

# Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у мужчин с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Закирова А.Н.\*, Закирова Н.Э., Низамова Д.Ф.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

**Цель.** Изучить наличие и характер корреляций между уровнем инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) и структурно-функциональными параметрами сердца при развитии процессов ремоделирования и фиброзировании миокарда у мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

**Материал и методы.** В исследование включены 120 мужчин с ХСН II-IV функционального класса (ФК), перенесших инфаркт миокарда (ИМ), разделенных на 3 группы в зависимости от ФК. В контрольную группу вошли 25 здоровых мужчин. Оценка структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) проведена методом эхокардиографии. Исследование показателей ИФР-1 и N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) выполнено методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** У пациентов с ХСН II ФК выявлена гиперэкспрессия ИФР-1, при ХСН III ФК зарегистрирован низко-нормальный его уровень, при ХСН IV ФК – установлен дефицит активности ИФР-1. Наиболее существенная структурно-геометрическая перестройка ЛЖ и значимый дефицит ИФР-1 определены у пациентов с ХСН IV ФК (95,6±7,02 нг/мл при ХСН IV ФК против 178,3±11,36 и 124,3±9,14 нг/мл при ХСН II-III ФК;  $p < 0,05$ ). У пациентов с ХСН III-IV ФК установлены ассоциации между уровнем ИФР-1 и эхокардиографическими параметрами (индексом массы миокарда ЛЖ:  $r = -0,59$ ,  $p = 0,05$ ; конечным систолическим объемным индексом:  $r = -0,55$ ,  $p = 0,05$ ; величиной фракции выброса ЛЖ:  $r = 0,61$ ,  $p = 0,05$ ). Значимые обратные корреляции определены у пациентов с ХСН III-IV ФК между концентрациями ИФР-1 и NT-proBNP ( $r = -0,51$ ,  $p = 0,05$ ).

**Заключение.** Интенсивность процессов ремоделирования и фиброзировании миокарда у пациентов с прогрессирующим течением ХСН взаимосвязана с дефицитом ИФР-1 и ассоциируется с высоким уровнем активности натрийуретических пептидов.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, инсулиноподобный фактор роста-1, N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, ремоделирование, фиброзирование миокарда.

**Для цитирования:** Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Низамова Д.Ф. Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у мужчин с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5): 564-570. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-01.

## Insulin-like Growth Factor-1 and Myocardial Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Origin

Zakirova A.N.\*, Zakirova N.E., Nizamova D.F.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

**Aim.** To study the presence and nature of correlations between the level of Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and structural and functional parameters of the heart in the development of myocardial remodeling and fibrosis in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin.

**Material and methods.** The study included 120 men with class II-IV CHF who have history of myocardial infarction, which are divided into 3 groups depending on the CHF class. The control group included 25 healthy men. Assessment of left ventricular (LV) structural-functional state was carried out by echocardiography. Investigation of IGF-1 and N-terminal precursor indices of cerebral natriuretic peptide (NT-pro BNP) was performed by enzyme immunoassay.

**Results.** Patients with class II CHF were hyperexpression of IGF-1, with class III CHF were registered low-normal level, with class IV CHF was established a deficiency of IGF-1. The most significant structural-geometric rearrangement of LV and significant deficit of IGF-1 recorded in patients with class IV CHF (95,6±7,02 ng/ml with class IV CHF versus 178,3±11,36 ng/ml and 124,3±9,14 ng/ml with class II and III CHF;  $p < 0,05$ ). In patients of class III-IV CHF, correlation relationships between IGF-1 level and echocardiographic parameters (LV myocardial mass index are established:  $r = -0,59$ ,  $p = 0,05$ ; end systolic volume index:  $r = -0,55$ ,  $p = 0,05$ ; value of LV ejection fraction:  $r = 0,61$ ,  $p = 0,05$ ). Significant negative correlation are established in patients with class III-IV CHF between IGF-1 level and NT-pro BNP levels ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,05$ ).

**Conclusion.** The intensity of myocardial remodeling and fibrosis processes in patients with a progressive course of CHF is related to deficit of IGF-1 and is associated with a high level of activity of natriuretic peptides.

**Keywords:** chronic heart failure, Insulin-like growth factor-1, N-terminal precursor of cerebral natriuretic peptide, heart remodeling, myocardial fibrosis.

**For citation:** Zakirova A.N., Zakirova N.E., Nizamova D.F. Insulin-like Growth Factor-1 and Myocardial Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Origin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):564-570. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-01.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zinfira.67@mail.ru

Received/Поступила: 12.01.2022

Accepted/Принята в печать: 19.04.2022

## **Введение**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является прогностически неблагоприятным и наиболее тяжелым осложнением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прежде всего, ишемической болезни сердца (ИБС), ассоциируется с высокой частотой госпитализации и смерти [1]. Количество больных ХСН во всем мире стремительно растет и достигает в настоящее время примерно 60 млн пациентов [2]. В Российской Федерации по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН медиана выживаемости больных ХСН I-II функционального класса (ФК) составляет 8,4 года, а длительность жизни пациентов с ХСН III-IV ФК – только 3-8 лет [3].

