

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Алиева А.М.<sup>1</sup>, Валиев Р.К.<sup>2</sup>, Байкова И.Е.<sup>1</sup>, Теплова Н.В.<sup>1</sup>, Шнахова Л.М.<sup>3</sup>,  
Сарыев М.Н.<sup>2</sup>, Котикова И.А.<sup>1</sup>, Никитин И.Г.<sup>1</sup>

## ХИТИНАЗА-3-ПОДОБНЫЙ БЕЛОК 1 (CHI3L1, YKL-40) ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города  
Москвы», Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

*Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему. В настоящее время продолжаются поиск и изучение новых биологических маркеров, которые способны обеспечить раннюю диагностику ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения или использоваться в качестве прогностических маркеров и критериев стратификации риска. Интерес ученых сосредоточен на изучении хитиназы-3-подобного белка 1 (CHI3L1, YKL-40) при ССЗ. Точные данные о роли CHI3L1 как в норме, так и при патологических состояниях до сих пор остаются не ясными. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что CHI3L1, возможно, регулирует пролиферацию, дифференцировку клеток, программируемую клеточную гибель, а также участвует в эмбриональном развитии, ангиогенезе, воспалительных реакциях, ремоделировании тканей, и ряде других процессов. Согласно данным проведенных клинических исследований, CHI3L1 является перспективной молекулой, обладающей диагностическим и прогностическим потенциалом при ССЗ. Окончательное подтверждение роли CHI3L1 при сердечно-сосудистой патологии будет получено в результате будущих исследований.*

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; биологический маркер; CHI3L1; YKL-40.

**Для цитирования:** Алиева А.М., Валиев Р.К., Байкова И.Е., Теплова Н.В., Шнахова Л.М., Сарыев М.Н., Котикова И.А., Никитин И.Г. Хитиназа-3-подобный белок 1 (CHI3L1, YKL-40) при сердечно-сосудистой патологии. *Клиническая медицина*. 2024;102(9–10): 698–706. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-698-706>

**Для корреспонденции:** Амина Магомедовна Алиева — e-mail: [amisha\\_alieva@mail.ru](mailto:amisha_alieva@mail.ru)

**Amina M. Alieva<sup>1</sup>, Ramiz K. Valiev<sup>2</sup>, Irina E. Baykova<sup>1</sup>, Natalia V. Teplova<sup>1</sup>, Lidiya M. Shnakhova<sup>3</sup>,  
Mukhammet N. Saryev<sup>2</sup>, Irina A. Kotikova<sup>1</sup>, Igor G. Nikitin<sup>1</sup>**

## CHITINASE-3-LIKE PROTEIN 1 (CHI3L1, YKL-40) IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

*Cardiovascular diseases (CVD) represent a global medical, social, and economic issue. Currently, the search and study of new biological markers that can provide early diagnosis of CVD, serve as laboratory tools for assessing the effectiveness of treatment, or be used as prognostic markers and risk stratification criteria are ongoing. Scientists are particularly interested in studying chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1, YKL-40) in relation to CVD. The precise role of CHI3L1 in both normal and pathological conditions remains unclear. Existing data suggest that CHI3L1 may regulate cell proliferation, differentiation, programmed cell death, as well as participate in embryonic development, angiogenesis, inflammatory responses, tissue remodeling, and a number of other processes. According to clinical studies conducted, CHI3L1 is a promising molecule with diagnostic and prognostic potential in CVD. The definitive confirmation of the role of CHI3L1 in cardiovascular pathology will be obtained through future research.*

**Key words:** cardiovascular diseases; ischemic heart disease; biological marker; CHI3L1; YKL-40.

**For citation:** Alieva A.M., Valiev R.K., Baykova I.E., Teplova N.V., Shnakhova L.M., Saryev M.N., Kotikova I.A., Nikitin I.G. Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1, YKL-40) in cardiovascular pathology. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(9–10):698–706. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-698-706>

**For correspondence:** Amina M. Alieva — e-mail: [amisha\\_alieva@mail.ru](mailto:amisha_alieva@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности как в развивающихся, так и в развитых странах мира [1, 2]. В 2016 г. ССЗ стали причиной летальных исходов у 17,9 млн человек во всем мире (31% всех смертей), распространенность ССЗ увеличилась с 257 млн в 1990 г. до 550 млн в 2019 г. [1, 2].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) среди ССЗ занимает лидирующую позицию [1–3]. Главным этиологическим фактором ИБС является атеросклероз, который на ранних стадиях протекает бессимптомно [3]. Коварство ИБС состоит в том, что более чем у половины пациентов дебютом данной патологии является инфаркт миокарда (ИМ) или даже внезапная сердечная смерть [3].

Важная задача кардиологии — поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркеров, способных помогать ранней диагностике ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения, выступать в качестве прогностического маркера возможных неблагоприятных клинических исходов и значимого критерия стратификации риска [4]. Несмотря на идентификацию сердечно-сосудистых биомаркеров, их внедрение в клиническую практику до сих пор остается в значительной степени безуспешным. В то время как кардиоспецифические маркеры, включающие мозговой натрийуретический пептид (BNP), его предшественник (proBNP) и высокочувствительные тропонины (hsTn), широко используются в практической деятельности врачей, необходимость использования других биомаркеров не имеет достаточных доказательств [4–6].

В настоящее время в круг интересов ученых вошло изучение хитиназы-3-подобного белка 1 (chitinase-3-like protein 1, CHI3L1, YKL-40) в качестве диагностического и прогностического маркера при различной патологии. Согласно полученным данным, повышенные концентрации данного белка наблюдаются при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидном артрите, сахарном диабете (СД), панкреатите, заболеваниях печени, воспалительных заболеваниях кишечника, остром почечном повреждении, хронической болезни почек, болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе и сепсисе [7–16].

Цель представленного обзора литературы — анализ актуальных экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению CHI3L1 (YKL-40) в качестве нового диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистой патологии.

### Методология поиска источников

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Мы провели анализ литературных источников, включивший все релевантные публикации до 01.03.2024 г., в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, хитиназа-3-подобный белок 1, biological markers, cardiovascular diseases, CHI3L1,

YKL-40. В обзор включено 55 источников: актуальные экспериментальные, лабораторные, клинические исследования и обзоры.

