

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**НИЗАМОВА ДИНАРА ФАВАРИСОВНА**

**ПРОФИБРОТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ  
МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

3.1.20. Кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Закирова Нэлли Эриковна

Уфа – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Патогенетические механизмы формирования и течения ХСН.....	12
1.2 Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов при ХСН.....	17
1.3 Участие ИФР-1 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.....	19
1.4 Участие ТФР- $\beta$ 1 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.....	23
1.5 Участие альдостерона в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.....	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 Объект и дизайн исследования, клиническая характеристика исследуемых.....	30
2.2 Методы исследования.....	34
2.2.1 Функциональные методы исследования.....	35
2.2.2 Иммунологические методы .....	35
2.2.3 Статистические методы.....	36
ГЛАВА 3 СОСТОЯНИЕ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ТИПЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЖ У ПАЦИЕНТОВ ХСН ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА.....	37
3.1 Гемодинамические параметры у группы контроля и у пациентов ХСН.....	37
3.2 Типы геометрии ЛЖ в группе контроля и у пациентов ХСН II ФК.....	40
3.3 Типы геометрии ЛЖ у пациентов ХСН III и IV ФК.....	41
ГЛАВА 4 ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ У ПАЦИЕНТОВ ХСН II,III,IV ФК И	

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И УРОВНЕМ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ У ПАЦИЕНТОВ ХСН III-IV ФК.....	45
4.1 Изменение уровня натрийуретических пептидов у пациентов ХСН II- IV ФК и его взаимосвязи с гемодинамическими параметрами при ХСН III-IV ФК.....	45
4.2 Динамика уровня ИФР-1 у пациентов ХСН II-IV ФК ишемического генеза и корреляционные взаимосвязи уровня ИФР-1 с гемодинамическими параметрами (ИММЛЖ, КСОИ ЛЖ, ФВ ЛЖ) у пациентов ХСН III-IV ФК.....	46
4.3 Изменение уровня ТФР- $\beta$ 1 у пациентов ХСН II-IV ФК ишемического генеза и корреляционные взаимосвязи уровня ТФР- $\beta$ 1 с гемодинамическими параметрами (ИММЛЖ, КСОИ ЛЖ, ФВ ЛЖ) у пациентов ХСН III-IV ФК.....	48
4.4 Динамика уровня альдостерона у пациентов ХСН II-IV ФК ишемического генеза и корреляционные зависимости уровня альдостерона со структурно-гемодинамическими параметрами (ИММЛЖ, КСОИ ЛЖ, ФВ ЛЖ) у пациентов ХСН III-IV ФК.....	50
4.5 Корреляционные взаимосвязи уровней профиброгенных факторов роста ИФР-1 и ТФР- $\beta$ 1 с концентрацией натрийуретических пептидов у пациентов ХСН III-IV ФК.....	52
ГЛАВА 5 ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ИФР-1 И ГИПЕРЭКСПРЕССИИ ПРОФИБРОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РОСТА ТФР- $\beta$ 1, АЛЬДОСТЕРОНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЖ И ДЕСТАБИЛИЗАЦИЮ ТЕЧЕНИЯ ХСН.....	53
5.1. Влияние дефицита ИФР-1 на ремоделирование ЛЖ у пациентов ХСН II-IV ФК.....	53
5.2. Влияние гиперэкспрессии ТФР- $\beta$ 1 на ремоделирование ЛЖ у пациентов ХСН II-IV ФК.....	54
5.3. Влияние гиперэкспрессии альдостерона на ремоделирование ЛЖ у пациентов ХСН II-IV ФК.....	55

ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	58
ВЫВОДЫ.....	70
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	72
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ.....	73
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	74

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность (далее ХСН) является одной из главных причин осложнений различных сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности [Терещенко С.Н., 2020; Mc. Donadgh T.A., 2021].

Большое значение в дестабилизации течения ХСН имеют процессы изменения геометрии миокарда левого желудочка (ЛЖ) [Мареев В.Ю., 2017]. В последние годы значительно расширились классические представления о ремоделировании миокарда ЛЖ [Балицкая А.С., 2020; Букатов В.В., 2021]. Под действием нейрогуморальных и профибротических факторов, гемодинамической нагрузки происходит изменение геометрии сердца [Ding Y., 2020; Bhandari B., 2022]. В эксперименте и отдельных клинических исследованиях установлено, что в процессе ремоделирования миокарда развивается фиброз, который ассоциируется с накоплением коллагена I и III типа в интерстиции и периваскулярном пространстве сердца и с увеличением числа фибробластов [Bing R., 2019; Печерина Т.Б., 2020]. В развитии процессов ремоделирования миокарда выделяют три основных этапа: гипертрофия кардиомиоцитов (КМЦ), фиброз и апоптоз [Mouton A.J., 2018]. Активация ангиотензина II (АТ II), эндотелина-1 и альдостерона играет ключевую роль в развитии фиброза миокарда ЛЖ [Bing R., 2019].

Гиперпродукция АТ II может способствовать увеличению коллагенообразования в интерстициальном пространстве и инициировать вовлечение в процесс инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и трансформирующего фактора роста -  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ) [Chi H., 2019]. ИФР-1 регулирует функцию и морфологию миокарда и сосудов [Barnard S.A., 2018], положительно влияя на рост и метаболизм тканей, дифференцировку и функции КМЦ [Marra A.M., 2018; Sanchez-Aguilera P., 2023].

Эффект АТ II реализуется как непосредственно через его специфические

рецепторы, так и опосредованно через гиперэкспрессию ТФР- $\beta$ 1. ТФР- $\beta$ 1 оказывает профибротическое и противовоспалительное действие. ТФР- $\beta$ 1 инициирует миграцию фибробластов, макрофагов и нейтрофилов в зону повреждения, стимулирует синтез коллагена и фибронектина [Lu M., 2019]. Повышенная секреция ТФР- $\beta$ 1 сопряжена с заболеваниями, связанными с фиброзом и рубцеванием [Jin L., 2018].

Альдостерон стимулирует коллагенообразование фибробластами и некроз клеток миокарда, отрицательно влияя на баланс электролитов [Кукес В.Г., 2016; Al Qudah M., 2020]. В процессе постинфарктного ремоделирования альдостерон может оказывать отрицательное действие за счет активации атерогенеза, приводя к дисфункции эндотелия и системному воспалению, что способствует нарушению кровоснабжения и развитию фиброза миокарда, потенцируя дальнейшее прогрессирование ХСН [Parksook W.W., 2023].

В литературе последних лет работы, изучающие роль профиброгенных ростовых факторов в структурно-функциональной перестройке ЛЖ выполнены в основном в эксперименте [Xin H., 2018; Zhan Q., 2022]. Клинические исследования, изучающие роль профибротических факторов в развитии ХСН, немногочисленны и противоречивы [Lee C.T., 2017; Piccioli L., 2018], что аргументирует необходимость проведения углубленных исследований у больных с прогрессирующим течением ХСН.

В научной литературе обсуждается взаимосвязь ИФР-1 с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в качестве независимого фактора риска: ССЗ развиваются как при гиперэкспрессии, так и при дефиците уровня ИФР-1 [Brugts M.P., 2008; Harada K., 2020]. Единичные исследования последних лет доказывают роль ИФР-1 как маркера прогноза развития ХСН [Дронова А.В., 2010; Cittadini A., 2018]. Результаты немногочисленных исследований роли ТФР- $\beta$ 1 при ХСН также неоднозначны. Содержание ТФР- $\beta$ 1 у экспериментальных мышей с ГЛЖ увеличивалось при развитии у них ХСН [Li Y., 2020]. В другом клиническом исследовании с участием больных ХСН показано снижение уровня ТФР- $\beta$ 1 в динамике постинфарктного ремоделирования миокарда [Садовой В.И., 2014]. В

последние годы большинство представленных исследований демонстрируют, что основные отрицательные эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на течение различных ССЗ обусловлены не только действием АТ II, но и активацией альдостерона [Bollag W.B., 2014; Ватутин Н.Т., 2019]. В некоторых исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между уровнем циркулирующего альдостерона и риском развития ХСН и риском внезапной смерти [Кукес В.Г., 2016; Young M. J., 2019], однако данные исследования немногочисленны.

Изучение взаимозависимости и взаимосвязи профиброгенных ростовых факторов ИФР-1 и ТФР- $\beta$ 1, альдостерона у пациентов с ХСН ишемического генеза с параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ в настоящее время актуально и важно для определения роли профиброгенных факторов роста в ремоделировании миокарда ЛЖ и в развитии фиброза.

### **Цель исследования**

Установить влияние профибротических факторов роста (ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1, альдостерона) на ремоделирование миокарда ЛЖ у пациентов ХСН ишемического генеза на основе оценки их взаимоотношений с гемодинамическими параметрами и уровнем NT-proBNP, являющимся информативным биомаркером для оценки миокардиальной дисфункции.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности и типы ремоделирования ЛЖ у пациентов ХСН различных ФК в зависимости от исходного уровня профиброгенных факторов роста.
2. Определить изменения уровня ИФР-1 у пациентов ХСН разных ФК в зависимости от тяжести течения и типа ремоделирования ЛЖ.
3. Анализировать выраженность экспрессии ТФР- $\beta$ 1 у пациентов ХСН разных ФК в зависимости от тяжести течения и типа ремоделирования ЛЖ.
4. Установить изменения уровня альдостерона у пациентов ХСН

различных ФК в зависимости от тяжести течения и типа ремоделирования ЛЖ.

6 Изучить корреляционные взаимоотношения между уровнем ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1, альдостерона и параметрами ремоделирования ЛЖ у пациентов ХСН III-IV ФК, определить их взаимоотношения с уровнем NT-proBNP.

7 Оценить влияние профиброгенных факторов роста на формирование различных типов ремоделирования.

### **Научная новизна**

На основе комплексного исследования показателей профибротических факторов роста и параметров гемодинамики, определения их взаимоотношений у пациентов тяжелой ХСН III-IV ФК с эксцентрической ГЛЖ, впервые получены новые данные, указывающие на существенное влияние профибротических факторов на развитие процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда у пациентов с терминальной ХСН.

Установлено, что дефицит уровня ИФР-1, сопряженный с гиперэкспрессией NT-proBNP и гемодинамическими нарушениями, зарегистрирован у больных ХСН IV ФК с эксцентрической ГЛЖ. Выявлено, что у пациентов с тяжелой ХСН IV ФК с дезадаптивным типом ремоделирования гиперэкспрессия ТФР- $\beta$ 1 и альдостерона отражает выраженность процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда. Определены взаимосвязи между уровнями ИФР-1 и NT-proBNP, ТФР- $\beta$ 1 и NT-proBNP, которые были ассоциированы с тяжестью течения заболевания и со степенью структурно-функциональных изменений при дестабилизации течения ХСН. По мере прогрессирования ХСН снижается уровень ИФР-1, повышаются уровни ТФР- $\beta$ 1 и альдостерона, на этом фоне происходят изменения и перестройка структурно-геометрической модели миокарда: при тяжелой ХСН IV ФК формируется эксцентрическая ГЛЖ и дилатация ЛЖ с дезадаптивным типом ремоделирования.



### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлена целесообразность определения содержания профиброгенных ростовых факторов, таких как ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1, альдостерон, для оценки тяжести течения ХСН. Исследование концентрации профиброгенных ростовых факторов, влияющих на развитие интерстициального фиброза, может быть использовано в качестве биомаркеров избыточного коллагенообразования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Выраженность процессов ремоделирования миокарда ассоциируется с тяжестью течения и ФК ХСН, коррелирует с гемодинамическими параметрами и выраженностью экспрессии натрийуретических пептидов у пациентов с ХСН ишемического генеза. Наиболее неблагоприятный тип ремоделирования миокарда ЛЖ: эксцентрическая ГЛЖ определена при высоком ФК и дестабилизации течения ХСН.
2. Изменения концентрации ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1, альдостерона при прогрессирующем течении ХСН сопряжены с тяжестью течения и типом ремоделирования миокарда. Наиболее выраженные изменения структурно-функциональных свойств ЛЖ, дефицит ИФР-1, гиперэкспрессия ТФР- $\beta$ 1, ассоциированные с уровнем NT-proBNP, и гиперэкспрессия альдостерона установлены при ХСН IV ФК.
3. Определены тесные корреляции между уровнем ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1, альдостерона и гемодинамическими параметрами, концентрацией натрийуретических пептидов у пациентов с ХСН III-IV ФК.
4. Изменения концентрации профибротических факторов (ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1 и альдостерона) взаимосвязаны с типом геометрии ЛЖ, что свидетельствует о значимой роли активации профибротических факторов (ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1 и альдостерона) в развитии патологических типов ремоделирования у пациентов ХСН ишемического генеза.

### **Степень достоверности**

Достоверность данных проведенного исследования заключается в наличии достаточного клинического материала; в применении современных методов лабораторной и инструментальной диагностики ХСН. В ходе проведения статистической обработки данных использованы достоверные критерии и методы.

### **Апробация результатов**

Результаты диссертационного исследования представлены на отечественных конференциях, доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии по кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заседание № 1 от 01.06.2023 г).

### **Внедрение результатов исследований**

Основные результаты диссертационного исследования используются в клинической деятельности отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Клиническая Больница скорой медицинской помощи г. Уфа.

Результаты проведенного исследования были включены в учебный процесс на кафедре кардиологии и функциональной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно была изучена литература по теме диссертации, определены идея, цель и задачи исследования, проведен отбор пациентов ХСН в исследование, их обследование, статистическая обработка результатов исследования, подготовка статей, написание диссертационной

работы.

### **Публикации**

По основным результатам диссертационного исследования опубликовано 26 печатных работ, в том числе: 5 статей из перечня Высшей Аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, 2 статьи из издания, входящего в индексируемые базы Scopus, Web of Science, Embase.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 100 страницах, содержит 6 рисунков, 9 таблиц. Диссертация построена из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы.

Библиографический список представлен 81 отечественными и 160 зарубежными литературными источниками.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – профессор Павлов В.В.) на кафедре кардиологии и функциональной диагностики.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Патогенетические механизмы формирования и течения ХСН

Термин «ремоделирование» впервые введен в конце 70-х гг. XX века [41]. После перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) наблюдаются изменения геометрии и структуры сердца, затрагивающие одновременно ишемическую зону и интактные участки миокарда [33, 38]. В настоящее время ремоделирование рассматривается как процессы, приводящие к дилатации полостей сердца, ГЛЖ, систолической и диастолической дисфункции [93, 159]. Под влиянием нейрогуморальных и профибротических факторов роста, гемодинамической перегрузки происходят изменения структурно-функциональных свойств ЛЖ [1, 8, 46]. Постинфарктное ремоделирование приводит к гемодинамическим и структурно-функциональным изменениям в сердце еще до развития клинической картины ХСН [72, 193]. Процесс постинфарктного ремоделирования начинается с компенсаторной реакции, направленной на поддержание нормальной фракции выброса (ФВ) и адекватного миокардиального стресса (МС) [51, 74]. В дальнейшем происходит декомпенсация процессов постинфарктного ремоделирования [108, 156]. Ремоделирование ЛЖ при ХСН происходит на всех структурных уровнях строения сердца: в КМЦ и внеклеточном матриксе сердца [191]. Во время ишемического ремоделирования миокарда происходят три основных процесса: фиброз, гипертрофия и гибель КМЦ [62, 197].

В развитии ишемического ремоделирования важная роль принадлежит коронарной недостаточности. При недостаточном поступлении кислорода в миокард возникает нарушение равновесия между поступлением кислорода и потребностью в нем сердца, что приводит к гибели трети КМЦ [7]. Ремоделирование ЛЖ после перенесенного ИМ развивается вследствие некроза КМЦ, развития «оглушенного» миокарда или гибернации [177]. Во время постинфарктного ремоделирования происходит смена компенсаторных и дезадаптивных процессов [224]. После перенесенного ИМ до 50% КМЦ

сохраняют свою функцию, но происходит их гипертрофия. Развивается «оглушенный» миокард со снижением содержания аденозинтрифосфата (АТФ) и замедлением метаболизма, что еще более усугубляет систолическую дисфункцию ЛЖ [76,182]. «Оглушенные» КМЦ в зоне ишемии погибают вследствие апоптоза, то есть «запрограммированной гибели», в результате происходит дальнейшее снижение сократительной функции [24,57]. Во время ИМ ведущим механизмом потери клеток миокарда является некроз, приводящий к развитию процессов воспаления, макрофагальной инфильтрации, активации фибробластов, развитию фиброза и пролиферации сосудистых клеток. В условиях хронической ишемии или гибернации апоптоз является важной формой гибели КМЦ [160, 218]. В ряде работ показана активация апоптоза при острой ишемии [209]. Для поддержания ударного объема при низкой ФВ увеличивается конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ), происходит дилатация полости ЛЖ, что согласно механизма Франка-Старлинга приводит к увеличению сердечного выброса. Следствием объемной перегрузки, согласно закона Лапласа, является повышенное давление на неповрежденные участки миокарда, увеличение диастолического и систолического напряжения стенок, МС. Возросшая гемодинамическая нагрузка приводит к ГЛЖ под влиянием АТ II, который инициирует повышенный синтез сократительных белков [56, 111]. Иницирующими стимулами ГЛЖ являются норадреналин, АТ II, эндотелин-1 (ЭТ-1), профиброгенные ростовые факторы. ГЛЖ направлена на поддержание ударного объема через вовлечение интактного миокарда и снижение МС. Увеличенный объем ЛЖ с недостаточной адаптивной гипертрофией способствует возрастанию напряжения стенки ЛЖ, что приводит к дальнейшей дилатации полости ЛЖ.

Фиброз миокарда является заключительным этапом ремоделирования миокарда [86, 123]. Под фиброзом понимают патологический процесс, при котором продукция коллагена в 2-3 раза преобладает над его распадом [29, 183]. Кардиальные фибробласты играют важную роль в процессах восстановления миокарда после перенесенного ИМ [139]. В патогенезе развития

миокардиального фиброза выявлено, что фиброзу более подвержены эндокардиальные слои, чем эпикардиальные, что коррелирует с распределением напряжения в стенке миокарда [43, 140]. В многочисленных исследованиях показана роль нейрогуморальных механизмов в патогенезе развития ХСН, однако процесс миокардиального фиброза, являющийся одним из основных механизмов патологического ремоделирования сердца при ХСН и возникновения неблагоприятных осложнений (случаи смерти и госпитализации), остается недостаточно изученным. При развитии структурно- функциональной перестройки миокарда после ИМ в экстрацеллюлярном матриксе происходят разнонаправленные процессы: в остром периоде преобладает разрушение компонентов внеклеточного матрикса протеолитическими ферментами, а в отдаленные сроки происходят продукция и накопление фибриллярных и нефибриллярных протеинов [199, 239]. При ишемическом ремоделировании происходят активация процессов фиброза миокарда и его подавление, которые могут идти последовательно или одновременно. Главная роль в фиброзной перестройке миокарда принадлежит фибробластам, функция которых характеризуется аномальным ростом их количества и гиперактивацией, что инициирует образование фиброза внеклеточного матрикса [5,22]. Основой формирования миокардиального фиброза является смещение нормального равновесия между индуцирующими (катехоламины, АТ II, ЭТ-1, альдостерон, ТФР- $\beta$ 1 и ИФР-1) и подавляющими фиброз (оксид азота, натрийуретические пептиды (НУП), брадикинины, простагландины) факторами, регулирующими процесс коллагенообразования [19, 44]. Выраженность фиброза соответствует степени тяжести ХСН [167, 220].

Большинство ученых отмечают, что основную роль в развитии миокардиального фиброза играет РААС [86]. В экспериментальных исследованиях на крысах выявлено, что АТ II активизирует продукцию коллагена фибробластами с помощью рецепторов к АТ II в КМЦ [129, 167]. В исследованиях с мышами с АГ доказано влияние ЭТ-1 и РААС на фиброзирование миокарда [73, 210].

В патогенезе развития фиброза происходит разрушение нормальной структуры КМЦ и накапливаются белки внеклеточного матрикса (коллагены, фибронектины). Эластичность миокарда уменьшается вследствие накопления коллагена I типа и изменения его особенностей, продольная ориентация волокон сменяется на поперечную, приводя к возрастанию ригидности миокарда [47]. Разрушение структуры внеклеточного матрикса разрывает связи между КМЦ и коронарными сосудами, нарушая целостность строения миокарда и функцию сердца. Снижение податливости миокарда приводит к дальнейшей систолической и диастолической дисфункции [204]. Двукратное повышение содержания коллагена приводит к нарушению эластичности, а четырехкратное - к снижению ФВ [47]. Миокард становится неспособным нормально сокращаться, так как происходит уменьшение количества клеток миокарда вследствие их замещения соединительной тканью [142]. Фиброз миокарда может вызывать периваскулярную компрессию, снижающую коронарный кровоток и ведущую к гипоксии миокарда [19]. Фиброз нарушает электрические взаимоотношения КМЦ, разделяя их белками внеклеточного матрикса, приводя к ишемии вследствие снижения концентрации капилляров и увеличения расстояния для поступления кислорода [42, 98]. Нарушается метаболизм и функция желудочков [19], развивается левожелудочковая дисфункция, что приводит к прогрессированию ХСН [75]. Последствиями фиброза миокарда являются СН, тяжелые аритмии и внезапная сердечная смерть. АТ II в наибольшей степени влияет на изменения фибробластов с помощью ТФР- $\beta$ 1 и остеопонтинина [110, 132].