Важная роль в прогрессировании ХСН принадлежит процессам ремоделирования миокарда, которые включают изменения биологии и объема кардиомиоцитов, компонентов внеклеточного матрикса, геометрии и архитектоники полости левого желудочка (ЛЖ), регулирующиеся механическими, нейрогуморальными и генетическими факторами [4-6]. В эксперименте и отдельных клинических исследованиях установлено, что миокард в процессе ремоделирования подвергается фиброзной трансформации, которая сопряжена с ростом фибробластов и накоплением коллагена в интерстиции миокарда [7-9]. Ремоделирование сердца и сосудов является гуморально-зависимым процессом, в котором ведущая роль принадлежит ангиотензину II, активирующему продукцию коллагена I типа и вовлечение профиброгенных факторов роста [4, 10-12]. Одним из наиболее важных профиброгенных факторов роста является инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), который под воздействием соматотропного гормона (СТГ) продуцируется в печени, а также синтезируется в кардиомиоцитах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках [13]. ИФР-1 стимулирует рост и метаболизм тканей, контролирует движение, дифференцировку и большинство функций специализированных клеток, в частности, кардиомиоцитов [14]. Этому фактору принадлежит существенная роль в механизмах регуляции структуры и функции миокарда и сосудов [15, 16]. В эксперименте показано, что ИФР-1 принимает активное участие в защите кардиомиоцитов от апоптоза при ССЗ [17, 18].

В литературе обсуждается взаимосвязь ИФР-1 с ССЗ в качестве независимого фактора риска: при этом развитие ССЗ наблюдалось как при избытке, так и при дефиците ИФР-1. В крупном эпидемиологическом исследовании было показано, что низкие уровни ИФР-1 ассоциировались с наличием у пациентов ИБС [19].

В другой работе продемонстрировано, что максимальная продолжительность жизни у пожилых пациентов с ИБС была при наличии высоких уровней

ИФР-1 как в общей популяции, так и у лиц с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом [20]. В ряде работ показано, что прогностически неблагоприятным фактором течения и исхода ХСН является низкий уровень ИФР-1 или низкое отношение ИФР-1/СТГ [21-23]. При длительном наблюдении за больными ХСН было установлено, что прогрессирование заболевания с развитием сердечно-сосудистых осложнений сопряжено с низкой концентрацией ИФР-1 [23]. Кроме того, дефицит ИФР-1 может ассоциироваться с высоким риском развития неблагоприятных событий и повышением смертности от кардиальных причин [21, 22]. Натрийуретические пептиды в настоящее время являются наиболее значимыми и информативными биомаркерами ранней диагностики ХСН и миокардиальной дисфункции, оценки прогноза и стратификации риска больных ХСН [24]. В литературе представлены лишь отдельные и достаточно противоречивые работы, направленные на оценку взаимосвязи профиброгенного фактора роста ИФР-1 с выраженностью процессов ремоделирования миокарда у больных ХСН, что обосновывает необходимость проведения дальнейшего изучения этих связей.

Цель исследования – изучить наличие и характер корреляций между уровнем ИФР-1 и структурно-функциональными параметрами ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), а также концентрацией N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при развитии процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда у пациентов с ХСН ишемического генеза.

## **Материал и методы**

В исследование включены 120 мужчин с верифицированной ХСН II-IV ФК по NYHA (New York Heart Association) в возрасте от 45 до 65 лет, характеристика которых описана ранее [25]. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения: ХСН II-IV ФК, подтвержденное наличием клинических признаков и симптомов; дисфункция миокарда ЛЖ по ЭхоКГ или повышение уровня NT-proBNP >400 пг/мл; перенесенный >12 мес назад Q-образующий инфаркт миокарда; синусовый ритм на электрокардиограмме; оптимальная медикаментозная терапия >3 мес. Критерии исключения: дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатии; гемодинамически значимые органические поражения клапанов сердца; артериальная гипертензия II-III стадий; перенесенный за последние 6 мес эпизод острой декомпенсированной сердечной недостаточности; сахарный диабет; ревазуляризация миокарда за последние 12 мес; желудочковые нарушения ритма высоких градаций; фибрилляция предсердий; другие

состояния, сопровождающиеся повышенной активностью маркеров фиброза миокарда.

