva MKh, Rakhaev AM, Kotikova IA, Nikitin IG. *Cardiosomatics*. 2023;14(4):XXX–XXX.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS568593>

Received: 17.08.2023

Accepted: 25.10.2023

Published:

ОБОСНОВАНИЕ

Ведущими причинами смертности населения в Российской Федерации в более чем в 50% случаев являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), при этом чаще всего пациенты умирают от ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Важной задачей современной кардиологии являются поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркёров, способных помогать ранней диагностике ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводящегося лечения, выступать в качестве прогностического маркёра возможных неблагоприятных клинических исходов и значимого критерия стратификации риска [3–6]. В последние годы интерес исследователей активно привлекают салусины. Салусины — это эндогенные биоактивные пептиды, впервые обнаруженные японскими М. Shichiri и соавт. в 2003 году [7]. Салусин-α проявляет антиатерогенное действие, а салусин-β играет проатерогенную роль [8, 9]. Некоторые эффекты салусина-α и -β схематично показаны на рис. 1.

Цель работы — рассмотреть салусин-α и -β в качестве новых диагностических и прогностических маркёров при сердечно-сосудистой патологии.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В статье представлен анализ источников литературы, имеющих отношение к роли салусина-α и -β при сердечно-сосудистой патологии. Мы провели оценку релевантных публикаций в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), ПИНЦ, Google Scholar, Science Direct с 10.08.2003 до 08.08.2023 (глубина поиска составила 20 лет). При поиске статей использовали следующие ключевые слова: «биологические маркёры», «сердечно-сосудистые заболевания», «салусин», «biological markers», «cardiovascular diseases», «salusin». После удаления абстрактных статей, препринтов и неполнотекстовых публикаций было отобрано 59 источников из 102 как наиболее соответствующих тематике исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Биологические аспекты салусина-α и -β

Салусин-α состоит из 28 аминокислот, салусин-β — из 20 [8, 9]. Препросалусин имеет 242 аминокислотных остатка и генерирует 216-аминокислотный просалусин после удаления N-концевого 26-го аминокислотного сигнального пептида [10]. Протеолитический процессинг просалусина на C-конце приводит к биосинтезу 2 родственных пептидов, обозначаемых как салусин-α и салусин-β [10]. Салусин-β содержит больше гидрофобных аминокислотных остатков, чем салусин-α; каждый из них обладает различными физико-химическими свойствами [10]. Салусины экспрессируются в нервной ткани, эндотелии, мышцах, печени, лёгких, почках, костном мозге, лимфатических

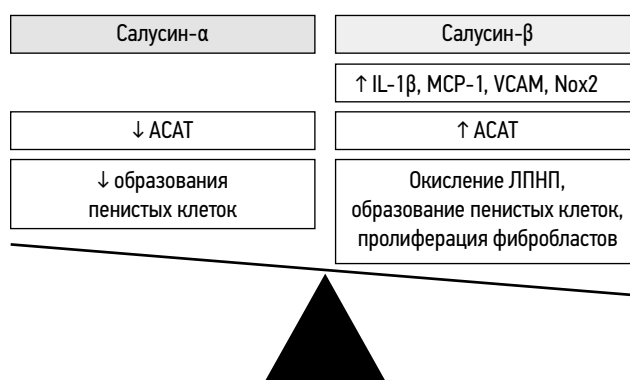


Рис. 1. Эффекты салусина-α и салусина-β.

Примечание. ACAT — ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза-1, IL-1β — интерлейкин-1β, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1, VCAM — молекула клеточной адгезии, Nox2 — никотина мидаденидинуклеотидфосфат-оксидаза 2, ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Fig. 1. Effects of salusin-α and salusin-β.

Note. ACAT — acyl-CoA cholesterol acyltransferase-1, IL-1β — interleukin-1β, MCP-1 — monocyte chemotactic protein-1, VCAM — cell adhesion molecule, Nox2 — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, ЛПНП — low density lipoproteins.



Рис. 2. Эффекты салусина-β.

Примечание. TNF-α — фактор некроза опухоли α, ЛПС — липополисахариды, NAD(P)H — никотинамиденидинуклеотидфосфат, MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа, ERK — киназы, регулируемые внеклеточными сигналами, JNK — C-Jun N-концевая киназа, IL-1β — интерлейкин-1β, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, ACAT — ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза-1, VCAM-1 — молекула клеточной адгезии-1, NF-κB — ядерный фактор каппа-В.

Fig. 2. Effects of salusin-β.

Note. TNF-α — tumor necrosis factor alpha, ЛПС — lipopolysaccharides, NAD(P)H — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, MAPK — mitogen-activated protein kinase, ERK — extracellular signal-regulated kinases, JNK — C-Jun N-terminal kinase, IL-1β — interleukin-1β, MCP-1 — monocyte chemoattractant protein-1, ACAT — acyl-CoA cholesterol acyltransferase-1, VCAM-1 — cell adhesion molecule-1, NF-κB — nuclear factor kappa B.

узлах, селезёнке, тимусе, надпочечниках, тонком кишечнике, желудке, слюнных железах, яичках, а также в атеросклеротических бляшках [8–11].

Салусин- β увеличивает активность никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ, NADPH)-оксидазы и выработку активных форм кислорода (АФК, ROS) [11]. Кроме того, он активирует высвобождение воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF) α (рис. 2) [11].

Согласно данным Т. Коуа и соавт., салусин- β индуцирует экспрессию IL-1 β , моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), васкулярной молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM-1) и NADP-оксидазы 2 (Nox2) в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC). Кроме того, салусин- β стимулирует адгезию моноцитов THP-1 к HUVEC посредством индукции VCAM-1. Также эти исследователи обнаружили, что инфузия антисыворотки против салусина- β мышам с дефицитом рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ослабляла индукцию VCAM-1, MCP-1 и IL-1 β , а также транслокацию ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) в эндотелиальных клетках аорты. Эти данные объясняют некоторые механизмы, лежащие в основе мощных проатеросклеротических эффектов, индуцированных салусином- β [12].

Салусин- α подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов и индуцирует TNF- α -воспалительные реакции [13]. Салусин- β , но не салусин- α , способствует воспалению сосудов у мышей с дефицитом аполипопротеина Е (АпоЕ) при участии пути ингибитора фактора транскрипции NF- κ B (I- κ B α) / NF- κ B [14]. Нокдаун салусина- β защищает клетки от воспаления, вызванного гипергликемией, а также от окислительного стресса, апоптоза и уменьшает накопление липидов за счёт подавления микрорибонуклеиновой кислоты (miRNA)-155-5p [15]. В условиях гипергликемии салусин- β способствует воспалению и апоптозу при участии сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [16].

Т. Ху и соавт. установили, что блокада салусина- β уменьшает ремоделирование лёгочных сосудов, инфильтрацию макрофагов и экспрессию провоспалительных цитокинов и активность NF- κ B в лёгких. Кроме того, салусин- β индуцирует клеточную адгезию за счёт активации пути NF- κ B и стимулирования экспрессии провоспалительных цитокинов; этот эффект подавлялся ингибитором NF- κ B N-ацетил-L-цистеином (NAC) [17].

Согласно данным С. Zhou и соавт., в клетках HUVEC салусин- β повышал уровни IL-6, TNF- α , VCAM-1 и MCP-1, способствовал деградации I- κ B α и активации NF- κ B, а также увеличивал фосфорилирование C-Jun N-концевой киназы (JNK) и митоген-активируемой протеинкиназы p38. Эти эффекты подавлялись ингибитором p38 MAPK SB203580 и/или ингибитором JNK SP600125. Напротив, салусин- α уменьшал продукцию белка VCAM-1, но не оказывал никакого влияния на экспрессию матричной РНК VCAM-1, TNF- α , IL-6, MCP-1, I- κ B α , NF- κ B, p-JNK или p38 MAPK. Таким образом, согласно данным этих исследователей, салусин- β способен стимулировать

воспалительные реакции через пути p38 MAPK-NF- κ B и JNK-NF- κ B [18].