Преобладание стимулирующих факторов (из-за повышенного их синтеза или недостатка ингибиторов фиброза) способствует развитию фиброза [107]. Под влиянием стимулирующих факторов фибробласты начинают активно делиться и синтезировать предшественники коллагена I, III типов и ферменты, участвующие в синтезе коллагена и отвечающие за его распад (металлопротеиназы) [178]. После перенесенного ИМ фиброз развивается как в зоне ИМ, так и в неинфарцированных участках миокарда [184]. В острую фазу

ИМ погибают КМЦ и компоненты внеклеточного матрикса. Некроз клеток в результате ИМ вызывает воспалительную реакцию, которая сопровождается лейкоцитарной инфильтрацией, в зону повреждения проникают нейтрофилы, активирующие матриксные металлопротеиназы [14, 56]. Под влиянием матриксных металлопротеиназ происходит распад погибших структур интерстициального пространства [116]. В зоне ИМ макрофаги начинают продуцировать ангиотензиноген и АПФ. Образовавшийся АТ II стимулирует синтез ТФР- $\beta$ 1, инициирует фибробласты и ингибирует активность нейтрофилов [25, 125]. Под действием ТФР- $\beta$ 1 фибробласты переходят в миофибробласты, которые обладают гораздо большей способностью вырабатывать коллаген и большей чувствительностью к влиянию провоспалительных и профибротических факторов [49]. В зоне ИМ продукция коллагена является необходимым фактором для формирования прочного рубца. Постепенно ингибируется активность металлопротеиназ, которые вновь начинают реализовывать свою активность к концу 7 суток, контролируя содержание синтезируемого коллагена для снижения избыточного коллагенообразования. Рубец после ИМ поддерживает мышечные волокна неповрежденного миокарда, в результате ослабевает нагрузка объемом [47]. При недостаточной поддержке рубца увеличивается вероятность разрыва сердца, мышечные пучки начинают перемещаться относительно друг друга, происходит увеличение зоны ИМ [99, 118]. Одним из факторов снижения ФВ ЛЖ в постинфарктном периоде является отложение коллагена в интерстициальном пространстве интактного миокарда [47, 153].

В последние десятилетия значительно расширились стандартные представления об ишемическом ремоделировании миокарда. В то же время работы по оценке вклада профиброгенных факторов роста в развитие процессов ремоделирования миокарда, в основном, выполнены в эксперименте, а результаты клинических исследований, полученных при наблюдении больных с артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), достаточно противоречивы и неоднозначны, что обосновывает важность и



необходимость проведения дальнейших исследований.

## **1.2 Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов при ХСН**

НУП - белковые гормоны, сходные по строению и участвующие в регуляции объема циркулирующей крови, водно-солевого баланса организма и АД, обладающие аутокринными и паракринными свойствами [121]. В 1981 г. был выявлен предсердный НУП (ANP) в миокарде предсердий [11]. Выделяют НУП А-типа (А-NP) и НУП В- типа (В-NP), секретируемые КМЦ; НУП С-типа (С-NP), который выделяется в эндотелии сосудов и центральной нервной системе [77, 207]. Пусковым фактором секреции НУП является повышение напряжения стенки миокарда при увеличении конечно-диастолического давления в ЛЖ. НУП уменьшает активацию симпатической нервной системы, снижает синтез ренина, ЭТ-1, альдостерона и АТ II [64, 195]. НУП ингибирует рост кардиальных фибробластов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток [158]. НУП уменьшает активность барорецепторов и выброс катехоламинов, увеличивает синтез оксида азота, способствуя вазодилатации. В экспериментальных исследованиях с трансгенными животными выявлено, что при избытке НУП значительно снижены АД и периферический сосудистый тонус. НУП снижает сосудистое сопротивление, ингибируя активность РААС [20]. В эксперименте было установлено, что при отсутствии в организме НУП-рецепторов развивается выраженная ГЛЖ [185, 206]. В других исследованиях доказано развитие мультифокального фиброза миокарда у мышей со сниженным содержанием НУП без наличия АГ или гипертрофии ЛЖ. Полученные данные доказывают роль НУП в качестве местного антифибротического фактора, контролирующего процессы ремоделирования ЛЖ [101, 109]. Доказано, что НУП является антагонистом профиброгенного ростового фактора ТФР-β1 [82, 231]. Антагонизм действия BNP и ТФР-β1 на миокардиальные миофибробласты реализуется влиянием на

процессы клеточного роста, синтеза коллагена и фибронектина [65, 75]. В эксперименте установлено, что НУП ингибирует синтез генов, отвечающих за профибротические и провоспалительные эффекты [145].

В настоящее время существует большое количество работ, в которых показана роль НУП в развитии ССЗ. Существует обратная зависимость между уровнем NT-proBNP и индексом массы тела [18]. На сегодняшний день определение содержания НУП и NT-proBNP применяется в диагностике и оценке прогноза у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [202], гипертонической болезнью [180], стенозом устья аорты [203] и др. Установлено влияние НУП на суточный ритм артериального давления (АД): содержание НУП зависит от нагрузки давлением [240]. Гиперэкспрессия НУП свидетельствует о неблагоприятном течении инфекционного эндокардита [124]. Повышение содержания НУП в первые несколько суток от начала ИМ взаимосвязано с выраженностью дисфункции ЛЖ и тяжестью СН. Определение уровня НУП и/или NT-proBNP является важным прогностическим и диагностическим маркером развития осложнений ИМ, ИБС, нестабильной стенокардии [157]. НУП и NT-proBNP являются наиболее значимыми и достоверными биомаркерами дисфункции миокарда при СН [18]. Определение уровня НУП необходимо проводить пациентам при подозрении на острую СН [133]. В некоторых исследованиях выявлена роль NT-proBNP как значимого предиктора внезапной сердечной смерти и показателя ремоделирования миокарда [126]. В проведенных исследованиях была показана корреляция концентрации NT-proBNP с показателями КДО и ФВ у пациентов с ГЛЖ на фоне АГ [211, 229]. В настоящее время определение уровня NT-proBNP может использоваться как критерий эффективности проводимой терапии у пациентов с ХСН [121]. В современной литературе данные о взаимодействии и корреляции НУП с концентрацией профиброгенных факторов роста, показателями ремоделирования миокарда достаточно противоречивы, что диктует необходимость дальнейшего изучения.

### 1.3 Участие ИФР-1 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

На сегодняшний день выделяют два типа ИФР: ИФР-1 и ИФР-2 [12]. ИФР– белковые гормоны, сходные по функции и строению с инсулином. Доказано, что ИФР-2 является митогеном в костных клетках. ИФР-1 участвует в синтетических процессах в мышцах, в миокарде и соединительной ткани [27]. ИФР-1 является гормоном-посредником, основная функция которого заключается в передаче стимулирующего воздействия гормона роста (ГР) на различные ткани. ИФР-1 секретируется в клетках печени под влиянием ГР, но может также местно синтезироваться в КМЦ, гладкомышечных клетках и эндотелиоцитах. ИФР-1 увеличивает массу миокарда, толщину стенок, сократимость миокарда, ускоряет синтез белков, вызывает фиброз миокарда, снижает периферическое сосудистое сопротивление [162, 230]. В миокарде выявлены рецепторы ИФР-1 и ГР, что подтверждает прямое и опосредованное влияние ГР на миокард. Данный ростовой фактор, как и ГР, увеличивает рост КМЦ и синтез протеинов в сердце [198]. При анализе летальности пациентов с заболеваниями гипофиза впервые было выявлено влияние ИФР-1 на развитие ССЗ [31, 42]. У больных с соматотропной недостаточностью при сниженном содержании ИФР-1 отмечается рост ССЗ и осложнений, в том числе рост кардиоваскулярной смертности, в сравнении с общей популяцией [13]. ИФР-1 является важным регулятором гипертрофии сердечной мышцы. У больных с акромегалией гиперэкспрессия ИФР-1 приводит к развитию концентрической ГЛЖ и увеличению массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) [179]. В клиническом исследовании с участием 218 пациентов, перенесших ИМ, выявлен значимый дефицит ИФР-1 [163]. По результатам других клинических исследований установлены взаимосвязи ИФР-1 с риском развития ИБС и смертностью от кардиальных причин: у пациентов с гиперэкспрессией ИФР-1 чаще развивалась ИБС [13]. В генетическом исследовании японских ученых, с участием групп контроля и больных, перенесших ИМ, выявлены специфические участки генов ИФР-1, которые могут использоваться как прогностические маркеры вероятности

развития ИМ [95, 169]. С возрастом уровень ГР и ИФР-1 снижается, приводя к прогрессированию атеросклероза и дисгормональным нарушениям [97]. В клинических исследованиях было показано, что у пациентов со сниженным содержанием ГР достоверно более часто развиваются ССЗ и их осложнения [150]. Показано, что лечение соматотропным гормоном тяжелой ХСН повышает ФВ и снижает функциональный класс (ФК) ХСН у больных с дилатационной кардиомиопатией [172]. В некоторых странах ГР используют для лечения терминальной стадии СН у пациентов с иммунодефицитом [117, 151]. ИФР-1 обладает рост-стимулирующим и инсулиноподобным действием. [12, 187]. Присутствие ИФР-1 обнаруживается практически во всех физиологических жидкостях. В середине пубертатного периода концентрация ИФР-1 в сыворотке крови максимальная, которая постепенно снижается с возрастом. Снижение синтеза ИФР-1 приводит к развитию возрастных изменений в миокарде, таких как уменьшение числа КМЦ, снижение секреции белков, в том числе актина и миозина [42]. Наибольшая продолжительность жизни наблюдается у пациентов с высоким содержанием ИФР-1 [217]. Содержание ИФР-1 в крови имеет обратную взаимосвязь с возрастом, ростом, индексом массы тела (ИМТ), систолическим АД (САД) и уровнем холестерина [131]. Сниженное содержание ИФР-1 взаимосвязано с продолжительностью скорректированного интервала QT, что может обозначать его влияние на риск развития жизнеугрожающих аритмий [228, 241]. Известно, что как увеличение концентрации ИФР-1, так и его дефицит имеют отрицательное влияние на течение многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Многие пролиферативные и атеросклеротические изменения в эндотелии сосудов осуществляются под действием ИФР-1. Существуют исследования, где выявлено положительное влияние ИФР-1 на липидный спектр [144]. Отрицательные корреляции ИФР-1 и липопротеидов высокой плотности выявлены в клиническом исследовании с участием здоровых пациентов без сахарного диабета, где изучалась связь ИФР-1 и липопротеидов высокой плотности [213]. По-видимому, сниженное содержание ИФР-1 приводит к развитию метаболического синдрома и инсулинорезистентности [84].

Гиперэкспрессия инсулина при метаболическом синдроме приводит к снижению продукции ИФР-1 печенью и тканями. Доказано, что снижение синтеза ИФР-1 и увеличение АД способствуют формированию кардиоваскулярных осложнений при сахарном диабете [148]. В эксперименте введение ИФР-1 мышам вызывало пролиферацию гладкомышечных клеток и снижение процессов апоптоза [33, 208]. ИФР-1 так же, как и НУП, регулирует синтез монооксида азота в эндотелии сосудов, приводя к вазодилатирующему эффекту [127]. По данным некоторых авторов, дефицит ГР и ИФР-1 ассоциируется с утолщением комплекса интима-медиа сосудов, что является ранним морфологическим признаком начинающегося атеросклероза [10, 94]. Доказана роль ИФР-1 в развитии атеросклероза: выявлено достоверное снижение уровня ИФР-1 у пациентов, перенесших ИМ, мозговой инсульт [135, 155]. Развитие эксцентрической ГЛЖ сопровождается уменьшением синтеза ИФР-1 и преобладанием фиброобразования миокарда и апоптоза КМЦ. У больных акромегалией с гиперсекрецией ГР и ИФР-1 заболеваемость АГ выше, чем в общей популяции [23]. У больных с АГ уровень ИФР-1 коррелировал с выраженностью ГЛЖ [171]. ИФР-1 стимулирует пролиферацию меди сосудов, приводя к АГ. В ряде клинических исследований показано, что у пациентов с АГ ИММЛЖ ассоциируется с концентрацией ИФР-1 [115]. ИФР-1 в постинфарктном периоде повышает систолическую функцию сердца, возможно, посредством изменения внутриклеточного содержания кальция и экспрессии мРНК специфических сократительных белков КМЦ [69, 170]. Некоторые исследователи считают, что повышение уровня ИФР-1 увеличивает ФВ. Исследование на крысах с экспериментальным ИМ выявило, что непрерывное воздействие ГР в течение 14 дней увеличивает содержание ИФР-1, приводя к увеличению ФВ [26]. При искусственной ишемии сердца ИФР-1 может ограничить некротический очаг за счет антиапоптотической деятельности. ИФР-1 осуществляет свое благоприятное действие за счет уменьшения зоны ишемического повреждения и снижения апоптоза КМЦ [131].

При сниженном содержании ИФР-1 у экспериментальных животных, не перенесших ИМ, наблюдается усиление сократительной способности миокарда и

повышение АД [22, 136]. ИФР-1, наряду с АТ II, базальным фактором роста фибробластов, ТФР- $\beta$ 1, катехоламинами, изменяет фенотип и функцию кардиальных фибробластов [164], которые активно продуцируют компоненты внеклеточного матрикса. Ostersiel K. с соавт. в 2000 г. пролечили пациентов с дилатационной кардиомиопатией, осложненной тяжелой ХСН, низкими дозами ГР, в результате содержание ИФР-1 в крови у этих пациентов увеличилось, увеличилась масса миокарда ЛЖ [22]. АТ II является функциональным ингибитором местной продукции ИФР-1, терапия пациентов ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) приводит к увеличению концентрации ИФР-1 [200]. Выявлена обратная корреляция содержания данного ростового фактора с комплексом интима–медия, который является прогностическим маркером риска развития острой недостаточности мозгового кровообращения [221]. Имеются исследования, в которых определен дефицит ИФР-1 у пациентов, перенесших ИМ [13]. Некоторые авторы указывают на прогрессирование ХСН при дефиците соматотропного гормона и ИФР-1 [232]. Дефицит ИФР-1 – это начало процесса декомпенсации адаптивного ремоделирования сердца. Результаты других клинических исследований показывают прямые взаимосвязи повышенного уровня ИФР-1 с риском развития ИБС [175]. По данным ряда авторов у пациентов ХСН с низким уровнем ИФР-1 чаще выявлялась декомпенсация ХСН и летальность [69, 194]. Развитие клинических проявлений ХСН, по данным ряда авторов, связано с низким уровнем ИФР-1 [39, 173]. При терминальной стадии ХСН снижается пульсаторная секреция ГР и ИФР-1, что приводит к снижению синтетических процессов в организме и развитию синдрома истощения [149]. При декомпенсации ХСН развивается резистентность к ГР и увеличивается содержание провоспалительных цитокинов в плазме крови [35].

При достижении стабилизации ХСН на фоне проводимого лечения было выявлено значительное снижение продукции ИФР-1 у больных дилатационной кардиомиопатией [120]. Исследования, направленные на изучение взаимосвязи ИФР-1 с выраженностью процессов ремоделирования миокарда у больных ХСН,

неоднозначны и единичны, что доказывает необходимость дальнейшего изучения.

#### **1.4 Участие ТФР-β1 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний**

Одним из основных профиброгенных факторов роста, участвующих в миокардиальном ремоделировании в постинфарктном периоде, является ТФР-β1 [142]. ТФР- это семейство димерных полипептидов, которые широко представлены в тканях. ТФР-β существуют в 5 различных формах. Три из них имеют одинаковые биологические функции, но основную роль при воспалительных процессах, фиброзе сосудов и миокарда имеет ТФР-β1 [70, 236]. Неактивный ТФР-β1 секретируют моноциты макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки и клетки многих злокачественных новообразований [100]. При повреждении тканей под влиянием АТ II происходит активация гена ТФР-β1 [146]. ТФР-β1 является ростовым фактором с разнонаправленным действием. Данный ростовой фактор оказывает стимулирующие и ингибирующие эффекты для одних и тех же процессов. ТФР-β1 оказывает противовоспалительное и профибротическое действие. При воспалении ТФР-β1 ускоряет процессы заживления [233]. ТФР-β1 ингибирует пролиферацию лимфоцитов, подавляет гемопоэз, снижает синтез провоспалительных цитокинов [214]. ТФР-β1 регулирует иммунный ответ в стенке сосудов при воспалении, регулируя вовлечение в процесс лейкоцитов и клеток эндотелия. В эксперименте выявлено, что мыши с дефицитом этого профибротического фактора роста погибали в перинатальном периоде от множественных очагов воспаления [168].

Изменение содержания ТФР-β1 выявлено при многих наследственных заболеваниях соединительной ткани. Многие маркеры синдрома Марфана, такие как аневризма аорты, пролапс митрального клапана, обусловлены повышением активности сигнального пути ТФР-β1 [66, 237]. При атеросклерозе ТФР-β1 рассматривается как фактор, играющий значительную роль в поддержании

нормальной структуры сосудистой стенки, а также в контроле баланса между воспалением и отложением коллагена в экстрацеллюлярном матриксе. В некоторых исследованиях показано, что концентрация ТФР- $\beta$ 1 в крови пациентов с выраженным атеросклерозом снижена [85]. Ингибирование ТФР- $\beta$ 1 приводит к развитию процессов атеросклероза сосудов на фоне воспаления и снижения концентрации коллагена, ведущие к дестабилизации атеросклеротической бляшки [113, 225]. В других исследованиях была установлена связь между повышенным содержанием ТФР- $\beta$ 1 и выраженностью атеросклероза от одной до трех коронарных артерий, подтвержденные результатами коронарографии [67, 154]. Имеются исследования, доказывающие наличие более стабильной атеромы у пациентов с гиперэкспрессией ТФР- $\beta$ 1, а дефицит ТФР- $\beta$ 1 является одним из факторов ослабления атеромы при остром коронарном синдроме. ТФР- $\beta$ 1 обладает антиатеросклеротическим действием, ингибируя переход макрофагов в пенистые клетки в результате снижения экспрессии на мембране клеток рецептора липопротеидов низкой плотности [165]. Противовоспалительная роль ТФР- $\beta$ 1 может приобрести патологический характер: в результате возникает гиперпролиферация фибробластов, повышенный синтез коллагена [135]. ТФР- $\beta$ 1 активизирует фиброз и ГЛЖ у пациентов с АГ [192]. В экспериментальных исследованиях была доказана важная роль данного ростового фактора в развитии ГЛЖ и выявлена корреляция гиперэкспрессии ТФР- $\beta$ 1 со степенью АД [188]. Уровень ТФР- $\beta$ 1 значительно возрастает у пациентов с АГ в сравнении с группой контроля [188]. В гладкомышечных клетках сосудов, клетках эндотелия и фибробластах ТФР- $\beta$ 1 повышает синтез белков внеклеточного матрикса [114]. ТФР- $\beta$ 1 снижает синтез коллагеназы и стимулирует выработку тканевого ингибитора металлопротеиназ, что приводит к замедленному разрушению компонентов внеклеточного матрикса и как следствие к его чрезмерному накоплению. В экспериментальном исследовании у трансгенных мышей с гиперэкспрессией ТФР- $\beta$ 1 отмечен более значимый фиброз миокарда, ассоциировавшийся с ингибированием активности матриксных металлопротеиназ [196]. Ингибирование активности ТФР- $\beta$ 1 блокирующими



антителами предотвращает развитие ремоделирования миокарда, характеризующегося прогрессирующим фиброзом и дилатацией ЛЖ [171]. ТФР- $\beta$ 1 изменяет электрофизиологические свойства КМЦ, способствуя развитию нарушений ритма и проводимости, увеличивает ток ионов натрия и уменьшает ток ионов калия [96]. Это может вызвать удлинение длительности потенциала действия и появление ранних постдеполяризаций, а также вызывает фиброз проводящей системы в сердце. Выявлено, что у пациентов со стабильной ИБС уровень ТФР- $\beta$ 1 в сыворотке крови значимо выше в сравнении с группой здоровых лиц. В эксперименте выявлено снижение ТФР- $\beta$ 1 в КМЦ через 1 час после развития ишемии и увеличение содержания ТФР- $\beta$ 1 через 24–48 часов [154]. По данным исследования с участием пациентов ИБС после аорто-коронарного шунтирования установлены ассоциации уровня ТФР- $\beta$ 1 и ишемии миокарда [50]. Повышение содержания ТФР- $\beta$ 1 в миокарде отмечено у больных ХСН с дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией [81]. Уровень ТФР- $\beta$ 1 выше у пациентов с ХСН в сравнении с контролем и коррелирует с ФК СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) [128]. Результаты исследований ТФР- $\beta$ 1 при ХСН также противоречивы. В экспериментальных и клинических исследованиях с ГЛЖ, показано увеличение экспрессии ТФР- $\beta$ 1 при развитии ХСН [110, 154]. В то же время имеются работы, в которых определен дефицит ТФР- $\beta$ 1 у больных ХСН в постинфарктном периоде [67]. Эксперименты на мышах с повышенным содержанием ТФР- $\beta$ 1 демонстрируют повышение у них АД, резистентности периферического сосудистого русла и уменьшение диаметра сосудов [27]. В экспериментальных исследованиях у мышей с гиперэкспрессией ТФР- $\beta$ 1 развивалась выраженная гипертрофия КМЦ [40, 47]. Клинические исследования у больных АГ также свидетельствуют об участии ТФР- $\beta$ 1 в развитии гипертрофии КМЦ за счёт интерстициального фиброза [56]. В некоторых исследованиях у больных с фибрилляцией предсердий на фоне стабильной ИБС или ревматической болезни сердца в биоптатах предсердий была зарегистрирована активация системы ТФР- $\beta$ 1 в сочетании с воспалительными и

фиброзными изменениями [104]. ТФР- $\beta$ 1, как и ИФР-1, играет важную роль в развитии возрастного фиброза миокарда [205]. Данный профибротический фактор роста в молодом возрасте продуцируется на низком уровне и с возрастом его экспрессия повышается. Более высокая концентрация ТФР- $\beta$ 1 в плазме крови связана с повышенным риском развития СН у пожилых людей.

Таким образом, ТФР- $\beta$ 1 играет центральную роль в патогенезе ремоделирования и патологического фиброза миокарда ЛЖ. В литературе представлены неоднозначные исследования, направленные на оценку взаимоотношений профибротического фактора ТФР- $\beta$ 1 с миокардиальным ремоделированием у пациентов ХСН ишемического генеза, что диктует важность проведения дальнейших исследований.

### **1.5 Участие альдостерона в развитии сердечно-сосудистых заболеваний**

Ремоделирование миокарда в постинфарктном периоде обусловлено участием нейрогуморальных систем, таких как РААС, симпато-адреналовая система, НУП и эндотелиальные факторы [75, 226]. Активация нейрогормонов в раннем постинфарктном периоде направлена на поддержание ФВ и уровня АД. Постепенно нейрогуморальная активация приобретает патологический характер, приводя к прогрессированию ремоделирования и развитию СН. Эффекты РААС осуществляются на местном и системном уровнях [91]. После перенесенного ИМ низкое АД инициирует выработку катехоламинов надпочечниками, выделение NT-proBNP [56].