Больные ХСН в зависимости от ФК ХСН разделены на 3 группы. Группу контроля, сопоставимую с основными группами по возрасту, составили 25 относительно здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст – 56,4±4,7 лет). У лиц контрольной группы отсутствовали признаки ССЗ, что установлено при проведении велоэргометрии или теста с 6-минутной ходьбой, ЭхоКГ, исследовании уровня липидов крови. Пациенты с ХСН находились на оптимальной медикаментозной терапии в соответствии с актуальными рекомендациями [1].

Кроме того, в работе были широко представлены методы оценки гемодинамики по данным ЭхоКГ с изучением линейных и объемных, а также индексированных показателей и типов ремоделирования ЛЖ, описанных ранее [25]. Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор Бест», Россия) [25]. Исследование концентрации ИФР-1 в настоящей работе было выполнено методом количественного иммуноферментного анализа с применением наборов Bender Med Systems (Австрия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных прикладных статистических программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Для проведения распределения на предмет соответствия нормальному закону использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Описание количественных данных, подчиняющихся нормальному закону распределения, представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD). В зависимости от распределения при сравнении показателей между группами использован t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для выявления корреляционной взаимосвязи между количественными переменными выполнен корреляционный анализ по Пирсону. За критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принят p<0,05. При проведении множественных попарных сравнений

различных выборок для усиления диагностической значимости его достигнутый уровень может дополнительно корректироваться с учетом статистической поправки Бонферрони. Поскольку в нашем исследовании уже были достигнуты значимые корреляции уровней ИФР-1 и натрийуретических пептидов с гемодинамическими параметрами пациентов с ХСН III-IV ФК (минимальные значения корреляции составили r=-0,51; p=0,05), мы сочли нецелесообразным введение дополнительных статистических поправок, предполагающих независимость таких данных, как поправки Бонферрони или Бенджамин-Хохберга.

## Результаты

Клиническая характеристика лиц контрольной группы и больных ХСН II-IV ФК представлена в табл. 1. Пациенты с ХСН II-IV ФК и лица контрольной группы были сопоставимы по возрасту, а также по уровням офисного систолического и диастолического артериального давления. Больные ХСН IV ФК имели более низкий индекс массы тела по сравнению с данными пациентов с ХСН II ФК и здоровых мужчин (p<0,05). Наиболее высокая частота сердечных сокращений зарегистрирована у больных с ХСН III-IV ФК, их величины значительно отличались от аналогичного параметра у лиц контрольной группы и пациентов с ХСН II ФК (p<0,05). Закономерно наиболее низкая толерантность к физической нагрузке установлена у больных ХСН III-IV ФК по сравнению с данными здоровых мужчин и пациентов с ХСН II ФК (p<0,05). Наиболее высокая толерантность к физической нагрузке по сравнению с данными больных ХСН различных ФК определена у здоровых мужчин, включенных в контрольную группу.

При оценке состояния внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ зарегистрировано значимое возрастание линейных, объемных размеров и индексированных показателей ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, а также существенное снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ в соответствии с прогрессией ФК ХСН по сравнению с аналогичными параметрами в контрольной группе.

**Table 1. Clinical characteristics of patients with chronic heart failure NYHA class II-IV and healthy individuals**

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных ХСН II-IV ФК и здоровых лиц**

Параметр	Контроль (n=25)	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
Возраст, лет	56,4±4,7	52,3±4,3	58,4±5,41	64,1±5,83
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,1±2,0	27,2±2,1	24,3±2,5	20,5±0,9*†
САД, мм рт.ст	128,4±10,1	122,8±11,2	116,3±10,8	108,7±8,9
ДАД, мм рт.ст.	81,2±6,4	82,4±7,8	78,6±6,9	70,2±5,4
ЧСС, уд/мин	64,9±4,3	72,3±4,3*	88,2±5,1	94,7±6,3*†
Тест 6МХ, м	564,3±48,3	363,2±32,3*	272,2±24,5*†	192,4±22,2*†

\* – p<0,05 по сравнению с контролем; † – p<0,05 по сравнению с ХСН II ФК, ‡ – p<0,05 по сравнению с ХСН III ФК  
ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

При оценке типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН выявлено, что большинство лиц с ХСН II ФК имеет концентрическое ремоделирование ЛЖ (60%) и концентрическую гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) (27,5%), а у 5 (12,5%) пациентов определена нормальная геометрия ЛЖ. Следовательно, для ХСН II ФК характерно концентрическое ремоделирование ЛЖ. У 23 (54,8%) пациентов с ХСН III ФК зарегистрирована концентрическая ГЛЖ, у 15 (35,7%) – эксцентрическая ГЛЖ, а у 4 (9,5%) больных имелось концентрическое ремоделирование ЛЖ. Результаты исследования указывают на сочетание в этой группе концентрического и эксцентрического типов ГЛЖ. У большинства пациентов с ХСН IV ФК – 27 (71,4%) – определена эксцентрическая ГЛЖ, у 9 (23,7%) – концентрическая ГЛЖ, и только у 2 (5,3%) больных – концентрическое ремоделирование ЛЖ. Следовательно, у пациентов с ХСН IV ФК преобладает эксцентрический тип ГЛЖ.

