

На правах рукописи

НИЗАМОВА ДИНАРА ФАВАРИСОВНА

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

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Оренбург – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Закирова Нэлли Эриковна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Гапон Людмила Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Тюменский кардиологический научный центр – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», научный отдел клинической кардиологии, артериальной гипертонии и коронарной недостаточности, заведующая научным отделом (г. Тюмень).

Шапошник Игорь Иосифович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой (г. Челябинск).

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань.

Защита диссертации состоится «__»__ 2024 г. в 1_.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.049.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (460000, г. Оренбург, Проспект Парковый, 7) и на сайте (<http://www.orgma.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__»_____2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Бугрова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

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

Важное значение в дестабилизации течения ХСН придается ремоделированию миокарда, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и расширению полостей сердца, диастолической и систолической дисфункции ЛЖ [Мареев В.Ю., 2017]. За последние годы существенно расширились классические представления о ремоделировании [Кологривова И.В., 2021; Frantz S., 2022]. В развитии ремоделирования миокарда выделяют три основных этапа: гипертрофия кардиомиоцитов (КМЦ), фиброз и апоптоз [Mouton A.J., 2018; Frangogiannis N.G., 2021]. Экспрессия ангиотензина II (АТ II), эндотелина-1 и альдостерона индуцирует фиброз миокарда ЛЖ [Bing R., 2019]. АТ II стимулирует коллагеногенез во внеклеточном матриксе сердца и гиперпродукцию профибротических факторов роста [Chi H., 2019]. Гиперэкспрессия профиброгенных ростовых факторов способствует пролиферации фибробластов и приводит к избыточному синтезу коллагена во внеклеточном матриксе сердца [Миклишанская С.В., 2017].

Исследования, направленные на изучение роли профиброгенных ростовых факторов (инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), трансформирующего фактора роста- β 1 (ТФР- β 1), альдостерона) в развитии процессов ремоделирования миокарда выполнены в основном в эксперименте [Rosenkranz S., 2004; Xin H., 2018; Zhan Q., 2022]. Клинические исследования, посвященные изучению вклада профибротических факторов в развитие 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 имеются противоречивые данные о влиянии ИФР-1 на развитие ССЗ [Brugts M.P., 2008; Harada K., 2020]. В немногочисленных исследованиях последних лет обсуждается возможная роль ИФР-1 как маркера прогноза развития ХСН [Дронова А.В., 2010; Cittadini A., 2018]. Результаты исследований о роли ТФР- β 1 при ХСН также противоречивы. В эксперименте на моделях животных с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) была зарегистрирована гиперпродукция ТФР- β 1 при развитии ХСН [Li Y., 2020]. Однако имеются отдельные работы, в которых указано на дефицит ТФР- β 1 у больных ХСН после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [Садовой В.И., 2014]. В последние годы в большинстве представленных исследований указано, что основные негативные эффекты

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на течение различных ССЗ обусловлены не только действием АТ II, но и активацией альдостерона [Bollag W.B., 2014; Ватугин Н.Т., 2019]. В отдельных исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между уровнем циркулирующего альдостерона в крови с риском развития ХСН и внезапной смерти [Кукес В.Г., 2016; Young M.J., 2019], однако такие исследования немногочисленны.

У пациентов с ХСН ишемического генеза изучение взаимозависимости и взаимосвязи профиброгенных ростовых факторов ИФР-1, ТФР- β 1, альдостерона с гемодинамическими параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ представляется актуальным и важным в оценке влияния профиброгенных факторов роста на интенсивность структурно-функциональной перестройки миокарда ЛЖ и фиброзирование миокарда ЛЖ.

Цель исследования

Установить влияние профибротических факторов роста (ИФР-1, ТФР- β 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- β 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.
5. Изучить корреляционные взаимоотношения между уровнем ИФР-1, ТФР- β 1, альдостерона и параметрами ремоделирования ЛЖ у пациентов ХСН III-IV ФК, определить их взаимоотношения с уровнем NT-proBNP.
6. 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- β 1 и альдостерона отражает выраженность процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда. Определены взаимосвязи между уровнями ИФР-1 и NT-proBNP, ТФР- β 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- β 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- β 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. Изменения концентрации ИФР-1, ТФР- β 1, альдостерона сопряжены с тяжестью течения ХСН и типом геометрии ЛЖ. Наиболее выраженные изменения структурно-функциональных свойств ЛЖ, дефицит ИФР-1, гиперэкспрессия ТФР- β 1, ассоциированные с уровнем NT-proBNP, и гиперэкспрессия альдостерона установлены при ХСН IV ФК.

2. 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.

3. У пациентов с тяжелой ХСН определены тесные взаимосвязи между уровнем профиброгенных факторов роста (ИФР-1, ТФР- β 1, альдостерон) и гемодинамическими параметрами, установлены их взаимоотношения с концентрацией натрийуретических пептидов.