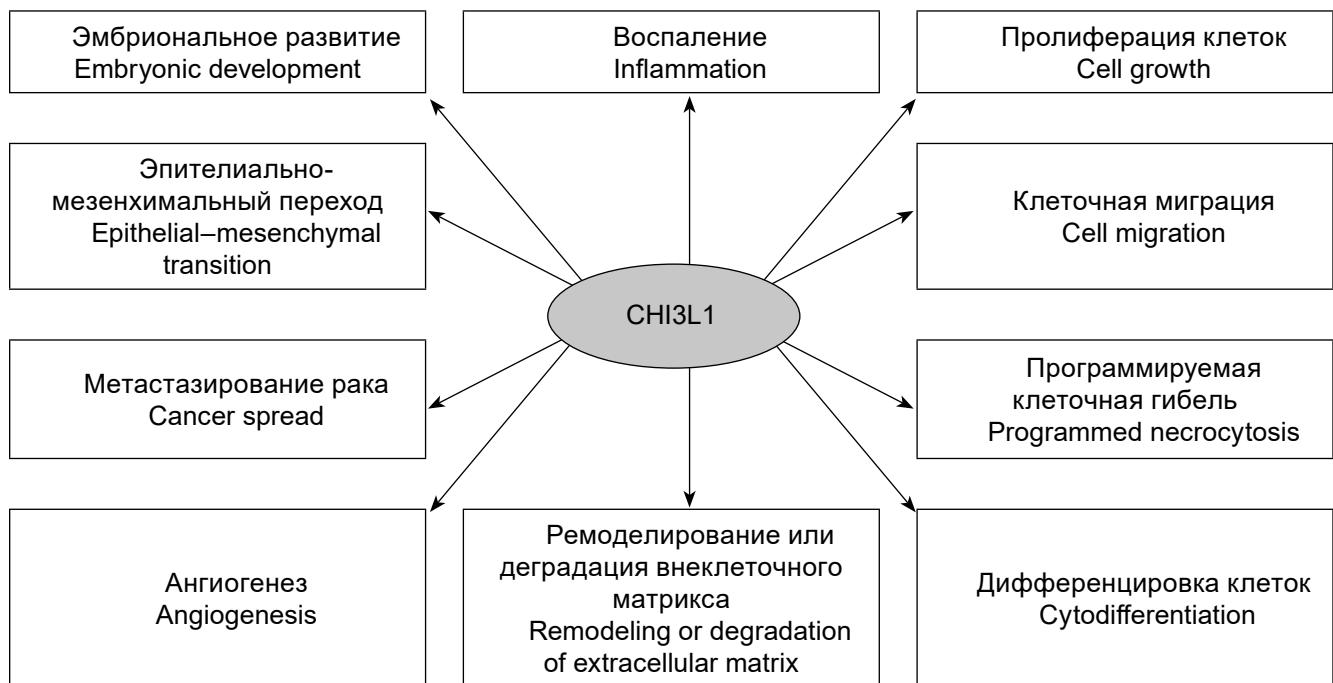
### Структура и функции YKL-40

CHI3L1 (YKL-40) относится к семейству 18-гликозил-гидролаз и имеет полипептидную цепь, состоящую из 383 аминокислот [17]. Человеческий белок назван YKL-40 из-за трех N-концевых аминокислот (тирозина (Y), лизина (K) и лейцина (L)), его молекулярная масса составляет 40 кДа [17]. Ген CHI3L1 человека расположен на хромосоме 1q31–1q32, состоящей из 7498 пар оснований и 10 экзонов [18]. Несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена CHI3L1 связаны с вариациями концентрации YKL-40 в сыворотке крови до 23% в здоровой популяции [19]. CHI3L1 не обладает хитиноподобной активностью вследствие мутаций глутаминовой кислоты [7, 15]. CHI3L1 в отличие от истинных хитиназ связывает гепарин и хитин неферментативным образом [7, 15]. Сравнение последовательностей CHI3L1 у разных видов животных показывает высокую степень сохранности [20]. CHI3L1 продуцируется множеством клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, стволовые клетки, костные клетки, синовиоциты, хондроциты, фибробластоподобные клетки, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов, звездчатые клетки печени, эпителиальные клетки молочной железы и раковые клетки [18].

Интерлейкин (IL)-1, IL-13, IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) усиливают экспрессию CHI3L1 [15, 21]. Экспрессия CHI3L1 также регулируется малыми некодирующими молекулами рибонуклеиновой кислоты (miR): miR-125-3p, miR-342-3p и miR-449a [15, 22, 23]. Кроме того, экспрессия CHI3L1 регулируется осью miR-449a/NOTCH1 (трансмембранный рецепторный белок человека), а взаимодействие между стабилизированным белком семейства ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) p65 и ССААТ-энхансер-связывающим белком альфа (С/ЕВР $\alpha$ ) в промоторной области гена CHI3L1 повышает экспрессию CHI3L1 [24].

Сведения о роли CHI3L1 как в норме, так и при заболеваниях до сих пор остаются неясными. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что CHI3L1, возможно, регулирует пролиферацию, дифференцировку клеток, программируемую клеточную гибель, а также участвует в эмбриональном развитии, ангиогенезе, воспалительных процессах, ремоделировании тканей, ангиогенезе, опухолевой инвазии и метастазировании (рис. 1) [15].

CHI3L1 может взаимодействовать с рецептором IL-13R $\alpha$ 2 и образовывать мультимерный комплекс CHI3L1-IL-13R $\alpha$ 2-IL-13, который впоследствии стимулирует митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК)/внеклеточную регулируемую киназу (ЕРК) и фосфоинозитид-3-киназу (PI3K)/протеинкиназу В (АКТ), а также сигнальные пути Wnt (один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток)/ $\beta$ -катенина (белок, участвующий в клеточной адгезии и регуляции экспрессии генов) [25]. CHI3L1 не только принимает участие в модуляции реакций



**Рис. 1. Связь CHI3L1 (YKL-40) с физиологическими и патофизиологическими процессами**  
**Fig. 1. The relationship of CHI3L1 (YKL-40) with physiological and pathophysiological processes**

клеточной гибели, индуцированных окислителями, но и контролирует индуцированный пироптоз макрофагов и активацию инфламасом (рис. 2) [25]. CHI3L1 инициирует сигнальные каскады MAPK/ERK и PI3K/AKT и регулирует пролиферацию и выживаемость клеток [15, 21]. CHI3L1 может регулировать клеточную миграцию, инвазию, ангиогенез, а также эпителиально-мезенхимальный переход (EMT); CHI3L1 конкурентно связывается с рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE) (рис. 2) [26].

CHI3L1 подавляет фосфорилирование MAPK p38 и стресс-активируемой протеинкиназы (SAPKs)/N-концевой киназы Jun, ослабляет секрецию матриксной металлопептидазы 1 (MMP-1) (см. рис. 2) [15]. CHI3L1 выступает в роли координатора мембраносвязанного рецептора синдекана-1 (CD138) и мембраноассоциированного белка интегрин  $\alpha\beta 3$  через цепи гепарансульфата (HS) на поверхности эндотелиальных клеток, запускает сигнальный каскад фокальной киназы адгезии (FAK) 861/MAPK/ERK1/ERK2/рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR-2) (см. рис. 2) [27]. CHI3L1 индуцирует взаимодействие между CD138 и интегрином  $\alpha\beta 5$ , запускает путь от киназы фокальных контактов (FAK397) к ERK1 и ERK2, усиливает экспрессию VEGF; CHI3L1 также способен индуцировать сигнальные пути PI3K/AKT (см. рис. 2) [27]. Имеются ограниченные данные об участии CHI3L1 в эмбриональном развитии [15, 28].