Активируются локальные компоненты РААС (альдостерон, ангиотензиноген, ренин, АПФ, АТ II и ангиотензиновые рецепторы) не только в КМЦ, но и клетках почек, жировой ткани, гепатоцитах, эндотелиоцитах и клетках центральной нервной системы [91]. АТ II стимулирует апоптоз, вызывает вазоконстрикцию в зоне ишемии, обладает прямым трофическим эффектом на КМЦ, вызывает пролиферацию фибробластов посредством

активации ТФР- $\beta$ 1. На синтез коллагена после перенесенного ИМ оказывают влияние альдостерон, NT-proBNP, ЭТ-1. Показано, что содержание локального миокардиального альдостерона в 17 раз выше, чем содержание альдостерона в сыворотке крови [6, 37]. Альдостерон является конечным продуктом активации РААС. Альдостерон - минералокортикоид, секретруется клубочковой зоной коркового вещества надпочечников с помощью фермента альдостеронсинтетазы, которая также обнаружена и в миокарде [33]. Альдостерон стимулирует процессы всасывания воды и натрия из просвета кишечника и задерживает в организме ионы натрия, увеличивая объем циркулирующей крови, что способствует возникновению объем зависимой гипертензии, перегрузки сердца объемом. Альдостерон играет важную роль в развитии ССЗ независимо от уровня АТ II [15]. Так, у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом наблюдается выраженная степень ГЛЖ, альбуминурия при сниженной концентрации АТ II. Пациенты с гиперальдостеронизмом имеют более высокий риск развития острой недостаточности мозгового кровообращения в сравнении с пациентами с ГБ [30]. В экспериментальных исследованиях установлено, что альдостерон обладает выраженным профибротическим и гипертрофическим влиянием на миокард, вне зависимости от уровня АД и объема циркулирующей плазмы [147]. Альдостерон – индуцированный фиброз развивается на 15-20 сутки после перенесенного ИМ. Гиперэкспрессия альдостерона при ХСН активирует симпатическую стимуляцию и ингибирует парасимпатическую нервную систему, нарушает работу барорецепторов. Уровень катехоламинов в плазме, крови и в моче повышается пропорционально тяжести процесса ремоделирования вследствие развивающейся недостаточности кровообращения [87]. В эксперименте на крысах установлено, что фиброз, особенно вокруг коронарных артерий, опосредован выраженным синтезом коллагена I и III типов, под влиянием альдостерона и АТ II [33]. Альдостерон активирует рецепторы сосудистых фибробластов, приводя к повышенному синтезу коллагена I типа. Данный минералокортикоид повышает выработку профиброгенных факторов [24]. В миокарде альдостерон способствует повышению активности ТФР- $\beta$ 1 [90].

Имеются сведения об уменьшении продукции ТФР- $\beta$ 1 в миокарде при применении антагонистов альдостерона [87], но есть и противоречивые работы, не подтверждающие эти предположения [17]. По мнению некоторых исследователей, профиброгенный эффект альдостерона реализуется через галектин-3 [146] и ЭТ-1 [188]. ЭТ-1 стимулирует гипертрофию КМЦ и повышает коллагенообразование фибробластами. В периферических сосудах альдостерон способствует развитию эндотелиальной дисфункции, приводя к пролиферации стенки сосудов и развитию процессов атеросклероза. Доказано, что альдостерон способствует развитию фиброза и за счет увеличения концентрации рецепторов АТ II [54]. В ряде других клинических исследований показано, что патологические процессы и осложнения при ХСН, наблюдаемые при дезадаптивном ремоделировании ЛЖ, связаны с действием альдостерона, а не с АТ II. Гиперэкспрессия этого минералкортикоида у пациентов с ХСН свидетельствует о развитии неблагоприятного прогноза [181]. Альдостерон приводит к воспалению и некрозу мелких артерий и артериол, вызывает апоптоз КМЦ, еще более усугубляя систолическую дисфункцию в постинфарктном периоде [146]. Изменения структуры миокарда, диастолическая дисфункция, гипокалиемия, гипوماгнемия может способствовать возникновению жизнеугрожающих желудочковых аритмий [88, 223]. Развитие ГЛЖ прямопропорционально связано с концентрацией альдостерона в крови, у пациентов с высоким уровнем данного минералкортикоида степень ГЛЖ выше [2]. Развитие ГЛЖ при этом происходит не за счет гиперплазии КМЦ, а за счет пролиферации фибробластов. В постинфарктном периоде продукция альдостерона возрастает пропорционально тяжести ХСН. В позднем постинфарктном периоде его уровень увеличивается и становится выше, чем при остром процессе. Содержание альдостерона зависит от локализации зоны некроза: при ИМ передней стенки уровень альдостерона был выше в сравнении с ИМ нижней и задней локализации [89]. Одной из причин возникновения отеков при ХСН является гиперальдостеронизм. У пациентов с ХСН содержание альдостерона в сыворотке крови может значительно превышать контрольные

значения [190]. При ХСН существует феномен «ускользания» альдостерона при применении сартанов или ингибиторов АПФ, когда кардиопротективный эффект уменьшается со временем, и это связано с восстановлением повышенного уровня альдостерона на фоне сниженного уровня АТ II [119]. Сочетание препаратов данных групп с антагонистами минералкортикоидных рецепторов уменьшает смертность при СН на 30 % [119]. Повышенный уровень альдостерона установлен также у лиц с метаболическим синдромом [28, 79]. В некоторых работах показано, что альдостерон инициирует развитие инсулинорезистентности [176]. Поэтому важным является изучение патогенетических механизмов активации профиброгенных факторов роста, таких как альдостерон, и определение его роли в процессах фиброзирования и структурно-функциональной перестройки миокарда [220].

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Объект и дизайн исследования, клиническая характеристика исследуемых

В период с 2015-2018 гг. осуществлялся набор пациентов мужского пола с ХСН II, III, IV ФК по NYHA, в возрасте от 39 до 65 лет (средний возраст составил  $55,6 \pm 12,1$  лет), из числа пациентов кардиологических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республиканский кардиологический центр г. Уфы с 2015-2018 гг. Приглашенные для участия в исследовании лица были ознакомлены с целью исследования, перечнем иммунологических и диагностических методов исследования, добровольно подписаны информированные согласия.

#### Критерии включения в исследование:

1. Письменное информированное согласие на участие в исследовании;
2. Перенесенный Q-ИМ более 12 мес. назад;
3. ХСН II, III, IV ФК, подтвержденное наличием клинических проявлений и симптомов или дисфункцией миокарда ЛЖ по эхокардиографии (ЭхоКГ); повышением уровня NT-proBNP > 125 пг/мл;
4. Синусовый ритм.

#### Критерии исключения:

1. Неишемическая этиология ХСН;
2. Декомпенсация сердечной недостаточности менее чем за 6 месяцев до начала исследования;
3. Острое сердечно-сосудистое событие (коронарная ангиопластика, острая недостаточность мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака) менее чем за 3 месяца до начала исследования;

4. Артериальная гипертензия;
5. Желудочковая экстрасистолия высоких градаций;
6. Фибрилляция и трепетание предсердий;
7. Врожденные и приобретенные пороки сердца;
8. Сахарный диабет 1 и 2 типа;
9. Ожирение ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ );
10. Состояния, сопровождающиеся повышением активности маркеров фиброза миокарда (заболевания соединительной ткани, онкологические, ревматологические заболевания, аутоимунные заболевания, выраженный фиброз печени, легких, хроническая болезнь почек).

В исследование было включено 120 мужчин. В зависимости от ФК ХСН по классификации NYHA были разделены на три группы: 40 (33,3%) мужчин с ХСН II ФК включены в первую группу, вторая группа состояла из 42 (35%) пациентов с ХСН III ФК, в третью группу были включены 38 (31,7%) пациентов с ХСН IV ФК. К группе пациентов с ХСН с ФВ >50 % относились 13 (10,8 %) мужчин, к группе пациентов с ХСН с ФВ 40-49 % относились 42 (35%) пациента, к группе пациентов с ХСН с ФВ <40 % относились 65 (54,2 %) пациентов. Группу контроля составили 25 здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст –  $56,4 \pm 4,72$  лет). У этой группы отсутствовали признаки ССЗ, что установлено при проведении велоэргометрии, теста с 6-минутной ходьбой, ЭхоКГ, проведении суточного мониторирования АД. Пациенты с ХСН находились на медикаментозной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями, включающей ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики, по показаниям – ивабрадин, сердечные гликозиды, антикоагулянты, статины, метаболические средства[75].

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

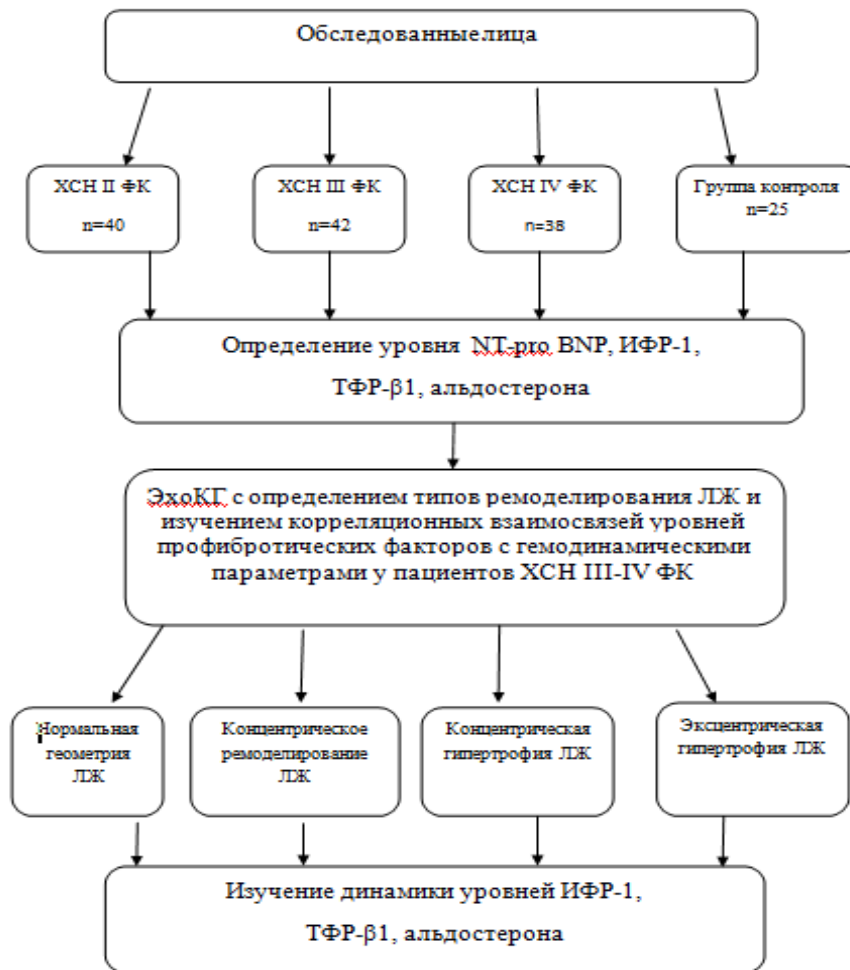


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Анамнестическая длительность заболевания составила  $6,2 \pm 0,47$  лет. Отягощенный семейный анамнез по ИБС имели 59 (49,1 %) пациентов. У 63 (52,5%) пациентов зафиксирован ИМ передней стенки ЛЖ, нижний ИМ – у 31 (25,8%) пациентов, задний ИМ – у 4 (3,3%) пациентов и другая локализация (боковой, циркулярный ИМ) – у 22 (18,3%) пациентов. У 98 (81,7

%) пациентов с ХСН, перенесших ИМ, были выполнены ранние и отсроченные чрескожные коронарные вмешательства (экстренная коронарография и стентирование коронарной артерии), которые были



успешными и сопровождались ускоренной редукцией сегмента ST и снижением депрессии в реципрокных отведениях, по данным ЭКГ, восстановлением кровотока в инфарктзависимой коронарной артерии по результатам коронарографии. Исследуемые мужчины ХСН II-IV ФК были сопоставимы по уровню систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) ( $p>0,05$ ) (таблица 1). Возраст пациентов в группах с ХСН II ФК и ХСН III ФК не различался ( $p=0,143$ ), пациенты с ХСН IV ФК были старше по возрасту в сравнении с группой контроля ( $p=0,019$ ) и с пациентами ХСН II ФК ( $p=0,042$ ). При прогрессировании ХСН уменьшается индекс массы тела (ИМТ). В группе пациентов с ХСН IV ФК средний ИМТ был значимо ниже в сравнении с группой контроля ( $p=0,011$ ) и с ХСН II ФК ( $p=0,013$ ). При оценке частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов ХСН III и IV ФК определена более высокая ЧСС на 18,1% ( $p=0,040$ ) и 23,4% ( $p=0,036$ ) в сравнении с ХСН II ФК и в сравнении с группой контроля на 22,7% ( $p=0,040$ ) и 27,7% ( $p=0,036$ ) соответственно. Пациенты с ХСН II ФК имели достоверно большую толерантность к физической нагрузке в сравнении с пациентами с ХСН III ФК ( $p=0,012$ ). Наиболее низкая толерантность к физической нагрузке зарегистрирована у пациентов ХСН IV ФК, в 2,4 раза ниже в сравнении с ХСН ФК II ( $p=0,008$ ) и в 1,8 раз в сравнении с ХСН III ФК ( $p=0,005$ ) и в 3,8 раза в сравнении со здоровыми лицами ( $p=0,001$ ).

Таблица 1 - Клиническая характеристика обследованных групп

Параметр	Контроль	ХСН II ФК	ХСН III ФК	ХСН IV ФК
Пол: мужчины n (%)	25 (100%)	40 (100%)	42 (100%)	38 (100%)
Возраст, лет M±SD	47,3±5,6	49,3±3,52	58,4±5,41	64,1±5,83*†
ИМ, n (%)	0 (0%)	40 (100%)	42 (100%)	38 (100%)

## Продолжение таблицы № 1

ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M±SD	25,7±3,1	27,2±2,10	24,3±2,51	20,5±1,80*†
САД, мм.рт.ст [Q25; Q75]	127[120;134]	122 [116;130]	116 [106; 124]	108[98; 116]
ДАД, мм.рт.ст [Q25; Q75]	73 [70;81]	82 [70;85]	78 [60;74]	70 [58;68]
ЧСС, уд/мин [Q25; Q75]	68 [52;73]	72 [68;76]	88 [80;92] *†	94 [88;98] *†
ТШХ, метры [Q25; Q75]	571[560;600]	363 [320; 400]	272[232;292] *†	152[135;187]*†‡
ХСН нФВ ЛЖ (<40%), n(%)	0	0	27 (64,3%)	38 (100 %)
ХСН пФВ ЛЖ (40- 49%), n(%)	0	28 (70%)	14 (33,3 %)	0
ХСН сФВ ЛЖ (>50%), n(%)	0	12 (30%)	1 (2,4 %)	0

Примечание: \* - p<0,05 при сравнении с контролем; † - p<0,05 при сравнении с ХСН II ФК; ‡ - p<0,05 при сравнении с ХСН III ФК.

## 2.2 Методы исследования

ФК ХСН оценивали по клинической симптоматике и по тесту с 6-минутной ходьбой. Тест с шестиминутной ходьбой проводили в размеченном для этой цели коридоре (длина 50 метров) по стандартной методике.

### 2.2.1 Функциональные методы исследования

Из инструментальных методов обследования пациентам ХСН проводили электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях и трансторакальную ЭхоКГ. ЭхоКГ проводилась на аппарате VINGMED System Five (General Electric, США) с измерением стандартных линейных размеров сердца, объемные показатели и ФВ определяли по методу Симпсона и соотносили к площади поверхности тела. Для расчета индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) соотносили к площади поверхности тела. ММЛЖ, относительную толщину стенок (ОТС), индекс сферичности (ИС), миокардиальный стресс (МС) рассчитывали по специальным формулам в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации от 2015 года [216]. В соответствии с этими рекомендациями, пациенты с  $\text{ИММЛЖ} \leq 115 \text{ г/м}^2$ ,  $\text{ОТС} < 0,42$  составили группу пациентов с нормальной геометрией ЛЖ; в группу концентрического ремоделирования были включены пациенты с  $\text{ИММЛЖ} \leq 115 \text{ г/м}^2$ ,  $\text{ОТС} \geq 0,42$ ; при показателях  $\text{ИММЛЖ} \geq 115 \text{ г/м}^2$ ,  $\text{ОТС} \geq 0,42$  пациенты относились к группе пациентов с концентрической ГЛЖ, пациенты с  $\text{ИММЛЖ} \geq 115 \text{ г/м}^2$  и  $\text{ОТС} \leq 0,42$  относились к группе пациентов эксцентрической ГЛЖ.

### 2.2.2 Иммунологические методы

Для количественного определения NT-proBNP в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа использовали набор реактивов «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор Бест», Россия). Диагноз ХСН подтверждался при значениях NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл. Определение содержания ИФР-1 проводилось методом иммуноферментного анализа с применением тест систем Bender Med Systems (Австрия). Определение концентрации ТФР- $\beta$ 1 проводилось методом иммуноферментного анализа с применением реактивов Bender Med Systems (Австрия). Определение содержания альдостерона проводилось методом

иммуноферментного анализа с использованием тест систем фирмы "Immunotech" (Чехия) согласно инструкции.

### 2.2.3 Статистические методы

Статистический анализ выполнен с помощью программы Rstudio с открытым кодом. Графический анализ данных выполнен с помощью Microsoft office Excel 2013. Все данные измерений были проверены на нормальность. Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического значения и его стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) для нормального распределения данных и медианы с отражением 25 и 75 перцентилей для данных с ненормальным распределением. Для сравнения двух групп, удовлетворяющих критериям применимости параметрических методов, использовался t -критерий Стьюдента, u- критерий Манна-Уитни для групп, не имеющих нормального распределения. Корреляционный анализ Спирмена выполнялся для оценки взаимосвязи признаков (при ненормальном распределении признака) и Пирсона (при нормальном распределении признака). Критерий значимости статистических методов устанавливался на уровне  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3 СОСТОЯНИЕ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ТИПЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЖ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ ХСН

### 3.1 Гемодинамические параметры у группы контроля и у пациентов ХСН

При постинфарктном ремоделировании миокарда наблюдаются гипертрофия и снижение числа КМЦ, повышенное накопление коллагена в интерстиции. Прогрессирующее ремоделирование миокарда ЛЖ стимулирует дилатацию и дисфункцию ЛЖ, которые способствуют прогрессированию ХСН [3, 80]. При оценке данных внутрисердечной гемодинамики у пациентов ХСН II ФК выявлены значимые различия показателей КДОИ, КСОИ, ИММЛЖ, ИС, ОТС и МС в сравнении с группой контроля (таблица 2). Данные сократительной функции ( $p=0,129$ ) и индексированный конечно-систолический объем левого предсердия (ИО ЛП) в этой группе не отличались показателей в группе контроля ( $p=0,340$ ), но объемные показатели левого желудочка были значимо выше: индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ (КДОИ ЛЖ) в 1,4 раза ( $p=0,001$ ) и индексированный конечно-систолический объем ЛЖ (КСОИ ЛЖ) 1,6 раза ( $p=0,001$ ). Также отмечалось существенное увеличение ИММЛЖ на 27,3% ( $p=0,001$ ) и ИС на 16,9% ( $p=0,003$ ), что свидетельствует о структурной перестройке левых камер сердца уже на начальных стадиях ХСН. ОТС ЛЖ при ХСН II ФК была выше ОТС в группе контроля и достигала 0,47 ( $p<0,001$ ). В группе пациентов ХСН II ФК повышение ОТС и ИММЛЖ свидетельствует о формировании у пациентов этой группы адаптивного концентрического ремоделирования ЛЖ. Показатель МС ЛЖ существенно повышался с увеличением ФК ХСН. У пациентов с ХСН ФК II показатель МС ЛЖ был выше в 1,3 раза в сравнении с группой контроля ( $p=0,014$ ). Увеличение объема ЛЖ взаимосвязано с уровнем МС, обусловленного возрастанием внутрижелудочкового давления, что свидетельствует о повышении жесткости

миокарда ЛЖ и снижении его эластических свойств. Выявленные изменения внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ХСН II ФК указывают о начале процессов адаптивного ремоделирования в условиях повышения пред- и постнагрузки на миокард, снижения сократительной функции ЛЖ, и о вовлечении механизмов компенсации для сохранения ударного объема, за счет дилатации и сферификации ЛЖ.

Таблица 2 - Эхокардиографические показатели у пациентов ХСН II-IV ФК и у группы контроля

Параметр	Контроль (n=25)	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
КДОИ, мл/м <sup>2</sup>	52,2±3,21	71,8±6,03*	88,4±7,32*†	98,9±8,42*†
КСОИ, мл/м <sup>2</sup>	25,2±2,21	41,2±3,74*	55,6±4,32*†	70,5±6,09*†‡
ИО ЛП, мл/м <sup>2</sup>	25,1 [16,3;28,2]	25,3[18,9;29,6]	27,2 [16,5;31,3]	28,0 [17,1;31,4]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	88,2±6,10	112,3±9,21*	161,4±13,22*†	208,7±15,13*†‡
ФВ ЛЖ, %	61,4±3,51	49,2±5,09	36,6±3,05*†	27,3±2,02*†‡
ОТС	0,44 [0,43;0,44]	0,47 [0,46;0,48]*	0,46 [0,45;0,47]*	0,29 [0,28;0,32]*†‡
ИС	0,59 [0,56;0,62]	0,69 [0,61;0,72]*	0,74 [0,72;0,76]*	0,80 [0,78;0,82]*†‡
МС, дин/см <sup>2</sup>	109[101;116]	137[132;144]*	159 [153;168]*	197[182;212]*†‡

Примечание: \* - p<0,05 при сравнении с контролем; † - p<0,05 при сравнении с ХСН II ФК; ‡ - p<0,05 при сравнении с ХСН III ФК.