4. Изменения концентрации профибротических факторов (ИФР-1, ТФР- β 1 и альдостерона) взаимосвязаны с типом геометрии ЛЖ, что свидетельствует о значимой роли активации профибротических факторов (ИФР-1, ТФР- β 1 и альдостерона) в развитии патологических типов ремоделирования у пациентов ХСН ишемического генеза.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 120 мужчин с ХСН II-IV ФК по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация), госпитализированных в кардиологические отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республиканский кардиологический центр г. Уфы с 2015-2018 гг. Критерии включения в исследование: письменное информированное согласие на участие в исследовании, перенесенный Q-ИМ более 12 месяцев назад; ХСН II, III, IV ФК, подтвержденное наличием клинических проявлений и симптомов; дисфункцией миокарда ЛЖ по эхокардиографии (ЭхоКГ); повышением уровня NT-proBNP > 125 пг/мл; синусовый ритм. Критерии невключения в исследование: ХСН неишемической этиологии, перенесенный менее 6 месяцев назад эпизод декомпенсации ХСН; острый коронарный синдром, острая недостаточность мозгового кровообращения или реваскуляризация миокарда в сроки менее чем за 3 месяца до начала исследования; желудочковая экстрасистолия высоких градаций; фибрилляция и трепетание предсердий; врожденные и приобретенные пороки сердца, сахарный диабет 1 и 2 типов, ожирение ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$), артериальная гипертензия, другие состояния, сопровождающиеся повышением активности маркеров фиброза миокарда (интерстициальные заболевания легких и печени, хроническая болезнь почек, ревматологические и онкологические заболевания, заболевания соединительной ткани).

В зависимости от ФК ХСН были сформированы три группы: 40 мужчин (33,3%) с ХСН II ФК вошли в 1-ю группу, 2-ю группу составили 42 пациента (35%) с ХСН ФК III, 38 (31,7%) мужчин с ХСН IV ФК составили третью группу. Средний возраст пациентов с ХСН составил $55,6 \pm 12,1$ лет. Согласно классификации ХСН в зависимости от фракции выброса (ФВ): к ХСН с ФВ >50 % относились 13 (10,8%) мужчин, к ХСН с ФВ 40-49 % относилось 42 (35%) пациента, к 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 (ТШХ), ЭхоКГ, проведении суточного мониторирования артериального давления (АД).

Пациенты с ХСН находились на медикаментозной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по ХСН.

Параметры гемодинамики оценивали методом трансторакальной ЭхоКГ с определением систоло-диастолических показателей, выявлением типов ремоделирования ЛЖ [Рекомендации Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации, 2015]. Уровни ИФР-1, ТФР- β 1 определены с помощью наборов BenderMedSystems (Австрия) для иммуноферментного анализа. Определение уровня альдостерона было проведено методом иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора реактивов фирмы "Immunotech" (Чехия). NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор Бест», Россия).

Статистический анализ данных

Статистический анализ результатов выполнялся с помощью программного обеспечения R studio с открытым кодом. Данные представлены в виде среднего арифметического значения и его стандартного отклонения ($M \pm SD$), медианы с отражением 25 и 75 перцентилей. Достоверность различий средних значений при нормальном распределении оценивали с помощью t - критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни для групп, не имеющих нормального распределения. Для оценки взаимосвязи признаков применялся корреляционный анализ Спирмена (при ненормальном распределении признака) и Пирсона (при нормальном распределении признака). Критерий значимости статистических методов считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По полу, артериальному давлению (АД) ($p > 0,05$) пациенты достоверно не различались (таблица 1).

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*†
ИМТ, кг/м ² 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	68 [52; 73]	72 [68;76]	88 [80;92] *†	94 [88;98] *†
ТШХ, метры Me [Q25; Q75]	571[560;600]	363 [320; 400]	272[232;292] *†	152[135;187]*†‡
ХСНнФВ ЛЖ (<40%), n(%)	0	0	27 (64,3%)	38 (100 %)
ХСНпФВ ЛЖ (40-49%), n(%)	0	28(70%)	14 (33,3 %)	0
ХСНсФВ 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.

При прогрессировании ХСН развивается дилатация ЛЖ и систолическая дисфункция, увеличивается индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и миокардиальный стресс (МС) на фоне уменьшения относительной толщины стенки (ОТС), увеличивается индекс сферичности (ИС), развивается выраженная сферификация ЛЖ (таблица 2). Наиболее выраженные изменения

внутрисердечной гемодинамики выявлены у пациентов ХСН IV ФК, у большинства из которых выявлена эксцентрическая ГЛЖ, преобладание которой свидетельствует о формировании дезадаптивной формы ремоделирования ЛЖ.