### Лабораторные аспекты CHI3L1 (YKL-40)

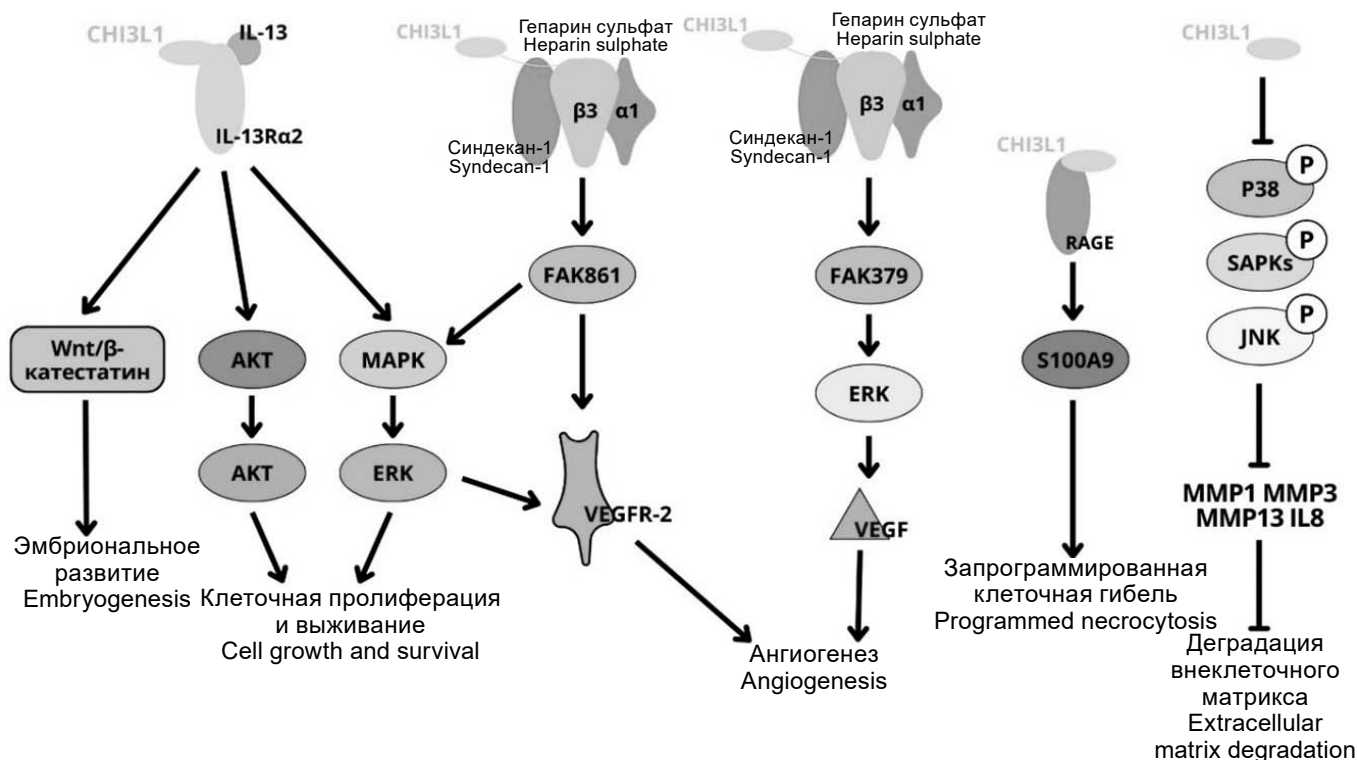
Вследствие того, что YKL-40 высвобождается из нейтрофилов в процессе коагуляции, уровень белка в сыворотке выше, чем в плазме [7]. Уровень YKL-40 в слюне

и синовиальной жидкости примерно в 2–3 раза выше, чем в сыворотке крови; концентрация YKL-40 в спинно-мозговой жидкости в 1000 раз меньше, чем в других биологических жидкостях [7, 29, 30]. Наиболее часто используется иммуоферментный метод (ИФА) определения уровня YKL-40 [7]. С недавнего времени в лабораторную практику введен магнитный иммуноанализ, в котором для обнаружения определенного аналита вместо обычных ферментов, радиоизотопов или флуоресцентных молекул в качестве меток используются магнитные шарики [7, 31].

Референсный диапазон крови для YKL-40 в здоровой популяции до сих пор неизвестен, имеются расхождения в результатах исследований. S. Wojesen и соавт. [32] определяли плазменный YKL-40 у 3130 человек в возрасте 20–80 лет. На момент взятия проб крови в 1991–1994 гг. у них не было никаких известных заболеваний, и они оставались здоровыми в течение 16-летнего периода наблюдения. У 644 участников YKL-40 был повторно измерен в образцах, взятых через 10 лет после первого забора крови. Средний уровень YKL-40 в плазме крови составлял 40 мкг/л (референсные уровни 2,5–97,5%: 14–155) без каких-либо различий между мужчинами и женщинами.

### Данные экспериментальных исследований

Y. Сао и соавт. изучали роль CHI3L1 при системном васкулите (СВ). Уровень CHI3L1 в сыворотке крови у мышей с СВ был значительно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). По сравнению с контрольной группой экспрессия CHI3L1 в коронарных артериях (КА) при СВ была выше, а экспрессия фактора фон Виллебранда (VWF) была ниже. Относительные уровни экспрессии CHI3L1, регулятора апоптоза BAX, каспазы-3 (CASP3),



**Рис. 2. Ассоциированные сигнальные пути CHI3L1:**

IL — интерлейкин; R — рецептор; AKT — протеинкиназа B; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; MMP — матриксная металлопротеиназа; ERK — внеклеточная регулируемая киназа; Wnt — один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих эмбриогенез, дифференцировку клеток; VEGFR-2 — рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2; RAGE — рецептор конечных продуктов гликозилирования; SAPKs — стресс-активируемая протеинкиназа; FAK — киназа фокальных контактов; JNK — c-Jun-N-терминальная киназа; p38 — митоген-активируемая протеинкиназа; S100A9 — кальций-связывающий белок; β3 — адренергический рецептор; α1 — адренергический рецептор.

**Fig. 2. Associated CHI3L1 signaling pathways:**

IL — interleukin; R — receptor; Akt — protein kinase B; MAPK — mitogen-activated protein kinase; MMP — matrix metalloproteinase; ERK — extracellular signal-regulated kinase; Wnt — one of the intracellular signaling pathways that regulates embryogenesis and cell differentiation; VEGFR-2 — vascular endothelial growth factor receptor 2; RAGE — receptor for advanced glycation end products; SAPKs — stress-activated protein kinases; FAK — focal adhesion kinase; JNK — c-Jun N-terminal kinase; p38 — mitogen-activated protein kinase; S100A9 — calcium-binding protein; β3 — adrenergic receptor; α1 — adrenergic receptor.

NF-κB были значительно выше в группе СВ, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Относительные уровни экспрессии VWF, кадгерин 5 2-го типа (CD144) и регулятор апоптоза Bcl-2 были ниже в группе СВ, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у мышей с СВ уровни экспрессии CHI3L1 в сыворотке крови и КА повышаются; CHI3L1 принимает участие в апоптозе эндотелиальных клеток при воспалении [33].

L. Chen и соавт. мышам с дефицитом апополипротеина E (ApoE<sup>-/-</sup>) вводили рекомбинантный аденовирус, экспрессирующий CHI3L1. По сравнению с мышами контрольной группы уровни CHI3L1, IL-6, TNF-α, MMP-9 в сыворотке крови и размеры бляшек были значительно увеличены у мышей сверхэкспрессирующих CHI3L1. Таким образом, CHI3L1 способствует развитию атеросклероза [34].

Y. Sun и соавт. установили, что CHI3L1 способствует фиброзу миокарда посредством регуляции оси TUG1 (длинная некодирующая РНК, которая экспрессируется в сетчатке и мозге)/miR-495-3p/ETS1 (белок-фактор транскрипции, продукт гена человека ETS1, входит в семейство факторов транскрипции ETS) *in vitro* и *in vivo* [35].

X. Sun и соавт. использовали трансгенных мышей с конститутивным нокаутом и индуцируемой сверхэкспрессией CHI3L1, чтобы изучить его роль в моделях легочных сосудистых заболеваний, вызванных гипоксией, монокроталином и блеомицином. Во всех трех мышечных моделях легочно-сосудистых заболеваний реакции легочной гипертензии были смягчены у мышей с нулевым CHI3L1 и усилены у трансгенных мышей, которые сверхэкспрессируют CHI3L1. Наконец, одного CHI3L1 было достаточно, чтобы индуцировать пролиферацию гладкомышечных клеток легочных артерий, ингибировать апоптоз эндотелиальных клеток легочных сосудов, вызвать потерю функции эндотелиального барьера. Эти результаты показывают, что CHI3L1 и его рецепторы играют важную роль в патофизиологии легочных сосудистых заболеваний и могут стать мишенью для их лечения [36].