Н. Ли и соавт. установили, что нокдаун салусина- β значительно снижает содержание провоспалительных цитокинов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, активность MAPK и NF- κ B, а также уровни АФК у стареющих гипертензивных мышей с сердечной недостаточностью (CH) [19].

Салусин- α и - β оказывают противоположные эффекты на образование пенистых клеток. Так, салусин- α подавляет, в то время как салусин- β стимулирует образование пенистых клеток и экспрессию ацетил-КоА-ацетилтрансферазы (ACAT-1) [10, 20]. Регуляция экспрессии ACAT-1 опосредована через путь гуанин-нуклеотид-связывающий белок (G-protein) / киназа c-Src / протеинкиназа С (PKC) / MAPK [20]. Н. Sun и соавт. показали, что салусин- β индуцирует образование пенистых клеток и адгезию моноцитов посредством miRNA / Nox2 / NF- κ B-опосредованной экспрессии ACAT-1 и VCAM-1 [21].

Салусин- β благоприятствует пролиферации гладкомышечных клеток через путь циклического аденозинмонофосфата (сAMP)-протеинкиназы А (PKA) / рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) / белка, связывающего элемент ответа сAMP (CREB) / киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK) [22]. Салусин- β способствует фиброзу сосудов при участии трансформирующего фактора роста (TGF) β 1 [22]. Подавление салусина- β в гладкомышечных клетках, выделенных от крыс с лёгочной гипертензией (ЛГ), уменьшает интенсивность пролиферации, а также миграцию, фиброз, кальцификацию клеток и активность NADP-оксидазы и уровень АФК; сверхэкспрессия салусина- β оказывает противоположное влияние [23]. Салусин- α ингибирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток при участии пути Akt (протеинкиназа В альфа) / мишени рапамицина (mTOR) [24].

У. Рап и соавт. установили, что нокдаун салусина- β улучшал эндотелий-зависимую сосудистую релаксацию, а также снижал артериальное давление (АД) и уменьшал вазоконстрикцию при спонтанной артериальной гипертензии (АГ), что достигалось за счёт усиления активации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и высвобождения оксида азота (NO) при одновременном ингибировании образования NADP-оксидазы и АФК. Нокдаун салусина- β улучшал функцию сосудов, предотвращал развитие и прогрессирование васкулопатии при гипертензии [25].

Согласно данным Н. Ли и соавт., у гипертензивных крыс экспрессия салусина- β была значимо повышена по сравнению с нормотензивными крысами. Центральная блокада салусина- β снижала АД, уровни циркулирующего норадреналина (NA), уменьшала гипертрофию сердца и улучшала его функциональное состояние. Также блокада салусина- β значительно снижала уровень провоспалительных цитокинов, активность NF- κ B, концентрацию АФК [26].

Результаты S. Sun и соавт. показали, что повышенная активность салусина- β приводит к ослаблению эндотелий-зависимой вазодилатации у крыс со спонтанной АГ путём

активации образования АФК, ингибирования eNOS и подавления высвобождения NO [27].

Нокдаун салусина- β нормализует уровни NA и ангиотензина II (AngII) в плазме крови у крыс со спонтанной АГ, а также ослабляет клеточную пролиферацию и фиброз в гладкомышечных клетках сосудов [28]. Салусин- β стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов посредством активации генов раннего ответа (c-Myc и Fos) [29].

Y. Pan и соавт. выявили, что повышенный уровень салусина- β у крыс с ЛГ играл важную роль в снижении эндотелий-зависимой вазодилатации и участвовал в прогрессировании ЛГ посредством стимуляции продукции NADP-оксидазы и ингибирования высвобождения eNOS-NO [30].

Нокдаун гена салусина- β ослабляет кардиальный симпатический афферентный рефлекс (cardiac sympathetic afferent reflex, CSAR), уменьшает степень ремоделирования миокарда, улучшает сердечную функцию, снижает активность NADP-оксидазы и уровень АФК, а также повышает концентрацию NO у крыс с СН [31, 32]. Эффекты нокдауна гена салусина- β у крыс с СН значительно ослабляются при предварительной обработке ингибитором NOS метиловым эфиром N-нитро-L-аргинина (L-NAME) [33].

Согласно данным X. Huang и соавт., инъекция салусина- β в паравентрикулярное ядро (PVN) крысам с гипертонией и ожирением увеличивала активность симпатических нервов, иннервирующих почки, среднее давление и частоту сердечных сокращений дозозависимым образом. Кроме того, салусин- β в PVN ускорял ядерную транслокацию субъединицы p65 NF- κ B и деградацию I κ B- α .

C. Zhou и соавт. анализировали экспрессию салусина- β в сосудистых тканях мышей с дефицитом рецепторов ЛПНП [LDLR (-/-)] и оценивали влияние салусина- β на развитие атеросклероза у этих мышей. Экспрессия салусина- β была повышена у мышей LDLR (-/-). Подкожная инъекция салусина- β значимо усугубляла атеросклеротические поражения и увеличивала отложения липидов в артериях у мышей LDLR (-/-). Более того, салусин- β значительно повышал концентрацию ЛПНП в сыворотке крови. Эти результаты свидетельствуют о том, что повышенная экспрессия салусина- β способствует прогрессированию атеросклероза у мышей LDLR (-/-) за счёт повышения уровня ЛПНП в крови. Согласно данным этого исследования, салусин- β можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень для профилактики и лечения атеросклероза [34].

M. Nagashima и соавт. исследовали влияние салусина- α и - β на образование атеросклеротических бляшек *in vivo* у мышей с дефицитом аполипопротеина-E (ApoE-/-). Четырёхнедельная инфузия салусина- β привела фактически к двукратному увеличению образования пенистых клеток, усиленной активизации рецепторов «мусорщиков» (SR) и ACAT-1. Напротив, салусин- α снижал уровни общего холестерина в сыворотке крови на 15% и образование пенистых клеток на 68%, что было связано с подавлением ACAT-1. Это исследование предоставило доказательства

того, что салусин- β ускоряет развитие атеросклеротических поражений, связанных с активацией SR и ACAT-1 у мышей ApoE-/-, в то время как салусин- α оказывает антиатеросклеротическое действие, снижая содержание общего холестерина в сыворотке крови и интенсивность экспрессии ACAT-1 [35].

H. Sun и соавт. изучали роль салусина- β в прогрессировании кальцификации сосудов. Нокдаун гена салусина- β значительно снижал кальцификацию сосудов, тогда как чрезмерная экспрессия салусина- β усугубляла её как *in vitro*, так и *in vivo*. Сверхэкспрессия салусина- β способствовала формированию остеохондрогенного фенотипа гладкомышечных клеток, увеличивала интенсивность экспрессии субъединиц NADP-оксидазы и продукцию АФК. Авторы сделали вывод, что салусин- β усиливает кальцификацию сосудов путём активации NADP/ROS-опосредованного подавления белка клотто (klotho) [36].

H. Zhang и соавт. продемонстрировали, что для ингибирования синтеза липидов в клетках HepG2 салусин- α стимулировал рецептор 2 адипонектина (AdipoR2), что, в свою очередь, активировало сигнальный путь, включающий рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами (PPAR α) / аполипопротеин A5 (ApoA5) / белок 1, связывающий регуляторный элемент стерола (SREBP-1c) [37].

