

Роль инсулиноподобного фактора роста 1 в развитии процессов ремоделирования миокарда у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

Н.Э.Закирова¹, И.Е.Николаева², А.Н.Закирова^{✉1}, Э.Г.Нуртдинова¹, Е.З.Галиева¹, Д.Ф.Низамова¹
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3;
²ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». 450106, Россия, Уфа, ул. Ст. Кувькина, д. 96
[✉]a.n.zakirova@yandex.ru

Цель – установить роль инсулиноподобного фактора роста (ИФР)-1 в развитии процессов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у пациенток с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС) с различной степенью ожирения.

Материал и методы. Обследованы 108 пациенток с АГ и МС, которые разделены на 3 группы в зависимости от степени ожирения, и 28 здоровых женщин. Оценивали уровень ИФР-1, состояние гемодинамики и типы ремоделирования ЛЖ.

Результаты. У больных АГ с ожирением 1-й степени преобладало концентрическое ремоделирование ЛЖ на фоне подъема уровня ИФР-1. При ожирении 2-й степени зарегистрирована концентрическая гипертрофия ЛЖ на фоне контрольных показателей ИФР-1. Дефицит ИФР-1 установлен у пациенток с ожирением 3-й степени с эксцентрической гипертрофией ЛЖ. При корреляционном анализе, проведенном у пациенток с ожирением 2–3-й степени, обнаружены значимые взаимосвязи между уровнем ИФР-1 и гемодинамическими параметрами.

Заключение. Изменения уровня ИФР-1 у пациенток с АГ и МС ассоциируются с типами ремоделирования ЛЖ и степенью ожирения.

Ключевые слова: инсулиноподобный фактор роста 1, ремоделирование миокарда, артериальная гипертензия, ожирение.

Для цитирования: 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 гипертензией и метаболическим синдромом. CardioСоматика. 2018; 9 (3): 18–24. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.3.18-24

The role of the insulin-like factor of growth 1 in the development of the processes of myocardial remodeling in women with arterial hypertension and metabolic syndrome

N.E.Zakirova¹, I.E.Nikolaeva², A.N.Zakirova^{✉1}, E.G.Nurtdinova¹, E.Z.Galiyeva¹, D.F.Nizamova¹
¹Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 450008, Russian Federation, Ufa, ul. Lenina, d. 3;
²Republican Cardiological Center. 450106, Russian Federation, Ufa, ul. St. Kuvykina, d. 96
[✉]a.n.zakirova@yandex.ru

Abstract

Aim: to establish the role of insulin-growth factor (IGF)-1 in myocardial remodeling in female patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS) and different stages of obesity

Materials and methods. The study included 108 women with AH and MS, divided into 3 groups according to stage of obesity, and 28 healthy women. It was assessed the concentration of IGF-1, status of hemodynamic and types of left ventricle's remodeling.

Results. Concentric remodeling and IGF-1 elevation prevailed in patients with AH and first stage of obesity. Concentric hypertrophy of left ventricle and normal level of IGF-1 were established in patients with second stage of obesity. Lack of IGF-1 were determined in women with obesity 3rd stage and eccentric hypertrophy. Correlation analysis in patients with 2–3 stages of obesity showed the linkages between concentration of IGF-1 and hemodynamic parameters.

Conclusion. The level of concentration of IGF-1 in patients with AH and MS correlates with remodeling types and stage of obesity.

Key words: insulin-growth factor-1, myocardial remodeling, arterial hypertension, obesity.

For citation: Zakirova N.E., Nikolaeva I.E., Zakirova A.N. et al. The role of the insulin-like factor of growth 1 in the development of the processes of myocardial remodeling in women with arterial hypertension and metabolic syndrome. Cardiosomatics. 2018; 9 (3):18–24. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.3.18-24

Артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения занимают ведущее место среди причин высокой смертности населения индустриально развитых стран [1]. Метаболический синдром (МС), характеризующийся абдоминальным ожирением, нарушениями липидного и углеводного обменов, является частым

спутником и важным фактором риска развития АГ, особенно у женщин в постменопаузе [2]. Как АГ, так и ожирение способствуют структурно-функциональной перестройке миокарда и формированию гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), которая сопряжена с развитием интерстициального фиброза [2, 3].

Параметр	Ожирение 1-й степени	Ожирение 2-й степени	Ожирение 3-й степени
Число пациенток	36	38	34
Средний возраст, лет	53,6±3,64	54,7±4,78	54,8±5,82
Пол	Женский	Женский	Женский
Длительность АГ, годы	11,8±9,41	12,1±7,82	12,4±8,33
САД, мм рт. ст.	158,9±14,31	161,4±15,42	168,8±16,12
ДАД, мм рт. ст.	92,3±9,12	94,8±8,73	95,2±9,47
ИМТ, кг/м ²	31,4±2,71	36,2±4,83	41,2±3,32 ^a
ОТ, см	93,1±8,42	107,3±9,83	122,8±10,17 ^a
Глюкоза, ммоль/л	6,3±0,53	6,5±0,61	6,8±0,72
ХС, ммоль/л	5,5±0,45	6,2±0,59	6,9±0,71
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,21	2,1±0,19	2,8±0,32 ^a
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,09	0,9±0,12	0,7±0,08 ^a
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5±0,31	3,1±0,42	3,7±0,45 ^a

^ap<0,05 по сравнению с данными пациенток с ожирением 1-й степени.