Y. Deng и соавт. анализировали влияние DEX (седативное средство, высокоселективный агонист α2-адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств) при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда (MIRI). Продемонстрировано, что повышенная экспрессия miR-381-5p усиливает эффект предварительного кондиционирования DEX для защиты от MIRI на мышечных моделях путем ингибирования CHI3L1 [37].

Y. Deng и соавт. анализировали влияние DEX (седативное средство, высокоселективный агонист α2-адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств) при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда (MIRI). Продемонстрировано, что повышенная экспрессия miR-381-5p усиливает эффект предварительного кондиционирования DEX для защиты от MIRI на мышечных моделях путем ингибирования CHI3L1 [37].

### YKL-40 и сердечно-сосудистые заболевания: данные клинических исследований

К настоящему времени имеется небольшое количество клинических исследований, посвященных изучению CH3L1 (YKL-40) в роли биологического маркера у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

T. Xu и соавт. генотипировали 15 SNP CH3L1. Лица с генетическими вариантами rs10399931, rs1538372, rs2071580, rs2297839 и rs4950928 имели более низкие уровни CH3L1 (YKL-40). Генетический вариант rs10399805 был связан с более высоким уровнем CH3L1 (YKL-40). Лица с генотипом GA/AA rs10399805 имели риск развития артериальной гипертензии (АГ) в 1,34 раза выше по сравнению с лицами с генотипом GG ( $p = 0,05$ ). Мужчины с гетерозиготными/редкими гомозиготными генотипами rs4950928 и rs2297839 имели значительно меньший риск развития АГ по сравнению с лицами с основным гомозиготным генотипом: отношение шансов ОШ (OR) (95% доверительный интервал (CI)) составили 0,46 (0,23–0,89) и 0,49 (0,26–0,91) соответственно. Таким образом, вышеупомянутые три SNP могут повысить точность прогнозирования риска АГ. Возможно, генотипы rs10399805, rs4950928 и rs2297839 могут стать стабильными биомаркерами для прогнозирования риска АГ [38].

M. Çetin и соавт. провели одноцентровое проспективное обсервационное когортное исследование, включившее 327 пациентов с АГ. Больные находились под наблюдением в течение в среднем  $7,89 \pm 0,12$  года. Согласно полученным данным, возраст, СД и концентрация YKL-40 достоверно предсказывали возникновение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС, MACE). Чувствительность и специфичность YKL-40  $> 93,5$  для прогнозирования MACE составляли 71,4 и 65% соответственно с площадью под кривой (AUC) 0,723 (0,617–0,828 CI 95%,  $p < 0,001$ ). Таким образом, повышенная концентрация YKL-40 предсказывала возникновение MACE у пациентов с АГ [39].

Согласно данным P. Ridker и соавт., уровни YKL-40 были достоверно выше у женщин с АГ, СД и ожирением и умеренно коррелировали с холестерином липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП), триглицеридами (ТГ) и высокочувствительным С-реактивным белком (hsCRP) [40].

Y. Kwon и соавт. обследовали 479 детей в возрасте 10–12 лет в рамках общепопуляционного поперечного исследования. Средние уровни YKL-40 в сыворотке крови были значительно выше в группах с низким уровнем ХЛПВП ( $p = 0,017$ ) и высоким уровнем ТГ ( $p = 0,010$ ). Уровни YKL-40 также были выше в группе с высоким индексом атерогенности (ИА) ( $p = 0,007$ ). После поправки на возраст, пол и индекс массы тела (ИМТ) были определены связи между уровнями YKL-40 и ТГ в сыворотке крови ( $p = 0,003$ ), соотношением ТГ — общий холестерин (ОХ) — ХЛПВП ( $p = 0,019$ ) и ИА ( $p = 0,012$ ). Основываясь на этих результатах, исследователи предположили, что уровень YKL-40 в сыворотке крови может быть полезным инструментом первоначального скрининга или ин-

дикатором последующего риска липидных нарушений, атеросклероза и ССЗ у детей и подростков с факторами риска независимо от ожирения [41].

Проспективное исследование M. Song и соавт. было направлено на анализ YKL-40 у 410 пациентов с ИБС (контрольная группа — 100 здоровых человек). Концентрация YKL-40 была выше у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ). Концентрация YKL-40 была положительно связана с гиперлипидемией ( $p = 0,014$ ), СД ( $p = 0,001$ ), уровнем глюкозы в крови натощак ( $p = 0,045$ ), С-реактивным белком (CRP) ( $p < 0,001$ ), индексом Gensini ( $p < 0,001$ ) у больных ИБС. Кроме того, повышенная концентрация YKL-40 была связана с повышенными уровнями TNF- $\alpha$  ( $p = 0,001$ ), IL-1 $\beta$  ( $p = 0,001$ ), IL-6 ( $p < 0,001$ ) и IL-17A ( $p = 0,002$ ) у данной категории больных [42].

J. Zheng и соавт. изучали связь полиморфизмов гена CH3L1 с уровнем YKL-40 в сыворотке крови у китайских пациентов с ИБС. Три SNP (–329G>A, rs10399931; –247C>T, rs10399805; –131G>C, rs4950928) были определены у 213 пациентов со стенозом КА  $\geq 50\%$  по данным коронароангиографии (КАГ) (группа контроля — 248 здоровых лиц). У пациентов с ИБС уровень YKL-40 в сыворотке крови был значительно выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Не было выявлено различий в распределении аллелей, генотипов и гаплотипов между контрольной группой и пациентами с ИБС. Минорные аллели CH3L1-329G>A и –131G>C достоверно ассоциировались со снижением уровня YKL-40 в сыворотке крови как в контрольной группе ( $p = 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно), так и у пациентов с ИБС ( $p = 0,007$  и  $p < 0,001$  соответственно), в то время как для CH3L1-247C>T этого не было отмечено. Ни один из этих генетических вариантов и гаплотипов не ассоциировался с тяжестью ИБС по данным КАГ. Авторы сделали выводы, что полиморфизмы CH3L1-329G>A и –131G>C связаны с уровнем YKL-40 в сыворотке крови, но не с распространенностью или тяжестью ИБС [43]. Это отсутствие связи между генотипом YKL-40 и риском ИБС было дополнительно подтверждено американским когортным исследованием [44].