Результаты исследования M. Zhao и соавт. показали, что салусин- β способствует воспалению при диабетической кардиомиопатии посредством передачи сигналов Nox2/ROS/NF- κ B; нокдаун гена салусина- β уменьшал сердечную дисфункцию, окислительный стресс и воспаление при этой патологии [38].

M. Esfahani и соавт. оценивали влияние салусина- β на IL-6, IL-8, IL-18 (воспалительные цитокины) и IL-1Ra (противовоспалительный цитокин) в клетках HUVEC. Салусин- β увеличивал экспрессию mPINK и уровень белка IL-6, IL-8 и IL-18, снижал уровень mPINK и белка IL-1Ra в HUVEC. Сигнальный путь NF- κ B был вовлечён в повышающий регуляторный эффект салусина- β на экспрессию mPINK провоспалительных цитокинов. Предварительная обработка ингибитором NF- κ B Bay 11-7082 не оказывала влияния на действие салусина- β на экспрессию IL-1Ra. Таким образом, описанные результаты показали, что салусин- β может потенциально использоваться в качестве терапевтической мишени при атеросклерозе [39].

Данные клинических исследований, посвящённых изучению роли салусина- α и - β при сердечно-сосудистых заболеваниях

Предположено, что в соответствии со своей функцией салусин- α и - β связаны с ССЗ и сахарным диабетом (СД). У пациентов с АГ наблюдается более низкий уровень салусина- α [40]. У больных с коронарным атеросклерозом салусин- α и (в большей степени) салусин- β ассоциируются со степенью стеноза коронарных артерий [41]. При СД 2-го типа отмечены значительно более высокие уровни

салусина-β и более низкие — салусина-α по сравнению со здоровыми людьми [42]. Салусин-β положительно коррелирует с уровнем глюкозы сыворотки крови натощак и концентрацией гликированного гемоглобина, в то время как салусин-α отрицательно коррелирует с теми же параметрами [42]. При изучении связи салусина-α с показателями сердечно-сосудистого риска (используя алгоритмы оценки сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE2 и объединённое когортное уравнение PCE), было обнаружено, что этот биологический маркер обладает значительной силой в прогнозировании риска развития ССЗ [43].

J. Liu и соавт. оценивали связь салусина-β в сыворотке крови с наличием и тяжестью ИБС (278 пациентов и 126 здоровых лиц контрольной группы). Уровень салусина-β в сыворотке крови был значительно выше у пациентов с ИБС, чем у здоровых людей ($4,34 \pm 1,40$ против $3,81 \pm 0,99$ нмоль/л, $p < 0,01$). Содержание салусина-β в сыворотке крови оказалось независимо связано с наличием ИБС (отношение шансов, ОШ=1,439, 95% доверительный интервал, 95 % ДИ, 1,176–1,760; $p < 0,01$). Концентрация салусина-β положительно коррелировала с коронарным кальциевым индексом ($r=0,316$; $p < 0,001$). Таким образом, уровень салусина-β в сыворотке крови связан с наличием и степенью тяжести ИБС, и салусин-β может служить потенциальным лабораторным биомаркером при этом заболевании [44].

A. Arkan и соавт. также анализировали взаимосвязь между тяжестью ИБС и содержанием салусинов в сыворотке крови. Исследование включило 55 лиц с нормальной коронарной ангиографией (контрольная группа), 35 человек со степенью стеноза коронарных артерий $< 50\%$ (1-я группа), 37 лиц со стенозом одной коронарной артерии $> 50\%$ (2-я группа) и 41 человека с сужением 2 и более коронарных артерий на 50% и более (3-я группа). Статистически значимой разницы в концентрации салусина-α в сыворотке крови между группами зафиксировано не было. Уровень салусина-β в сыворотке крови оказался значительно ниже в контрольной группе по сравнению с другими 3 группами. Не было отмечено и статистически значимой разницы в содержании салусина-β и -α при сравнении 3 групп больных, страдающих ИБС [45].

A. Yildirim и соавт. изучали ассоциации концентраций салусина-β в сыворотке крови и эктазии коронарной артерии (ЭКА, САЕ). В исследование был включён 71 пациент с ЭКА (возраст $59,3 \pm 11$ года, 67,7% мужчин) и 72 здоровых добровольцев (возраст $57,1 \pm 10,2$ года, 69,4% мужчин). Среднее значение сывороточного салусина-β было статистически значимо выше в группе ЭКА по сравнению с контрольной группой (интерквартильный размах, ИКР=415 — 51,7 пг/мл против ИКР=365 — 55,8 пг/мл; $p < 0,001$). Пороговое значение салусина-β ≥ 393 пг/мл имело чувствительность 78,9% и специфичность 75,0% для прогнозирования ЭКА (площадь под кривой, AUC=0,822; $p < 0,001$). Концентрация салусина-β в сыворотке крови (ОШ=1,011; $p=0,002$) оказалась независимым предиктором ЭКА. Таким образом, это исследование выявило достоверную и независимую

связь между уровнем салусина-β в сыворотке крови и наличием ЭКА [46].

A. Akyuz и соавт. изучали связь между феноменом замедленного коронарного кровотока (Coronary Slow Flow Phenomenon, CSFP) и содержанием салусина-β в крови. В исследование были включены 39 пациентов с CSFP, а контрольную группу ($n=42$) составили люди с нормальной коронарной ангиографией. Группы сравнения были сопоставимы по индексу массы тела, систолическому АД (САД), наличию СД, гиперлипидемии, курения. Высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) ($2,80 \pm 1,2$ против $2,21 \pm 1,2$ мг/дл; $p=0,011$), салусин-β [1205 (330–2092) против 162 (29–676) пг/мл; $p < 0,001$], степень антеградного кровотока (TIMI frame count, TFC) левой передней нисходящей коронарной артерии (29 ± 9 против $19,7 \pm 3,7$; $p < 0,001$), TFC обгибающей коронарной артерии (25 ± 10 против $15 \pm 3,2$; $p < 0,001$), TFC правой коронарной артерии ($28 \pm 7,1$ против $13 \pm 3,3$; $p < 0,001$) и средний TFC ($28 \pm 4,4$ против $16 \pm 3,7$; $p < 0,001$) были значительно выше в группе CSFP. В одно- и многомерном регрессионном анализе в качестве предиктора CSFP выступил уровень салусина-β в сыворотке крови ($p < 0,001$). Наблюдалась статистически значимая корреляция между уровнем салусина-β в сыворотке крови и средними значениями TFC ($r=0,564$; $p < 0,001$) [47].

S. Alpsoy и соавт. определяли концентрации салусина-α и -β у 88 человек с недавно диагностированной АГ. На основании типа суточных кривых АД (по данным амбулаторного суточного мониторинга АД) больные были распределены на группы дипперов ($n=41$, 1-я группа) и нон-дипперов ($n=47$, 2-я группа). 2-я группа по сравнению с 1-й продемонстрировала более низкие уровни салусина-α ($1818,71 \pm 221,67$ против $1963 \pm 200,75$ пг/мл; $p=0,002$) и более высокое содержание салусина-β ($576,24 \pm 68,15$ против $516,13 \pm 90,7$ пг/мл; $p=0,001$). Многофакторный логистический регрессионный анализ позволил установить, что салусин-α (ОШ=0,474, 95% ДИ 0,262–0,986; $p=0,001$), салусин-β (ОШ=2,550, 95% ДИ 2,123–2,991; $p=0,018$) и индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) (ОШ=2,620, 95% ДИ 2,124–2,860; $p=0,011$) являются независимыми предикторами АГ с недостаточным снижением ночного АД у нон-дипперов [48].