Таблица 2 – Эхокардиографические показатели у пациентов ХСН II-IV ФК и у здоровых мужчин

Параметр	Контроль (n=25)	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
КДОИ, мл/м ²	52,2±3,21	71,8±6,03*	88,4±7,32*†	98,9±8,42*†
КСОИ, мл/м ²	25,2±2,21	41,2±3,74*	55,6±4,32*†	70,5±6,09*†‡
ИО ЛП, мл/м ²	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 ²	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 ²	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.

У большинства мужчин группы контроля (16 человек, 64%) зарегистрирована нормальная геометрия ЛЖ, у 6 человек (24%) установлено концентрическое ремоделирование ЛЖ, у 3 мужчин (12%) определена концентрическая ГЛЖ. У 24 мужчин с ХСН II ФК определено концентрическое ремоделирование ЛЖ (60%), концентрическая ГЛЖ определена у 11 пациентов (27,5%), у 5 мужчин (12,5%) определена нормальная геометрия ЛЖ. Следовательно, при ХСН II ФК преобладает концентрическое ремоделирование ЛЖ. В группе пациентов с ХСН III ФК у 23 (54,8%) мужчин определена концентрическая ГЛЖ, у 15 пациентов (35,7%) – эксцентрическая ГЛЖ, а у 4 (9,5%) мужчин зарегистрировано концентрическое ремоделирование ЛЖ. У большинства пациентов с ХСН IV ФК (27 мужчин, 71,1%) преобладает эксцентрическая ГЛЖ, у 9 пациентов (23,6%) зарегистрирована концентрическая ГЛЖ, и только у 2 мужчин (5,3%) определено концентрическое ремоделирование ЛЖ.

На процесс миокардиального ремоделирования при ХСН ишемического генеза влияют гемодинамические условия, нейрогуморальная активация, действие профибротических

факторов роста. ИФР-1 является многофункциональным инсулиноподобным фактором роста, регулирующим анаболические процессы в мышцах, в соединительной ткани и сердце [Геннадиник А.Г., 2010; Fleseriu M. 2022]. ИФР-1 реализует эффекты гормона роста и обладает собственным анаболическим, цитопротекторным, антиоксидантным и противовоспалительным действием [Мангилева Т.А., 2015; Crimarco A.,2020]. В отдельных клинических и экспериментальных работах показана роль ИФР-1 в развитии ССЗ [Katz L.E.,2016; Higashi Y.,2019; Lin J., 2023]. В нашем исследовании у пациентов с ХСН II ФК установлено повышение ИФР-1 при сравнении с группой контроля (22 %; $p=0,025$) (таблица 3).

Таблица 3 - Показатели профибротических факторов роста и NT-proBNP у пациентов ХСН II-IV ФК и у здоровых мужчин

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]*†‡
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]*†‡
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]*†‡
NT-proBNP, 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.

При ХСН III ФК уровень ИФР-1 значимо снизился в сравнении с уровнем ИФР-1 при ХСН II ФК (30,3%; $p=0,003$) и приблизился к параметрам здоровых лиц ($p=0,368$). Минимальный уровень ИФР-1 установлен у пациентов ХСН IV ФК, его значения были существенно меньше данных контроля (31,3%; $p=0,02$), данных мужчин с ХСН II ФК (в 1,86 раза; $p=0,018$) и с ХСН III ФК (23,1%; $p=0,026$). В литературе имеются сведения, что на начальном этапе структурно-геометрической перестройки ЛЖ подъем уровня ИФР-1 увеличивает систолическую функцию ЛЖ и ассоциируется со снижением риска развития тяжелой ХСН у пожилых пациентов [Min L. H., 2015]. В нашем исследовании у пациентов с ХСН III ФК уровень ИФР-1 значимо снизился при сравнении с группой пациентов с ХСН II ФК и приблизился к уровню ИФР-1 группы контроля, что согласуется с данными другой работы [Дронова А.В., 2010], в которой представлены сведения о низко-нормальном уровне

ИФР-1, выявленном при прогрессировании ХСН. Имеются данные, что низко-нормальные уровни ИФР-1 при ХСН взаимосвязаны с высоким риском развития инсульта, ИМ, атеросклероза каротидных и коронарных артерий [Larsson S.,2020; Duan R.,2022; Mukama T., 2023]. Минимальные величины ИФР-1 определены у пациентов с терминальной ХСН IV ФК, развивающейся на фоне дилатации ЛЖ и нарушения сократительной функции миокарда. Результаты исследования согласуются с данными других исследований, в которых продемонстрировано снижение активности ИФР-1 у больных с тяжелой ХСН [Piccioli L., 2018]. Таким образом, дефицит ИФР-1 представляется биомаркером нарушения анаболических процессов в миокарде при прогрессировании ХСН [Naroli R., 2022].