При ХСН III ФК происходят дальнейшие изменения структурно-функциональных свойств ЛЖ. В группе пациентов с ХСН III ФК объемные показатели ЛЖ: КДОИ ЛЖ в 1,7 раза ( $p=0,006$ ) и КСОИ ЛЖ в 2,2 раза ( $p=0,001$ ) были выше в сравнении с группой контроля, в сравнении с группой пациентов с ХСН II ФК на 23,1% ( $p=0,004$ ) и на 34,9% ( $p=0,002$ ) соответственно. Статистических различий ИО ЛП в сравниваемых группах не выявлено ( $p=0,406$ ). В группе пациентов с ХСН III ФК также увеличивались ИММЛЖ в 1,4 раза ( $p=0,001$ ) и ИС в 1,3 раза ( $p=0,003$ ) в сравнении с пациентами с ХСН II ФК. ОТС у пациентов с ХСН III ФК существенно отличалась от значений ОТС в группе контроля ( $p<0,001$ ). У пациентов с ХСН ФК III показатель МС ЛЖ значимо превышал данные у группы контроля (в 1,5 раза;  $p=0,005$ ) и группы пациентов с ХСН II ФК (в 1,2 раза;  $p=0,003$ ). В группе пациентов с ХСН ФК III повышались ИММЛЖ, ИС, ОТС, что может свидетельствовать о преобладании в этой группе концентрического типа гипертрофии ЛЖ.

Максимальное увеличение полости ЛЖ было выявлено при ХСН IV ФК, так параметр КДОИ ЛЖ был выше в 1,9 раза в сравнении с контролем ( $p=0,003$ ), на 37,7% превышал данные пациентов с ХСН II ФК ( $p=0,002$ ) и на 11,9% данные КДОИ при ХСН III ФК ( $p=0,003$ ). При ХСН IV ФК КСОИ ЛЖ в 2,8 раза превышал данные группы контроля ( $p<0,001$ ), на 37,7 % в сравнении с группой пациентов с ХСН II ФК ( $p=0,015$ ) и на 11,9 % в сравнении с группой пациентов с ХСН III ФК ( $p=0,022$ ).

По мере прогрессирования ХСН и повышения ФК ХСН прогрессировала систолическая дисфункция [39]. Выраженное снижение систолической функции ЛЖ выявлено у пациентов ХСН IV ФК, величина ФВ ЛЖ была в 1,8 раза ниже в сравнении с группой с ХСН II ФК ( $p=0,022$ ) и в 1,3 раза в сравнении с группой с ХСН III ФК ( $p=0,027$ ). Установлено, что исследуемых с ХСН IV ФК наблюдалось увеличение ИММЛЖ в сравнении с группой контроля ( $p<0,001$ ), ИММЛЖ был выше, чем у пациентов ХСН II ФК на 46,2 % ( $p=0,019$ ) и на 22,7 % выше, чем у пациентов ХСН III ФК ( $p=0,037$ ). В нашем исследовании наблюдалось увеличение ИММЛЖ на фоне снижения параметров ОТС ЛЖ и нарастание ИС

ЛЖ. У пациентов ХСН IV ФК ОТС ЛЖ была наименьшей и значимо ниже в сравнении с контролем ( $p=0,001$ ) и показателями при ХСН II ФК (в 1,6 раза;  $p=0,002$ ) и III ФК (на 58,6%;  $p=0,002$ ). В группе пациентов с ХСН IV ФК зарегистрирована утрата сердцем эллипсоидной формы в виде значимого подъема ИС ЛЖ в 1,4 раза в сравнении с группой контроля ( $p=0,001$ ) и с пациентами ХСН II ФК (в 1,2 раза;  $p=0,001$ ) и ХСН III ФК (в 1,1 раза;  $p=0,001$ ). МС ЛЖ существенно повышался и был максимальный у пациентов ХСН IV ФК в сравнении с группой контроля (45%;  $p<0,001$ ), с группой пациентов с ХСН II ФК (30,5%;  $p=0,002$ ) и группой пациентов с ХСН III ФК (19,3%;  $p=0,003$ ).

Таким образом, представленные данные изменения внутрисердечной гемодинамики у пациентов ХСН доказывают формирование процессов структурно-функциональной перестройки миокарда ЛЖ при дестабилизации течения ХСН у пациентов.

### 3.2 Типы геометрии ЛЖ в группе контроля и у пациентов ХСН II ФК

В группе контроля (рисунок 2) у 16 человек (64%) зарегистрирована нормальная геометрия ЛЖ, у 6 человек (24%) зарегистрировано концентрическое ремоделирование ЛЖ и у 3 мужчин (12%) выявлена концентрическая ГЛЖ.

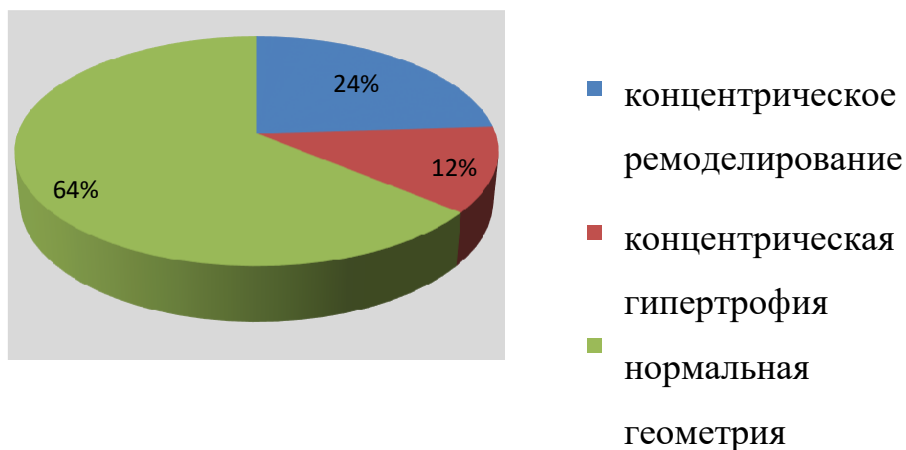


Рисунок 2 - Типы геометрии ЛЖ у группы контроля (n=25).



У большинства мужчин (n=24) с ХСН II ФК был определен концентрический тип ремоделирования ЛЖ (60%), у 11 пациентов ХСН II ФК была выявлена концентрическая ГЛЖ (27,5 %), а у 5 (12, 5%) мужчин выявлена нормальная геометрия ЛЖ (рисунок 3). Как видно из представленных данных, при ХСН II ФК преобладало концентрическое ремоделирование ЛЖ.



Рисунок 3 - Типы геометрии ЛЖ у пациентов ХСН ФК II (n=40).

Многие авторы считают концентрический тип ГЛЖ состоянием компенсации, а эксцентрический тип - дезадаптивным состоянием при ремоделировании ЛЖ, при этом при процессах структурно-функциональной перестройки сердце больного адаптируется таким образом, что ИММЛЖ компенсирует увеличение объема ЛЖ [80]. Преобладание концентрического ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН II ФК можно рассматривать как начало процесса структурно-функциональной перестройки миокарда.

### 3.3 Типы геометрии ЛЖ у пациентов ХСН III и IV ФК

В группе пациентов с ХСН III ФК у 23 (54,8%) пациентов зарегистрирована концентрическая ГЛЖ, у 15 (35,7%) – эксцентрическая ГЛЖ, а у 4 (9,5%) исследуемых было концентрическое ремоделирование ЛЖ (рисунок 4). Данные нашей работы указывают на преобладание у исследуемых концентрического типа ГЛЖ. У пациентов с ХСН III ФК не была выявлена

нормальная геометрия ЛЖ. Состояние внутрисердечной гемодинамики имеет большое значение в процессах ремоделирования ЛЖ при сердечно-сосудистых заболеваниях. Изменение нормальной формы эллипса ЛЖ является начальным признаком структурно-функциональной перестройки, который может стать пусковым стимулом для дальнейшего прогрессирования ХСН до стадии клинических проявлений [78].



Рисунок 4 - Типы геометрии ЛЖ у пациентов ХСН ФК III (n=42).

У пациентов ХСН IV ФК установлено, что у 71,1% (n=27) была эксцентрическая ГЛЖ, у 23,7% (n=9) – концентрическая ГЛЖ, и только у 5,2% пациентов (n=2) – концентрическое ремоделирование ЛЖ (рисунок 5). Как видно из представленных данных, у пациентов ХСН IV ФК преобладает эксцентрическая ГЛЖ и ни у одного пациента не зарегистрирована нормальная геометрия ЛЖ.



Рисунок 5 - Типы геометрии ЛЖ у пациентов ХСН ФК IV (n=38).

При прогрессировании ХСН снижается число пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и возрастает с эксцентрической ГЛЖ. У исследуемых пациентов ХСН ишемического генеза (рисунок 6) наблюдались следующие типы ремоделирования миокарда ЛЖ: у 4,2% пациентов с ХСН (n=5) выявлена нормальная геометрия ЛЖ, концентрическое ремоделирование ЛЖ определено у 25% пациентов ХСН (n=30), у большинства (35,8%) обследуемых зарегистрирована концентрическая ГЛЖ (n=43) и эксцентрическая ГЛЖ зарегистрирована у 35% пациентов (n=40). При ХСН с тяжелым течением наблюдается прогрессирование структурно-функциональной перестройки миокарда с развитием эксцентрической ГЛЖ. Приобретение сердцем шарообразной формы является маркером прогрессирования ХСН.



Рисунок 6 - Типы геометрии ЛЖ у пациентов ХСН ишемического генеза (n=120).

Наши данные по оценке типов ремоделирования у исследуемых ХСН соответствуют исследованиям других авторов [34, 48]. Таким образом, формирование процессов ремоделирования миокарда при прогрессирующем течении ХСН развивается на фоне снижения ФВ и увеличения объема ЛЖ, что сопровождается значительным увеличением ИММЛЖ при минимальной ОТС, на фоне увеличения МС и возрастания ИС с выраженной шарообразной деформацией ЛЖ. Наиболее значимые сдвиги гемодинамических параметров ЛЖ были у пациентов ХСН III-IV ФК, в группе которых, в основном, выявлена

эксцентрическая ГЛЖ, что свидетельствует о формировании декомпенсированной формы ремоделирования ЛЖ [45, 52].

## ГЛАВА 4 ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ У ПАЦИЕНТОВ ХСН II, III, IV ФК И КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И УРОВНЕМ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН III-IV ФК

### 4.1 Изменение уровня натрийуретических пептидов у пациентов ХСН II-IV ФК и его взаимосвязи с гемодинамическими параметрами при ХСН III и IV ФК

НУП являются важным информативным маркером миокардиального стресса и повышаются при увеличении пост- и преднагрузки на миокард и перерастяжении сердца [92, 167].

В нашей работе показан значительный рост уровня NT-proBNP у пациентов ХСН в сравнении с контролем (таблица 3). По мере прогрессирования заболевания уровень NT-proBNP увеличивался. В группе пациентов с ХСН II ФК уровень NT-proBNP был в 3,6 выше уровня NT-proBNP в группе контроля ( $p=0,001$ ).

Таблица 3 - Уровень NT-proBNP у пациентов ХСН и у группы контроля

Параметр Me [Q25; Q75]	Контроль (n=25)	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
NT-pro BNP, пг/мл	114,5 [85,1;117,2]	408,5 [361,39;445,6]*	695,4 [419,2;861,5]*†	942,8 [708,3;1029,3]*†‡

Примечание: \* -  $p<0,05$  при сравнении с контролем; † -  $p<0,05$  при сравнении с ХСН II ФК; ‡ -  $p<0,05$  при сравнении с ХСН III ФК.

У пациентов ХСН III ФК концентрация NT-proBNP была в 6,1 раз выше в

сравнении с контролем ( $p < 0,001$ ) и на 41,3 % превышала параметры ХСН II ФК ( $p = 0,001$ ). Максимальный уровень натрийуретических пептидов был при ХСН IV ФК, уровень NT-proBNP был значимо выше в 2,3 раза в сравнении с пациентами с ХСН II ФК ( $p = 0,002$ ) и в 1,4 раза в сравнении с пациентами с ХСН III ФК ( $p = 0,0035$ ).

Установлена прямая взаимосвязь уровня NT-proBNP и ИММЛЖ ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,02$ ), отрицательная взаимосвязь уровня NT-proBNP и ФВ ЛЖ ( $r = -0,57$ ;  $p = 0,011$ ), обратная зависимость уровня NT-proBNP и показателем дистанции 6 мин. ходьбы ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,001$ ) в группе пациентов ХСН III-IV ФК. Установленные ассоциации между уровнем НУП и показателями ремоделирования ЛЖ у пациентов тяжелой ХСН свидетельствуют об информативности и высокой прогностической значимости показателя NT-proBNP при ХСН, являющегося маркером систолической дисфункции ЛЖ и независимым предиктором кардиальной смерти [203]. Как видно из представленных данных, по мере ухудшения течения ХСН и увеличения ФК ХСН в сердце возрастает выработка и высвобождение НУП.

#### **4.2 Динамика уровня ИФР-1 у пациентов ХСН II-IV ФК ишемического генеза и корреляционные взаимосвязи уровня ИФР-1 с гемодинамическими параметрами (ИММЛЖ, КСОИ ЛЖ, ФВ ЛЖ) у пациентов ХСН III-IV ФК**

Установлено, что изменения уровня ИФР-1 в крови пациентов с ХСН ишемического генеза ассоциируются с тяжестью ХСН. У пациентов ХСН II ФК было определено значимое увеличение уровня ИФР-1 в сравнении с контролем (на 22%;  $p = 0,025$ ) (таблица 4). У пациентов с ХСН III ФК уровень ИФР-1 существенно уменьшился в сравнении с пациентами ХСН II ФК (30,3%;  $p = 0,003$ ) и значимо не отличался от уровня ИФР-1 в группе контроля ( $p = 0,368$ ). Уровень ИФР-1 у пациентов ХСН IV ФК был минимальным, его параметры были значимо меньше в сравнении с группой контроля (31,3%;  $p = 0,002$ ), с пациентами

ХСН II ФК (в 1,86 раза;  $p=0,018$ ) и пациентами ХСН III ФК (23,1%;  $p=0,026$ ) (таблица 4).

Таблица 4 - Уровень ИФР-1 у пациентов ХСН II, III, IV ФК и у группы контроля

Параметр Ме [Q25; Q75]	Контроль (n=25)	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
ИФР-1, нг/мл	139,2 [131,2;148,5]	178,3 [167,3;188,1]*	124,3 [115,3;136,4]†	95,6 [92,1;104,5]*†‡

Примечание: \* -  $p<0,05$  при сравнении с контролем; † -  $p<0,05$  при сравнении с ХСН II ФК; ‡ -  $p<0,05$  при сравнении с ХСН III ФК.

У пациентов с тяжелой ХСН III и IV ФК низкая концентрация ИФР-1 усиливает фиброзирование и ремоделирование миокарда, стимулирует апоптоз КМЦ [130]. Показано, что дефицит ИФР-1 является маркером снижения анаболических процессов в миокарде и может расцениваться как фактор риска дестабилизации ХСН и различных сердечно-сосудистых осложнений [13]. Дефицит данного профибротического фактора роста в сыворотке крови у пациентов ХСН ишемического генеза связан с гормональными и метаболическими нарушениями, структурными изменениями в миокарде, приводящими к прогрессированию ХСН. У пациентов с ХСН III-IV ФК в нашем исследовании были выявлены обратные корреляции между уровнем ИФР-1 и показателями ремоделирования миокарда: ИММЛЖ ( $r=-0,59$ ;  $p<0,001$ ) и КСОИ ЛЖ ( $r=-0,55$ ;  $p=0,034$ ). Выявленные корреляции между активностью ИФР-1 и ЭхоКГ параметрами указывают на значение ИФР-1 в развитии ремоделирования ЛЖ у пациентов с эксцентрической ГЛЖ. Выявлены прямые корреляции между ИФР-1 и ФВ ЛЖ ( $r=0,61$ ;  $p=0,004$ ). В нашей работе зарегистрировано уменьшение уровня ИФР-1 при прогрессировании ХСН и развитии дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. При ХСН III и IV ФК снижение

активности ИФР-1, ведущее к апоптозу КМЦ и интерстициальному фиброзу, по-видимому, ассоциировано с формированием эксцентрического типа ГЛЖ. Полученные результаты подтверждаются результатами другого клинического исследования, в котором продемонстрирован дефицит ИФР-1 у больных с декомпенсированной ХСН [68]. Таким образом, дефицит ИФР-1 является биохимическим маркером развития патологического ремоделирования и прогрессирования ХСН [174].

#### **4.3 Изменение уровня ТФР-β1 у пациентов ХСН II-IV ФК ишемического генеза и корреляционные взаимосвязи уровня ТФР-β1 с гемодинамическими параметрами (ИММЛЖ, КСОИ ЛЖ, ФВ ЛЖ) у пациентов ХСН III-IV ФК**

В нашем исследовании у пациентов ХСН II, III, IV ФК наблюдалась тенденция к увеличению уровня ТФР-β1 с нарастанием ФК ХСН и усилением тяжести ХСН (таблица 5). Уровень ТФР-β1 повышался уже на начальных этапах развития ХСН, так у пациентов ХСН II ФК уровень данного профибротического фактора был на 38 % выше в сравнении с группой контроля ( $p=0,003$ ). Увеличение уровня ТФР-β1 зарегистрировано у пациентов ХСН III ФК, его параметры в 1,7 раза превышали в сравнении с группой контроля ( $p=0,001$ ) и на 26% в сравнении с ХСН II ФК ( $p=0,018$ ). Гиперактивация ТФР-β1 выявлена у пациентов ХСН IV ФК. Уровень ТФР-β1 у пациентов ХСН IV ФК был в 2,3 раза выше в сравнении с группой контроля ( $p=0,001$ ), а также значимо отличался от уровня у пациентов ХСН II и III ФК (на 65,3% ( $p=0,001$ ) и на 31,0% ( $p=0,002$ )).

Таблица 5 - Уровень ТФР-β1 у пациентов ХСН II, III, IV ФК и у группы контроля

Параметр Me [Q25; Q75]	Контроль (n=25)	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)



## Продолжение таблицы № 5

ТФР-β1, нг/мл	33,8 [26,71;37,9]	46,7 [42,5;51,4]*	58,9 [54,15;65,2]*†	77,2 [71,7;83,62]*†‡
------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-------------------------

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с контролем; † -  $p < 0,05$  при сравнении с ХСН II ФК; ‡ -  $p < 0,05$  при сравнении с ХСН III ФК.

Результаты исследования свидетельствуют о взаимосвязи гиперэкспрессии ТФР-β1 и выраженности процессов фиброобразования и ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН. Изучение роли ТФР-β1 в развитии фиброобразования и патологического ремоделирования миокарда ЛЖ имеет важное значение, и во многих работах были доказаны его гипертрофические и профиброгенные свойства. В эксперименте на культуре клеток миокарда была доказана значимая роль в развитии гипертрофии [110]. В частности, ТФР-β1 является одним из главных профибротических факторов, который способствует развитию фиброза миокарда [219]. Имеются сведения о взаимосвязи гиперэкспрессии ТФР-β1 со степенью фиброобразования миокарда [70, 215]. Данные нашего исследования указывают на значительный вклад ТФР-β1 в формирование ремоделирования и фиброобразования миокарда у больных с прогрессирующим течением ХСН.

В ходе работы была проведена оценка данных корреляционного анализа, направленная на установление связей уровня ТФР-β1 с параметрами функционального состояния миокарда: ИММЛЖ, КСОИ ЛЖ, ФВ ЛЖ у пациентов с тяжелой ХСН III-IV ФК. Проведенный анализ выявил высокую корреляцию между уровнем ТФР-β1 и гипертрофией миокарда ИММЛЖ ( $r=0,56$ ;  $p=0,022$ ), прямую взаимосвязь между КСОИ ЛЖ ЛЖ и уровнем ТФР-β1 ( $r=0,52$ ;  $p=0,034$ ). В нашем исследовании у мужчин с ХСН III-IV ФК установлены обратные корреляции уровня ТФР-β1 с ФВ ЛЖ ( $r=-0,48$ ;  $p=0,012$ ). Выявленные корреляции объясняются интенсивными гемодинамическими сдвигами и выраженным фиброзом миокарда у пациентов с тяжелой ХСН. Результаты нашей работы показывают влияние ТФР-β1 на ремоделирование миокарда ЛЖ у

пациентов ХСН ишемического генеза в результате избыточного фиброза. Максимальные уровни ТФР- $\beta$ 1 определены при развитии эксцентрических типов ремоделирования миокарда ЛЖ у мужчин с ХСН III-IV ФК, то есть данный ростовой фактор реализует свой профибротический эффект при более выраженных гемодинамических сдвигах. При формировании эксцентрической ГЛЖ при ХСН III-IV ФК отмечаются более значимые нарушения, характеризующиеся усиленным накоплением коллагена, развитием фиброзирования миокарда [219].

#### **4.4 Динамика уровня альдостерона у пациентов ХСН II-IV ФК ишемического генеза и корреляционные зависимости уровня альдостерона со структурно-гемодинамическими параметрами (ИММЛЖ, КСОИ ЛЖ, ФВ ЛЖ) у пациентов ХСН III-IV ФК**

У пациентов ХСН уровень альдостерона в сыворотке крови увеличивался по мере прогрессирования заболевания [87]. В нашей работе у большинства пациентов с ХСН II, III, IV ФК установлен повышенный уровень альдостерона. В группе пациентов с ХСН II ФК уровень альдостерона был значимо выше уровня альдостерона контрольной группы (на 30,3 %;  $p=0,021$ ) (таблица 6). Выявленные изменения указывают на повышенную активность симпатической нервной системы и РААС уже на начальных этапах развития ХСН. Более значимое увеличение уровня альдостерона было выявлено у пациентов с ХСН III ФК, уровень которого в 1,9 раз превышал уровень альдостерона в контрольной группе ( $p=0,012$ ) и в 1,4 раза в сравнении с ХСН II ФК ( $p=0,09$ ). Гиперэкспрессия альдостерона была выявлена у пациентов с ХСН IV ФК, где уровень альдостерона значимо отличался от уровня альдостерона группы контроля (в 2,7 раза;  $p=0,001$ ), в 2 раза превышал уровень альдостерона у пациентов с ХСН II ФК ( $p=0,001$ ), и в 1,4 раза от группы пациентов с ХСН III ФК ( $p=0,002$ ) (таблица 6).