Таким образом, формирование процессов ремоделирования миокарда при прогрессирующем течении ХСН (III-IV ФК) у пациентов, перенесших Q-образующий инфаркт миокарда, развивается на фоне дилатации и нарушений сократительной функции ЛЖ, характеризуется существенным увеличением индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ на фоне возрастания миокардиального стресса и индекса сферичности с выраженной сферификацией ЛЖ.

В нашей работе у пациентов с ХСН II, III и IV ФК установлен значимый подъем уровня NT-proBNP, который соответственно в 2,2, 3,7 и 5,1 раза превышал аналогичный показатель у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ; табл. 2). У пациентов с ХСН III-IV ФК установлены значимые прямые корреляции между уровнем NT-proBNP и ИММ ЛЖ ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ), отрицательные корреляции имелись между концентрацией NT-proBNP и ФВ ЛЖ ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,05$ ), а также определены обратные взаимосвязи между величиной NT-proBNP и дистанцией в тесте 6 минутной ходьбы ( $r = -0,63$ ,  $p < 0,05$ ).

Средняя концентрация ИФР-1 у пациентов с ХСН II-IV ФК (общая группа) составила  $132,7 \pm 9,0$  нг/мл и не имела значимых различий с данными здоровых мужчин ( $p > 0,05$ ). При ХСН II ФК зарегистрирован существенный подъем уровня ИФР-1 по сравнению с

контролем (22%;  $p < 0,05$ ). Между тем, у больных ХСН III ФК параметры ИФР-1 значимо снизились по сравнению с таковыми в 1-й группе (30,3%;  $p < 0,05$ ) и приблизились к параметрам здоровых лиц ( $p > 0,05$ ). Минимальные величины ИФР-1 зарегистрированы у пациентов с ХСН IV ФК, его параметры были значимо меньше как данных контроля (31,3%;  $p < 0,05$ ), так и параметров мужчин с ХСН II ФК (в 1,86 раза) и III ФК (23,1%;  $p < 0,05$ ).

При корреляционном анализе, выполненном у пациентов с ХСН III-IV ФК, установлены обратные зависимости между уровнем ИФР-1 и ИММ ЛЖ ( $r = -0,59$ ,  $p = 0,05$ ), конечным систолическим объемным индексом (КСОИ) ЛЖ ( $r = -0,55$ ,  $p = 0,05$ ), а прямые его корреляции определены с величиной ФВ ЛЖ ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,05$ ). Между параметром NT-proBNP и уровнем ИФР-1 зарегистрированы значимые отрицательные корреляции ( $r = -0,51$ ,  $p = 0,05$ ).

### Обсуждение

На процесс миокардиального ремоделирования существенно влияют гемодинамические условия, нейрогуморальная активация, а также факторы роста, которые в настоящее время активно изучаются [4,7]. ИФР-1 – главный представитель семейства инсулиноподобных факторов роста, активно осуществляющий эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста [13]. ИФР-1 реализует эффекты СТГ, а также обладает собственной активностью: анаболической, антиоксидантной, противовоспалительной и цитопротекторной [26]. В эксперименте и отдельных клинических работах отражена роль ИФР-1 в развитии ряда патологических процессов, развивающихся при ССЗ [27-31]. Результаты исследований, свидетельствующие о влиянии ИФР-1 на гемодинамику и прогноз при ССЗ, достаточно противоречивы. В работе [32] показано, что у пациентов с ИБС с избыточной массой тела по мере повышения уровня ИФР-1 меняется тип ремоделирования миокарда: снижается количество больных с нормальной геометрией сердца и повышается частота концентрического ремоделирования ЛЖ, при этом эксцентрическая гипертрофия определена у пациентов с ИБС при повышенной концентрации ИФР-1. Представляют интерес результаты исследова-

**Table 2. Levels of IGF-1 and NT-pro BNP in patients with chronic heart failure NYHA class II-IV**

**Таблица 2. Уровни ИФР-1 и NT-proBNP у пациентов с ХСН II-IV ФК**

Параметр	Контроль (n=25)	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
IGF-1, нг/мл	139,2±9,0	178,3±11,4*	124,3±9,1†	95,6±7,0*†
NT-proBNP, пг/мл	184,5±22,4	408,5±37,6*	695,4±65,8*†	942,8±79,4*†

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; † –  $p < 0,05$  по сравнению с ХСН II ФК, ‡ –  $p < 0,05$  по сравнению с ХСН III ФК  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, NT-proBNP – N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида.