S. Fujie и соавт. оценивали скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке артериального русла (cfPWV), САД и диастолическое АД (ДАД), уровень салусина-α в сыворотке крови у молодых людей (20–39 лет, $n=45$) и лиц среднего и старшего возраста (40–80 лет, $n=60$). Кроме того, было проведено исследование, в котором 36 молодых людей и 40 человек среднего и старшего возраста прошли 8-недельную аэробную тренировку. Содержание салусина-α в сыворотке крови было ниже у лиц среднего и старшего возраста по сравнению с молодыми людьми и отрицательно коррелировало с возрастом, САД, ДАД и cfPWV. Физические упражнения повышали уровень салусина-α в сыворотке крови у лиц среднего и старшего возраста. Отмечены отрицательные

корреляции между вызванными физической нагрузкой изменениями сывороточного салусина- α и сfPWV, САД и ДАД. Результаты исследования показали, что пожилой возраст связан с низким содержанием салусина- α ; уровень салусина- α можно повысить с помощью физических упражнений. Важно отметить, что увеличение концентрации салусина- α при физической нагрузке коррелировало с улучшением показателей жёсткости артерий и снижением АД [49].

Исследование W. Zhang и соавт. было направлено на анализ влияния комбинированной гипотензивной терапии (фелодипин + эналаприл) на содержание салусина- β в сыворотке крови (110 пациентов с гипертонической болезнью и ИБС). Комбинированная терапия более эффективно снижала АД по сравнению с монотерапией одним только фелодипином ($p < 0,05$). Также отмечено статистически значимое снижение уровня салусина- β в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии ($p < 0,05$) [50].

Целью работы S. Genc Elden и соавт. было изучение роли атеросклероза в патогенезе внезапной потери слуха. Определяли концентрацию салусина- α и - β в сыворотке крови при этой патологии. В исследование были включены 52 пациента с диагнозом «Внезапная тугоухость» (основная группа) и 50 здоровых лиц (контрольная группа). Исследуемую группу пациентов разделили на подгруппу выздоровления (1-я подгруппа) и подгруппу без выздоровления (2-я подгруппа). Медиана уровня салусина- β оказалась значительно выше в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Кроме того, медиана концентрации салусина- β оказалась значительно выше во 2-й подгруппе и оказалась неблагоприятным прогностическим фактором ($p < 0,05$). Таким образом, на основании результатов, полученных в этом исследовании, можно предполагать, что содержание салусина- β повышено у пациентов с внезапной потерей слуха и его можно расценивать как неблагоприятный прогностический фактор [51].

M. Yassien и соавт. определяли концентрацию салусина- β в сыворотке крови у 65 пациентов с СД 2-го типа с атеросклерозом и дисфункцией ЛЖ. Уровень салусина- β в сыворотке крови был значительно повышен у пациентов с СД 2-го типа по сравнению со здоровыми людьми (контрольная группа; $p < 0,001$). Салусин- β положительно коррелировал с показателями ожирения, атерогенными липопротеинами, индексом инсулинорезистентности ($r=0,280$; $p < 0,001$) и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ СА) ($r=0,411$; $p < 0,001$). Отмечена положительная корреляция салусина- β с показателями гипертрофии ЛЖ и фракцией выброса ЛЖ [52].

M. Nazari и соавт. опубликовали исследование, касающееся женщин с избыточной массой тела или ожирением. У них наблюдали значительное увеличение содержания салусина- α при интервальных тренировках средней и высокой интенсивности. Кроме того, имело место значимое снижение уровня триглицеридов и общего

холестерина, а также незначительное снижение концентрации салусина- β , ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности [53].

В своем поперечном исследовании S. Sipahi и соавт. определяли уровень салусинов в крови, ТКИМ СА и скорость пульсовой волны (СПВ) у 180 пациентов, находящихся на гемодиализе, и у 90 здоровых добровольцев (группа контроля). Средние концентрации салусина- α и - β у пациентов, находящихся на гемодиализе, составили $726,4 \pm 578,7$ и $1,0804 \pm 757,1$ пг/мл соответственно, а у здоровых добровольцев — $325,8 \pm 303,7$ и $268,1 \pm 409,0$ пг/мл соответственно. Наблюдали отрицательную корреляцию между содержанием салусина- α и ТКИМ СА (пациенты, находящиеся на гемодиализе — $r=-0,330$; $p < 0,0001$; группа контроля — $r=-0,223$; $p=0,035$) и СПВ (пациенты, находящиеся на гемодиализе — $r=-0,210$; $p=0,005$; группа контроля — $r=-0,378$; $p < 0,0001$) в обеих группах. У пациентов, находящихся на гемодиализе, имела место положительная корреляция между соотношением салусин- β / салусин- α и ТКИМ СА ($r=0,190$; $p=0,012$) и СПВ ($r=0,155$; $p=0,041$) [54].

Работ, касающихся анализа эффектов салусинов в педиатрической популяции, мало, но существующие данные подтверждают выводы, полученные при обследовании взрослых людей [55]. Так, уровень салусина- β был выше у детей и подростков с эссенциальной АГ, чем у здоровых лиц; кроме того, он положительно коррелировал с индексом массы тела и содержанием триглицеридов крови [56, 57]. Концентрация салусина- α отрицательно коррелировала с ДАД, однако не было обнаружено существенных различий в уровнях маркера между детьми с нормальной и избыточной массой тела [58]. Также установлено положительное влияние на концентрацию салусина- α аэробных высокоинтенсивных интервальных тренировок [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире существуют высокие технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего целесообразно создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения кардиоваскулярной патологии. Представленный обзор литературы указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки эффектов салусинов. Установлено, что салусины играют важную роль в развитии ремоделирования сосудов, при воспалении, гипертензии и атеросклеротических процессах. Кроме того, они связаны с гипергликемией и нарушениями липидного обмена. Ожидается, что дальнейшие исследования продемонстрируют возможность использования этих биомаркеров в качестве дополнительных лабораторных инструментов диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и интенсивности экспрессии салусинов, возможно, окажется многообещающей стратегией для лечения патологии сердца и сосудов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. А.М. Алиева — создание идеи рукописи, поиск литературных источников, написание статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное редактирование текста рукописи, ответственный за все аспекты работы; Е.В. Резник — редактирование текста рукописи; Н.В. Теплова — редактирование текста рукописи, научное консультирование; А.М. Рахаев — научное консультирование; М.Х. Гызыева, И.А. Котикова — сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи; И.Г. Никитин — научное консультирование, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Не указан.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. Москва: Росстат, 2019.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.
3. Алиева А.М. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии // Атмосфера. Новости кардиологии. 2017. № 1. С. 26–31.
4. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., и др. Неоптерин — биомаркер хронической сердечной недостаточности // Consilium Medicum. 2021. Т. 23, № 10. С. 756–759. doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
5. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение ко-пептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая медицина. 2020. Т. 98, № 3. С. 203–209. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
6. Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность // Терапия. 2022. № 1. С. 60–70. doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70
7. Shichiri M., Ishimaru S., Ota T., et al. Salusins: Newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities // Nat Med. 2003. Vol. 9, N 9. P. 1166–1172. doi: 10.1038/nm913
8. Janecka A., Stefanowicz J. Use of salusin β for predicting atherosclerosis and components of the metabolic syndrome // Adv Clin Exp Med. 2023. doi: 10.17219/acem/166535. Epub ahead of print.
9. Chen M.X., Deng B.Y., Liu S.T., et al. Salusins: advance in cardiovascular disease research // J Pharm Pharmacol. 2023. Vol. 75, N 3. P. 363–369. doi: 10.1093/jpp/rgac087
10. Sato K., Watanabe R., Itoh F., et al. Salusins: potential use as a biomarker for atherosclerotic cardiovascular diseases // Int J Hypertens. 2013. N 2013. P. 965140. doi: 10.1155/2013/965140
11. Watanabe T., Sato K., Itoh F., et al. The roles of salusins in atherosclerosis and related cardiovascular diseases // J Am Soc Hypertens. 2011. Vol. 5, N 5. P. 359–365. doi: 10.1016/j.jash.2011.06.003
12. Koya T., Miyazaki T., Watanabe T., et al. Salusin- β accelerates inflammatory responses in vascular endothelial cells via NF- κ B