L. Wallentin и соавт. установили 18 биомаркеров при ИБС с подтвержденной независимой связью с сердечно-сосудистой смертностью по данным анализа Борута и статистической значимостью (все  $p < 0,0001$ ) по регрессии Кокса с поправкой на клинические характеристики. Большую прогностическую информацию несут N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), отношение рисков (HR) 2,079 (95% CI 1,799–2,402), и высокочувствительный тропонин T, (hs-TnT) HR 1,715; (95% CI 1,491–1,973). Другими белками, обладающими независимыми ассоциациями, оказались фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) — HR 1,728 (95% CI 1,527–1,955), T-клеточный иммуноглобулин и домен 1 муцина — HR 1,555 (95% CI 1,362–1,775), ренин — HR 1,501 (95% CI 1,305–1,727), остеопротегерин (OPG) — HR 1,488 (95% CI 1,297–1,708), стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2) — HR 1,478

(95% CI 1,307–1,672), цистатин-С (Cys-C) — HR 1,370 (95% CI 1,243–1,510), TNFRSF10B (мембранный белок, рецептор из надсемейства рецепторов факторов некроза опухоли) — HR 1,205 (95% CI 1,131–1,285), опухолевый антиген CA-125 — HR 1,347 (95% CI 1,226–1,479), BNP — HR 1,399 (95% CI 1,255–1,561), IL-6 — HR 1,478 (95% CI 1,316–1,659), циркулирующий фактор роста гепатоцитов (HGF) — HR 1,259 (95% CI 1,134–1,396), спондин-1 (F-spondin) — HR 1,295 (95% CI 1,156–1,450), фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) — HR 1,349 (95% CI 1,237–1,472), CH13L1 (YKL-40) — HR 1,284 (95% CI 1,129–1,461), рецептор фактора некроза опухоли 1 (TNF-R1) — HR 1,486 (95% CI 1,307–1,689) и аденомедуллин (AM) — HR 1,750 (95% CI 1,490–2,056). Таким образом, профили уровней нескольких биомаркеров крови, в том числе и CH13L1 (YKL-40), могут быть полезны для идентификации различных патофизиологических путей, связанных с повышенным риском смерти у пациентов с ИБС [45].

Целью исследования С. Fang и соавт. было изучение роли YKL-40 и TNF- $\alpha$  в диагностике инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) (120 пациентов, контрольная группа — 81 пациент с нормальной КАГ). Сывороточные уровни YKL-40 и TNF- $\alpha$  в группе ИМпST были достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Выявлена значимая положительная корреляция между уровнями YKL-40, TNF- $\alpha$  и TnI в сыровотке крови у пациентов с ИМпST. Установлено, что сывороточные уровни YKL-40 и TNF- $\alpha$  являются независимыми факторами риска развития ИМпST. AUC сывороточного YKL-40 для прогнозирования возникновения ИМпST составила 0,704. AUC сывороточного TNF- $\alpha$  для прогнозирования возникновения ИМпST составила 0,852. AUC сывороточного TnI для прогнозирования возникновения ИМпST составила 0,875 [46].

В проспективное исследование, проведенное У. Тап и соавт., были включены 358 пациентов с ИМпST. Были проанализированы основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE) и общее время выживаемости. Баллы по шкале GRACE ( $p < 0,001$ ) и уровни YKL-40 ( $p < 0,001$ ), матричной металлопротеиназы 9 (MMP-9) ( $p < 0,001$ ) и CRP ( $p < 0,001$ ) были значительно выше у умерших пациентов по сравнению с теми, кто выжил. Уровни CRP ( $p = 0,007$ ) и MMP-9 ( $p = 0,022$ ) были значительно выше в группе с высоким YKL-40. Баллы по шкале GRACE также были значительно повышены ( $p = 0,011$ , 95% CI от  $-9,7$  до  $-1,3$ ). Кумулятивные показатели MACE и показатели сердечной смертности были значительно выше в группе с высоким уровнем YKL-40 ( $p < 0,001$ , 95% CI 1,9–8,2). Продолжительность жизни была значительно больше у пациентов с более низким уровнем YKL-40 ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, повышенные уровни YKL-40 положительно коррелируют с уровнями CRP и MMP-9 и связаны с клиническими исходами, включая MACE и 6-месячную выживаемость у пациентов с ИМпST [47].

Исследование L. Yang и соавт. включило 324 пациента с острым ИМпST, которым было проведено первичное

чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Период наблюдения пациентов составил 24 мес. Конечной точкой были MACE, включая смерть от всех причин, повторный ИМ и госпитализация по поводу сердечной недостаточности (СН). Пациенты с повышенным уровнем YKL-40 в сыровотке крови ( $\geq 126,8$  нг/мл) были старше, курили, страдали СД 2-го типа, имели высокий класс по шкале Killip, многососудистое поражение по данным КАГ, повышенные уровни глюкозы, ТГ и высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) и сниженные уровни ХЛПВП. В течение периода наблюдения частота MACE была заметно выше в группах с высоким, чем в группах с низким YKL-40 (28,4% против 11,1%,  $p < 0,001$ ). Повышенные уровни YKL-40 были связаны со снижением выживаемости без MACE (логарифмический ранг  $p < 0,001$ ). Высокий уровень YKL-40 в сыровотке крови был независимым предиктором MACE (отношение рисков (HR) 1,65; 95% CI: 1,14–2,39;  $p = 0,008$ ). Таким образом, результаты данного исследования продемонстрировали, что сывороточный YKL-40 может использоваться в качестве биомаркера для прогнозирования отдаленного результата после ЧКВ у пациентов с ИМпST [48].

Е. Vouwens и соавт. наблюдали 263 амбулаторных пациента с хронической СН (ХСН) в течение в среднем 2,2 (1,4–2,5) года. Первичная конечная точка (ПКТ) (сердечно-сосудистая смертность, госпитализации по поводу СН, трансплантации сердца и имплантации вспомогательного механического устройства левого желудочка) была достигнута у 70 пациентов. Уровни мембранного белка из группы гликопротеиновых рецепторов с лектином типа С (ClqR), кадгерина 5 (CDH5), YKL-40, рецептора 4 эфрина типа В (EPHB4), молекулы межклеточной адгезии-2 (ICAM-2) и А узловой молекулы адгезии (JAM-A) независимо ассоциировалась с ПКТ. Уровень YKL-40 оказался самым сильным предиктором с HR (95% CI) 2,27 (1,66–3,16) на стандартное отклонение, за ним следовали JAM-A (2,10; 1,42–3,23) и ClqR (1,90; 1,36–2,72). Таким образом, YKL-40 сильно и независимо связан с клиническим исходом у пациентов с ХСН [49].

G. Bolla и соавт. оценивали концентрации карбоксинтерминального пропептида проколлагена I типа (PICP), YKL-40, альдостерона (ALD), активность ренина плазмы (PRA), а также ЭхоКГ показатели у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (HFrEF) до и после лечения сакубитрилом/валсартаном (S/V). Исследование включило 26 пациентов с HFrEF. ЭхоКГ и биомаркеры крови оценивали на исходном уровне, через 30 и 60 дней лечения S/V. Систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) снизились с  $126 \pm 15$  до  $113 \pm 4$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и с  $77 \pm 11$  до  $72 \pm 9$  мм рт. ст. ( $p = 0,005$ ) соответственно в конце исследования. При этом ФВ ЛЖ увеличилась на 22,8% с  $29,5 \pm 5\%$  до  $36 \pm 5\%$ , а индексированный конечный систолический объем ЛЖ снизился на 12% с  $38,6 \pm 8,7$  мл/м<sup>2</sup> до  $34,0 \pm 10,0$  мл/м<sup>2</sup> ( $p = 0,007$ ). Концентрации PICP, YKL-40, ALD и PRA снизились на  $-42,2\%$ ,  $-46,8\%$ ,  $-79,1\%$  и  $-76,7\%$  соответственно

( $p < 0,001$  для всех), причем снижение было значимым уже на 30 день лечения S/V. Достоверных изменений электролитов и креатинина крови в ходе исследования не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Таким образом, снижение уровней изучаемых лабораторных маркеров на фоне лечения S/V связано с улучшением показателей у пациентов с HRrEF [50].