ний, в которых наблюдались пациенты с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом. Авторами установлена зависимость между концентрацией ИФР-1 и типом ремоделирования ЛЖ: эксцентрический тип ремоделирования миокарда ассоциировался с низким уровнем ИФР-1 [33]. В другой работе показано, что изменения уровня ИФР-1 у пациенток с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом сопряжены с выраженностью ожирения и отражают особенности ремоделирования миокарда. Формирование гипертрофических типов ремоделирования при ожирении 2-3 степени характеризовалось снижением показателей ИФР-1 [34].

Исследования, направленные на оценку процессов ремоделирования миокарда при ХСН и их взаимосвязи с уровнем ИФР-1, единичны [21,27]. В работе S.D. Anker и соавт. впервые было указано на роль изменений уровня СТГ и ИФР-1 в прогрессировании ХСН [35]. Обоснованием такой позиции представляются данные о том, что ИФР-1 усиливает сердечный выброс и сократимость, увеличивает миокардиальный стресс, а также влияет на процессы апоптоза кардиомиоцитов и способен индуцировать гипертрофию миокарда [35]. Однако при дефиците ИФР-1, сопряженного с прогрессированием ХСН, эти позитивные гемодинамические эффекты ИФР-1 нивелируются.

В нашей работе при оценке структурно-функциональных показателей внутрисердечной гемодинамики отмечено, что у большинства лиц с ХСН II ФК имелось концентрическое ремоделирование ЛЖ, которое развивалось на фоне существенного подъема уровня ИФР-1 по сравнению с контролем. Эти результаты согласуются с данными [33], по которым гиперпродукция ИФР-1, характеризующаяся преобладанием процессов нарастания мышечной массы ЛЖ и повышением его сократимости, происходит при концентрическом ремоделировании миокарда. Кроме того, имеются данные о том, что подъем уровня ИФР-1 на начальном этапе ремоделирования ЛЖ ассоциируется с повышением его сократительной функции и взаимосвязан со снижением риска развития тяжелой ХСН у пациентов пожилого возраста [36]. В нашем исследовании у пациентов с ХСН III ФК параметры ИФР-1 значимо снизились по сравнению с таковыми у мужчин с ХСН II ФК и приблизились к величинам здоровых лиц, что согласуется с результатами работы [21], в которой представлены данные о низко-нормальном уровне ИФР-1, зарегистрированном при прогрессировании ХСН. У пациентов с ХСН III ФК установлено сочетание прогностически неблагоприятных типов ремоделирования: концентрической (54,8%) и эксцентрической (35,3%) ГЛЖ с преобладанием концентрической ГЛЖ. Между тем известно, что низко-нормальные величины ИФР-1 при ХСН взаимосвязаны с высоким риском развития ин-

фаркта миокарда, инсульта, атеросклеротических поражений коронарных и каротидных артерий [23,37,38]. У пациентов с ХСН IV ФК, у которых преобладала эксцентрическая ГЛЖ, отмечено максимальное падение активности ИФР-1, его параметры были существенно ниже показателей здоровых и больных с ХСН II и III ФК.

Нами показано, что изменения уровня ИФР-1 у пациентов с ХСН ишемического генеза ассоциируются с тяжестью течения и повышением ФК ХСН, отражают особенности ремоделирования ЛЖ. По мере прогрессирования ХСН на фоне развивающегося дефицита ИФР-1 происходит структурно-геометрическая перестройка миокарда: изменяются гемодинамические параметры и типы ремоделирования ЛЖ, а при тяжелой ХСН IV ФК формируется эксцентрическая гипертрофия и дилатация ЛЖ с дезадаптивным типом ремоделирования.

При корреляционном анализе, проведенном у пациентов с ХСН III-IV ФК, выявлены значимые обратные взаимосвязи между уровнем ИФР-1 и показателями ИММ ЛЖ, КСОИ ЛЖ, а прямые корреляции определены между концентрацией ИФР-1 и величиной ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ. Установленное нами ингибирование экспрессии ИФР-1 у больных с прогрессирующим течением ХСН, а также наличие значимой корреляции между концентрацией ИФР-1 и гемодинамическими параметрами позволяет предположить активное участие ИФР-1 в структурно-геометрической перестройке миокарда ЛЖ при ХСН.

Следует полагать, что по мере усиления тяжести и повышения ФК ХСН развивается глубокий дефицит ИФР-1 и изменяются типы ремоделирования миокарда: происходит переход от адаптивного концентрического ремоделирования при ХСН II ФК к прогностически неблагоприятным типам ремоделирования: концентрической и эксцентрической ГЛЖ с дезадаптивным типом ремоделирования ЛЖ, который формируется при терминальной ХСН. Таким образом, прогрессирование ХСН и развитие эксцентрической ГЛЖ ассоциируются с падением синтеза ИФР-1 и активацией процессов апоптоза кардиомиоцитов с фиброзированием миокарда. Следовательно, дестабилизация течения ХСН сопряжена с ингибированием экспрессии ИФР-1, при этом ее негативные гемодинамические и метаболические последствия реализуются, в том числе, с участием ИФР-1.