Таблица 6 - Уровень альдостерона у пациентов ХСН II,III,IV ФК и у группы контроля

Параметр Ме [Q25; Q75]	Контроль (n=25)	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
Альдостерон, пг/мл	132,46 [93,7;141,5]	178,5 [162,6;196,1] *	256,3 [229,4;281,3] *†	354,4 [320,7;387,4]*†‡

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с контролем; † -  $p < 0,05$  при сравнении с ХСН II ФК; ‡ -  $p < 0,05$  при сравнении с ХСН III ФК.

Результаты нашей работы показывают взаимосвязь уровня альдостерона и ФК ХСН. Нами были выявлены прямые корреляции у пациентов ХСН III-IV ФК между ЭхоКГ параметрами и уровнем альдостерона: ИММЛЖ ( $r=0,48$ ;  $p=0,0013$ ) и КСОИ ЛЖ ( $r=0,45$ ;  $p < 0,01$ ). Установлена значимая отрицательная зависимость ФВ ЛЖ от уровня альдостерона ( $r=-0,50$ ;  $p=0,022$ ). Полученные данные согласуются с исследованиями, в которых было показано, что альдостерон может способствовать усилению процессов фиброза в миокарде и апоптоза КМЦ [181].

Установленные взаимосвязи между уровнем альдостерона и параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ свидетельствуют о роли альдостерона в прогрессировании процессов ишемического ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН, которые ассоциируются с избыточным накоплением коллагена и повышением жесткости миокарда: альдостерон активирует хемотаксис макрофагов и фибробластов, усиливает пролиферацию компонентов внеклеточного матрикса и переход фибробластов в миофибробласты.

#### **4.5 Корреляционные взаимосвязи уровней профиброгенных факторов роста ИФР-1 и ТФР-β1 с концентрацией натрийуретических пептидов у пациентов ХСН III-IV ФК**

В нашем исследовании установлены обратные взаимосвязи между уровнем ИФР-1 и уровнем NT-proBNP у пациентов с тяжелой ХСН III-IV ФК ( $r=-0,51$ ;  $p=0,001$ ), что согласуется с данными ряда других авторов [68, 127]. У пациентов ХСН III-IV ФК нами были установлены значимые прямые корреляции между уровнем ТФР-β1 и NT-proBNP ( $r=0,44$ ;  $p=0,002$ ).

Выявленные корреляции у пациентов с прогрессирующим течением ХСН III-IV ФК, по-видимому, позволяют использовать показатели ИФР-1, ТФР-β1 и NT-proBNP в качестве дополнительных диагностических тестов оценки миокардиальной дисфункции при ХСН.

Следовательно, у больных ХСН ишемического генеза наблюдаются изменения уровней профибротических факторов роста (ИФР-1, ТФР-β1, альдостерона), которые способствуют прогрессированию течения ХСН. При корреляционном анализе, проведенном у пациентов с ХСН III-IV ФК, выявлены тесные корреляции между показателями профибротических факторов роста (ИФР-1, ТФР-β1, альдостерона) и гемодинамическими параметрами (ИММЛЖ, КСОИ ЛЖ, ФВ ЛЖ). Полученные данные свидетельствуют об интенсификации процессов фиброзирования миокарда при прогрессирующем течении ХСН и результаты корреляционного анализа свидетельствуют о возможности дестабилизирующего воздействия профибротических факторов на геометрию ЛЖ, негативные эффекты которых могут изменить клиническое течение ХСН.

## **ГЛАВА 5 ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ИФР-1 И ГИПЕРЭКСПРЕССИИ ПРОФИБРОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РОСТА ТФР- $\beta$ 1, АЛЬДОСТЕРОНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЖ И ДЕСТАБИЛИЗАЦИЮ ТЕЧЕНИЯ ХСН**

### **5.1 Влияние дефицита ИФР-1 на ремоделирование ЛЖ у пациентов ХСН II-IV ФК**

При оценке уровня ИФР-1 у пациентов ХСН в зависимости от параметров ремоделирования ЛЖ было отмечено, что при концентрическом ремоделировании ЛЖ зарегистрирована гиперэкспрессия ИФР-1 в сравнении с нормальной геометрией ЛЖ (32,9 %;  $p=0,005$ ) (таблица 7). Изучение уровня ИФР-1 у лиц с концентрической ГЛЖ выявило значимое уменьшение концентрации данного ростового фактора в сравнении с концентрическим ремоделированием ЛЖ (29,3 %;  $p=0,004$ ), уровень ИФР-1 в группе этих пациентов был сопоставим с параметрами ИФР-1 в группе с неизменной геометрией ЛЖ ( $p=0,193$ ). У пациентов с эксцентрической ГЛЖ выявлен минимальный уровень ИФР-1, в сравнении с лицами с нормальной геометрией ЛЖ, с концентрической ГЛЖ и с концентрическим ремоделированием ЛЖ (28,5% ( $p=0,004$ ); 46,2% ( $p=0,002$ ); 32,6% ( $p=0,002$ ) соответственно). Динамика уровня этого ростового фактора у пациентов ХСН отражают особенности структурно-функциональной перестройки миокарда ЛЖ. Данные анализа указывают на то, что концентрическое ремоделирование ЛЖ взаимосвязано с повышенной выработкой ИФР-1. Формирование эксцентрического типа ГЛЖ сопряжено с дефицитом ИФР-1, наименьший уровень ИФР-1 выявлен у пациентов ХСН с эксцентрическим типом ГЛЖ.

Таблица 7 - Изменения уровня ИФР-1 у пациентов ХСН ишемического генеза в зависимости от типа геометрии ЛЖ

Параметр Ме [Q25;Q75]	Нормальная геометрия ЛЖ (n=22)	Концентрическое ремоделирование ЛЖ (n=14)	Концентрическая ГЛЖ (n=43)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=66)
ИФР-1, нг/мл	148,75 [130,48;163,91]	197,8 [179,6;216,3]*	139,83 [128,21;150,4]†	110,4 [98,2;122,6]*†‡

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с нормальной геометрией; † -  $p < 0,05$  при сравнении с концентрическим ремоделированием ; ‡ -  $p < 0,05$  при сравнении с концентрической ГЛЖ.

## 5.2 Влияние гиперэкспрессии ТФР-β1 на ремоделирование ЛЖ у пациентов ХСН II-IV ФК

В группе пациентов ХСН с концентрическим ремоделированием ЛЖ была выявлена гиперпродукция ТФР-β1 в сравнении с группой с нормальной геометрией ЛЖ (37,0%;  $p=0,026$ ) (таблица 8). При концентрической ГЛЖ уровень ТФР-β1 был в 1,7 раз выше в сравнении с неизменной геометрией ЛЖ ( $p=0,018$ ) и значимо превышал уровень ТФР-β1 у лиц с концентрическим ремоделированием ЛЖ (26,9%;  $p=0,032$ ). При эксцентрической ГЛЖ была выявлена гиперпродукция ТФР-β1: в группе этих пациентов уровень этого профибротического фактора более чем в 2 раза превышал показатели лиц с неизменной геометрией ЛЖ ( $p=0,001$ ) и в 1,5 раза превосходил данные группы лиц с концентрическим ремоделированием ЛЖ ( $p=0,001$ ) и на 20 % данные группы лиц с концентрической ГЛЖ ( $p=0,006$ ). Повышенный уровень ТФР-β1 у пациентов ХСН может свидетельствовать о роли данного ростового фактора в развитии ГЛЖ и в формировании фиброза миокарда ЛЖ. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что при развитии эксцентрического типа ремоделирования миокарда ЛЖ происходит повышенная выработка ТФР-

$\beta 1$ , следовательно, данный ростовой фактор оказывает свое профибротическое действие на этапе выраженных изменений параметров ремоделирования ЛЖ и декомпенсации ХСН. При тяжелом течении ХСН развиваются выраженные изменения в составе внеклеточного матрикса за счет преобладания синтеза коллагена [139].

Таблица 8 - Изменения уровня ТФР- $\beta 1$  у пациентов ХСН ишемического генеза в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ

Параметр Ме [Q25;Q75]	Нормальная геометрия ЛЖ (n=22)	Концентрическое ремоделирование ЛЖ (n=14)	Концентрическая ГЛЖ (n=43)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=66)
ТФР- $\beta 1$ , нг/мл	42,25 [36,1;49,8]	57,9 [53,4; 63,1] *	73,5 [67,1;82,6]*†	94,2 [85,2;102,03]*†‡

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с нормальной геометрией; † -  $p < 0,05$  при сравнении с концентрическим ремоделированием ; ‡ -  $p < 0,05$  при сравнении с концентрической ГЛЖ.

### **5.3 Влияние гиперэкспрессии альдостерона на ремоделирование ЛЖ у пациентов ХСН II-IV ФК**

У лиц с концентрическим ремоделированием ЛЖ уровень альдостерона значительно повышался в сравнении с нормальной геометрией ЛЖ (24,9%;  $p=0,037$ ) (таблица 9). В сравнении с нормальной геометрией уровень альдостерона при концентрической ГЛЖ был выше на 73,8% ( $p=0,001$ ) и на 39,2% превосходил параметры при концентрическим ремоделировании ЛЖ ( $p=0,003$ ).

Таблица 9 - Изменения уровня альдостерона у пациентов ХСН ишемического генеза в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ

Параметр Ме [Q25;Q75]	Нормальная геометрия ЛЖ(n=22)	Концентрическое ремоделирование ЛЖ (n=14)	Концентрическая ГЛЖ (n=43)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=66)
альдостерон пг/мл	151,9 [135,6;169,1]	198,17 [173,2;221,3] *	258,5 [235,2;286,3]*†	327,9 [301,4;350,7]*†‡

Примечание: \* - $p < 0,05$  при сравнении с нормальной геометрией; † - $p < 0,05$  при сравнении с концентрическим ремоделированием ; ‡ - $p < 0,05$  при сравнении с концентрической ГЛЖ.

У пациентов с эксцентрическим типом ремоделирования ЛЖ установлена гиперпродукция альдостерона, его уровень в 2,2 и более раза был выше уровня альдостерона у лиц с нормальной геометрией ЛЖ ( $p=0,001$ ). Увеличение уровня альдостерона при эксцентрическом типе ремоделирования ЛЖ определено в сравнении с концентрическим ремоделированием ЛЖ (на 23,6%,  $p=0,003$ ) и концентрической ГЛЖ (на 26,6 %;  $p=0,003$ ).

Таким образом, развитие дезадаптивной эксцентрической ГЛЖ у пациентов с ХСН ишемического генеза связано с гиперактивацией альдостерона. Результаты нашего исследования свидетельствуют о связи параметров ремоделирования миокарда ЛЖ и уровня альдостерона, что свидетельствует о роли гиперэкспрессии альдостерона в дестабилизации ХСН, которая ассоциируется с миокардиальным фиброзом. Гиперпродукция альдостерона усиливает коллагенообразование и фиброз миокарда ЛЖ и является одним из основных механизмов развития ремоделирования миокарда ЛЖ при прогрессировании ХСН.

В нашем исследовании были выявлены определенные взаимосвязи между выраженностью процессов ремоделирования миокарда ЛЖ при ХСН и экспрессией профибротических факторов роста, которые влияют на структуру и функцию



миокарда и интерстициального пространства, интенсифицируют процессы фиброза и прогрессирование патологического ремоделирования при ХСН.

## ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

После перенесенного ИМ происходят процессы истончения и растяжения стенки ЛЖ, дилатация и сферификация ЛЖ. В течение первого года после ИМ нормальная геометрия ЛЖ сохраняется лишь у 18% пациентов, в то время как концентрическая ГЛЖ возникает у 56,4% и эксцентрическая ГЛЖ у 58,1% больных [49]. В проведенных клинических исследованиях было выявлено, что КСО ЛЖ является независимым фактором риска ССО [134]. Увеличение КСО ЛЖ до 39 мл/м<sup>2</sup> является предиктором увеличения смертности от сердечно-сосудистых событий [189]. Volognese и соавт. отметили, что среди пациентов, у которых выявили ремоделирование миокарда ЛЖ, наблюдалась большая частота развития осложнений, СН и летальности [4].

По результатам проведенного исследования нами было выявлено, что постинфарктная дилатация и развитие систолической дисфункции ЛЖ были наиболее выраженными у пациентов ХСН III-IV ФК. Дилатация полости ЛЖ с увеличением объема ЛЖ, ИММЛЖ, ИС, МС чаще регистрируется у пациентов с тяжелой ХСН высоких ФК. В нашем исследовании у пациентов ХСН III-IV ФК определены высокие значения ИММЛЖ при минимальной толщине его стенок и максимальная сферификация ЛЖ, что доказывает развитие декомпенсированного ремоделирования ЛЖ на фоне увеличения пред- и постнагрузки. Таким образом, формирование эксцентрических типов ремоделирования миокарда при прогрессирующем течении ХСН происходит за счет увеличения объема ЛЖ с выраженной шарообразной деформацией ЛЖ. Данные нашего исследования согласуются с результатами некоторых работ, в которых показано, что развитие процессов ремоделирования ЛЖ после ИМ является фактором неблагоприятного прогноза [201].

В нашей работе у мужчин с ХСН IV ФК, были зарегистрированы выраженные процессы структурно-функциональной перестройки ЛЖ, характеризующиеся дилатацией ЛЖ с достижением максимальных величин КСОИ ЛЖ. Многочисленные исследователи отмечали, что у 30% пациентов с

перенесенным ИМ, у которых успешно была проведена реперфузионная терапия с выполнением чрескожного коронарного вмешательства, через 6 месяцев развивалась значимая дилатация ЛЖ [197]. В других исследованиях была показана сильная корреляционная связь между выраженностью дилатации ЛЖ после ИМ и частотой внезапной смерти [177]. Постинфарктное ремоделирование ЛЖ и в условиях реперфузионной терапии остается клинически значимым, поскольку объективно отражает степень дилатации и выраженность дисфункции ЛЖ при ХСН, являясь независимым предиктором развития кардиальных событий и внезапной смерти.

В литературе имеются сведения, что апоптоз КМЦ является одним из звеньев ремоделирования ЛЖ, при этом степень апоптоза определяет тип структурно-функциональной перестройки миокарда и темп прогрессирования ХСН [53]. В настоящее время имеются доказательства, что апоптоз КМЦ способствует гибели клеток при ИМ, при этом степень апоптоза коррелирует с выраженностью процессов ремоделирования миокарда и сопряжена с формированием неблагоприятной эксцентрической ГЛЖ [222]. В проведенном нами исследовании выявлено, что у пациентов с ХСН ишемического генеза чаще встречается эксцентрическая ГЛЖ.

У большинства мужчин с ХСН II ФК преобладающим типом геометрии ЛЖ был концентрический тип ремоделирования ЛЖ. Преобладание в группе пациентов с ХСН II ФК данного типа геометрии ЛЖ может быть связано адаптивной гипертрофией стенки ЛЖ для уменьшения МС. У большинства мужчин с ХСН III ФК был определен концентрический тип гипертрофии ЛЖ. Данные Фремингемского исследования показали, что концентрическая гипертрофия ЛЖ характеризуется худшим прогнозом по сравнению с концентрическим ремоделированием ЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ [52]. При ХСН ФК IV с тяжелым течением наблюдается прогрессирование структурно-функциональной перестройки миокарда с развитием эксцентрической ГЛЖ, что свидетельствует о формировании декомпенсированной формы ремоделирования ЛЖ [21]. Приобретение сердцем

шарообразной формы является маркером прогрессирования ХСН. По-видимому, эксцентрическая ГЛЖ не способна подавлять чрезмерную нагрузку на стенки ЛЖ, приводя к увеличению МС. Наши данные по оценке типов ремоделирования у исследуемых ХСН соответствуют исследованиям других авторов [34].

Исходя из данных литературы об апоптозе КМЦ при ИМ применительно к нашему исследованию, в котором наблюдались пациенты ХСН с выраженной дилатацией и тяжелой дисфункцией ЛЖ, можно предположить, что у этих лиц после перенесенного Q-ИМ вследствие некроза и апоптоза КМЦ с последующей их утратой развивается заместительный миокардиальный фиброз [9, 63]. Эти представления согласуются с результатами иммуногистохимического исследования, в котором на аутопсийном материале, выполненном у больных, умерших от Q-ИМ, в миокарде были обнаружены явления миокардиального фиброза на фоне развивающихся фиброзирующих процессов внеклеточного матрикса [36]. В перинфарктной зоне миокарда у умерших была выявлена повышенная экспрессия профибротических факторов (ТФР- $\beta$ 1, матриксная металлопротеиназа - 2 и матриксная металлопротеиназа-9), свидетельствующая об интенсификации процессов фиброзирования и ремоделирования миокарда после перенесенного Q-ИМ. Изменения гемодинамики активируют симпатoadреналовую нервную систему, РААС, выработку профиброгенных факторов роста (таких как ТФР- $\beta$ 1, ИФР-1, альдостерон), стимулируют продукцию НУП [46].

Одним из основных физиологических регуляторов роста и сократимости сердца, синтетических процессов в миокарде, мышцах и соединительной ткани является ИФР-1 [12, 112]. ИФР-1, являясь регулятором структуры и функции миокарда, принимает участие в развитии многих ССЗ. Данные различных авторов, изучающих влияние ИФР-1 на процессы структурно-функциональной перестройки миокарда ЛЖ и течение различных ССЗ, неоднозначны. В исследовании Ковалевой О.В. было показано, что дефицит ИФР-1 сопряжен с прогностическим риском развития ИБС, в том числе летальность от кардиоваскулярных событий [70]. У пациентов с наличием ИБС на фоне

повышенного ИМТ по мере повышения активности ИФР-1 изменяется тип геометрии ЛЖ: снижается число лиц с нормальной геометрией сердца на фоне повышения количества пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ [13]. При этом эксцентрическая ГЛЖ выявлена только у пациентов с ИБС при повышенном уровне ИФР-1. Большой интерес представляют результаты исследований, в которых наблюдались пациенты с АГ в сочетании с СД. Были выявлены ассоциации между содержанием ИФР-1 и типом геометрии ЛЖ: у пациентов с дефицитом ИФР-1 чаще встречался эксцентрический тип ГЛЖ [23, 34]. В другом исследовании было выявлено, что у женщин при АГ в сочетании с метаболическим синдромом и абдоминальным ожирением изменения уровня ИФР-1 ассоциированы с изменением параметров внутрисердечной гемодинамики. При ожирении высокой степени наблюдается дефицит ростового фактора ИФР-1 и формирование дезадаптивных типов геометрии ЛЖ [26]. Единичны работы, изучающие процессы ремоделирования миокарда при ХСН с ассоциацией уровня ИФР-1 [68]. Большой интерес представляет работа, где указано, что одной из важных причин прогрессирования ХСН является дефицит ГР и ИФР-1 [83]. Исследователями показано, что ИФР-1 усиливает инотропную функцию миокарда, увеличивает МС, уменьшает апоптоз КМЦ и стимулирует ГЛЖ [235]. В то же время уменьшение активности ИФР-1, на фоне которого формируется ХСН, нивелирует эти позитивные гемодинамические эффекты. Доказано, что миокард и эндотелий экспрессируют рецепторы для ИФР-1, что позволяет предположить прямое его воздействие на ССС и патологическое ремоделирование миокарда у пациентов ХСН [58, 59, 60]. В нашем исследовании при оценке уровня ИФР-1 у пациентов ХСН II ФК было выявлено, что у большинства обследованных (60%) зарегистрировано концентрическое ремоделирование ЛЖ на фоне увеличения активности ИФР-1 в сравнении с контролем. Результаты нашего исследования сопоставимы с данными работы [32], в которой показано, что увеличение активности ИФР-1 стимулирует нарастание мышечной массы ЛЖ и повышение его инотропной функции, формирование концентрического ремоделирования ЛЖ. В некоторых

исследованиях выявлено, что гиперэкспрессия ИФР-1 на начальных этапах структурно-функциональной перестройки миокарда ЛЖ взаимосвязана с повышением сократительной функции миокарда и ассоциируется со снижением риска развития декомпенсированной ХСН у пожилых пациентов [174]. У мужчин с ХСН III ФК значения ИФР-1 значительно снизились в сравнении с таковыми у пациентов с ХСН II ФК и были сопоставимы с параметрами группы контроля, что сопоставимо с данными клинического исследования пациентов с прогрессирующей ХСН [23], в котором выявлены низко-нормальные значения ИФР-1. При оценке показателей гемодинамики и типов ремоделирования миокарда у пациентов ХСН III ФК выявлены патологические типы ремоделирования: концентрическая ГЛЖ (54,8%) и эксцентрическая ГЛЖ (35,7%). Низко-нормальные значения ИФР-1 при ХСН ассоциируются с высоким риском развития ИМ, острой недостаточности мозгового кровообращения, развития атеросклероза коронарных и сонных артерий [219]. У пациентов с ХСН IV ФК было определено значимое снижение уровня ИФР-1, и его значения были значительно ниже в сравнении с группой контроля и с пациентами ХСН II и III ФК ( $p < 0,05$ ). Минимальные величины ИФР-1 у пациентов с ХСН IV ФК развиваются на фоне дилатации и выраженных нарушений ФВ ЛЖ. Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что изменения активности этого ростового фактора у пациентов ХСН ишемического генеза взаимосвязаны с тяжестью течения и ФК ХСН и отражают особенности структурно-геометрической перестройки миокарда ЛЖ.