G. Volla и соавт. анализировали концентрации YKL-40 в сыворотке крови у пациентов с тяжелым аортальным стенозом (АС) ( $n = 572$ ) и у пациентов с умеренным АС ( $n = 67$ ). Было обнаружено, что у пациентов с АС наблюдалась повышенная концентрация YKL-40 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми (медиана 109 против 34 нг/мл,  $p < 0,001$ ), но концентрации YKL-40 не были связаны со степенью тяжести АС. Высокие концентрации YKL-40 (квартиль 4) были связаны с долгосрочной (медиана наблюдения 4,7 года) смертностью от всех причин (скорректированный коэффициент риска 1,93 (95% CI 1,37–2,73),  $p < 0,001$ ). Таким образом, концентрации YKL-40 повышены при АС и ассоциируются со смертностью, но не со степенью тяжести данного заболевания [51].

Весьма интересны данные экспериментально-клинического исследования, проведенного H. Tap и соавт. В данном исследовании изучали характер экспрессии и функцию miR-30a-5p при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Относительные уровни экспрессии miRNA-30a-5p в плазме крови были достоверно повышены у пациентов с ЛАГ по сравнению со здоровыми людьми. Экспрессия miR-30a-5p была значительно снижена, в то время как экспрессия YKL-40 была значительно повышена в эндотелиальных клетках легочной артерии человека, подвергшихся гипоксии (НРАЕС). Сверхэкспрессия miR-30a-5p ингибировала апоптоз в этих клетках. Миметик miR-30a-5p снижал экспрессию YKL-40. Сверхэкспрессия YKL-40 частично уменьшала влияние miR-30a-5p на пролиферацию и апоптоз в эндотелиальных клетках легочной артерии человека, подвергшихся гипоксии. Эти данные показали, что miR-30a-5p способствует росту клеток и ингибирует апоптоз в условиях гипоксии, нацеливаясь на YKL-40. Таким образом, ось miR-30a-5p/YKL-40 может стать потенциальной мишенью для разработки новых методов лечения ЛАГ [52].

V. Kerget и соавт. изучали роль YKL-40 при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В исследование были включены 100 человек (80 пациентов с ТЭЛА и 20 здоровых людей из контрольной группы). Пациенты с ТЭЛА были разделены на четыре группы: пациенты высокого риска ( $n = 20$ ), пациенты высокого промежуточного риска ( $n = 20$ ), пациенты низкого промежуточного риска ( $n = 20$ ) и пациенты низкого риска ( $n = 20$ ). Уровни Tn-I были значительно выше в группах высокого и высокого промежуточного риска по сравнению с другими группами ( $p < 0,001$ ), но существенно не различались между пациентами из групп высокого и высокого промежуточного риска ( $p = 0,09$ ). Уровень YKL-40 был значительно выше в группе ТЭЛА высокого риска, чем в группе высокого промежуточного риска ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение

YKL-40 227,2 нг/мл для пациентов с ТЭЛА высокого риска имело чувствительность 85% и специфичность 70%. Таким образом, YKL-40 может оказаться важным биомаркером при принятии решений относительно раннего тромболитического лечения у пациентов с ТЭЛА высокого и промежуточного риска [53].

P. Fiedorczuk и соавт. определяли уровни YKL-40, остеопротегерина (OPG) и кардиотропина-1 (СТ-1) у 52 лиц с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) (группа контроля — 28 здоровых людей). Концентрации YKL-40 и СТ-1 в сыворотке и плазме крови были выше у лиц с СОАС, а концентрации OPG были ниже по сравнению с контрольной группой [54]. Согласно данным J. Cai и соавт. (74 пациента с СОАС, 20 здоровых человек в качестве контрольной группы), у пациентов с СОАС наблюдалось значительное увеличение уровней гиалуроновой кислоты (НА), коллагена 4-го типа (COL4) и YKL-40 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Кроме того, уровни НА, COL4 и YKL-40 положительно коррелировали с индексом апноэ-гипопноэ (АНИ) и отрицательно с показателем сатурации кислорода в крови [55]. Таким образом, указанные исследования говорят о диагностической способности YKL-40 у лиц с СОАС.

## Заключение

В настоящее время мы имеем высокие технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего необходимо создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения ССЗ. В представленном обзоре литературы проведен анализ работ, посвященных изучению CN13L1 (YKL-40) при сердечно-сосудистой патологии. Концентрация YKL-40 в крови увеличивается с возрастом, некоторые SNP ответственны за 23% вариаций сывороточной концентрации YKL-40 в здоровой популяции, и из-за расхождения в результатах многочисленных исследований референсный диапазон YKL-40 в крови у здоровой популяции все еще остается спорным. На момент написания этой статьи накоплено не так много клинических и экспериментальных данных о влиянии YKL-40 на сердечно-сосудистую систему. Согласно результатам этих исследований, YKL-40 является перспективной молекулой, обладающей диагностическим и прогностическим потенциалом при ССЗ. Ожидается, что дальнейшие исследования продемонстрируют возможность его использования в качестве дополнительного лабораторного инструмента у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и экспрессии YKL-40, возможно, окажется многообещающей стратегией для лечения патологии сердца и сосудов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M. et al. GBD-NHLBI-JACC Global burden of cardiovascular diseases writing group. Global burden of cardiovas-