Существенный интерес в работе представляет выявление у пациентов с ХСН значимой обратной взаимосвязи между уровнем ИФР-1 и величиной NT-proBNP. Установленные корреляции, по-видимому, свидетельствуют об общности патогенетических взаимоотношений натрийуретических пептидов и ИФР-1, которые реализуются при тяжелом течении ХСН. По-

лученные результаты согласуются с данными исследования [21], в котором у больных ХСН в стадии декомпенсации установлена взаимосвязь уровня СТГ и соотношения ИФР-1/СТГ с концентрацией NT-proBNP. Таким образом, интенсивность процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда у пациентов с прогрессирующим течением ХСН взаимосвязана с глубоким дефицитом ИФР-1 и сопряжена с высоким уровнем активности натрийуретических пептидов. В качестве одного из потенциальных предикторов ГЛЖ, участвующих в ремоделировании и структурно-геометрической перестройке миокарда при ХСН, может рассматриваться ИФР-1.

**Ограничения исследования.** Исследование было одноцентровым, имело короткий период наблюдения и относительно небольшой размер выборки. Выборка пациентов в работе включала только мужчин, что не позволило оценить гендерные особенности изменений уровня ИФР-1 при ХСН у женщин.

Недостаточный объем выборки и ограничение по гендерному составу не предоставили возможность оценить влияние дефицита массы тела и гендерных различий у пациентов с ХСН III-IV ФК на уровень ИФР-1, что является ограничением исследования и обосновывает целесообразность дальнейшего продолжения этой работы с выполнением дополнительного статистического анализа.

## Заключение

Установлено, что изменения уровня ИФР-1 у пациентов с ХСН ассоциируются с тяжестью течения и

ФК ХСН, отражают особенности ремоделирования миокарда. У пациентов с ХСН II ФК, у которых преобладало концентрическое ремоделирование ЛЖ, развивалась гиперпродукция ИФР-1. При ХСН III ФК зарегистрирован низко-нормальный уровень ИФР-1, который наиболее часто выявлен при концентрической ГЛЖ. Глубокий дефицит ИФР-1, сопряженный с гиперэкспрессией NT-proBNP, зарегистрирован у больных ХСН IV ФК с эксцентрической ГЛЖ и дезадаптивным типом ремоделирования.

У пациентов с тяжелой ХСН III-IV ФК определены значимые корреляционные взаимоотношения между уровнем ИФР-1 и гемодинамическими параметрами (ИММ ЛЖ; КСОИ ЛЖ; ФВ ЛЖ), а также выявлены значимые отрицательные корреляции между уровнем ИФР-1 и величиной NT-proBNP. Установленная в нашей работе ассоциация, характеризующаяся разнонаправленными изменениями показателей ИФР-1 и натрийуретических пептидов у больных с прогрессирующей ХСН, была сопряжена с тяжестью течения заболевания и коррелировала со степенью гемодинамических сдвигов, отражающих выраженность процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда.