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contribution. A.M. Alieva — creation of the idea of the manuscript, search for literary sources, writing the article, checking critical intellectual content, final editing of the text of the manuscript, responsible for all aspects of the work; E.V. Reznik — editing the text of the manuscript; N.V. Teplova — editing the text of the manuscript, scientific consulting; A.M. Rakhaev — scientific consulting; M.Kh. Gyzyeva, I.A. Kotikova — collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript; I.G. Nikitin — scientific consulting, approval of the final version of the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. Not specified.

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

- signaling in LDL receptor-deficient mice in vivo and HUVECs in vitro // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012. Vol. 303, N 1. P. H96–H105. doi: 10.1152/ajpheart.00009.2012
13. Esfahani M., Saidijam M., Goodarzi M.T., et al. Salusin- α Attenuates Inflammatory Responses in Vascular Endothelial Cells // Biochemistry (Mosc). 2017. Vol. 82, N 11. P. 1314–1323. doi: 10.1134/S0006297917110098
14. Zhou C.H., Liu L., Liu L., et al. Salusin- β not salusin- α promotes vascular inflammation in ApoE-deficient mice via the I- κ Ba/NF- κ B pathway // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 3. P. e91468. doi: 10.1371/journal.pone.0091468
15. Chen H., Jin G. Downregulation of Salusin- β protects renal tubular epithelial cells against high glucose-induced inflammation, oxidative stress, apoptosis and lipid accumulation via suppressing miR-155-5p // Bioengineered. 2021. Vol. 12, N 1. P. 6155–6165. doi: 10.1080/21655979.2021.1972900
16. Wang H., Zhang M., Zhou H., et al. Salusin- β Mediates High Glucose-Induced Inflammation and Apoptosis in Retinal Capillary Endothelial Cells via a ROS-Dependent Pathway in Diabetic Retinopathy // Diabetes Metab Syndr Obes. 2021. N 14. P. 2291–2308. doi: 10.2147/DMSO.S301157
17. Xu T., Zhang Z., Liu T., et al. Salusin- β contributes to vascular inflammation associated with pulmonary arterial hypertension in rats // J Thorac Cardiovasc Surg. 2016. Vol. 152, N 4. P. 1177–1187. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.05.056
18. Zhou C.H., Pan J., Huang H., et al. Salusin- β , but not salusin- α , promotes human umbilical vein endothelial cell inflammation via the p38 MAPK/JNK-NF- κ B pathway // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 9. P. e107555. doi: 10.1371/journal.pone.0107555
19. Li H.B., Yu X.J., Bai J., et al. Silencing salusin β ameliorates heart failure in aged spontaneously hypertensive rats by ROS-relative MAPK/NF- κ B pathways in the paraventricular nucleus // Int J Cardiol. 2019. N 280. P. 142–151. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.12.020
20. Qian K., Feng L., Sun Y., et al. Overexpression of Salusin- α Inhibits Vascular Intimal Hyperplasia in an Atherosclerotic Rabbit Model // Biomed Res Int. 2018. N 2018. P. 8973986. doi: 10.1155/2018/8973986