Кардиоваскулярный фиброз представляется гуморально-зависимым процессом, центральную роль в котором играют ангиотензин (АТ) II, эндотелин I и альдостерон [4]. АТ II индуцирует продукцию коллагена I типа и стимулирует вовлечение в процесс профиброгенных пептидных факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста (ИФР)-1 и трансформирующий фактор роста β_1 , которые модифицируют ответ АТ II [5]. Активация этих гуморальных факторов способствует пролиферации фибробластов и развитию дисбаланса в процессе синтеза и деградации коллагена с его избыточным накоплением в интерстициальном пространстве [6].

Важным представителем профиброгенных ростовых факторов является ИФР-1, который под влиянием гормона роста секретируется в печени, а также вырабатывается в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках и фибробластах [7]. Полагают, что ИФР-1 отчасти структурно гомологичен инсулину и способен оказывать инсулиноподобный метаболический эффект, может снижать уровень глюкозы и подавлять инсулинорезистентность [8]. Этому фактору принадлежит существенная роль в механизмах регуляции структуры и функции миокарда и сосудов [9, 10]. В эксперименте показано, что ИФР-1 занимает ведущее место в защите кардиомиоцитов от апоптоза как *in vivo*, так и *in vitro* [11, 12]. Продемонстрировано, что при экспериментальном инфаркте миокарда у мышей на фоне гиперпродукции ИФР-1 регистрируется снижение апоптоза [11], а при дефиците ИФР-1 отмечены подавление синтеза ДНК и повышение уровня апоптоза кардиомиоцитов [12].

В последние годы обсуждается связь ИФР-1 с сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве независимого фактора риска, однако результаты этих исследований достаточно противоречивы. В ряде исследований показано, что увеличение уровня ИФР-1 ассоциируется с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [13, 14], а в других работах зарегистрирована низкая активность ИФР-1, что, по мнению авторов, свидетельствовало о высоком риске развития ИБС и смертности [15]. Имеются исследования, в которых продемонстрирована роль ИФР-1 как прогностически значимого биологического маркера развития сердечной недостаточности [16, 17]. Достаточно неоднозначны и результаты клинических исследований по оценке уровня ИФР-1 в крови больных АГ. Так, в исследовании [18] выявлено повышение концентрации

ИФР-1 у больных АГ по сравнению с нормотониками, а в других работах, наоборот, у больных АГ при сопоставлении с контролем отмечено уменьшение содержания ИФР-1, или низкий его уровень регистрировали у больных АГ с сахарным диабетом 2-го типа при патологических типах ремоделирования миокарда [19, 20]. В то же время исследования, направленные на оценку влияния профиброгенных факторов роста на гемодинамические параметры и ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) у пациенток с АГ и МС, – единичны [21].

Цель работы: установить роль ИФР-1 в развитии процессов ремоделирования миокарда у пациенток с АГ и МС с различной степенью ожирения.

Материал и методы

В исследование включены 108 женщин с АГ и МС. Средний возраст пациенток составил 54,6±3,8 года, длительность АГ – 12,4±4,9 года. Степень АГ и диагноз «метаболический синдром» установлены в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов [22], согласно которым обязательно наличие основного критерия – абдоминального ожирения (окружность талии – ОТ>80 см у женщин) и двух дополнительных: АГ (артериальное давление – АД \geq 140/90 мм рт. ст.), повышение уровней триглицеридов до 1,7 ммоль/л и более, холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – более 3,0 ммоль/л; снижение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) до 1,2 ммоль/л и менее у женщин; уровень глюкозы в плазме крови натощак – 6,1 ммоль/л и более; нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах \geq 7,8 и \leq 11,1 ммоль/л). Степень ожирения оценивали по значениям индекса массы тела (ИМТ). Тип ожирения определяли по индексу отношения ОТ к окружности бедер (ОБ), ожирение у женщин считали абдоминальным при ОТ/ОБ, равном 0,85. Критерии включения в исследование: систолическое АД (САД) – 140 мм рт. ст. и более; диастолическое АД (ДАД) – 90 мм рт. ст. и более; женский пол; постменопауза; абдоминальное ожирение; наличие дислипидемии; нарушение толерантности к глюкозе. Критерии исключения: симптоматическая АГ; нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; тяжелые заболевания печени и почек.