По мере нарастания степени тяжести ХСН на фоне снижения активности ИФР-1 происходит ремоделирование миокарда: изменяются ЭхоКГ параметры и типы геометрии ЛЖ, а при ХСН IV ФК формируется эксцентрический тип ГЛЖ и дилатация ЛЖ с прогностически неблагоприятным типом ремоделирования. Выраженный дефицит ИФР-1 у больных с дестабилизацией течения ХСН III-IV ФК, а также наличие ассоциаций уровня ИФР-1 и параметрами ремоделирования ЛЖ указывают на роль ИФР-1 в процессах ремоделирования миокарда ЛЖ. По мере прогрессирования тяжести течения и увеличения ФК ХСН увеличивается

дефицит ИФР-1 и изменяются ЭхоКГ параметры ЛЖ и типы ремоделирования миокарда, при этом происходит переход от концентрического адаптивного типа ремоделирования ЛЖ к патологическому типу ремоделирования ЛЖ - эксцентрической ГЛЖ. Дестабилизация течения ХСН и формирование эксцентрической ГЛЖ ассоциируется также со снижением синтеза ИФР-1 и активацией процессов апоптоза КМЦ и фиброзированием миокарда. В научной литературе имеются данные, что ИФР-1 может оказывать существенное воздействие на функцию эндотелиальных клеток и прямо стимулирует выделение оксида азота в культуре эндотелиоцитов человека [10]. Дефицит ИФР-1 ухудшает зависимую от оксида азота вазодилатацию, повышая ССЗ и смертность [39]. Имеются работы, в которых при лечении ГР наблюдалось восстановление вазодилатирующей и сосудосуживающих функций эндотелия. Влияние ГР на тонус сосудов зависит от ЭТ-1 и эндотелиальной синтазы оксида азота [152]. Известно, что ИФР-1 уменьшает индуцированную ЭТ-1 вазоконстрикцию, воздействуя на его рецепторы в гладкомышечных клетках [39]. Установлено, что ЭТ-1 инициирует ГЛЖ, а при экспериментальном ИМ блокада ЭТ-1 рецепторов предупреждает процессы ремоделирования сердца и развитие ХСН. Значимый интерес представляют результаты исследования [86, 161], в котором продемонстрировано, что заместительная терапия ГР у больных с системным его дефицитом не только повышает уровень ИФР-1, но и восстанавливает вазодилатирующую функцию эндотелия, а также устраняет вазоконстрикторные эффекты, улучшает систолическую функцию миокарда, что сопровождается существенным снижением активности мозгового НУП.

Результаты исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи эффектов ГР и ИФР-1 с изменениями вазодилатирующей и вазоконстрикторной функций эндотелия, что позволяет предположить возможность их совместного участия в процессах структурно-функциональной перестройки миокарда и прогрессирования ХСН. Следовательно, гиперэкспрессия оксида азота и повышенный выброс ЭТ-1 опосредованно под влиянием дефицита ИФР-1 может отрицательно влиять на процессы фиброзирования и ремоделирования миокарда,

потенцируя развитие прогностически неблагоприятных типов ремоделирования и прогрессирование ХСН. С другой стороны, дисфункция эндотелия, развивающаяся уже исходно, может усиливать дефицит ИФР-1 и активировать процессы ремоделирования миокарда, способствуя дестабилизации течения ХСН. Таким образом, при сохранении длительного и глубокого дефицита ИФР-1, по-видимому, создаются благоприятные условия для реализации всех их негативных эффектов, таких как ГЛЖ и апоптоз кардиомиоцитов, рост числа кардиальных фибробластов, способствующих активации дальнейших процессов фиброобразования и ремоделирования миокарда, что представляется структурной основой для развития ХСН [32]. Важное значение в нашем исследовании имеет определение у пациентов ХСН выраженных обратных корреляций между уровнем ИФР-1 и NT-pro BNP. В проведенном исследовании была выявлена обратная корреляция между уровнем ИФР-1 и уровнем NT-proBNP у пациентов с тяжелой ХСН III-IV ФК ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,001$ ). Установленные взаимосвязи могут свидетельствовать об общем патогенезе НУП и ИФР-1 при прогрессировании ХСН. Результаты исследования согласуются с данными работы [16], в которой обнаружена взаимосвязь ГР и NT-proBNP на разных этапах ХСН. Таким образом, выраженность ремоделирования миокарда при ХСН и фиброза миокарда у пациентов с декомпенсацией ХСН ассоциируется с выраженным дефицитом ИФР-1 и с высоким уровнем активности НУП.

Известно, что миокард обладает и эндокринной функцией, способен местно продуцировать НУП, АТ II, альдостерон, ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1. При аутопсии КМЦ пациентов после острого ИМ было обнаружено в 4 раза более высокое содержание ренина, ангиотензиногена, АПФ и АТ I и II, чем в здоровых КМЦ [51]. АТ II способствует апоптозу клеток, вызывая вазоконстрикцию в зоне ишемии, а также вызывает пролиферацию фибробластов посредством активации ТФР- $\beta$ 1. В нашем исследовании у всех пациентов ХСН определено повышенное содержание данного ростового фактора. При этом выраженность гиперэкспрессии ТФР- $\beta$ 1 у этих лиц была взаимосвязана с ФК ХСН и интенсивностью ремоделирования миокарда, а также выявлено, что ухудшение



течения ХСН связано с гиперпродукцией ТФР-β1 – главного профиброгенного фактора и фактора воспаления. В группе пациентов с ХСН IV ФК зарегистрированы максимальные уровни ТФР-β1, значимо превышающие показатели у пациентов с более стабильным течением ХСН. Следовательно, прогрессирование ХСН ассоциируется с активацией иммуновоспалительных реакций и характеризуется усилением профиброгенных процессов, определяющих выраженность процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда, которые регистрируются при декомпенсации ХСН.

Данные нашей работы согласуются с результатами других исследований, направленных на изучение проблемы ХСН, в которых определена гиперпродукция ТФР-β1 у пациентов ХСН разной этиологии [70, 227]. Наше исследование согласуется с данными многолетнего проспективного наблюдения за пациентами ХСН, в котором выявлены ассоциации гиперпродукции ТФР-β1 с прогрессированием ХСН и возникновением кардиальных событий [138]. Также имеются ряд других исследований, в которых показано ингибирование активности ТФР-β1 у пациентов ХСН после перенесенного ИМ [60]. Противовоспалительная роль ТФР-β1 на ранних стадиях ХСН, направленная на угнетение активности провоспалительных процессов, в настоящее время представляется актуальной [53]. По мере прогрессирования течения ХСН противовоспалительное действие данного ростового фактора уменьшается, а провоспалительные эффекты активируются: на этой стадии развития ХСН выраженность его действия становится негативной и проявляется увеличенным «перепроизводством» ТФР-β1.

В результате повышенного выброса провоспалительных цитокинов [103] и профиброгенных ростовых факторов (тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, ТФР-β1) увеличивается содержание фибробластов и миофибробластов в интерстициальном пространстве с активацией синтеза коллагена и прогрессированием миокардиального фиброза.

Нарушение баланса между противовоспалительными и провоспалительными медиаторами может быть пусковым стимулом для

развития иммуновоспалительных реакций с исходом в фиброз миокарда [186]. В нашем исследовании у пациентов с ХСН III-IV ФК были продемонстрированы тесные корреляции между содержанием ТФР- $\beta$ 1 и интенсивностью процессов ремоделирования миокарда ЛЖ. Наши данные согласуются с данными работы, в которой у больных с пролапсом митрального клапана установлены обратные взаимосвязи концентрации ТФР- $\beta$ 1 с гемодинамическими параметрами (УО ЛЖ, ФВ ЛЖ) [66]. При сравнительном анализе в нашем исследовании было выявлено, что у мужчин с концентрическим ремоделированием ЛЖ содержание ТФР- $\beta$ 1 повышено незначительно, при этом типе ремоделирования миокарда ЛЖ нет выраженных изменений в строении миокарда ЛЖ и экстрацеллюлярного матрикса. Гиперпродукция данного ростового фактора выявлена в группе мужчин с эксцентрической ГЛЖ. Возможно, при данном типе ремоделирования происходят выраженные изменения в структуре миокарда. Особое значение в нашем исследовании имеет определение у пациентов ХСН III-IV ФК тесных взаимосвязей между уровнем ТФР- $\beta$ 1 и величиной NT- proBNP ( $r=0,44$ ;  $p=0,002$ ). Данные взаимосвязи доказывают важную роль этих факторов в формировании различных типов ремоделирования и фиброзировании миокарда при ухудшении течения заболевания. Выраженность изменений геометрии ЛЖ ассоциируется с гиперактивацией ТФР- $\beta$ 1 и активностью НУП. Обсуждая механизмы реализации профиброгенных эффектов ТФР- $\beta$ 1, важно указать, что гиперэкспрессия ТФР- $\beta$ 1 стимулирует фиброзирование и процессы ремоделирования миокарда. ТФР- $\beta$ 1 аккумулирует внеклеточный матрикс и стимулирует фибробласты. Фибробласты усиленно синтезируют коллаген I и III типа [2]. ТФР- $\beta$ 1 также инициирует переход фибробластов в миофибробласты, которые способны синтезировать все типы коллагена, гликопротеидов и матриксмодифицирующих белков. Кроме того, ТФР- $\beta$ 1 подавляет экспрессию матриксных металлопротеиназ – ферментов, способствующих деградации коллагена в интерстициальном пространстве, поэтому коллагеногенез преобладает над распадом [212]. Следовательно, активация синтеза ТФР- $\beta$ 1, потенцируя процессы коллагенообразования и фиброирования миокарда,

является одним из главных процессов, участвующих в прогрессировании ремоделирования при ХСН. В эксперименте [122] у крыс с повышенным уровнем ТФР-β1 выявлен более выраженный фиброз миокарда в сравнении с животными без гена ТФР-β1, у которых фиброз не развивался [71]. Важное значение в прогрессировании течения ХСН имеет ТФР-β1 за счет влияния на активацию фибробластов и миофибробластов, накопление и деградацию коллагена, гипертрофию и апоптоз КМЦ.

Проведенные клинические исследования продемонстрировали, что гиперактивация минералокортикоидных рецепторов играет ключевую роль в патогенезе ремоделирования сердца у пациентов с ХСН [181]. Комплекс взаимоотношений между альдостероном, предсердным НУП, ЭТ-1 регулирует синтез коллагена [56]. Гиперэкспрессия альдостерона в плазме наблюдается уже на начальных этапах течения ХСН и является фактором риска возникновения ССО у пациентов с ХСН различных ФК [181]. Установлено, что у пациентов ХСН независимо от ФК уровень альдостерона был достаточно высоким и значимо превышал данные контроля. У мужчин со II ФК ХСН альдостерон был в 1,3 раза выше показателей здоровых мужчин, у пациентов с ХСН III и IV ФК уровень альдостерона был в 1,9 и 2,7 раз выше, чем в группе контроля ( $p < 0.05$ ). Вторичный гиперальдостеронизм у пациентов с тяжелой ХСН связан с активацией синтеза альдостерона надпочечниками вследствие снижения почечного кровотока, вследствие систолической дисфункции и нарушения обмена веществ в печени. При проведенном анализе в нашей работе выявлена закономерность увеличения содержания альдостерона по мере прогрессирования заболевания и интенсивности структурно-функциональной перестройки миокарда.

В группе пациентов с ХСН III-IV ФК установлены тесные корреляции между уровнем альдостерона и Эхо-КГ параметрами ЛЖ. Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о тесных взаимоотношениях между ремоделированием миокарда ЛЖ и уровнем альдостерона, и согласуются с данными другой работы, в которой у пациентов с ХСН определены прямые

взаимосвязи между содержанием альдостерона в сыворотке крови и гемодинамическими сдвигами [33]. При развитии ХСН происходит гиперэкспрессия альдостерона в крови пациентов [91], нарушается нормальная работа рецепторов к альдостерону в миокарде, в макрофагах и фибробластах [166]. В результате гиперактивации фибробластов усиливается продукция и аккумуляция коллагена III типа, что приводит к снижению эластичности миокарда. В результате развивается периваскулярный и интерстициальный фиброз, уменьшается реактивность венечных сосудов, коронарный кровоток, происходит гибель части клеток миокарда, еще более усугубляя фиброз [7, 75]. В дальнейшем развивается систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ, усугубляя процессы ремоделирования ЛЖ [56]. При повышенном синтезе компонентов структуры внеклеточного матрикса миофибриллы отдаляются друг от друга и от сосудов, снижается кровоснабжение КМЦ, стимулируется апоптоз.

Альдостерон и его минералкортикоидные рецепторы стимулируют проникновение воспалительных цитокинов в клетки миокарда и сосудов. Вследствие этих процессов инициируются репаративные процессы и формируется репаративный фиброз миокарда. Повышенное содержание альдостерона приводит к увеличению содержания рецепторов к АТ II [188] и к ЭТ-1 [3], что является дополнительным триггером коллагенообразования при ХСН. Нами продемонстрировано, что формирование эксцентрической ГЛЖ и ухудшение течения ХСН взаимосвязано с гиперпродукцией альдостерона. При концентрическом типе ремоделирования миокарда наблюдается повышение уровня альдостерона, содержание которого значимо увеличилось при переходе к концентрической ГЛЖ. Максимальный уровень альдостерона был зарегистрирован у пациентов с эксцентрической ГЛЖ.

Выраженность гемодинамических сдвигов и интенсивность фиброза миокарда у пациентов с дестабилизацией ХСН взаимосвязана с содержанием альдостерона. Указанные нами корреляции между гиперпродукцией альдостерона и параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ, отражающими

тяжесть течения ХСН, позволяют рассмотреть повышенное содержание этого минералкортикоида как один из показателей оценки тяжести течения и дестабилизации ХСН. Гиперэкспрессия альдостерона может быть рассмотрена как прогностический фактор выживаемости пациентов после перенесенного ИМ. У пациентов с высоким ( $\geq 141$  пг/мл) содержанием альдостерона в плазме риск летальности в течение нескольких лет после перенесенного ИМ в 2 раза выше, чем с низким ( $< 83,2$  пг/мл) уровнем [181] данного минералкортикоида.

У пациентов с ХСН ишемического генеза определение ассоциаций профиброгенных факторов ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1, и альдостерона с эхокардиографическими параметрами ЛЖ имеет важное значение в раскрытии патогенеза дестабилизации течения ХСН в постинфарктном периоде.

Наиболее значимые взаимоотношения между содержанием профибротических факторов и типами ремоделирования миокарда ЛЖ продемонстрированы у пациентов с тяжелой ХСН III-IV ФК. Выраженные изменения геометрии ЛЖ и содержания ИФР-1 и ТФР- $\beta$ 1, сопряженные с уровнем NT-proBNP зарегистрированы у пациентов ХСН III-IV ФК с эксцентрической ГЛЖ, дезадаптивным типом ремоделирования миокарда.

Таким образом, глубокий дефицит ИФР-1, гиперэкспрессия ТФР- $\beta$ 1 и альдостерона сопряжены с неблагоприятным течением процессов ремоделирования ЛЖ и ассоциируются с прогрессированием ХСН.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХСН ишемического генеза изменения уровней профибротических факторов роста ассоциированы с тяжестью течения и ФК ХСН, отражают особенности геометрии ЛЖ: у пациентов ХСН II ФК превалирует концентрическое ремоделирование ЛЖ, при ХСН III ФК зарегистрирована высокая частота концентрической гипертрофии ЛЖ, у больных ХСН IV ФК преобладает эксцентрическая гипертрофия ЛЖ с дезадаптивным типом ремоделирования.

2. Прогрессирование заболевания у больных ХСН и формирование эксцентрического типа ГЛЖ взаимосвязано с глубоким дефицитом ИФР-1. У большинства пациентов с ХСН II ФК преобладает концентрическое ремоделирование ЛЖ, которое развивалось на фоне значимого подъема уровня ИФР-1. У пациентов с ХСН III ФК низко-нормальный уровень ИФР-1 определен при концентрической ГЛЖ. Минимальная концентрация ИФР-1, сопряженная с гиперэкспрессией натрийуретических пептидов, зарегистрирована у больных ХСН IV ФК с эксцентрической ГЛЖ.

3. Дестабилизация течения ХСН, сопряженная с неблагоприятным течением процессов ремоделирования ЛЖ, ассоциируется с гиперактивацией ТФР- $\beta$ 1, уровень которого коррелирует с концентрацией натрийуретических пептидов и увеличивается по мере повышения ФК ХСН. У пациентов с ХСН IV ФК определены наиболее значимые изменения геометрии ЛЖ и гиперэкспрессия ТФР- $\beta$ 1.

4. Изменение уровня альдостерона у пациентов ХСН ассоциируется с тяжестью течения заболевания и отражает особенности ремоделирования миокарда. Максимальный уровень альдостерона, развивающийся на фоне гемодинамических нарушений и дестабилизации течения ХСН, зарегистрирован при ХСН IV ФК с эксцентрической ГЛЖ.

5. У больных ХСН III-IV ФК, определены значимые корреляционные

взаимоотношения между уровнем профибротических факторов (ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1 и альдостерона) и гемодинамическими параметрами (ИММЛЖ, КСОИ ЛЖ, ФВ ЛЖ), выявлены их зависимости от уровня натрийуретических пептидов. У пациентов с прогрессирующей ХСН установленные ассоциации характеризуются однонаправленным повышением показателей ТФР- $\beta$ 1 и натрийуретических пептидов, разнонаправленные сдвиги параметров ИФР-1 и натрийуретических пептидов сопряжены с тяжестью течения ХСН и коррелируют со степенью гемодинамических нарушений, отражающих выраженность процессов фиброзирования и ремоделирования миокарда.

6. У пациентов ХСН ишемического генеза изменения уровней профибротических факторов (ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1 и альдостерона) сопряжены с типом геометрии ЛЖ, что свидетельствует о важной роли активации профибротических факторов (ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1 и альдостерона) в развитии патологических типов ремоделирования у этих пациентов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка показателей профибротических факторов (ИФР-1, ТФР- $\beta$ 1 и альдостерона) рекомендуется использовать для ранней диагностики фиброза миокарда при ХСН ишемического генеза.

2. Наличие тесных корреляций между эхокардиографическими параметрами (ИММЛЖ, КСОИ ЛЖ, ФВ ЛЖ) и уровнем профибротических факторов у пациентов с ХСН III-IV являются основой для разработки дополнительных диагностических тестов.

3. Оценка концентрации ИФР-1 у больных с ХСН III-IV ФК является дополнительным фактором оценки тяжести течения ХСН и имеет прогностическое значение: низкий уровень ИФР-1 при высоких значениях натрийуретических пептидов, зарегистрированные при дестабилизации течения ХСН, свидетельствуют о декомпенсации ХСН, являясь предиктором развития неблагоприятных исходов.



**ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ**

- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ИМТ – индекс массы тела
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИОП – индексированный объем левого предсердия
- ИС – индекс сферичности
- ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования
- ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1
- КМЦ – кардиомиоциты
- КДОИ – индексированный конечно-диастолический объем
- КСОИ – индексированный конечно-систолический объем
- ЛЖ – левый желудочек
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- МС – миокардиальный стресс
- НУП – натрийуретический пептид
- ОТС – относительная толщина стенки
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- САД – систолическое артериальное давление
- СД – сахарный диабет
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТФР- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1
- ТЗС – толщина задней стенки
- ТШХ- тест с 6-минутной ходьбой
- ФВ – фракция выброса
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агеев, Ф.Т. Эволюция взглядов на возможности спиронолактона в терапии больных с сердечной недостаточностью / Ф.Т. Агеев // Кардиология. – 2022. – № 7. – С. 3-11.
2. Активность ренин-альдостероновой системы и особенности структуры и функции миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией / Л.О. Минушкина, А.А. Затейщикова, Н.В. Хотченкова [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 9. – С. 23-26.
3. Атрощенко, Е.С. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов / Е.С. Атрощенко // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – № 3. – С. 5-15.
4. Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний / С.Г. Щербак, Д.Г. Лисовец, А.М. Сарана [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2019. – Т. 1, № 2. – С. 60-76.
5. Биомаркеры фиброза и воспаления и их связь с патологическим ремоделированием миокарда левого желудочка / А.В. Коротаев, А.М. Пристром, Е.П. Науменко [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2020. – № 2 (24). – С. 102-109.
6. Биосинтез альдостерона: генетический контроль и вклад в развитие артериальной гипертензии / Б.А. Тхоренко, А.В. Цепочкина, Н.Н. Тришкина [и др.] // Генетика. – 2019. – Т. 55, № 6. – С. 633-642.
7. Взаимосвязь ремоделирования сердца с содержанием провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца / А.Л. Аляви, Д.К. Туляганова, С.К. Нуритдинова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18. – С. 10-11.
8. Взаимосвязь электрической нестабильности миокарда и постинфарктного ремоделирования у больных инфарктом миокарда с подъемом

сегмента ST / В.Э. Олейников, Ю.А. Барменкова, Е.В. Душина, А.В. Голубева // Кардиология. – 2021. – № 10. – С. 14-25.

9. Внеклеточный матрикс сердца и его изменения при фиброзе миокарда / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, И.В. Шевляков, Н.Г. Веселовская // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 6. – С. 107-112.

10. Волеводз, Н.И. Гормон роста и сердечно-сосудистая система / Н.И. Волеводз // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 4. – С. 37-47.

11. Воронина, Л.П. Анализ уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида с - типа и эндотелина-1 при хронической сердечной недостаточности / Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.С. Белякова // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26, № 1. – С. 10-13.

12. Геннадик, А.Г. Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения / А.Г. Геннадик, А.А. Нелаева // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 10-15.

13. Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1 в прогнозе течения ИБС у пациентов с ожирением / О.В. Шпагина, И.З. Бондаренко, И.Д. Куклина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 4. – С. 33-40.

14. Горшунова, Н.К. Инволютивная дисфункция миокарда как плацдарм для формирования структурных изменений сердца и нарушений кровообращения / Н.К. Горшунова, Н.В. Медведев // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 148.

15. Губарева, И.В. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: нейрогуморальные, гемодинамические предикторы ремоделирования сердца и формирования диастолической дисфункции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 / Губарева Ирина Валерьевна. – Самара, 2016. – 46 с.

16. Дедов, И.И. Эндокринные механизмы модуляции сердечной деятельности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: роль гормона роста / И.И. Дедов, И.З. Бондаренко, О.Б. Безлепкина // Ожирение и

метаболизм. – 2010. – № 4. – С. 4-7.

17. Динамика уровня альдостерона и ремоделирование сердца у больных инфарктом миокарда с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на фоне медикаментозной коррекции селективным блокатором рецепторов альдостерона / Е.П. Мирошниченко, Н.Ю. Драненко, И.Я. Горянская [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2018. – № 3. – С.4-13.

18. Драпкина, О.М. Натрийуретические пептиды: новые задачи- новые решения / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, О.Н. Джигоева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 7. - С. 106-112.