21. Sun H.J., Zhao M.X., Liu T.Y., et al. Salusin- β induces foam cell formation and monocyte adhesion in human vascular smooth muscle cells via miR155/NOX2/NF κ B pathway // *Sci Rep*. 2016. N 6. P. 23596. doi: 10.1038/srep23596
22. Sun H.J., Liu T.Y., Zhang F., et al. Salusin- β contributes to vascular remodeling associated with hypertension via promoting vascular smooth muscle cell proliferation and vascular fibrosis // *Biochim Biophys Acta*. 2015. Vol. 1852, N 9. P. 1709–1718. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.05.008
23. Wang X., Chen A., Hu R., et al. Salusin- β , a TOR2A gene product, promotes proliferation, migration, fibrosis, and calcification of smooth muscle cells and accelerates the imbalance of vasomotor function and vascular remodeling in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats // *Front Pharmacol*. 2022. N 13. P. 928834. doi: 10.3389/fphar.2022.928834
24. Gao S., Xu L., Zhang Y., et al. Salusin- α Inhibits Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cell via Akt/mTOR Signaling // *Cell Physiol Biochem*. 2018. Vol. 50, N 5. P. 1740–1753. doi: 10.1159/000494792
25. Pan Y., Sun S., Wang X., et al. Improvement of Vascular Function by Knockdown of Salusin- β in Hypertensive Rats via Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species Signaling Pathway // *Front Physiol*. 2021. N 12. P. 622954. doi: 10.3389/fphys.2021.622954
26. Li H.B., Qin D.N., Cheng K., et al. Central blockade of salusin β attenuates hypertension and hypothalamic inflammation in spontaneously hypertensive rats // *Sci Rep*. 2015. N 5. P. 11162. doi: 10.1038/srep11162
27. Sun S., Zhang F., Pan Y., et al. A TOR2A Gene Product: Salusin- β Contributes to Attenuated Vasodilatation of Spontaneously Hypertensive Rats // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021. Vol. 35, N 1. P. 125–139. doi: 10.1007/s10557-020-06983-1
28. Ren X.S., Ling L., Zhou B., et al. Silencing salusin- β attenuates cardiovascular remodeling and hypertension in spontaneously hypertensive rats // *Sci Rep*. 2017. N 7. P. 43259. doi: 10.1038/srep43259
29. Xu X.L., Zeng Y., Zhao C., et al. Salusin- β induces smooth muscle cell proliferation by regulating cyclins D1 and E expression through MAPKs signaling pathways // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015. Vol. 65, N 4. P. 377–385. doi: 10.1097/FJC.0000000000000209
30. Pan Y., Chen A., Wang X., et al. Salusin- β contributes to endothelial dysfunction in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertensive rats // *Biomed Pharmacother*. 2022. N 155. P. 113748. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113748
31. Xu Y., Fei X., Fu H., et al. Upregulated expression of a TOR2A gene product-salusin- β in the paraventricular nucleus enhances sympathetic activity and cardiac sympathetic afferent reflex in rats with chronic heart failure induced by coronary artery ligation // *Acta Physiol (Oxf)*. 2023. Vol. 238, N 4. P. e13987. doi: 10.1111/apha.13987
32. Huang X., Wang Y., Ren K. Deleterious effect of salusin- β in paraventricular nucleus on sympathetic activity and blood pressure via NF- κ B signaling in a rat model of obesity hypertension // *Pharmazie*. 2015. Vol. 70, N 8. P. 543–548.
33. Xu Y., Pan Y., Wang X., et al. Knockdown of Salusin- β Improves Cardiovascular Function in Myocardial Infarction-Induced Chronic Heart Failure Rats // *Oxid Med Cell Longev*. 2021. N 2021. P. 8896226. doi: 10.1155/2021/8896226
34. Zhou C.-H., Liu L.-L., Wu Y.-Q., et al. Enhanced expression of salusin- β contributes to progression of atherosclerosis in LDL receptor deficient mice // *Can J Physiol Pharmacol*. 2012. Vol. 90, N 4. P. 463–471. doi: 10.1139/y2012-022
35. Nagashima M., Watanabe T., Shiraishi Y., et al. Chronic infusion of salusin- α and - β exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice // *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 212, N 1. P. 70–77. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.027
36. Sun H., Zhang F., Xu Y., et al. Salusin- β Promotes Vascular Calcification via Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate/Reactive Oxygen Species-Mediated Klotho Downregulation // *Antioxid Redox Signal*. 2019. Vol. 31, N 18. P. 1352–1370. doi: 10.1089/ars.2019.7723
37. Zhang H., Yang C., Wang S., et al. Overexpression of salusin- α upregulates AdipoR2 and activates the PPAR α /ApoA5/SREBP-1c pathway to inhibit lipid synthesis in HepG2 cells // *Int J Mol Med*. 2023. Vol. 51, N 5. P. 41. doi: 10.3892/ijmm.2023.5244
38. Zhao M.X., Zhou B., Ling L., et al. Salusin- β contributes to oxidative stress and inflammation in diabetic cardiomyopathy // *Cell Death Dis*. 2017. Vol. 8, N 3. P. e2690. doi: 10.1038/cddis.2017.106
39. Esfahani M., Saidijam M., Najafi R., et al. The effect of salusin- β on expression of pro- and anti-inflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) // *ARYA Atheroscler*. 2018. Vol. 14, N 1. P. 1–10. doi: 10.22122/arya.v14i1.1602
40. Watanabe T., Suguro T., Sato K., et al. Serum salusin-alpha levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients // *Hypertens Res*. 2008. Vol. 31, N 3. P. 463–468. doi: 10.1291/hyres.31.463
41. Wang Y., Wang S., Zhang J., et al. Salusin- β is superior to salusin- α as a marker for evaluating coronary atherosclerosis // *J Int Med Res*. 2020. Vol. 48, N 2. P. 300060520903868. doi: 10.1177/0300060520903868
42. Argun D., Argun F., Borku Uysal B. Evaluation of salusin- α and salusin- β levels in patients with type 2 diabetes mellitus and determination of the impact of severity of hyperglycemia on salusin levels // *Ir J Med Sci*. 2021. Vol. 190, N 4. P. 1403–1411. doi: 10.1007/s11845-021-02674-4
43. Yilmaz E., Kurt D., Aydin E., et al. A New Marker for Determining Cardiovascular Risk: Salusin Alpha // *Cureus*. 2022. Vol. 14, N 10. P. e30340. doi: 10.7759/cureus.30340
44. Liu J., Ren Y.G., Zhang L.H., et al. Serum salusin- β levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease // *J Investig Med*. 2015. Vol. 63, N 4. P. 632–635. doi: 10.1097/JIM.0000000000000184
45. Arkan A., Atukeren P., Ikitimur B., et al. The importance of circulating levels of salusin- α , salusin- β , and heregulin- β 1 in atherosclerotic coronary arterial disease // *Clin Biochem*. 2021. N 87. P. 19–25. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.10.003
46. Yildirim A., Kucukosmanoglu M. Relationship between Serum Salusin Beta Levels and Coronary Artery Ectasia // *Acta Cardiol Sin*. 2021. Vol. 37, N 2. P. 130–137. doi: 10.6515/ACS.202103_37(2).20200910A
47. Akyüz A., Aydin F., Alpsoy S., et al. Relationship of serum salusin beta levels with coronary slow flow // *Anatol J Cardiol*. 2019. Vol. 22, N 4. P. 177–184. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.43247
48. Alpsoy S., Dogan B., Ozkaramanli Gur D., et al. Assessment of salusin alpha and salusin beta levels in patients with newly diagnosed dipper and non-dipper hypertension // *Clin Exp Hypertens*. 2021. Vol. 43, N 1. P. 42–48. doi: 10.1080/10641963.2020.1797086
49. Fujie S., Hasegawa N., Sanada K., et al. Increased serum salusin- α by aerobic exercise training correlates with improvements in arterial stiffness in middle-aged and older adults // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12, N 2. P. 1201–1212. doi: 10.18632/aging.102678
50. Zhang W., Zhang J., Jin F., Zhou H. Efficacy of felodipine and enalapril in the treatment of essential hypertension with coronary artery disease and the effect on levels of Salusin- β , Apelin, and PONI

gene expression in patients // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022. Vol. 67, N 6. P. 174–180. doi: 10.14715/cmb/2021.67.6.24

51. Genç Elden S., Yılmaz M.S., Altındış M., et al. The role of serum salusin alpha and beta levels and atherosclerotic risk factors in idiopathic sudden hearing loss pathogenesis // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022. Vol. 279, N 3. P. 1311–1316. doi: 10.1007/s00405-021-06804-7

52. Yassien M., Fawzy O., Mahmoud E., Khidr E.G. Serum salusin-β in relation to atherosclerosis and ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab Syndr*. 2020. Vol. 14, N 6. P. 2057–2062. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.025

53. Nazari M., Minasian V., Hovsepian S. Effects of Two Types of Moderate- and High-Intensity Interval Training on Serum Salusin-α and Salusin-β Levels and Lipid Profile in Women with Overweight/Obesity // *Diabetes Metab Syndr*. 2020. N 13. P. 1385–1390. doi: 10.2147/DMSO.S248476

54. Sipahi S., Genc A.B., Acikgoz S.B., et al. Relationship of salusin-alpha and salusin-beta levels with atherosclerosis in patients undergoing haemodialysis // *Singapore Med J*. 2019. Vol. 60, N 4. P. 210–215. doi: 10.11622/smedj.2018123

55. Močnik M., Marčun Varda N. Current Knowledge of Selected Cardiovascular Biomarkers in Pediatrics: Kidney Injury Molecule-1, Salusin-α and -β, Uromodulin, and Adropin // *Children (Basel)*. 2022. Vol. 9, N 1. P. 102. doi: 10.3390/children9010102

56. Kolakowska U., Kuroczycka-Saniutycz E., Wasilewska A., Olański W. Is the serum level of salusin-β associated with hypertension and atherosclerosis in the pediatric population? // *Pediatr Nephrol*. 2015. Vol. 30, N 3. P. 523–531. doi: 10.1007/s00467-014-2960-y

57. Kolakowska U., Kuroczycka-Saniutycz E., Olanski W., Wasilewska A. Correlation of salusin beta with hs-CRP and ADMA in hypertensive children and adolescents // *Curr Pharm Des*. 2018. Vol. 24, N 30. P. 3551–3557. doi: 10.2174/1381612824666180607124531

58. Dervişoğlu P., Elmas B., Kösecik M., et al. Salusin-α levels are negatively correlated with diastolic blood pressure in children with obesity // *Cardiol Young*. 2019. Vol. 29, N 10. P. 1225–1229. doi: 10.1017/S1047951119001173

59. Paahoo A., Tadibi V., Behpoor N. Effectiveness of continuous aerobic versus high-intensity interval training on atherosclerotic and inflammatory markers in boys with overweight/obesity // *Pediatr Exerc Sci*. 2021. Vol. 33, N 3. P. 132–138. doi: 10.1123/pes.2020-0138

REFERENCES

1. Zdravookhranenie v Rossii. 2019: Stat. sb. Moscow: Rosstat; 2019. (In Russ).

2. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2019 godu: Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel' i blagopoluchiya cheloveka; 2020. (In Russ).