Таблица 2. Структурно-функциональное состояние миокарда у пациенток с АГ и МС с различной степенью ожирения

Параметр	Контроль (n=28)	Ожирение 1-й степени (n=36)	Ожирение 2-й степени (n=38)	Ожирение 3-й степени (n=34)
КДР, см	4,2±0,19	4,4±0,21	4,8±0,29 ^a	5,6±0,38 ^{ab}
КСР, см	2,9±0,12	3,0±0,18	3,3±0,21	3,6±0,30 ^a
ММЛЖ, г	142,5±14,81	179,3±15,33 ^a	221,1±18,27 ^a	254,2±20,44 ^{ab}
ИММЛЖ, г/м ²	81,5±7,38	94,6±9,12	119,9±11,23 ^a	138,3±14,41 ^{ab}
ТМЖП, см	0,91±0,011	1,07±0,026	1,19±0,054 ^a	1,23±0,071 ^a
ТЗСЛЖ, см	0,88±0,012	1,01±0,031	1,16±0,043 ^a	1,21±0,082 ^a
ОТСЛЖ, см	0,42±0,01	0,47±0,01 ^a	0,49±0,01 ^a	0,43±0,01 ^{bc}

^aРазличия с контролем, ^bс данными при ожирении 1-й степени, ^cпри ожирении 2-й степени при $p < 0,05$.

Все пациентки с АГ и МС были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ: 1-я группа – с ожирением 1-й степени (n=36), 2-я – с ожирением 2-й степени (n=38), 3-я – с ожирением 3-й степени (n=34); табл. 1. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности АГ, показателям САД и ДАД, глюкозы и ХС, но различались по параметрам ИМТ, ОТ, уровням ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицеридов. В контрольную группу вошли 28 здоровых женщин-добровольцев (средний возраст 51,1±4,6 года) без гиперлипидемии, инсулинорезистентности, с нормальной массой тела (ИМТ не более 24,9 кг/м²).

В исследование допускалось включение пациенток с АГ, не принимавших гипотензивные препараты или после «отмывочного» периода, который составил 12–14 дней.

По окончании «отмывочного» периода в отсутствие приема лекарственных препаратов проводили клинико-инструментальные и иммунологические исследования.

Состояние внутрисердечной гемодинамики исследовали методом эхокардиографии на аппарате HDI 5000 ALT (США) с оценкой конечного систолического размера (КСР), конечного диастолического размера (КДР), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), толщины задней стенки (ТЗС), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За нормальные значения принимали показатели ИММЛЖ < 95 г/м² у женщин. Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывали: $ОТСЛЖ = (ТЗСЛЖ + ТМЖП) / КДР$. На основании значений ИММЛЖ и ОТСЛЖ выделяли следующие геометрические типы ЛЖ: нормальная геометрия (ИММЛЖ ≤ N, ОТС < 0,45); концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ ≤ N, ОТС > 0,45); концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ ≥ N, ОТС > 0,45); эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ ≥ N, ОТС < 0,45). Содержание ИФР-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, используя тест-системы IRMA, IMMUNOTECH (Чехия).

Для контроля АД пациенткам с АГ 1-й степени назначали фиксированную комбинацию периндоприла аргинина (А) 2,5 мг и индапамида 0,625 мг (Нолипрел А, Les Laboratoires Servier, Франция), пациенткам с АГ 2-й степени – Нолипрел А форте с увеличенной в 2 раза дозой периндоприла А и индапамида, а больным с АГ 3-й степени – Нолипрел А Би-форте (10 мг периндоприла А/2,5 мг индапамида). Через каждые 2–4 нед осуществляли контроль офисного АД. Если целевой уровень АД (<140/90 мм рт. ст.) не был достигнут, пациенток с АГ 1-й степени переводили на лечение препаратом Нолипрел А форте, а больным с АГ 2-й степени назначали препарат Нолипрел А Би-форте. При недостаточном эффекте антигипертен-

зивной терапии у пациенток с АГ 3-й степени к лечению добавляли антагонист кальция амлодипин и β-адреноблокатор бисопролол с титрованием дозы от 5 до 10 мг через каждые 2 нед до достижения целевого уровня АД. Длительность наблюдения составила 24 нед. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы «Statistica for Windows 6.0». Статистические данные представляли в виде среднеарифметического значения и общего среднего (M±m). Корреляционный анализ количественных величин проводили с применением коэффициента корреляции Пирсона. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

При сравнительной оценке структурно-функциональных параметров миокарда ЛЖ у пациенток с АГ и ожирением 1-й степени выявлена тенденция к повышению по сравнению с контролем показателей КДР и КСР, ТЗСЛЖ, ТМЖП и ИММЛЖ (табл. 2).

Значимое возрастание ММЛЖ и ОТСЛЖ при нормальных параметрах ИММЛЖ может свидетельствовать о формировании у большинства женщин с АГ и ожирением 1-й степени концентрического ремоделирования ЛЖ. У 17 (47,2%) пациенток с АГ и ожирением 1-й степени установлено концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ, у 10 (27,8%) выявлены признаки концентрической ГЛЖ, а у 9 (25%) женщин имелась нормальная геометрия ЛЖ.

У пациенток АГ с ожирением 2-й степени параметры КДР, ММЛЖ, ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗС и ОТСЛЖ значимо превышали контрольные величины ($p < 0,05$). Установлено прогрессирующее увеличение ММЛЖ, ассоциированное с возрастанием ИМТ (15%, 64,8%, 41,7%). При оценке показателя ИММЛЖ выявлено, что у пациенток с АГ и ожирением 2-й степени этот индекс был на 47,1% выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), а также имел тенденцию к увеличению по сравнению с данными женщин с ожирением 1-й степени ($p > 0,05$).