- cular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Deng P., Fu Y., Chen M., Wang D., Si L. Temporal trends in inequalities of the burden of cardiovascular disease across 186 countries and territories. *Int. J. Equity Health.* 2023;22(1):164. DOI: 10.1186/s12939-023-01988-2
  3. Silva S., Fatumo S., Nitsch D. Mendelian randomization studies on coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2024;13(1):29. DOI: 10.1186/s13643-023-02442-8
  4. Kim S.J., Mesquita F.C.P., Hochman-Mendez C. New biomarkers for cardiovascular disease. *Tex. Heart Inst. J.* 2023;50(5):e238178. DOI: 10.14503/THIJ-23-8178
  5. Голухова Е.З., Теряева Н.Б., Алиева А.М. Натрийуретические пептиды — маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология.* 2007;1–2:126–136. [Goluhova E.Z., Teryaeva N.B., Alieva A.M. Natriuretic peptides — markers and prognostic factors in chronic heart failure. *Kreativnaya kardiologiya.* 2007;1–2:126–136. (In Russian)].
  6. Голухова Е.З., Алиева А.М. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2007;47(1):45–51. [Goluhova E.Z., Alieva A.M. Clinical significance of determination of natriuretic peptides in patients with chronic heart failure *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya.* 2007;47(1):45–51. (In Russian)].
  7. Blazevic N., Rogic D., Pelajic S., Miler M., Glavcic G., Ratkajec V. et al. YKL-40 as a biomarker in various inflammatory diseases: A review. *Biochem. Med. (Zagreb).* 2024;34(1):010502. DOI: 10.11613/BM.2024.010502
  8. Zhang Y., Tian J., Ni J., Wei M., Li T., Shi J. Peripheral blood and cerebrospinal fluid levels of YKL-40 in alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Brain Sci.* 2023;13(10):1364. DOI: 10.3390/brainsci13101364
  9. Specjalski K., Romantowski J., Niedoszytko M. YKL-40 as a possible marker of neutrophilic asthma. *Front Med. (Lausanne).* 2023;10:1115938. DOI: 10.3389/fmed.2023.1115938
  10. Albeltagy E.S., Abdul-Mohymen A.M., Taha D.R.A. Early diagnosis of acute kidney injury by urinary YKL-40 in critically ill patients in ICU: a pilot study. *Int. Urol. Nephrol.* 2020;52:351–61. DOI: 10.1007/s11255-019-02364-2
  11. Tizaoui K., Yang J.W., Lee K.H., Kim J.H., Kim M., Yoon S. et al. The role of YKL-40 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review. *Int. J. Biol. Sci.* 2022;18(9):3731–3746. DOI: 10.7150/ijbs.67587
  12. Deng Y., Li G., Chang D., Su X. YKL-40 as a novel biomarker in cardio-metabolic disorders and inflammatory diseases. *Clin. Chim. Acta.* 2020;511:40–46. DOI: 10.1016/j.cca.2020.09.035
  13. Luo W., Zhang L., Sheng L., Zhang Z., Yang Z. Increased levels of YKL-40 in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021;13(1):6. DOI: 10.1186/s13098-021-00624-9
  14. Ünal Çetin E., Kamiş F., Çetin A.U., Beyazit Y., Kekilli M. Serum chitotriosidase and YKL-40 in acute pancreatitis: Reliability as prognostic marker for disease severity and correlation with inflammatory markers. *Turk. J. Med. Sci.* 2021;51:3038–46. DOI: 10.3906/sag-2106-59
  15. Wang S., Hu M., Qian Y., Jiang Z., Shen L., Fu L., Hu Y. CHI3L1 in the pathophysiology and diagnosis of liver diseases. *Biomed. Pharmacother.* 2020;131:110680. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110680
  16. Yu J.E., Yeo I.J., Han S.B., Yun J., Kim B., Yong Y.J. et al. Significance of chitinase-3-like protein 1 in the pathogenesis of inflammatory diseases and cancer. *Exp. Mol. Med.* 2024. DOI: 10.1038/s12276-023-01131-9
  17. Mazur M., Zielińska A., Grzybowski M.M., Olczak J., Fichna J. Chitinases and chitinase-like proteins as therapeutic targets in inflammatory diseases, with a special focus on inflammatory bowel diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(13):6966. DOI: 10.3390/ijms22136966
  18. Zhao T., Su Z., Li Y., Zhang X., You Q. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases. *Signal Transduct. Target Ther.* 2020;5(1):201. DOI: 10.1038/s41392-020-00303-7
  19. Kjaergaard A.D., Nordestgaard B.G., Johansen J.S., Bojesen S.E. Observational and genetic plasma YKL-40 and cancer in 96,099 individuals from the general population. *Int. J. Cancer.* 2015;137:2696–704. DOI: 10.1002/ijc.29638
  20. Zhao H., Huang M., Jiang L. Potential roles and future perspectives of chitinase 3-like 1 in macrophage polarization and the development of diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(22):16149. DOI: 10.3390/ijms242216149
  21. Yeo I.J., Lee C.K., Han S.B., Yun J., Hong J.T. Roles of chitinase 3-like 1 in the development of cancer, neurodegenerative diseases, and inflammatory diseases. *Pharmacol. Ther.* 2019;203:107394. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107394
  22. Liu W., Yang Y.J., An Q. LINC00963 Promotes ovarian cancer proliferation, migration and EMT via the miR-378g/CHI3L1 axis. *Cancer Manag. Res.* 2020;12:463–473. DOI: 10.2147/CMAR.S229083
  23. Kim K.C., Yun J., Son D.J., Kim J.Y., Jung J.K., Choi J.S. et al. kim y.r., song j.k., kim s.y., kang s.k., shin d.h., roh y.s., han s.b., hong j.t. Suppression of metastasis through inhibition of chitinase 3-like 1 expression by miR-125a-3p-mediated up-regulation of USF1. *Theranostics.* 2018;8(16):4409–4428. DOI: 10.7150/thno.26467
  24. Sarma N.J., Tiriveedhi V., Subramanian V., Shenoy S., Crippin J.S., Chapman W.C., Mohanakumar T. Hepatitis C virus mediated changes in miRNA-449a modulates inflammatory biomarker YKL40 through components of the NOTCH signaling pathway. *PLoS One.* 2012;7(11):e50826. DOI: 10.1371/journal.pone.0050826
  25. He C.H., Lee C.G., Dela Cruz C.S., Lee C.M., Zhou Y., Ahangari F. et al. Chitinase 3-like 1 regulates cellular and tissue responses via IL-13 receptor  $\alpha 2$ . *Cell Rep.* 2013;4(4):830–41. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.07.032
  26. Low D., Subramaniam R., Lin L., Aomatsu T., Mizoguchi A., Ng A. et al. Chitinase 3-like 1 induces survival and proliferation of intestinal epithelial cells during chronic inflammation and colitis-associated cancer by regulating S100A9. *Oncotarget.* 2015;6(34):36535–50. DOI: 10.18632/oncotarget.5440
  27. Francescone R.A., Scully S., Faibish M., Taylor S.L., Oh D., Moral L. et al. Role of YKL-40 in the angiogenesis, radioresistance, and progression of glioblastoma. *J. Biol. Chem.* 2011;286(17):15332–43. DOI: 10.1074/jbc.M110.212514
  28. George L., Mitra A., Thimraj T.A., Irmiler M., Vishweswaraiah S., Lunding L. et al. Transcriptomic analysis comparing mouse strains with extreme total lung capacities identifies novel candidate genes for pulmonary function. *Respir. Res.* 2017;18(1):152. DOI: 10.1186/s12931-017-0629-3
  29. Parkin G.M., Kim S., Mikhail A., Malhas R., McMillan L., Hollearn M. et al. Associations between saliva and plasma cytokines in cognitively normal, older adults. *Aging Clin. Exp. Res.* 2023;35:117–26. DOI: 10.1007/s40520-022-02292-9
  30. Llorens F., Thüne K., Tahir W., Kanata E., Diaz-Lucena D., Xanthopoulos K. et al. YKL-40 in the brain and cerebrospinal fluid of neurodegenerative dementias. *Mol. Neurodegener.* 2017;12:83. DOI: 10.1186/s13024-017-0226-4
  31. Schmalenberg M., Beaudoin C., Bulst L., Steubl D., Luppa P.B. Magnetic bead fluorescent immunoassay for the rapid detection of the novel inflammation marker YKL40 at the point-of-care. *J. Immunol. Methods.* 2015;427:36–41. DOI: 10.1016/j.jim.2015.09.004
  32. Bojesen S.E., Johansen J.S., Nordestgaard B.G. Plasma YKL-40 levels in healthy subjects from the general population. *Clin. Chim. Acta.* 2011;412(9–10):709–12. DOI: 10.1016/j.cca.2011.01.022
  33. Cao Y., Gao S., Luo G., Zhao S.Y., Tang Y.Q., Du Z.H., Pan S.L. Role and mechanisms of CHI3L1 in coronary artery lesions in a mouse model of Kawasaki disease-like vasculitis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2023;25(12):1227–1233. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2309080
  34. Chen L., Zheng J., Xue Q., Zhao Y. YKL-40 promotes the progress of atherosclerosis independent of lipid metabolism in apolipoprotein E-/- mice fed a high-fat diet. *Heart Vessels.* 2019;34(11):1874–1881. DOI: 10.1007/s00380-019-01434-w
  35. Sun Y., Shan X., Guo J., Liu X., Ma D. CHI3L1 promotes myocardial fibrosis via regulating lncRNA TUG1/miR-495-3p/ETS1 axis. *Apoptosis.* 2023;28(9–10):1436–1451. DOI: 10.1007/s10495-023-01859-9
  36. Sun X., Nakajima E., Norbrun C., Sorkhdini P., Yang A.X., Yang D. et al. Chitinase 3 like 1 contributes to the development of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *JCI Insight.* 2022;7(18):e159578. DOI: 10.1172/jci.insight.159578
  37. Deng Y., Cai L., Wang F., Huang J., Wang H., Li L., Lv H. Upregulated microRNA-381-5p strengthens the effect of dexmedetomidine preconditioning to protect against myocardial ischemia-reperfusion injury in mouse models by inhibiting CHI3L1. *Int. Immunopharmacol.* 2021;92:107326. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107326
  38. Xu T., Zheng X., Wang A., Guo Z., Zhang Y. Association of CHI3L1 gene variants with YKL-40 levels and hypertension incidence: A population-based nested case-control study in China. *J. Cell. Mol. Med.* 2021;25(2):919–924. DOI: 10.1111/jcmm.16148