3. Alieva AM. Natriiureticheskie peptidy: ispol'zovanie v sovremennoi kardiologii. Atmosfera. *Novosti kardiologii*. 2017;1:26–31. (In Russ).

4. Alieva AM, Pinchuk TV, Voronkova KV, et al. Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature). *Consilium Medicum*. 2021;23(10):756–759. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113

5. Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(3):203–209. (In Russ). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209

6. Alieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, et al. Biomarkers in cardiology: microRNA and heart failure. *Therapy*. 2022;1:60–70. (In Russ). doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70

7. Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, et al. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities. *Nat Med*. 2003;9(9):1166–1172. doi: 10.1038/nm913

8. Janecka A, Stefanowicz J. Use of salusin β for predicting atherosclerosis and components of the metabolic syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2023. doi: 10.17219/acem/166535. Epub ahead of print.

9. Chen MX, Deng BY, Liu ST, et al. Salusins: advance in cardiovascular disease research. *J Pharm Pharmacol*. 2023;75(3):363–369. doi: 10.1093/jpp/rgac087

10. Sato K, Watanabe R, Itoh F, et al. Salusins: potential use as a biomarker for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Int J Hypertens*. 2013;2013:965140. doi: 10.1155/2013/965140

11. Watanabe T, Sato K, Itoh F, et al. The roles of salusins in atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(5):359–365. doi: 10.1016/j.jash.2011.06.003

12. Koya T, Miyazaki T, Watanabe T, et al. Salusin-β accelerates inflammatory responses in vascular endothelial cells via NF-

κB signaling in LDL receptor-deficient mice in vivo and HUVECs in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303(1):H96–H105. doi: 10.1152/ajpheart.00009.2012

13. Esfahani M, Saidijam M, Goodarzi MT, et al. Salusin-α Attenuates Inflammatory Responses in Vascular Endothelial Cells. *Biochemistry (Mosc)*. 2017;82(11):1314–1323. doi: 10.1134/S0006297917110098

14. Zhou CH, Liu L, Liu L, et al. Salusin-β not salusin-α promotes vascular inflammation in ApoE-deficient mice via the I-κBα/NF-κB pathway. *PLoS One*. 2014;9(3):e91468. doi: 10.1371/journal.pone.0091468

15. Chen H, Jin G. Downregulation of Salusin-β protects renal tubular epithelial cells against high glucose-induced inflammation, oxidative stress, apoptosis and lipid accumulation via suppressing miR-155-5p. *Bioengineered*. 2021;12(1):6155–6165. doi: 10.1080/21655979.2021

16. Wang H, Zhang M, Zhou H, et al. Salusin-β Mediates High Glucose-Induced Inflammation and Apoptosis in Retinal Capillary Endothelial Cells via a ROS-Dependent Pathway in Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;14:2291–2308. doi: 10.2147/DMSO.S301157

17. Xu T, Zhang Z, Liu T, et al. Salusin-β contributes to vascular inflammation associated with pulmonary arterial hypertension in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(4):1177–1187. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.05.056

18. Zhou CH, Pan J, Huang H, et al. Salusin-β, but not salusin-α, promotes human umbilical vein endothelial cell inflammation via the p38 MAPK/JNK-NF-κB pathway. *PLoS One*. 2014;9(9):e107555. doi: 10.1371/journal.pone.0107555

19. Li HB, Yu XJ, Bai J, et al. Silencing salusin β ameliorates heart failure in aged spontaneously hypertensive rats by ROS-relative MAPK/NF-κB pathways in the paraventricular nucleus. *Int J Cardiol*. 2019;280:142–151. doi: 10.1016/j.ijcard.2018

20. Qian K, Feng L, Sun Y, et al. Overexpression of Salusin-α Inhibits Vascular Intimal Hyperplasia in an Atherosclerotic Rabbit Model. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8973986. doi: 10.1155/2018/8973986

21. Sun HJ, Zhao MX, Liu TY, et al. Salusin-β induces foam cell formation and monocyte adhesion in human vascular smooth muscle cells via miR155/NOX2/NFκB pathway. *Sci Rep*. 2016;6:23596. doi: 10.1038/srep23596