**Отношения и Деятельность.** Нет.

**Relationships and Activities.** None.

**Финансирование:** Исследование проведено при поддержке Башкирского государственного медицинского университета.

**Funding:** The study was performed with the support of the Bashkir State Medical University.

## References / Литература

1. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020. Clinical practice quidedelines for chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):43 (In Russ.) [Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(15):1682-90. DOI:10.1093/eurjpc/zwaa147.
3. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov Vu N, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologia. 2021;61(4):4-18 (In Russ.) [Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
4. Belovol AN, Knyazkova II. Cellular, molecules and structural mechanisms of LV remodeling in heart failure. Practical Angiology. 2013;4(63):53-65 (In Russ.) [Беловол А.Н., Князькова И.И. Клеточные, молекулярные и структурные механизмы ремоделирования ЛЖ при сердечной недостаточности. Практическая Ангиология. 2013;4(63):53-65].
5. Pfeffer MA, Shah AM, Burlang BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. Circ Res. 2019;124(11):1598-617. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
6. Filomena D, Cimino S, Monosilio S, et al. Impact of intraventricular haemodynamic forces misalignment on left ventricular remodelling after myocardial infarction. ESC Heart Fail. 2022;9(1):496-505. DOI:10.1002/ehf2.13719.
7. Ena LM, Bevyuk LV. The role of hemodynamic and humoral factors in the pathogenesis of myocardial fibrosis in elderly patients with hypertension and atrial fibrillation. Problems of Aging and Longevity. 2013;22(4):365-79 (In Russ.) [Ена Л.М., Бевзюк Л.В. Роль гемодинамических и гуморальных факторов в патогенезе миокардиального фиброза у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Проблема Старения и Долголетия. 2013;22(4):365-79].
8. Putyatina AN, Kim LB. Extracellular matrix of the heart and postinfarction reparative fibrosis (part 1). Vestnik SAFU. 2016;(4):54-66 (In Russ.) [Путятин А.Н., Ким Л.Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1). Вестник САФУ. 2016;(4):54-66]. DOI:10.17238/issn2308-3174.2016.4.54.
9. Tallquist MD. Cardiac Fibroblast Diversity. Annu Rev Physiol. 2020;82:63-78. DOI:10.1146/annurev-physiol-021119-034527.
10. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol. 2008;214(2):199-210. DOI:10.1002/path.2277.
11. Shlyakhto EV, Conradi AO. Remodeling of the heart in hypertension. Heart. 2012;1(5):13 (In Russ.) [Шлякто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. Сердце. 2012;1(5):13].
12. Weber KT, Sun Y, Gerling IC, Guntaka RV. Regression of Established Cardiac Fibrosis in Hypertensive Heart Disease. Am J Hypertens. 2017;30(11):1049-52. DOI:10.1093/ajh/hpx054.
13. Gennadinik AG, Nilayeva AA. The role of insulin-like growth factor-1 metabolism, regulation of cell renewal and the aging process. Obesity and Metabolism. 2010;7(2):10-5 (In Russ.) [Геннадинак А.Г., Нелаева А.А. Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения. Ожирение и Метаболизм. 2010;7(2):10-5]. DOI:10.14341/2071-8713-5203.
14. Pronin VS, Koloda DE, Chaplygina EV. Insulin like growth factors in clinical practice: the biological role and prospects. Clinicist. 2008;(1):8-27 (In Russ.) [Пронин В.С., Колода Д.Е., Чаплыгина Е.В. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: биологическая роль и перспективы использования. Клиницист. 2008;(1):8-27.
15. Groban L, Lin M, Kassak K, et al. Early-onset growth hormone deficiency results in diastolic dysfunction in adult-life is prevented by growth hormone supplementation. Growth Horm IGF Res. 2011;21(2):81-88. DOI:10.1016/j.ghir.2011.01.003.
16. Ungvari Z, Csiszar A. The emerging role of IGF-1 deficiency in cardiovascular aging: recent advances. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012;67(6):599-610. DOI:10.1093/gerona/gls072.