19. Драпкина, О.М. Оценка нарушений сократительной функции предсердий и фиброза как предикторов развития хронической сердечной недостаточности / О.М. Драпкина, Е.В. Черкунова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 231-237.

20. Драпкина, О.М. Прогностическое значение натрийуретического пептида для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах / О.М. Драпкина, О.Н.Джигоева// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19, № 5. – С. 253-258.

21. Душина, А.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка / А.Г. Душина, Е.А. Лопина, Р.А. Либис // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 2. – С. 7-11.

22. Ена, Л.М. Роль гемодинамических и гуморальных факторов в патогенезе миокардиального фиброза у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (обзор литературы) / Л.М. Ена, Л.В.Бевзюк // Проблема старения и долголетия. – 2013. – № 22 (4). – С. 365-379.

23. Журавлева, Л.В. Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертензией / Л.В.

Журавлева, О.Н. Ковалева // Украинский кардиологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 32-37.

24. Закирова, Н.Э. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST / Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова, З.А. Казиева // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 154-159.

25. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности / А.Ф. Хамитова, С.С. Дождев, Ш.З. Загидуллин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 101-107.

26. Инсулиноподобный фактор роста и ремоделирование миокарда у пациенток с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / А.Н. Закирова, Е.З. Фаткуллина, Н.Э. Закирова, Л.М. Жамалов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 489-495.

27. Инсулиноподобный фактор роста-1: роль в прогнозе сердечно-сосудистой патологии / В.А. Разин, Л.Т. Низамова, В.В. Гноевых [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – № 4. – С. 6-17.

28. Ионин, В.А. Роль маркеров фиброза в стратификации риска фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом / В.А. Ионин, Е.И. Баранова // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 17-25.

29. Капелько, В.И. Эволюция концепции и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда / В.И. Капелько // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 9. – С.55-61.

30. Карабаева, А.Ж. Минералкортикоидные рецепторы и альдостерон / А.Ж. Карабаева // Вестник Витебского Государственного медицинского университета. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 11-17.

31. Коваль, С.Н. Взаимосвязь структурно-функциональных изменений сердца и уровня инсулиноподобного фактора роста 1 у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / С.Н. Коваль, Л.В. Масляева, Л.А. Резник // Внутренняя медицина. – 2009. – Т. 15, №

3. – С. 23-27.

32. Коваль, С.Н. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / С.Н. Коваль, Т.Г. Старченко // Украинский терапевтический журнал. – 2010. – № 10. – С. 68-72.

33. Кожевникова, М.В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее / М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2021. – Т. 61, №5. – С. 4-16.

34. Копица, Н.П. Методы диагностики миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией / Н.П. Копица, Н.В. Белая, Н.В. Титаренко // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 8, № 2. – С. 47-52.

35. Краева, О.А. Вопросы ремоделирования сердца / О.А. Краева, Н.В. Башмакова // Лечение и профилактика. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 83-88.

36. Кузьмин, А. Г. Экспрессия трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  и матриксных металлопротеиназ при дезадаптивном ремоделировании сердца / А.Г. Кузьмин, А.В. Сепп, С.Л. Мельникова // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 109-116.

37. Лапшина, Л.А. Роль альдостерона в процессе ремоделирования миокарда / Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, Е.А. Лепеева // Украинский кардиологический журнал. – 2006. – № 2. – С. 90-95.

38. Ложкина, Н.Г. Факторы, ассоциированные с постинфарктным ремоделированием миокарда / Н.Г. Ложкина, И.Р. Мукарамов // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 62-69.

39. Мангилева, Т.А. Метаболические и гемодинамические эффекты системы гормон роста — инсулиноподобный фактор роста / Т.А. Мангилева, Н.Х. Гафарова // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 12. – С. 128-133.

40. Маркеры миокардиального фиброза у пациентов с ишемической

кардиомиопатией: взаимосвязь с выраженностью симптомов хронической сердечной недостаточности / Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 93-99.

41. Матвеевко, М.С. Патогенетические особенности неблагоприятного постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка и факторы, способствующие его развитию / М.С. Матвеевко, Н.И. Головина // Заметки ученого. – 2022. – № 3. – С.132-139.

42. Миклишанская, С.В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях / С.В. Миклишанская, Н.А. Мазур, Н.В. Шестакова // Медицинский совет. – 2017. – № 12. – С. 75-81.

43. Молекулярные маркеры фиброза при постинфарктном ремоделировании миокарда / О.Л. Барбараш, А.Г. Кутихин, Т.Б. Печерина [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 17-30.

44. Морфологические аспекты прогрессирования постинфарктного фиброза миокарда / В.П. Захарова, А.А. Балабай, Е.В. Руденко, С.А. Руденко // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 71-76.

45. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7-13.

46. Обрезан, А.Г. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции / А.Г. Обрезан, Н.В. Куликов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 9. – С.83-92.

47. Овчинников, А.Г. Фиброз левого желудочка: патогенез, диагностика, лечение / А.Г. Овчинников, М.В. Ожерельева, Ф.Т. Агеев // Неотложная кардиология. – 2015. – № 4. – С. 11-26.

48. Ожерельева, М.В. Особенности ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни / М.В. Ожерельева, А.Г. Овчинников //

Медицинский вестник Юга России. – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 14-22.

49. Осипова, О.А. Характер ремоделирования миокарда левого желудочка сердца у больных с постинфарктным кардиосклерозом / О.А. Осипова, А.Ю. Вахрамеева // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 8. – С. 81-82.

50. Оценка роли трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  в развитии осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования / Е.В. Шкорик, Е.В. Маркелова, А.А. Силаев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7-3. – С. 604-609.

51. Патогенетические аспекты постинфарктного ремоделирования миокарда / Н.П. Митьковская, О.Г. Нижникова, Т.В. Статкевич [и др.] // Медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 12-18.

52. Патологическое ремоделирование миокарда: проблемы гипертрофии, воспаления и фиброза / О.М. Моисеева, Н.С. Гончарова, Е.В. Карелкина, М.Г. Мартынова // Клиническая и экспериментальная кардиология. – Санкт-Петербург : ООО "Академический медицинский центр", 2005. – С. 80-87.

53. Первичный альдостеронизм и резистентная артериальная гипертензия / Н.Э. Звартау, Л.С. Коростовцева, И.В. Емельянов, Ю.В. Свиряев // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 6. – С. 514-521.

54. Перуцкий, Д.Н. Основные концепции постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка / Д.Н. Перуцкий, Т.И. Макеева, С.Л. Константинов // Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. – 2011. – № 10. – С. 51-59.

55. Перуцкий, Д.Н. Современные подходы к оценке многососудистого поражения коронарного русла у больных хронической ишемической болезнью сердца / Д.Н. Перуцкий, И.Б. Коваленко, С.Л. Константинов, Т.И. Макеева, М.В. Филатов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7. – С. 744-751.

56. Печерина, Т.Б. Матриксные металлопротеиназы. Клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда / Т.Б. Печерина,



О.Л. Барбараш // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 84-94.

57. Постинфарктное ремоделирование миокарда и исходы в течение первого года / Х.М. Турсунов, Д.А. Алимов, Р.А. Рахимова [и др.] // *Вестник экстренной медицины*. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 27-31.

58. Прогноз суточной летальности и белковые факторы роста и повреждения при остром коронарном синдроме / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин, Р.Х. Гимаев [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2017. – Т. № 16, № 6. – С. 70- 75.

59. Пронин, В.С. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: биологическая роль и перспективы использования / В.С. Пронин, Д.Е. Колода, Е.В. Чаплыгина // *Клиницист*. – 2008. – № 1. – С. 18-27.

60. Радайкина, О.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы / О.Г. Радайкина, А.П. Власов, Н.А. Мышкина // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2018. – № 4. – С. 8-17.

61. Ремоделирование сердца у больных постинфарктным кардиосклерозом на разных стадиях хронической сердечной недостаточности / В.В. Мазур, А.М. Калинин, О.А. Загораев, Е.С. Мазур // *Российский кардиологический журнал*. – 2008. – № 3. – С. 18-21.

62. Роль апоптоза кардиомиоцитов в механизмах ишемического ремоделирования миокарда / А.П. Хлапов, Ю.Ю. Вечерский, Н.В. Рязанцева [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2008. – № 3. – С. 33-38.

63. Роль внеклеточного матрикса сердца в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Н.Н. Илов, К.Ш. Арнаудова, А.А. Нечепуренко [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т.26, №2. – С. 63-68.

64. Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе резистентной артериальной гипертензии / К.Ю. Николаев, А.В. Шилова, А.Я. Ковалева, Г.И. Лифшиц // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т. 28, № 1. – С.111-115.

65. Роль натрийуретических пептидов и эритропоэтина в регуляции толерантности сердца к действию ишемии и реперфузии. Анализ экспериментальных и клинических данных / Л.Н. Маслов, Н.В. Нарыжная, С.Ю. Цибульников [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2019. – № 1. – С. 24-35.

66. Роль трансформирующего  $\beta$  - фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана / Э.Г. Малев, Э.В. Земцовский, М.Ю. Омельченко, Л.В. Васина // Кардиология. – 2012. – № 12. – С. 34-39.

67. Садовой, В.И. Взаимосвязь ремоделирования миокарда и сывороточных уровней трансформирующего фактора роста  $\beta$ , фактора роста гепатоцитов, С- реактивного белка в раннем постинфарктном периоде / В.И. Садовой // Терапевтический медико-биологический вестник. – 2014. – С. 106-110.

68. Система гормон роста- инсулиноподобный фактор роста-1 на разных этапах течения хронической сердечной недостаточности / А.В. Дронова, Е.Н. Гринева, М.Ю. Ситникова, Е.В. Шляхто // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, №3. – С. 299-303.

69. Теплаков, А.Т. Взаимосвязь соматотропного гормона с постинфарктным ремоделированием сердца и клиническим прогнозом у больных инфарктом миокарда / А.Т. Теплаков, И.Л. Телкова, Р.С. Карпов // Клиническая медицина.– 2001. – № 2. – С. 37–42.

70. Трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 при различном клиническом течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования / К.В. Корженевская, Н.А. Гавришева, А.В. Панов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – № 6. – С. 521-528.

71. Фиброз миокарда - новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов? / А.С. Шарыкин, В.А. Бадтиева, И.И. Трунина, И.М. Османов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 6- С. 126-135.

72. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8. – С. 7–13.

73. Хежева, Ф.М. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертонией / Ф.М. Хежева, Н.А. Мазур // Кардиология. – 2006. – Т. 46, № 3. – С.64-67.

74. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4-14.

75. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311-374.

76. Цыпленкова, В.Г. Критические заметки по поводу парадигмы «гибернирующий и оглушенный миокард» / В.Г. Цыпленкова // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 43-46.

77. Чаулин, А. М. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью / А.М. Чаулин, Д.В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 4. – С. 55–61.

78. Шапошник, И.И. Структурно-функциональные варианты поражения сердца при гипертонической болезни / И.И. Шапошник, Д.В. Богданов, Н.А. Эктова // Вестник аритмологии. – 2005. – № 39-1. – С.152.

79. Шевелёк, А.Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Н. Шевелёк // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 10-16.

80. Эхокардиографические аспекты ремоделирования левого желудочка у больных ИБС до и после корригирующих операций на сердце / И.Л. Буховец, И.Н. Ворожцова, И.Г. Лавров [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых

заболеваний. – 2013. – № 4. – С. 109-116.

81. Эхокардиографические корреляты фиброза миокарда у пациентов с инфарктом миокарда и сохранной фракцией выброса левого желудочка / Н.В. Федорова, А.И. Герман, А.Н. Коков [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина.* –2019. –Т. 4, № 2. – С. 17-27.

82. Absence of natriuretic peptide clearance receptor attenuates TGF- $\beta$ 1-induced selective atrial fibrosis and atrial fibrillation / D. Rahmutula, H. Zhang, E.E. Wilson, J.E. Olgin // *Cardiovasc. Res.* – 2019. – Vol. 115, № 2. – P. 357-372.

83. Acromegalic cardiomyopathy: a neglected cause of cardiomyopathy / T. Bonora, E. Rigamonti, M. Capoferri, M.L. De Perna // *Clin. Ter.* – 2022. – Vol. 173, № 1. – P. 31-34.

84. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management / M. Fleseriu, F. Langlois, D.S.T. Lim [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2022. – Vol. 10, № 11. – P. 804-826.

85. Agrotis, A. Transforming growth factor beta, cell signaling and cardiovascular disorders / A. Agrotis, N. Kalinina, A. Bobik // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2005. – Vol.3. – P. 55-61.

86. Al Qudah, M. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in fibrosis / M. AlQudah, T.M. Hale, M.P. Czubryt // *Matrix Biol.* – 2020. – Vol. 91-92. – P. 92-108.

87. Aldosterone and mineralocorticoid receptors in regulation of the cardiovascular system and pathological remodeling of the heart and arteries / D. Sztachman, K. Czarzasta, A. Cudnoch-Jedrzejewska [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2018. – Vol.69, № 6. – P. 829-845.

88. Aldosterone as a mediator of cardiovascular damage / F. Buffolo, M. Tetti, P. Mulatero, S. Monticone // *Hypertension.* – 2022. – Vol. 79, № 9. – P. 1899-1911.

89. Aldosterone blockade in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / Q. Chen, D. Zhao, J. Sun, C. Lu // *Cardiovasc. Ther.* – 2021. -

Vol. 25. –P. 1710731.

90. Aldosterone, inflammation, immune system, and hypertension / N.S. Ferreira, R.C. Tostes, P. Paradis, E.L. Schiffrin // *Am. J. Hypertens.* – 2021. – Vol. 34, № 1. – P. 15-27.

91. Ames, M.K .The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression / M.K. Ames, C.E. Atkins, B. Pitt // *J. Vet. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. 363- 382.

92. Ames, M.K. Beyond Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Modulation of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System to Delay or Manage Congestive Heart Failure. / M.K. Ames, D.B.Adin,J. Wood, B. Pitt // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*- Vol. 3, № 2. –P. 1353-1366

93. Analysis of biomarkers for predicting left ventricular remodeling after successful revascularization of acute myocardial infarction / Y.J. Tao, Z.L. Xia, Y.J. Gao, C.J. Gao // *J. Shanghai Jiaotong Univ.* – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 60–64.

94. Association between insulin-like growth factor-1 and cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies / T. Li, Y. Zhao,X. Yang [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2022. – Vol. 45, № 12. – P. 2221-2231.

95. Association of the insulin-like growth factor1 gene with myocardial infarction in Japanese subjects / N. Aoi, T. Nakayama, M. Soma [et al.] // *Hereditas.* – 2010. – Vol.147, № 5. – P. 215–224.

96. Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance / Y.H. Chan, G.J. Chang, Y.J. Lai [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – Vol. 18, № 1. –P. 125.

97. Bartke, A. Growth hormone and aging: updated review / A. Bartke // *World J. MensHealth.* – 2019. – Vol. 37, № 1. – P. 19-30.

98. Berezin, A.E. Adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction: old and new biomarkers / A.E. Berezin, A.A. Berezin // *Dis. Markers.* – 2020. – Vol. 12. – P.1215802.

99. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimo, G. Vergaro [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2022. – Vol. 27, № 2. – P. 625-643.
100. Biomarkers for the identification of cardiac fibroblast and myofibroblast cells / E. Tarbit, I. Singh, J.N. Peart, R.B. Rose Meyer // *Heart Fail. Rev.* – 2019. – Vol. 24, №1. – P. 1-15.
101. Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure / E. Oikonomou, T. Zografos, G.A. Papamikroulis [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 873- 887.
102. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction / A. Bayes-Genis, G. Cediél, M. Domingo [et al.] // *Card. Fail. Rev.* – 2022 – Vol. 8. – P. e20.
103. Biomarkers in heart failure: the past, current and future / M. Sarhene, Y. Wang, J. Wei [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2019. – Vol. 24, № 6. – P. 867-903.
104. Biomarkers of atrial fibrillation in hypertension / C. Tsioufis, D. Konstantinidis, I. Nikolakopoulos [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 888-897.
105. Blood biomarkers in patients with bicuspid aortic valve disease / L.R. Bons, L.W. Geenen, Van den Hoven [et al.] // *J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, № 3. – P. 287-294.
106. Burke, R.M. Fibroblast contributions to ischemic cardiac remodeling / R.M. Burke, K.N. Burgos Villar, E.M. Small // *Cell Signal.* – 2021. – Vol. 77. – P. 109824.
107. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis / Z.G. Ma, Y.P. Yuan, H.M. Wu [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2018. – Vol. 14, № 12. – P. 1645-1657.
108. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction / C. Peet, A. Ivetic, D.I. Bromage, A.M. Shah // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – Vol. 116, № 6. – P. 1101-1112.
109. Cardiac natriuretic peptides / J.P. Goetze, B.G. Bruneau, H.R. Ramos [et al.] // *Nat.Rev. Cardiol.* – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 698-717.

110. Cardiac remodeling - Part 1: from cells and tissues to circulating biomarkers. A review from the study group on biomarkers of the heart failure association of the european society of cardiology / A. Gonzalez, A.M. Richards, R.A. de Boer [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2022. – Vol. 24, № 6. – P. 927-943.

111. Cells of the immune system in cardiac remodeling: main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction // I. Kologrivova, M. Shtatolkina, T. Suslova, V. Ryabov // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 2, № 12. – P. 664457.

112. Chanson, P. The heart in growth hormone (GH) deficiency and the cardiovascular effects of GH / P. Chanson // *Ann. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 82, № 3-4. – P. 210- 213.

113. Chen, P.Y. Fibroblast growth factor-transforming growth factor beta dialogues, endothelial cell to mesenchymal transition, and atherosclerosis / P.Y. Chen, M. Simons // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2018. – Vol. 29, № 5. – P. 397-403.

114. Cho, N. Featured Article: TGF- $\beta$ 1 dominates extracellular matrix rigidity for inducing differentiation of human cardiac fibroblasts to myofibroblasts / N. Cho, S.E. Razipour, M.L. McCain // *Exp. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 243, № 7. – P. 601-612.

115. Circulating growth factors and cardiac remodeling in the community: the framingham heart study / C. Castro-Diehl, R.J. Song, D.B. Sawyer [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 329. – P. 217-224.

116. Circulating matrix metalloproteinase-28 levels are related to grace scores and short-term outcomes in patients with acute myocardial infarction / K. Zhou, Y. Li, Y. Xu, R. Guo // *Biomed. Res. Int.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 9206703.

117. Cittadini, A. Growth hormone in heart failure revisited: An old story retold / A. Cittadini, R. Monaldi D'Assante // *Arch. Chest. Dis.* – 2018. – Vol. 88, № 3. – P. 989.

118. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. a review from the biomarkers working group of the heart failure association, european society of cardiology / J. Nunez, R. de la Espriella, P. Rossignol [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2022. – Vol. 24, № 10. – P. 1751-1766.

119. Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism / D. Armanini, M. Boscaro, L. Bordin, C. Sabbadin // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 8. – P. 4110.
120. Covert actions of growth hormone: fibrosis, cardiovascular diseases and cancer / J.J. Kopchick, R. Basu, D.E. Berryman [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 18, № 9. – P. 558-573.
121. Cunningham, J.W. NT-proBNP response to heart failure therapies: an imperfect surrogate / J.W. Cunningham, P.L. Myhre // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 78, № 13. – P. 1333-1336.
122. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches / B. Lopez, S. Ravassa, M.U. Moreno [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 479-498.
123. Direct reprogramming improves cardiac function and reverses fibrosis in chronic myocardial infarction / H. Tani, T. Sadahiro, Y. Yamada [et al.] // *Circulation.* – 2023. – Vol. 147, № 3. – P. 223-238.
124. Dissecting the correlates of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide in acute infective endocarditis / L. Bertolino, M.P. Ursi, D. Iossa [et al.] // *Infection.* – 2022. – Vol. 50, № 6. – P. 1465-1474.
125. Duangrat, R. Dual blockade of TGF- $\beta$  Receptor and endothelin receptor synergistically inhibits angiotensin II-induced myofibroblast differentiation: role of AT<sub>1</sub>R/G $\alpha_q$ -Mediated TGF- $\beta$ 1 and ET-1 signaling / R. Duangrat, W. Parichatikanond, S. Mangmool // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 8. – P. 6972.
126. Dynamic risk stratification using serial measurements of plasma concentrations of natriuretic peptides in patients with heart failure / J. Zhang, P. Pellicori, D. Pan [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 15. – P. 196-200.
127. Effect of growth hormone treatment on circulating levels of NT-proBNP in patients with ischemic heart failure / K. Karason, E. Bobbio, C. Polte [et al.] // *Growth Horm. IGF Res.* – 2020. – Vol. 55. – P. 101359.



128. Effect of paeoniflorin on cardiac remodeling in chronic heart failure rats through the transforming growth factor  $\beta$ 1/Smad signaling pathway / M. Liu, J. Ai, J. Feng [etal.] // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. 272-280.
129. Effects of AT1- and beta-adrenergic receptor antagonists on TGF-beta1-induced fibrosis in transgenic mice / U. Seeland, A. Schaffer, S. Selejan [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 39, № 10. – P. 851-859.
130. Effects of growth hormone on circulating cytokine network, and left ventricular contractile performance and geometry in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / S. Adamopoulos, J.T. Parissis, I. Paraskevaidis [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – № 24. – P. 2186–2196.
131. Effects of IGF-1 on the cardiovascular system / M. Obradovic, S. Zafirovic, S. Soskic [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2019. – Vol. 25, № 35. – P. 3715-3725.
132. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition on left ventricular hypertrophy, diastolic function, and functional status in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review / H. Akhtar, Al H. Sudani, M. Hussein [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 7. – P. e26642.
133. ESC scientific document group; ESC national cardiac societies. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227-3337.
134. Evaluation of fetal left ventricular size and function using speckle-tracking and the simpson rule / G.R. De Vore, B. Klas, G. Satou, M. Sklansky // *J. Ultrasound Med.* – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 1209-1221.
135. Expression and clinical value of miR-128 and IGF-1 in patients with acute ischemic stroke / S. Li, Y. Zhao, J. Zhao, L. Mou // *Minerva Med.* – 2020. – Vol. 111, № 6. – P. 544-550.
136. Early-onset growth hormone deficiency results in diastolic dysfunction in adult-life is prevented by growth hormone supplementation / L. Groban, M. Lin, K. Kassak [etal.] // *Growth Horm. IGF Res.* – 2011. – Vol. 2. – P. 81-88.