22. Sun HJ, Liu TY, Zhang F, et al. Salusin- β contributes to vascular remodeling associated with hypertension via promoting vascular smooth muscle cell proliferation and vascular fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(9):1709–1718. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.05.008
23. Wang X, Chen A, Hu R, et al. Salusin- β , a TOR2A gene product, promotes proliferation, migration, fibrosis, and calcification of smooth muscle cells and accelerates the imbalance of vasomotor function and vascular remodeling in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. *Front Pharmacol*. 2022;13:928834. doi: 10.3389/fphar.2022.928834
24. Gao S, Xu L, Zhang Y, et al. Salusin- α Inhibits Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cell via Akt/mTOR Signaling. *Cell Physiol Biochem*. 2018;50(5):1740–1753. doi: 10.1159/000494792
25. Pan Y, Sun S, Wang X, et al. Improvement of Vascular Function by Knockdown of Salusin- β in Hypertensive Rats via Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species Signaling Pathway. *Front Physiol*. 2021;12:622954. doi: 10.3389/fphys.2021.622954
26. Li HB, Qin DN, Cheng K, et al. Central blockade of salusin β attenuates hypertension and hypothalamic inflammation in spontaneously hypertensive rats. *Sci Rep*. 2015;5:11162. doi: 10.1038/srep11162
27. Sun S, Zhang F, Pan Y, et al. A TOR2A Gene Product: Salusin- β Contributes to Attenuated Vasodilatation of Spontaneously Hypertensive Rats. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(1):125–139. doi: 10.1007/s10557-020-06983-1
28. Ren XS, Ling L, Zhou B, et al. Silencing salusin- β attenuates cardiovascular remodeling and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Sci Rep*. 2017;7:43259. doi: 10.1038/srep43259
29. Xu XL, Zeng Y, Zhao C, et al. Salusin- β induces smooth muscle cell proliferation by regulating cyclins D1 and E expression through MAPKs signaling pathways. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65(4):377–385. doi: 10.1097/FJC.0000000000000209
30. Pan Y, Chen A, Wang X, et al. Salusin- β contributes to endothelial dysfunction in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertensive rats. *Biomed Pharmacother*. 2022;155:113748. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113748
31. Xu Y, Fei X, Fu H, et al. Upregulated expression of a TOR2A gene product-salusin- β in the paraventricular nucleus enhances sympathetic activity and cardiac sympathetic afferent reflex in rats with chronic heart failure induced by coronary artery ligation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2023;238(4):e13987. doi: 10.1111/apha.13987
32. Huang X, Wang Y, Ren K. Deleterious effect of salusin- β in paraventricular nucleus on sympathetic activity and blood pressure via NF- κ B signaling in a rat model of obesity hypertension. *Pharmazie*. 2015;70(8):543–548.
33. Xu Y, Pan Y, Wang X, et al. Knockdown of Salusin- β Improves Cardiovascular Function in Myocardial Infarction-Induced Chronic Heart Failure Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:8896226. doi: 10.1155/2021/8896226
34. Zhou CH, Liu LL, Wu YQ, et al. Enhanced expression of salusin- β contributes to progression of atherosclerosis in LDL receptor deficient mice. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012;90(4):463–471. doi: 10.1139/y2012-022
35. Nagashima M, Watanabe T, Shiraishi Y, et al. Chronic infusion of salusin-alpha and -beta exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):70–77. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.027
36. Sun H, Zhang F, Xu Y, et al. Salusin- β Promotes Vascular Calcification via Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate/Reactive Oxygen Species-Mediated Klotho Downregulation. *Antioxid Redox Signal*. 2019;31(18):1352–1370. doi: 10.1089/ars.2019.7723
37. Zhang H, Yang C, Wang S, et al. Overexpression of salusin α upregulates AdipoR2 and activates the PPAR α /ApoA5/SREBP 1c pathway to inhibit lipid synthesis in HepG2 cells. *Int J Mol Med*. 2023;51(5):41. doi: 10.3892/ijmm.2023.5244
38. Zhao MX, Zhou B, Ling L, et al. Salusin- β contributes to oxidative stress and inflammation in diabetic cardiomyopathy. *Cell Death Dis*. 2017;8(3):e2690. doi: 10.1038/cddis.2017.106
39. Esfahani M, Saidijam M, Najafi R, et al. The effect of salusin- β on expression of pro- and anti-inflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *ARYA Atheroscler*. 2018;14(1):1–10. doi: 10.22122/arya.v14i1.1602
40. Watanabe T, Suguro T, Sato K, et al. Serum salusin-alpha levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2008;31(3):463–468. doi: 10.1291/hyres.31.463
41. Wang Y, Wang S, Zhang J, et al. Salusin- β is superior to salusin- α as a marker for evaluating coronary atherosclerosis. *J Int Med Res*. 2020;48(2):300060520903868. doi: 10.1177/0300060520903868
42. Argun D, Argun F, Borku Uysal B. Evaluation of salusin- α and salusin- β levels in patients with type 2 diabetes mellitus and determination of the impact of severity of hyperglycemia on salusin levels. *Ir J Med Sci*. 2021;190(4):1403–1411. doi: 10.1007/s11845-021-02674-4
43. Yilmaz E, Kurt D, Aydin E, et al. A New Marker for Determining Cardiovascular Risk: Salusin Alpha. *Cureus*. 2022;14(10):e30340. doi: 10.7759/cureus.30340
44. Liu J, Ren YG, Zhang LH, et al. Serum salusin- β levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *J Investig Med*. 2015;63(4):632–635. doi: 10.1097/JIM.000000000000184
45. Arkan A, Atukeren P, Ikitimur B, et al. The importance of circulating levels of salusin- α , salusin- β , and heregulin- β 1 in atherosclerotic coronary arterial disease. *Clin Biochem*. 2021;87:19–25. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.10.003
46. Yildirim A, Kucukosmanoglu M. Relationship between Serum Salusin Beta Levels and Coronary Artery Ectasia. *Acta Cardiol Sin*. 2021;37(2):130–137. doi: 10.6515/ACS.202103_37(2).20200910A
47. Akyüz A, Aydin F, Alpsoy Ş, et al. Relationship of serum salusin beta levels with coronary slow flow. *Anatol J Cardiol*. 2019;22(4):177–184. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.43247
48. Alpsoy S, Dogan B, Ozkaramanli Gur D, et al. Assessment of salusin alpha and salusin beta levels in patients with newly diagnosed dipper and non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2021;43(1):42–48. doi: 10.1080/10641963.2020.1797086
49. Fujie S, Hasegawa N, Sanada K, et al. Increased serum salusin- α by aerobic exercise training correlates with improvements in arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(2):1201–1212. doi: 10.18632/aging.102678
50. Zhang W, Zhang J, Jin F, Zhou H. Efficacy of felodipine and enalapril in the treatment of essential hypertension with coronary artery disease and the effect on levels of Salusin- β , Apelin, and PON1 gene expression in patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022;67(6):174–180. doi: 10.14715/cmb/2021.67.6.24
51. Genç Elden S, Yılmaz MS, Altındış M, et al. The role of serum salusin alpha and beta levels and atherosclerotic risk factors in idiopathic sudden hearing loss pathogenesis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(3):1311–1316. doi: 10.1007/s00405-021-06804-7
52. Yassien M, Fawzy O, Mahmoud E, Khidr EG. Serum salusin- β in relation to atherosclerosis and ventricular dysfunction in

patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2057–2062. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.025

53. Nazari M, Minasian V, Hovsepian S. Effects of Two Types of Moderate- and High-Intensity Interval Training on Serum Salusin- α and Salusin- β Levels and Lipid Profile in Women with Overweight/Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1385–1390. doi: 10.2147/DMSO.S248476

54. Sipahi S, Genc AB, Acikgoz SB, et al. Relationship of salusin- α and salusin- β levels with atherosclerosis in patients undergoing haemodialysis. *Singapore Med J*. 2019;60(4):210–215. doi: 10.11622/smedj.2018123

55. Močnik M, Marčun Varda N. Current Knowledge of Selected Cardiovascular Biomarkers in Pediatrics: Kidney Injury Molecule-1, Salusin- α and - β , Uromodulin, and Adropin. *Children (Basel)*. 2022;9(1):102. doi: 10.3390/children9010102

56. Kolakowska U, Kuroczycka-Saniutycz E, Wasilewska A, Olański W. Is the serum level of salusin- β associated with hypertension and atherosclerosis in the pediatric population? *Pediatr Nephrol*. 2015;30(3):523–531. doi: 10.1007/s00467-014-2960-y

57. Kolakowska U, Kuroczycka-Saniutycz E, Olanski W, Wasilewska A. Correlation of Salusin Beta with hs-CRP and ADMA in Hypertensive Children and Adolescents. *Curr Pharm Des*. 2018;24(30):3551–3557. doi: 10.2174/1381612824666180607124531

58. Dervişoğlu P, Elmas B, Kösecik M, et al. Salusin- α levels are negatively correlated with diastolic blood pressure in children with obesity. *Cardiol Young*. 2019;29(10):1225–1229. doi: 10.1017/S1047951119001173

59. Paahoo A, Tadibi V, Behpoor N. Effectiveness of Continuous Aerobic Versus High-Intensity Interval Training on Atherosclerotic and Inflammatory Markers in Boys With Overweight/Obesity. *Pediatr Exerc Sci*. 2021;33(3):132–138. doi: 10.1123/pes.2020-0138

ОБ АВТОРАХ

* **Алиева Амина Магомедовна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: 0000-0001-5416-8579;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Резник Елена Владимировна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7479-418X;
eLibrary SPIN: 3494-9080;
e-mail: elenaresnik@gmail.com

Теплова Наталья Вадимовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7181-4680;
eLibrary SPIN: 9056-1948;
e-mail: teplova.nv@yandex.ru

Гызыева Малика Хасымовна, студент;
ORCID: 0009-0008-9105-1191;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Рахаев Алик Магомедович, д-р мед. наук, профессор; ORCID:
0000-0001-9601-1174;
eLibrary SPIN: 5166-8100;
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

Котикова Ирина Александровна, студент;
ORCID: 0000-0001-5352-8499;
eLibrary SPIN: 1423-7300;
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

Никитин Игорь Геннадиевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Amina M. Alieva**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
address: 1 Ostrovityanova Str., 117997, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-5416-8579;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Elena V. Reznik, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-7479-418X;
eLibrary SPIN: 3494-9080;
e-mail: elenaresnik@gmail.com

Natalia V. Teplova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-7181-4680;
eLibrary SPIN: 9056-1948;
e-mail: teplova.nv@yandex.ru

Malika Kh. Gyzyeva, student;
ORCID: 0009-0008-9105-1191;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Alik M. Rakhaev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-9601-1174;
eLibrary SPIN: 5166-8100;
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

Irina A. Kotikova, student;
ORCID: 0000-0001-5352-8499;
eLibrary SPIN: 1423-7300;
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author