Изучение структурно-геометрических параметров ремоделирования ЛЖ установило, что в целом по группе женщин с ожирением 2-й степени зарегистрировано достоверное увеличение ИММЛЖ и коэффициента ОТСЛЖ более 0,45, что может указывать на развитие у этих пациенток признаков концентрической ГЛЖ. В этой группе пациенток концентрическая ГЛЖ зарегистрирована у 19 (50%) больных, концентрическое ремоделирование ЛЖ имелось у 10 (26,3%), нормальная геометрия ЛЖ – у 4 (10,5%), а у 5 (13,2%) женщин отмечены признаки эксцентрической ГЛЖ.

При сравнительном анализе структурно-функциональных параметров миокарда ЛЖ у пациенток с АГ и ожирением 3-й степени выявлено значи-

Таблица 3. Уровень ИФР-1 у пациенток с АГ и МС с различной степенью ожирения

Параметр	Контроль (n=28)	Ожирение 1-й степени (n=36)	Ожирение 2-й степени (n=38)	Ожирение 3-й степени (n=34)
ИФР-β ₁ , нг/мл	127,1±9,41	165,3±12,03 ^a	118,5±10,05 ^b	96,4±8,11 ^{ab}

^aРазличия с контролем; ^bмежду 2 и 3-й, 2 и 4-й группами при $p < 0,05$.

мое превышение величин КДР, КСР, ММЛЖ, ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ по сравнению с данными здоровых лиц ($p < 0,05$). Между тем коэффициент ОТСЛЖ был ниже 0,45 и значимо меньше данных пациенток с ожирением 1 и 2-й степени ($p < 0,05$). Изменения гемодинамических показателей в целом по группе пациенток с ожирением 3-й степени ассоциировались с развитием эксцентрической ГЛЖ и характеризовались значимым подъемом параметров ИММЛЖ при низкой ОТСЛЖ. У 18 (52,9%) женщин с АГ и ожирением 3-й степени зарегистрирована эксцентрическая ГЛЖ, у 12 (35,3%) – концентрическая ГЛЖ, а у 4 (11,8%) выявлено концентрическое ремоделирование ЛЖ. Нормальная геометрия ЛЖ не была зарегистрирована ни у одной пациентки.

Таким образом, выраженность процессов ремоделирования миокарда у пациенток с АГ и МС ассоциируется со степенью ожирения. По мере повышения массы тела и увеличения степени ожирения у женщин возрастают изменения структурно-геометрических параметров ЛЖ, указывающие на наличие прогностически неблагоприятных типов ремоделирования ЛЖ: концентрической и эксцентрической ГЛЖ. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что наличие повышенной массы тела и ожирения усугубляет развитие гипертрофии миокарда и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий у пациенток с АГ и МС [2, 3]. В то же время важнейшими гипертрофическими и пролиферативными факторами, участвующими в развитии процессов гипертрофии миокарда, являются провоспалительные цитокины, а также ИФР-1 [2, 3, 20].

Установлено, что у пациенток с АГ и МС (общая группа) средняя концентрация ИФР-1 составила $126,7 \pm 11,23$ нг/мл и не имела значимых различий с данными здоровых женщин ($p > 0,05$).

В то же время при ожирении 1-й степени у пациенток с АГ зарегистрирован существенный подъем уровня ИФР-1 при сопоставлении с контролем (29,9%; $p < 0,05$); табл. 3. Между тем у пациенток с АГ и ожирением 2-й степени параметры ИФР-1 значительно снизились по сравнению с данными женщин с ожирением 1-й степени (28,3%; $p < 0,05$) и не отличались от параметров здоровых лиц ($p > 0,05$). Наиболее выраженные сдвиги показателей ИФР-1 зарегистрированы у пациенток с АГ и ожирением 3-й степени. Уровень ИФР-1 у этих женщин существенно снизился и был значимо меньше как данных контроля (24,2%; $p < 0,05$), так и параметров пациенток с АГ и ожирением 1-й степени (41,7%; $p < 0,05$).

При корреляционном анализе, проведенном у пациенток с АГ и ожирением 2–3-й степени, установлены обратные зависимости между уровнем ИФР-1 и показателями ИММЛЖ ($r = -0,59$; $p < 0,05$), КДР ЛЖ ($r = -0,38$; $p < 0,05$). Установленные взаимоотношения между уровнем ИФР-1 и эхокардиографическими параметрами, отражающими выраженность ГЛЖ, по-видимому, указывают на существенный вклад ИФР-1 в развитие процессов гипертрофического ремоделирования ЛЖ у пациенток с АГ и ожирением 2–3-й степени.

Обсуждение

Ожирение и АГ вносят существенный вклад в развитие метаболического сердечно-сосудистого синдрома и способствуют структурно-функциональной перестройке миокарда с формированием ГЛЖ и развитием интерстиционального фиброза [2, 3, 23].