39. Çetin M., Erdoğan T., Kırış T., Özer S., Çinier G., Emlek N., Durak H., Şatıroğlu Ö. Elevated serum YKL40 level is a predictor of MACE during the long-term follow up in hypertensive patients. *Clin. Exp. Hypertens.* 2020;42(3):271–274. DOI: 10.1080/10641963.2019.1632342
40. Ridker P.M., Chasman D.I., Rose L., Loscalzo J., Elias J.A. Plasma levels of the proinflammatory chitin-binding glycoprotein YKL-40, variation in the chitinase 3-like 1 gene (CHI3L1), and incident cardiovascular events. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3(3):e000897. DOI: 10.1161/JAHA.114.000897
41. Kwon Y., Kim J.H., Ha E.K., Jee H.M., Baek H.S., Han M.Y., Jeong S.J. Serum YKL-40 Levels Are Associated with the Atherogenic Index of Plasma in Children. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8713908. DOI: 10.1155/2020/8713908
42. Song M., Zhang G., Shi H., Zhu E., Deng L., Shen H. Serum YKL-40 in coronary heart disease: linkage with inflammatory cytokines, artery stenosis, and optimal cut-off value for estimating major adverse cardiovascular events. *Front Cardiovasc. Med.* 2023;10:1242339. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1242339
43. Zheng J.L., Lu L., Hu J., Zhang R.Y., Zhang Q., Chen Q.J., Shen W.F. Genetic polymorphisms in chitinase 3-like 1 (CHI3L1) are associated with circulating YKL-40 levels, but not with angiographic coronary artery disease in a Chinese population. *Cytokine.* 2011;54:51–5. DOI: 10.1016/j.cyto.2010.12.018
44. Dieden A., Malan L., Mels C.M.C., Lammertyn L., Wentzel A., Nilsson P.M., Gudmundsson P., Jujic A., Magnusson M. Exploring biomarkers associated with deteriorating vascular health using a targeted proteomics chip: The SABPA study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e25936. DOI: 10.1097/MD.00000000000025936
45. Wallentin L., Eriksson N., Olszowka M., Grammer T.B., Hagström E., Held C. et al. Plasma proteins associated with cardiovascular death in patients with chronic coronary heart disease: A retrospective study. *PLoS Med.* 2021;18(1):e1003513. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003513
46. Fang C., Chen Z., Zhang J., Pan J., Jin X., Yang M., Huang L. The value of serum YKL-40 and TNF- $\alpha$  in the diagnosis of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol. Res Pract.* 2022;2022:4905954. DOI: 10.1155/2022/4905954
47. Tan Y., Ji X., Mo Z., Zhou Y. Serum YKL-40 positively correlates with MMP-9 and CRP in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction following emergency treatment. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(47):e17950. DOI: 10.1097/MD.00000000000017950
48. Yang L., Dong H., Lu H., Liao Y., Zhang H., Xu L. et al. Serum YKL-40 predicts long-term outcome in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(12):e14920. DOI: 10.1097/MD.00000000000014920
49. Bouwens E., van den Berg V.J., Akkerhuis K.M., Baart S.J., Caliskan K., Brugts J.J. et al. Circulating biomarkers of cell adhesion predict clinical outcome in patients with chronic heart failure. *J. Clin. Med.* 2020;9(1):195. DOI: 10.3390/jcm9010195
50. Bolla G.B., Fedele A., Faggiano A., Sala C., Santangelo G., Carugo S. Effects of Sacubitril/Valsartan on biomarkers of fibrosis and inflammation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022;22(1):217. DOI: 10.1186/s12872-022-02647-0
51. Arain F., Abraitte A., Bogdanova M., Solberg O.G., Michelsen A.E., Lekva T. et al. YKL-40 (Chitinase-3-Like Protein 1) Serum Levels in aortic stenosis. *Circ. Heart Fail.* 2020;13(10):e006643. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006643
52. Tan H., Yao H., Lie Z., Chen G., Lin S., Zhang Y. MicroRNA-30a-5p promotes proliferation and inhibits apoptosis of human pulmonary artery endothelial cells under hypoxia by targeting YKL-40. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(1):236–244. DOI: 10.3892/mmr.2019.10251
53. Kerget B., Özkan H.B., Afşin D.E., Koçak A.O., Laloglu E., Uçar E.Y., Sağlam L. Evaluation of serum YKL-40 level among clinical risk scores for early mortality in acute pulmonary thromboembolism. *Clin. Biochem.* 2022;108:20–26. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.07.003
54. Fiedorczuk P., Olszewska E., Rogalska J., Brzóska M.M. Osteoprotegerin, Chitinase 3-like Protein 1, and Cardiotrophin-1 as Potential Biomarkers of Obstructive Sleep Apnea in Adults — A Case-Control Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2607. DOI: 10.3390/ijms24032607
55. Cai J., Lyu X., Huang P., Li S., Chen R., Chen Z. et al. Increased levels of CHI3L1 and HA are associated with higher occurrence of liver damage in patients with obstructive sleep apnea. *Front Med. (Lausanne).* 2022;9:854570. DOI: 10.3389/fmed.2022.854570

Поступила 01.03.2024  
Принята в печать 26.03.2024

#### Информация об авторах

*Алиева Амина Магомедовна* — канд. мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>, eLibrary SPIN: 2749-6427

*Валиев Рамиз Камрадинович* — канд. мед. наук, ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинава ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>, SPIN: 2855-2867

*Байкова Ирина Евгеньевна* — канд. мед. наук, доцент, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>, SPIN: 3054-8884

*Теплова Наталья Вадимовна* — д-р мед. наук, профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

*Шнахова Лидия Мухамедовна* — врач, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>

*Сарыев Мухаммет Нурыевич* — врач, ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинава ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0003-1794-9258>, SPIN: 9343-8485

*Котикова Ирина Александровна* — студентка, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>, SPIN: 1423-7300

*Никитин Игорь Геннадиевич* — д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>, SPIN: 3595-1990

#### Information about the authors

*Amina M. Alieva* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>, eLibrary SPIN: 2749-6427

*Ramiz K. Valiev* — Candidate of Medical Sciences, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov, <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>, SPIN: 2855-2867

*Irina E. Baykova* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>, SPIN: 3054-8884

*Natalia V. Teplova* — Doctor of Medical Sciences, Professor, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

*Lidiya M. Shnakhova* — Doctor of Medical Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>

*Mukhammet N. Saryev* — doctor, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov, <https://orcid.org/0000-0003-1794-9258>, SPIN: 9343-8485

*Irina A. Kotikova* — student, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>, SPIN: 1423-7300

*Igor G. Nikitin* — Doctor of Medical Sciences, Professor, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>, SPIN: 3595-1990