137. Fibroblast growth factor 23 is induced by an activated renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac myocytes and promotes the pro-fibrotic crosstalk between cardiac myocytes and fibroblasts / M. Leifheit-Nestler, F. Kirchhoff, J. Nespore [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2018. – Vol. 33, № 10. – P. 1722-1734.

138. Fibrosis-relation biomarkers and incident cardiovascular disease in older adults: the cardiovascular health Study / I. Agarwall, N.I. Glazer, E. Barasch [et al.] // *Cur. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 7, № 4. – P. 583-584.

139. Frangogiannis, N.G. Cardiac fibrosis / N.G. Frangogiannis // *Cardiovasc. Res.* – 2021. – Vol. 117, № 6. – P.1450-1488.

140. Frangogiannis, N.G. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities / N.G. Frangogiannis // *Mol. Aspects Med.* – 2019. – Vol. 65. – P. 70-99.

141. Frangogiannis, N.G. Extra cellular matrix in ischemic heart disease, part 4/4: JACC focus seminar / N.G. Frangogiannis, J.C. Kovacic // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, № 17. – P. 2219-2235.

142. Frangogiannis, N.G. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure / N.G. Frangogiannis // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 125, № 1. – P. 117-146. 136.

143. Frangogiannis, N.G. Transforming growth factor- $\beta$  in myocardial disease / N.G. Frangogiannis // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2022. – Vol. 19, № 7. – P. 435-455.

144. Free IGF-1, Intact IGFBP-4, and Pico PAPP-A are altered in acute myocardial infarction compared to stable coronary artery disease and healthy controls / A.D. Anastasilakis, D. Koulaxis, J. Upadhyay [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2019. – Vol.51, № 2. – P.112-119.

145. Genetic disruption of guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor-a triggers differential cardiac fibrosis and disorders in male and female mutant mice: role of TGF- $\beta$ 1/SMAD signaling pathway / U. Subramanian, C. Ramasamy, S. Ramachandran [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 19. – P. 11487.

146. Gibb, A.A. Myofibroblasts and fibrosis: mitochondrial and metabolic control of cellular differentiation / A.A. Gibb, M.P. Lazaropoulos, J.W. Elrod // *Circ.*

Res. – 2020. – Vol. 127, № 3. – P. 427-447.

147. Gorini, S. Role of aldosterone and mineralcorticoid receptor in cardiovascular aging / S. Gorini, S.K. Kim, M. Infante / *Front. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 584.

148. Growth hormone and obesity / A. Hjelholt, M. Hogild, A.M. Bak [et al.] // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2020. – Vol. 49, № 2. – P. 239-250.

149. Growth hormone as biomarker in heart failure / A.M. Marra, E. Bobbio, R. D'Assante [et al.] // *Heart. Fail. Clin.* – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 65-74.

150. Growth hormone concentration and risk of all-cause and cardiovascular mortality: the reasons for geographic and racial disparities in stroke (REGARDS) study / N. Wettersten, R. Mital, M. Cushman [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2022. – Vol. 359. – P.20-26.

151. Growth hormone therapy in heart failure / A. Salzano, A.M. Marra, R. D'Assante[et al.] // *Heart Fail. Clin.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 501-515.

152. Growth hormone-releasing hormone in endothelial inflammation / N. Barabutis, M.S. Akhter, K.T. Kubra, K. Jackson // *Endocrinology.* – 2022. – Vol. 164, № 2.

153. Halliday, B.P. The interstitium in the hypertrophied heart / B.P. Halliday, S.K. Prasad // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2019. – Vol. 12, № 11 Pt 2. – P. 2357-2368.

154. Hanna, A. The role of the TGF- $\beta$  super family in myocardial infarction / A. Hanna, N.G. Frangogiannis // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2019. – Vol. 6. – P. 140.

155. Hayes, C.A. Preclinical and clinical evidence of IGF-1 as a prognostic marker and acute intervention with ischemic stroke / C.A. Hayes, M.N. Valcarcel-Ares, N.M. Ashpole // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2021. – Vol. 41, № 10. – P. 2475-2491.

156. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors / D. Jenca, V. Melenovsky, J. Stehlik [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 222-237.

157. Heart failure association of the european society of cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonald, R.A. de Boer [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 715-731.
158. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality / H. Verbrugge Frederik, Omote Kazunori, N.V. Reddy Yogesh [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2022. – Vol.43, № 20. – P. 1941-1951.
159. Heart remodeling in patients after ST segment elevation myocardial infarction with and without concomitant COPD / A. Balitskya, E.B. Klester, K.V. Klester [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 56, № S64. – P. 549.
160. Heusch, G. Myocardial stunning and hibernation revisited / G. Heusch // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 522-536.
161. Hormonal replacement therapy in heart failure: focus on growth hormone and testosterone / A. Salzano, R. D'Assante, M. Lander [et al.] // *Heart Fail. Clin.* – 2019.– Vol. 15, № 3. – P. 377-391.
162. IGF-1 and cardiovascular disease / Y. Higashi, S. Gautam, P. Delafontaine, S. Sukhanov // *Growth Horm. IGF Res.* – 2019. – Vol. 45. – P. 6-16.
163. IGF-1 enhances BMSC viability, migration, and anti-apoptosis in myocardial infarction via secreted frizzled-related protein 2 pathway / M. Lin, X. Liu, H. Zheng[et al.] // *Stem. Cell. Res. Ther.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 22.
164. IGF-1 protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis by targeting  $\alpha$ SMA / S. Ock, W. Ham, C.W. Kang [et al.] // *J. Cell. Death. Dis.* – 2021. – Vol. 12, № 7. –P. 688.
165. Immuno-metabolic interfaces in cardiac disease and failure / E. Bertero, J. Dudek, C. Cochain [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2022. – Vol. 118, № 1. – P. 37-52.
166. Impact of aldosterone on the failing myocardium: insights from mitochondria andadrenergic receptors signaling and function / M. Guitart-Mampel, P. Urquiza, J.I. Borges [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 1552.

167. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure / L. Bacmeister, M. Schwarzl, S. Warnke [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2019. – Vol. 114, № 3. – P. 19.
168. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention / H. Zhao, L. Wu, G. Yan [et al.] // *Transduct. Target. Ther.* – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. 263.
169. Insulin-like growth factor 1 and risk of cardiovascular disease: results from the ukbiobank cohort study / J. Lin, L. Yang, J. Huang [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2023. – Vol. 22. – P. dgad105.
170. Insulin-Like Growth factor 1 attenuates the pro-inflammatory phenotype of neutrophils in myocardial infarction / R. Nederlof, S. Reidel, A. Spsychala [et al.] // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 15, № 13. – P. 908023.
171. Insulin-like growth factor-1 levels are associated with interventricular septal thickening / Y. Chen, X. Cheng, S. Li [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 7, № 13. – P. 997023.
172. Insulin-like growth factor-1 short-period therapy improves cardiomyopathy stimulating cardiac progenitor cells survival in obese mice / D. Andrade, G. Oliveira, L. Menezes [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 30, № 1. – P. 151-161.
173. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) as predictor of cardiovascular mortality in heart failure patients: data from the T.O.S.CA. Registry / A. De Giorgi, A.M. Marra, M. Iacoviello [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2022. – Vol. 17, № 6. – P. 1651-1660.
174. Insulin-like growth factor -1 directly affects cardiac cellular remodeling via distinct pathways / K.W. Huang, I.H. Wang, P. Fu [et al.] // *Int. J. Cardiol. Heart. Vasc.* – 2021. – Vol. 2, № 36. – P. 100852.
175. Insulin-like growth factor -1, growth hormone and disease outcomes in acromegaly: A population study / M. Thomas, E. Berni, S. Jenkins-Jones [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 202. – Vol. 95, № 1. – P. 143-152.

176. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease / M.A. Hill, Y. Yang, L. Zhang [et al.] // *Metabolism*. – 2021. – Vol. 119. – P. 154766.
177. Ischemic cardiomyopathy and heart failure after acute myocardial infarction / M.G. Del Buono, F. Moroni, R.A. Montone [et al.] // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2022. – Vol. 24, № 10. – P. 1505-1515.
178. Isolation and culture of primary fibroblasts from neonatal murine hearts to study cardiac fibrosis / S. Kumar, D. Nagesh, V. Ramasubbu [et al.] // *Bio Protoc.* – 2023. – Vol. 13, № 4. – P. e4616.
179. Kamenicky, P. Cardiovascular complications of acromegaly / P.Kamenicky, L.Maione, P. Chanson // *Ann. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 82, № 3-4. – P. 206-209.
180. Kametas, N.A .Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: screening and diagnosis / N.A. Kametas, D. Nzelu, K.H. Nicolaides // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – Vol. 226, № 2S. – P. 1182-1195.
181. Kawarazaki, W. The role of aldosterone in obesity - related hypertension / W.Kawarazaki, T. Fujita // *Am. J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 415-23.
182. Kloner, R.A. Stunned and hibernating myocardium: where are we nearly 4 decades later? / R.A. Kloner // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. e015502.
183. Kubota, A. Macrophages in myocardial infarction / A. Kubota, N.G. Frangogiannis // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2022. – Vol. 323, № 4. – P. 1304-C1324.
184. Kurose, H. Cardiac fibrosis and fibroblasts / H. Kurose // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 1716.
185. Kuwahara, K. The natriuretic peptide system in heart failure: diagnostic and therapeutic implications / K. Kuwahara // *Pharmacol. Ther.* – 2021. – Vol. 227. – P. 107863.

186. Lafuse, W.P. Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation, fibrosis and tissue repair / W.P. Lafuse, D.J. Wozniak, M.V.S. Rajaram // *Cells*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 51.
187. Larsson, S.C. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a mendelian randomisation study / S.C. Larsson, K. Michaelsson, S. Burgess // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63, № 9. – P. 1775-1782.
188. Leack, A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis, TGF  $\beta$ , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibrosis activation / A. Leack // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 106, № 11. – P. 1675-1688.
189. Left ventricular end-systolic volume response post-stress echocardiography: Dilation as a marker of multi-vessel coronary artery disease / D.Y. Lu, A.T. Beyer, S.K. Pursnani [et al.] // *Echocardiography*. – 2022. – Vol. 39, № 2. – P. 215-222.
190. Left ventricular remodeling and dysfunction in primary aldosteronism / C.H. Tsai, C.T. Pan, Y.Y. Chang [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2021. – Vol. 35, № 2. – P. 131-147.
191. Left ventricular remodeling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging and novel therapies / S. Frantz, M.J. Hundertmark, J. Schulz-Menger [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2022. – Vol. 43, № 27. – P. 2549-2561.
192. Lodyga, M. TGF- $\beta$ 1 - A truly transforming growth factor in fibrosis and immunity / M. Lodyga, B. Hinz // *Semin. Cell. Dev. Biol.* – 2020. – Vol. 101. – P. 123-139.
193. Longjian, L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem / L. Longjian // *Cardiol. Clinics*. – 2014. – Vol. 32. – P. 1-8.
194. Low plasma insulin-like growth factor-1 levels are associated with impaired endothelium dependent vasodilatation in a cohort of untreated hypertensive Caucasian subjects / F. Petricone, A. Sciacqua, M. Perticone [et al.] // *Endocrine Res.* – 2008. – № 33. – P. 2806-2810.

195. Maack, T. The Broad homeostatic role of natriuretic peptides / T. Maack // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 50, № 2. – P. 198-207.
196. Macrophages promote endothelial-to-mesenchymal transition via MT1-MMP/TGF $\beta$ 1 after myocardial infarction / L. Alonso-Herranz, A. Sahun-Espanol, A. Paredes [et al.] // *Elife.* – 2020. – Vol. 9. – P. e57920.
197. Mangiferin prevents myocardial infarction-induced apoptosis and heart failure in mice by activating the Sirt1/FoxO3a pathway / L. Chen, S. Li, J. Zhu [et al.] // *J. Cell.Mol. Med.* – 2021. – Vol. 25, № 6. – P. 2944-2955.
198. Maresin-1 induces cardiomyocyte hypertrophy through IGF-1 paracrine pathway / T. Wahyuni, A. Kobayashi, S. Tanaka [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2021. – Vol. 321, № 1. – P. 82-C93.
199. Martins-Marques, T. Connecting different heart diseases through intercellular communication / T. Martins-Marques // *Biol. Open.* – 2021. – Vol. 10, № 9. – P. bio058777.
200. Martovytskyi, D.V. Effect of endostatin and Insulin-like growth factor -1 on angiogenesis in patients with acute myocardial infarction with obesity under the influence of zofenopril / D.V. Martovytskyi, O.M. Shelest, P.G. Kravchun // *Wiad. Lek.* – 2020. – Vol. 73, № 1. – P. 63-67.
201. Mechanoregulation of myofibroblast fate and cardiac fibrosis / P. Kim, N. Chu, J.Davis, D.H. Kim // *Adv. Biosyst.* – 2018. – Vol. 2, № 1. – P. 1700172.
202. Mid-regional proatrial natriuretic peptide for predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy / C. Begue, S. Morner, D. Brito [et al.] // *Heart.* – 2020. – Vol. 106, № 3. – P. 196-202.
203. Molecular and clinical implications of natriuretic peptides in aortic valve stenosis / G. Gallo, V. Presta, M. Volpe, S. Rubattu // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2019. – Vol. 129. – P. 266-271.
204. Multiscale analysis of extracellular matrix remodeling in the failing heart / A.R. Perestrelo, A.C. Silva, J. Oliver-De La Cruz [et al.] // *Circ. Res.* – 2021. – Vol. 128, № 1. – P. 24-38.



205. Myocardial fibrosis / T. Espeland, I.G. Lunde, B. H Amundsen [et al.] // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2018. – Vol. 138, № 16.
206. Nakagawa, H. Roles of natriuretic peptides and the significance of neprilysin in cardiovascular diseases / H. Nakagawa, Y. Saito // Biology. – 2022. – Vol. 11, № 7.– P. 1017.
207. Nakagawa, Y. Atrial and brain natriuretic peptides: hormones secreted from the heart / Y. Nakagawa, T. Nishikimi, K. Kuwahara // Peptides. – 2019. – Vol. 111. – P.18-25.
208. New insights on the cardiovascular effects of IGF-1 / M. Macvanin, Z. Gluvic, J. Radovanovic [et al.] // Front. Endocrinol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1142644.
209. Noninvasive cardiovascular imaging for myocardial necrosis, viability, stunning and hibernation: evidence from an umbrella review encompassing 12 systematic reviews, 286 studies, and 201,680 patients / F. Nudi, A.E. Iskandrian, O. Schillaci [etal.] // Cardiol. Angiol. – 2021. – Vol. 69, № 2. – P. 191-200.
210. Novel factors that activate and deactivate cardiac fibroblasts: a new perspective fortreatment of cardiac fibrosis / R. Be Oliveira Camargo, B. Abualanaz, S.G. Rattan [etal.] // Wound Repair. Regen. – 2021. – Vol. 29, № 4. – P. 667-677.
211. NT-proBNP and echocardiographic parameters in liver cirrhosis - correlations with disease severity / A.R. Mihailovici, I. Donoiu, D.I. Gheonea [et al.] // Med. Princ. Pract. – 2019. – Vol. 28, № 5. – P. 432-41.
212. Post-myocardial infarction fibrosis: pathophysiology, examination, and intervention / X. Yin, X. Yin, X. Pan [et al.] // Front. Pharmacol. – 2023. – Vol. 14. –P. 1070973.
213. Post-treatment heterogeneity of cardiometabolic risk in patients with acromegaly: The impact of GH and IGF-1 / M. Heydari, N. Hashemi-Madani, Z. Emami [et al.] //Endocr. Res. – 2022. – Vol. 47, № 1. – P. 1-7.
214. Properties and functions of fibroblasts and myofibroblasts in myocardial infarction / H. Venugopal, A. Hanna, C. Humeres, N.G. Frangogiannis // Cells. – 2022. – Vol.11, № 9. – P. 1-25.

215. Protection from  $\beta$ -cell apoptosis by inhibition of TGF- $\beta$ /Smad3 signaling / J.H. Lee, J.M. Mellado-Gil, Y.J. Bahn [et al.] // *Cell. Death. Dis.* – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. 184.

216. Recommendation of cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and european association of cardiovascular imaging / R. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1-39.e14.

217. Relationship between serum IGF-1 and BMI differs by age / R.A. Sherlala, C.M. Kammerer, A.L. Kuipers [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 76, № 7. – P. 1303-1308.

218. Relationship of myocardial hibernation, scar, and angiographic collateral flow in ischemic cardiomyopathy with coronary chronic total occlusion / L. Wang, M.J. Lu, L. Feng [et al.] // *J. Nucl. Cardiol.* – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 1720-1730.

219. Relationships between serum IGF-1 levels, blood pressure and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects / A. Colao, C. Di Somma, T. Cascella [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159. – P. 389-397.

220. Resolving the intertwining of inflammation and fibrosis in human heart failure at single-cell level / M. Rao, X. Wang, G. Guo [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2021. – Vol. 116, № 1. – P. 55.

221. Retraction: The relationship between serum Insulin-like growth factor levels and ischemic stroke risk / PLOS ONE Editors // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, № 3. – P. e0266411.

222. Role of pyroptosis in cardiovascular disease / Z. Zhaolin, L. Guohua, W. Shiyuan, W. Zuo // *Cell Prolif.* – 2019. – Vol. 52, № 2. – P. e12563.

223. Rossier, M.F. The cardiac mineralocorticoid receptor (mr): a therapeutic target against ventricular arrhythmias / M.F. Rossier // *Front. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 28, № 12. – P. 694758.

224. Ryan, M.J. Identifying and managing hibernating myocardium: what's new and what remains unknown? / M.J. Ryan, D. Perera // *Curr. Heart. Fail Rep.* –

2018. – Vol. 15, № 4. – P. 214-223.

225. Stable CAD patients show higher levels of platelet-borne TGF- $\beta$ 1 associated with a superior pro-inflammatory state than the pro-aggregatory status; Evidence highlighting the importance of platelet-derived TGF- $\beta$ 1 in atherosclerosis / J. Ahmadi, E. Hosseini, F. Kargar, M. Ghasemzadeh // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2023. – Vol. 55, № 1. – P. 102-115.

226. Systemic inflammation and cell activation reflects morbidity in chronic heart failure / D.L. Dixon, K.M. Griggs, A.D. Bersten, C.G. De Pasquale // *Cytokine*. – 2011. – Vol. 56, № 3. – P. 593-599.

227. TGF- $\beta$  induces a heart failure phenotype via fibroblasts exosome signaling / H. Basma, A.N. Johanson, K. Dhar [et al.] // *Heliyon*. – 2019. – Vol. 5, № 10. – P. e02633.

228. The association between insulin-like growth factor-I and cardiac repolarization / T. Ittermann, C. van Noord, N. Friedrich [et al.] // *Growth Horm. IGF Res*. – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 1–5.

229. The association of pro BNP age with manifestations of age-related cardiovascular, physical, and psychological impairment in community-dwelling older adults / A. Muscari, G. Bianchi, P. Forti [et al.] // *Geroscience*. – 2021. – Vol. 43, № 4. – P. 2087-2100.

230. The endothelium in acromegaly / P. Maffei, F. Dassie, A. Wennberg [et al.] // *Front. Endocrinol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 437.

231. The expression of BNP, ET-1, and TGF- $\beta$ 1 in myocardium of rats with ventricular arrhythmias / M. Tian, Y. Xiao, J. Xue [et al.] // *Int. J. Mol. Sci*. – 2019. – Vol. 20, №23. – P. 1-14.

232. The impairment of the Growth Hormone/Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) axis in heart failure: A possible target for future therapy / L. Piccioli, M. Arcopinto, A. Salzano [et al.] // *Monaldi Arch. Chest. Dis*. – 2018. – Vol. 88, № 3. – P. 975.

233. The interplay of fibroblasts, the extracellular matrix, and inflammation in scar formation / L. Moretti, J. Stalfort, T.H. Barker, D.J. Abeyayehu // *Biol. Chem*. –

2022.– Vol. 298, № 2. – P. 101530.

234. The role of natriuretic peptides in the regulation of cardiac tolerance to ischemia/reperfusion and post infarction heart remodeling / A.V. Krylatov, S.Y. Tsibulnikov, A.V. Mukhomedzyanov [et al.] // J .Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2021. – Vol. 26, № 2. – P.131-148.

235. The value of IGF-1 and IGFBP-1 in patients with heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction / S. Guo, M. Gong, G. Tse [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2022. – Vol. 8. – P. 772105.

236. Transforming growth factor beta and cardiovascular diseases: the other facet of the 'protective cytokine' / J. Dabek, A. Kulach, B. Monastyrska- Cup, Z. Gasior // Pharmacol. Rep. – 2006. – Vol. 58, № 6. – P. 799-805.

237. Transforming growth factor- $\beta$  and the renin-angiotensin system in syndromic thoracic aortic aneurysms: implications for treatment / D.C.H. van Dorst, N.P. de Wagenaar, I. van der Pluijm [et al.] // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2021. – Vol. 35, №6. – P. 1233-1252.

238. Translation of immunomodulatory therapy to treat chronic heart failure: preclinical studies to first in human / H.D. Humes, K.D. Aaronson, D.A. Buffington [et al.] // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, № 4. – P. e0273138.

239. Ushakov, A. Regulation of myocardial extracellular matrix dynamic changes in myocardial infarction and postinfarct remodeling / A. Ushakov, V. Ivanchenko, A. Gagarina // Curr. Cardiol. Rev. – 2020. – Vol. № 16, № 1. – P. 11-24.

240. Vinnakota, S. The Importance of natriuretic peptides in cardiometabolic diseases / S. Vinnakota, H.H. Chen // J. Endocr. Soc. – 2020. – Vol. 4, № 6. – P.1-11.

241. Zhang, W.B. Looking at IGF-1 through the hourglass / W.B. Zhang, S. Milman // Aging (Albany NY). – 2022. – Vol. 14, № 16. – P. 6379-6380.