АГ и ожирение как факторы риска ГЛЖ взаимно усугубляют друг друга, при их сочетании создается смешанная нагрузка на сердце: увеличивается пред- и постнагрузка.

Полагают, что преднагрузка сердца давлением («чистая» АГ) способствует формированию концентрической ГЛЖ, а при перегрузке объемом на фоне повышения массы тела и ожирения выявляется нарастание постнагрузки и дилатация ЛЖ с развитием эксцентрической ГЛЖ [2]. Проведенные исследования указывают на четкую взаимосвязь между увеличением ИММЛЖ и абдоминальным ожирением, независимо от уровня АД и других гемодинамических факторов [2, 3]. Показано, что ожирение в сочетании с АГ существенно увеличивает распространенность ГЛЖ, что особенно выражено у женщин [2]. Описанные закономерности были подтверждены и в нашей работе. Нами установлено прогрессирующее развитие процессов гипертрофического ремоделирования у пациенток с АГ и МС по мере увеличения степени ожирения. При этом прогностически неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ, такие как концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ, зарегистрированы при ожирении высокой степени. Между тем механизмы влияния ожирения на ГЛЖ до сих пор полностью не раскрыты. Среди гуморальных факторов, стимулирующих рост кардиомиоцитов и миокардиальных фибробластов, важная роль принадлежит симпатической и ренин-ангиотензиновой системе, а также обсуждается вклад инсулина и так называемых инсулиноподобных факторов роста в процесс регуляции продукции соединительной ткани, причем активация последних особенно характерна для лиц с МС [6, 24].

ИФР-1 – главный представитель семейства ИФР, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, активно участвует в анаболических реакциях в соединительной ткани, мышцах и сердце [7, 25]. Уровень ИФР-1 регулируется гормоном роста, а его концентрация зависит от действия на печень как соматотропного гормона, так и половых стероидов, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов и инсулина. При этом инсулин и эстрогены повышают синтез ИФР-1 в печени, а глюкокортикоиды его снижают, что, по-видимому, обеспечивает синергизм влияния инсулина, соматотропина, половых и тиреоидных гормонов на процессы роста и дифференцировки клеток и тканей организма [7]. ИФР-1 имеет высокое сходство с проинсулином и был назван инсулиноподобным ростковым фактором в связи с его способностью стимулировать поглощение глюкозы мышечной и жировой тканью аналогично инсулину [26].

В эксперименте и отдельных клинических исследованиях продемонстрирована роль ИФР-1 в развитии многих патологических процессов, развивающихся при сердечно-сосудистых заболеваниях [15,

27, 28]. В то же время результаты исследований, свидетельствующие о влиянии ИФР-1 на гемодинамику и прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях, достаточно противоречивы. Так, в работе [15] показано, что низкий уровень ИФР-1 коррелировал с риском развития ИБС, включая сердечно-сосудистую смерть. Но есть и противоположные данные, согласно которым у лиц с высоким уровнем ИФР-1 чаще развивается ИБС [27]. С другой стороны, в исследовании [28], в котором оценивалась связь между продолжительностью жизни и уровнем ИФР-1 у пожилых мужчин, установлена наибольшая продолжительность жизни именно у пациентов с высокими значениями ИФР-1 как в общей популяции, так и среди лиц с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Данные литературы, в которых представлены изменения уровня ИФР-1 у больных АГ, также противоречивы. Наряду с исследованиями, в которых продемонстрировано повышение активности ИФР-1 у больных АГ по сравнению с нормотониками [18], существуют работы, свидетельствующие о снижении концентрации ИФР-1 в крови больных АГ при сопоставлении с контролем [19].

В то же время в нашей работе установлено, что изменения уровня ИФР-1 в крови пациенток с АГ и МС ассоциируются с выраженностью ожирения и отражают особенности ремоделирования миокарда ЛЖ. Так, показано, что концентрическое ремоделирование ЛЖ, зарегистрированное при ожирении 1-й степени, сопряжено с гиперпродукцией ИФР-1. Формирование гипертрофических типов ГЛЖ при ожирении 2–3-й степени характеризовалось снижением концентрации ИФР-1, минимальные его значения определены у пациенток с АГ и ожирением 3-й степени, у которых преобладала эксцентрическая ГЛЖ.

Развитие концентрической и эксцентрической ГЛЖ при ожирении 2–3-й степени, по-видимому, сопряжено с уменьшением синтеза ИФР-1, дефицит которого способствует усилению апоптоза кардиомиоцитов и прогрессированию процессов фиброобразования миокарда. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых зарегистрировано снижение активности ИФР-1 у больных АГ с выраженной ГЛЖ, а также при сочетании с сахарным диабетом [19, 20, 29].

При корреляционном анализе, проведенном у пациенток с АГ и ожирением высокой степени, установлены тесные взаимоотношения между уровнем ИФР-1 и величиной ИММЛЖ. Полученные результаты исследования указывают на существенную роль дефицита ИФР-1 в развитии процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда у женщин с АГ и МС, предрасполагающих к развитию сердечной недостаточности.