17. Hanter AL, Choy JC, Granville DJ. Defection of apoptosis in cardiovascular diseases. *Mol. Med.* 2005;112:277-89. DOI:10.1385/1-59259-879-277. PMID: 16010024.
18. Qi D, Fu M. Cardiomyocyte apoptosis in heart development: methods and protocols. *Methods Mol Biol.* 2012;843:191-7. DOI:10.1007/978-1-61779-523-7\_18. PMID: 22222533.
19. Jun IA, Scheike T, Davidsen M, et al. Low serum insulin-Like growth factor-I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population case-control study. *Circulation.* 2002;106(8):939-44. DOI:10.1361/01ciz, 0000027563. 44593.cc.
20. Brughts MP, Beld AW, Hoffland IJ, et al. Low circulating unsulin-like. Lake growth factor-1 bioactivity in elderly men is associated with increased mortality. *J Clinical Endocr.* 2008;93(7):2515-22. DOI:10.1210/jc.2007-1633.
21. Dronova AV, Sitnikova MYu, Grineva EN, Shlyakhto EV. Dynamics of the content of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the blood of patients with decompensated chronic heart failure as a marker of prognosis and effectiveness of therapy. *Heart Failure.* 2013;14(6):329-33 (In Russ.) [Дронова А.В., Ситникова М.Ю., Гринева Е.Н., Шляхто Е.В. Динамика содержания гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 в крови больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, как маркер прогноза и эффективности терапии. *Сердечная Недостаточность.* 2013;14(6):329-33]. DOI:10.18705/1607-419X-2010-16-3-299-304.
22. Petrette M, Colao A, Sardu C, et al. NT-proBNP, IGF-1 and survival in patients with chronic heart failure. *Growth Horm IGF Pes.* 2007;17(4):288-96. DOI:10.1016/j.ghir.2007.01.020.
23. Schneider HJ, Klotsche J, Saller B, et al. Associations of agedependent IGF-1 SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-section al study in 6773 primary care patients. *Ear J Endocrinol* 2008;158(2):153-61. DOI:10.1530/EJE-07-0600.
24. Drapkina OM, Shepel RN, Dzhoieva ON. Natriuretic peptides: new challenges - new solutions. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(7):3102 (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Дживаева О.Н. Натрийуретические пептиды: новые задачи-новые решения. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2021;20(7):3102]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3102.
25. Zakirova NE, Zakirova AN, Nizamova DF. Transforming growth factor  $\beta$ -1 and myocardial remodeling in patients with chronic heart failure of ischemic genesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(1):36-41 (In Russ.) [Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Низамова Д.Ф. Трансформирующий фактор роста  $\beta$ -1 и ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(1):36-41]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-07.
26. Mangileva TA, Gafarova NH. Metabolic and hemodynamic effects of the growth hormone system - insulin-like growth factor. *Ter Arkhiv.* 2015;87(12):128-33 (In Russ.) [Мангилева Т.А., Гафарова Н.Х. Метаболические и гемодинамические эффекты системы гормона роста - инсулиноподобный фактор роста. *Терапевтический Архив.* 2015;87(12):128-33]. DOI:10.17116/terarkh 20158712128-133.
27. Perkel D, Naghi J, Agarwal M, et al. The potential effects of IGF-1 and GH on patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(1):72-8. DOI:10.1177/1074248411402078. PMID: 21454724.
28. Albrethsen J, Frederiksen H, Johannsen TH, et al. Clinical proteomics: Insights from IGF-I. *Clin Chim Acta.* 2018;477:18-23. DOI:10.1016/j.cca.2017.11.034.
29. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Horm IGF Res.* 2019;45:6-16. DOI:10.1016/j.ghir.2019.01.002. PMID: 30735831.
30. Larsson SC, Michaëlsson K, Burgess S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia.* 2020;63(9):1775-82. DOI:10.1007/s00125-020-05190-9.
31. Razin VA, Nizamova LT, Gnoevykh VV, et al. Fusulin-like growth factor-1: cardiovascular morbidity prognosis. *Uljanovsky Medico-Biologicheshy Zhurnal.* 2021;(4):6-17 (In Russ.) [Разин В.А., Низамова Л.Т., Гноевых В.В., и др. Инсулиноподобный фактор роста-1: роль в прогнозе сердечно-сосудистой патологии. *Ульяновский Медико-Биологический Журнал.* 2021;(4):6-17]. DOI:10.34014/ 2227-1848-2021-4-6-17.
32. Shpagina OV, Bondarenko IZ, Kuklina MD, et al. The relationship of the level of insulin-like growth factor 1 with pathological remodeling of the myocardium in overweight individuals. *Obesity and Metabolism.* 2016;13(3):54-9 (In Russ.) [Шпагина О.В., Бондаренко И.З., Куклина М.Д., и др. Связь уровня инсулиноподобного фактора роста 1 с патологическим ремоделированием миокарда у лиц с избыточной массой тела. *Ожирение и Метаболизм.* 2016;13(3):54-9]. DOI:10.14341/OMET2016.353-59.
33. Koval SN, Strachenko TG. Features of remodeling of the left ventricle of the heart in patients with hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2010;(1):68-72 (In Russ.) [Коваль С.Н., Страченко Т.Г. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. *Украинский Терапевтический Журнал.* 2010;(1):68-72].
34. Zakirova NE, Nikolaeva IE, Zakirova AN, et al. The role of insulin-like growth factor 1 in the development of myocardial remodeling processes in women with arterial hypertension and metabolic syndrome. *CardioSomatica.* 2018;9(3):18-24 (In Russ.) [Закирова Н.Э., Николаева И.Е., Закирова А.Н., и др. Роль инсулиноподобного фактора роста 1 в развитии процессов ремоделирования миокарда у женщин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. *CardioSomatica.* 2018;9(3):18-24].
35. Anker SD, Ai-Nasser FO. Chronic heart failure as a metabolic disorder. *Heart Fail Monit.* 2000;1(2):42-9.
36. Anversa P. Aging and longevity: the IGF-1 enigma. *Circ Res.* 2005;97(5):411-14. DOI:10.1161/01.RES.0000182212.09147.56.
37. Colao A. The GH-IGF-1 axis and the cardiovascular system: clinical implication. *Clin. Endocrinol.* 2008;69(3):347-58. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03292.x.
38. Bondanelli M, Ambrosio MP, Onofri A, et al. Predictive value of circulating insulin-like growth factor 1 as levels in ischemic stroke outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;9(10):3928-34. DOI:10.1210/jc.2006-1040.

*About the Authors / Сведения об Авторах:*

**Закирова Аляра Нурмухаметовна** [Alyara N. Zakirova]  
eLibrary SPIN 2224-2179, ORCID 0000-0001-7886-2549

**Закирова Нэлли Эриковна** [Nelli E. Zakirova]  
eLibrary SPIN 9132-7358, ORCID 0000-0002-5462-4885

**Низамова Динара Фаварисовна** [Dinara F. Nizamova]  
eLibrary SPIN 3869-5492, ORCID 0000-0003-4777-3281