Обсуждая возможные механизмы формирования различных типов ремоделирования ЛЖ у женщин с АГ и МС, следует указать на существенный вклад в эти процессы таких метаболических нарушений, как инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Важно отметить, что изменения со стороны углеводного обмена у женщин выявляются уже на стадии избыточной массы тела и ожирения 1-й степени, а наиболее выраженные сдвиги регистрируются при ожирении 3-й степени [2]. Представляется, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия лежат в основе гормональных, нейрогуморальных и метаболических процессов, способствующих формированию гипертрофических типов ремоделирования у женщин с АГ и МС [30]. С другой стороны, гиперинсулинемия, ре-

гистрируемая при ожирении у женщин, по-видимому, может способствовать подавлению выработки ИФР-1 в печени и миокарде, на фоне дефицита которого формируются гемодинамически значимые неблагоприятные типы ГЛЖ.

В то же время известно, что инсулин является важным модулятором действия ИФР-1. При этом влияние инсулина на процессы ремоделирования миокарда, по-видимому, может быть реализовано как за счет прямого его воздействия на рецепторы ИФР-1 в кардиомиоцитах, так и опосредованно за счет стимуляции синтеза ИФР-1. Но в отличие от инсулина, который не синтезируется в миокарде, локальная секреция ИФР-1 и его рецепторов происходит в кардиомиоцитах за счет его синтеза посредством аутокринных или паракринных механизмов [13, 26]. Поэтому представляется вероятным, что развитие процессов ремоделирования миокарда, апоптоза и интерстициального фиброза при АГ и ожирении происходит через «посредничество» ИФР-1.

Кроме того, представляют интерес данные о том, что после достижения половой зрелости начинается физиологическое снижение уровней гормона роста и ИФР-1, прогрессирующее пропорционально угасанию гормональной функции половых желез [7]. Снижение пика секреции гормона роста, связанное со старением, может подавлять синтез ИФР-1 и снижать его уровень в крови и тканях. Существенное влияние на эти механизмы оказывают половые гормоны, уровень которых у женщин в репродуктивном возрасте и постменопаузе различен [7, 31]. Эти данные представляются важными, поскольку в наше исследование были включены женщины с АГ и МС в постменопаузе.

Имеются сведения, что у молодых женщин компоненты ИФР-опосредованного сигнального пути вовлечены в регуляцию нормального менструального цикла, при этом экспрессия ИФР-1 в эндометриальных стромальных клетках стимулируется эстрогенами. Нарастание уровня эстрадиола в пролиферативную фазу цикла ведет к стимуляции экспрессии ИФР-1 в крови и эндометрии с последующей его пролиферацией [31]. В то же время известно, что у постменопаузальных женщин имеется снижение уровня эстрадиола, поэтому пролиферативный эффект ИФР-1 на эндометрий нивелируется, а уровень ИФР-1 в крови и эндометрии существенно снижается [32]. Следовательно, дефицит ИФР-1 на фоне гипоэстрогемии у женщин в постменопаузе приводит к развитию выраженных изменений сердечно-сосудистой системы, таких как апоптоз и снижение количества кардиомиоцитов, ремоделирование миокарда и фиброз.

Итак, нами установлено, что изменения уровня ИФР-1 у женщин с АГ и МС в постменопаузе ассоциируются с выраженностью ожирения, что согласуется с данными о том, что дефицит ИФР-1 является одним из важных гормональных последствий ожирения [24]. С другой стороны, дефицит ИФР-1 у пациенток с АГ и МС, развивающийся на фоне выраженного ожирения и гипоэстрогемии, существенно усугубляет процессы ремоделирования и фиброобразования миокарда, потенцируя раннее развитие сердечной недостаточности. Тем более что имеются сведения, что низкий уровень ИФР-1 является биохимическим маркером ухудшения анаболических процессов [33] и представляется предиктором декомпенсации хронической сердечной недостаточности, указывая на неблагоприятный прогноз и высокий риск смерти [16].

Таким образом, дефицит ИФР-1 у пациенток с АГ и МС в постменопаузе ассоциируется с множеством структурных, метаболических и гормональных нарушений, наиболее важными и значимыми из которых являются развитие гипертрофических типов ремоделирования миокарда, а в дальнейшем формирование сердечной недостаточности.

Заключение

Установлено, что изменения уровня ИФР-1 в крови женщин с АГ и МС ассоциируются с выраженностью ожирения и отражают особенности ремоделирования миокарда. У пациенток с АГ и ожирением 1-й степени, у которых преобладало концентрическое ремоделирование ЛЖ, зарегистрирован подъем активности ИФР-1. Формирование гипертрофических типов ремоделирования миокарда при ожирении 2–3-й степени характеризовалось снижением уровня ИФР-1, минимальные его показатели определены у пациенток с АГ и ожирением 3-й степени, у которых преобладала эксцентрическая ЛЖ. При корреляционном анализе, проведенном у женщин с АГ и ожирением 2–3-й степени, установлены значимые обратные взаимосвязи между уровнем ИФР-1 и величиной ИММЛЖ.

Результаты исследования указывают на существенную роль дефицита ИФР-1 в развитии процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда у женщин с АГ и МС, являющихся основой для формирования сердечной недостаточности.

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

Литература/References

1. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. Артериальная гипертензия, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и вклад в продолжительность жизни населения. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 3: 3–7. / Oganov R.G., Shal'nova S.A., Deev A.D. Arterial'naiia gipertoniia, smertnost' ot serdechno-sosudistykh zabolevanii i vklad v prodolzhitel'nost' zhbzni naseleniia. Profilaktika zabolevanii i ukreplenie zdorov'ia. 2001; 3: 3–7. [in Russian]
2. Конради А.О., Жукова А.В. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена. Артериальная гипертензия. 2002; 8 (1): 7–12. / Konradi A.O., Zhukova A.V. Strukturno-funktsional'nye parametry miokarda u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'u v zavisimosti ot massy tela, tipa ozhireniia i sostoianniia uglevodnogo obmena. Arterial'naia gipertenziia. 2002; 8 (1): 7–12. [in Russian]
3. De Simone G, Palmieri V, Bella JN. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the Hyper GEN study. J Hypertens 2002; 20: 323–31.
4. Шляхто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2002; 2: 45–9. / Sbliakbto E.V., Moiseeva O.M. Kletochnye aspekty remodelirovaniia sosudov pri arterial'noi gipertonii. Arterial'naia gipertenziia. 2002; 2: 45–9. [in Russian]
5. Santibanez JE, Quintanilla M, Bernabeu C. TGF- β_1 resystems and its role physiological and pathological conditions. Circulation 2012; 121: 233–51.
6. 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. Проблемы старения и долголетия. 2013; 22 (4): 365–79. / Ena L.M., Bevziuk L.V. Rol' gemo-dinamicheskikh i gumoral'nykh faktorov v patogeneze mio-kardial'nogo fibroza u patsientov pozbilogo vozrasta s arteri-al'noi gipertenziei i fibrilliatsei predserdii. Problemy starenii i dolgoletii. 2013; 22 (4): 365–79. [in Russian]
7. Геннадиник А.Г., Нелаева А.А. Роль инсулиноподобного фактора роста 1 в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения. Ожирение и метаболизм. 2010; 2: 10–5. / Gennadimik A.G., Nelaeva A.A. Rol' insulino-podobnogo faktora rosta 1 v metabolizme, reguliatsii kletochnogo obnoveniia i protsessakh starenii. Ozhirenie i metabolizm. 2010; 2: 10–5. [in Russian]
8. Пронин В.С., Колода Д.Е., Чаплыгина Е.В. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: биологическая роль и перспективы использования. Клиницист. 2008; 1: 18–27. / Pronin V.S., Koloda D.E., Chaplygina E.V. Insulino-podobnye rostovye faktory v klinicheskoi praktike: biologicheskaiia rol' i perspektivy ispol'zovaniia. Klinitsist. 2008; 1: 18–27. [in Russian]
9. 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; 2: 81–8.
10. Ungvari Z, Csiszar A. The emerging role of IGF-1 deficiency in cardiovascular aging: recent advance. J Gerontol A. Biol Sei Med Sei 2012; 67 (6): 599–610.
11. Van Heerde WL, Robert-Offerman S, Dumont E et al. Markers of apoptosis in cardiovascular tissues: focus on Annexin V. Cardiovasc Res 2000; 45: 549–59.
12. Palmen M, Daemen MJ, Bronsaeer R et al. Cardiac remodeling after myocardial infarction is impaired in IGF-1 deficient mice. Cardiovasc Res 2001; 50: 516–24.
13. Шпагина О.В., Бондаренко И.З., Кукулина М.Д. и др. Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста 1 в прогнозе течения ИБС у пациентов с ожирением. Ожирение и метаболизм. 2014; 4: 33–40. / Shpagina O.V., Bondarenko I.Z., Kuklina M.D. i dr. Gormon rosta i insulino-podobnyi faktor rosta 1 v prognoze techeniia IBS u patsientov s ozhireniem. Ozhirenie i metabolizm. 2014; 4: 33–40. [in Russian]
14. Kawachi SI. Circulating Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 are associated with earey carotid atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25 (3): 617–21.
15. Jun JA, 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.
16. Дронова В.В., Ситникова М.Ю., Гринева Е.Н. и др. Динамика содержания гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 в крови больных декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, как маркер прогноза и эффективности терапии. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (6): 329–33. / Dronova V.V., Sitnikova M.Yu., Grineva E.N. i dr. Dinamika sodержaniia gormona rosta i insulino-podobnogo faktora rosta 1 v krovi bol'nykh dekom-pensirovannoi khronicheskoi serdechnoi nedostatocnost'iu, kak marker prognoza i effektivnosti terapii. Serdechnaia nedostatocnost'. 2013; 14 (6): 329–33. [in Russian]
17. Березин А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: реальность, перспективы. Сердечная недостаточность. 2013; 1: 5–10. / Berezin A.E. Biologicheskie markery pri khronicheskoi serdechnoi nedostatocnosti: real'nost', perspektivy. Serdechnaia nedostatocnost'. 2013; 1: 5–10. [in Russian]
18. Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., Турсунов Р.Р. и др. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертензии. Кардиология. 2003; 7: 61–4. / Kurbanov R.D., Eliseeva M.R., Tursunov R.R. i dr. Gumoral'nye markery disfunktsii endoteliiia pri esentsial'noi gipertonii. Kardiologiia. 2003; 7: 61–4. [in Russian]

19. Журавлева ЛВ, Ковалева ОН. Инсулиноподобный фактор роста 1 и ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертензией. Украинский кардиол. журн. 2006; 5: 32–7. / Zburavleva LV, Kovaleva ON. Insulinopodobnyi faktor rosta 1 i remodelirovaniie miokarda u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei. Ukrainskii kardiolog. zburn. 2006; 5: 32–7. [in Russian]
20. Коваль С.Н., Масляева Л.В., Резник Л.А. Особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы и уровень ИФР-1 в крови больных мягкой и умеренной гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом. Журнал АМН Украины. 2008; 3: 505–16. / Koval' SN, Masliaeva LV, Reznik LA. Osobennosti remodelirovaniia serdechno-sosudistoi sistemy i uroven' IFR-1 v krovi bol'nykh miagkoi i umerennoi gipertoniceskoi bolezniu v sochetanii s sakharnym diabetom. Zburnal AMN Ukrainy. 2008; 3: 505–16. [in Russian]
21. Закирова А.Н., Фаткуллина Е.З., Закирова Н.Э. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2014; 9 (1): 35–9. / Zakirova AN, Fatkullina EZ, Zakirova NE. Rol' matriksnykh metalloproteinaz v razvitiu gipertrofii levogo zheludochka u patsientok s arterial'noi gipertoniei i metabolicheskim sindromom. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2014; 9 (1): 35–9. [in Russian]
22. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. М., 2009. / Rekomendatsii Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniiu metabolicheskogo sindroma. M., 2009. [in Russian]
23. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. Blood Pressure 2001; 10: 288–98.
24. Kavi BB, Fier JS. Obesity and insulin resistance. J Clin Invest 2000; 10: 437–81.
25. Anversa P. Aging and longevity: the IGF-1 enigma. Circ Res 2005; 97 (5): 411–4.
26. Fisher F, Schuller H, Moban S et al. Associations of insulin-like growth factors-1, insulin-like growth factor-binding proteins and acid-labile subunit with coronary heart disease. Clin Endocrinol 2004; 61 (5): 595–602.
27. Schneider HJ, Klotsche J, Saller S et al. Associations of age-dependent IGF-1 SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients. Eur J Endocrinol 2008; 158 (2): 153–61.
28. Bruggts MP, Beld AW, Hofland LJ et al. Low circulating Insulin-like growth factor-1 bioactivity in elderly men is associated with increased mortality. J Clin Endocr 2008; 93 (7): 2515–22.
29. Разин В.А., Гимаев Р.Х., Мовчан Е.В. Миокардиальный фиброз и инсулиноподобный фактор роста 1 при артериальной гипертензии, связь со структурно-функциональными изменениями сердца. Терапевт. 2012; 3: 4–8. / Razin VA, Gimaev RKH, Movchan EV. Miokardial'nyi fibroz i insulinopodobnyi faktor rosta 1 pri arterial'noi gipertenzii, sviaz' so strukturno-funktsional'nymi izmeneniami serdtsa. Terapevt. 2012; 3: 4–8. [in Russian]
30. Коваль С.Н., Старченко Т.Г. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. Украинский терапевт. журн. 2010; 10: 68–72. / Koval' SN, Starchenko TG. Osobennosti remodelirovaniia levogo zheludochka serdtsa u bol'nykh gipertoniceskoi bolezniu serdtsa, assotsirovannoi s sakharnym diabetom 2 tipa. Ukrainskii terapevt. zburn. 2010; 10: 68–72. [in Russian]
31. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышева А.Л. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки в патогенезе рака эндометрия. Сиб. онкол. журн. 2008; 3 (27): 28–34. / Bockareva NV, Kondakova IV, Kolomiets LA, Chernysheva AL. Insulinopodobnye faktory rosta i svyazyvaiushchie ikh belki v patogeneze raka endometriia. Sib. onkol. zburn. 2008; 3 (27): 28–34. [in Russian]
32. McCambell AS, Broaddus RR, Loose DS et al. Overexpression of the insuline-like growth factor-1 receptor activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium. Clin Cancer Res 2006; 12: 6373–8.
33. Nagava N, Ucmatsu M, Kojima M et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. Circulation 2001; 104 (17): 2034–8.

Сведения об авторах

Закирова Нэлли Эриковна – д-р. мед. наук, проф. зав. каф. кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ

Николаева Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ РКЦ

Закирова Аляра Нурмухаметовна – д-р. мед. наук, проф. каф. кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ.

E-mail: a.n.zakirova@yandex.ru

Нуртдинова Эльвира Гайнисламовна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической кардиологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ

Галиева Елена Zufаровна – аспирант каф. кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ

Низамова Динара Фаварисовна – ассистент каф. клинической кардиологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