При корреляционном анализе у пациентов с ХСН III-IV ФК выявлены отрицательные корреляции между уровнем ИФР-1 и показателями ИММЛЖ ($r=-0,59$; $p=0,003$) и индексированным конечно-систолическим объемом ЛЖ (КСОИ ЛЖ) ($r=-0,55$; $p=0,034$), между уровнем ИФР-1 и величиной ФВ ЛЖ ($r=0,61$; $p=0,004$) определены прямые корреляционные взаимосвязи.

Наличие значимой корреляции между уровнем ИФР-1 и гемодинамическими параметрами, выраженное ингибирование экспрессии ИФР-1 позволяет предположить активное участие ИФР-1 в ремоделировании миокарда ЛЖ при прогрессирующем течении ХСН.

ТФР- β 1 относится к профиброгенным факторам роста, регулирующим синтез и состав внеклеточного матрикса [Kim K.K., 2018; Lu M.,2020]. В миокарде ТФР- β 1 стимулирует гипертрофию, фиброз и апоптоз КМЦ [Ена Л.М., 2013; Lodyga M.,2020]. В группе пациентов с ХСН II ФК уровень данного ростового фактора на 38% ($p=0,003$) превышал данные группы здоровых лиц (таблица 3). Уровень ТФР- β 1 в группе пациентов с ХСН III ФК был в 1,7 раз выше уровня ТФР- β 1 в группе контроля ($p=0,001$), на 26% выше уровня ТФР- β 1 в группе пациентов с ХСН II ФК ($p=0,018$). Установлено повышение уровня ТФР- β 1 в 2,3 раза при ХСН IV ФК в сравнении с группой контроля ($p=0,001$), на 65,3% в сравнении с ХСН II ФК ($p=0,001$) и на 31,0 % в сравнении с группой пациентов с ХСН III ФК ($p=0,002$). Исходя из полученных результатов ТФР- β 1 может быть расценен как универсальный маркер формирования фиброза миокарда при прогрессирующем течении ХСН и высоком ФК. Гиперэкспрессия ТФР- β 1 у пациентов ХСН зарегистрирована и в других клинических исследованиях [Драпкина О.М., 2013; Saadati, 2020].

У пациентов с ХСН III-IV ФК установлены прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем ТФР- β 1 и ИММЛЖ ($r=0,56$; $p=0,022$), ТФР- β 1 и КСОИ ЛЖ ($r=0,52$; $p=0,034$). Обратные зависимости зарегистрированы между концентрацией ТФР- β 1 и величиной ФВ ЛЖ ($r=-0,48$; $p=0,012$), что свидетельствует о значимом возрастании выраженности фиброза

миокарда и активации процессов дезадаптивного ремоделирования при прогрессировании ХСН. Результаты корреляционного анализа у больных с тяжелой ХСН, по-видимому, отражают ассоциацию гемодинамических параметров с избыточной экспрессией ТФР- β 1. Полученные данные согласуются с результатами некоторых исследований, в которых получены отрицательные корреляции концентрации ТФР- β 1 и ударного объема ЛЖ (УО ЛЖ), уровня ТФР- β 1 и ФВ ЛЖ у пациентов с дисплазией соединительной ткани [Малёв Э.Г., 2011].

Альдостерон – конечный продукт активации РААС, который синтезируется клубочковой зоной коркового вещества надпочечников, в КМЦ, клетках почек, центральной нервной системы, жировой ткани, гепатоцитах, эндотелиоцитах [Мареев В.Ю., 2020].

Гиперальдостеронемия способствует развитию фиброза миокарда, гипертрофии и апоптоза КМЦ [Gorini S., 2019; Ватутин Н.Т., 2019; Resic N., 2018]. В миокарде альдостерон способствует повышению активности ТФР- β 1 [Matsuki K., 2014]. Достоверное повышение уровня альдостерона выявлено у пациентов с ХСН II ФК в сравнении с группой здоровых мужчин (на 30,3 %; $p=0,021$) (таблица 3). Уровень альдостерона у мужчин с ХСН III ФК в 1,9 раз превышал уровень альдостерона в группе здоровых лиц ($p=0,012$). Уровень альдостерона у мужчин с ХСН IV ФК значимо превышал показатели не только группы контроля (в 2,7 раза; $p=0,001$), но отличался от уровня альдостерона у пациентов с ХСН II ФК (в 2 раза; $p=0,001$) и с ХСН III ФК (в 1,4 раза; $p=0,002$). Содержание альдостерона у мужчин с ХСН различных ФК ассоциировалось с тяжестью течения ХСН. Результаты нашей работы согласуются с данными некоторых проведенных ранее исследований, в которых определена прямая зависимость уровня альдостерона от стадии ХСН [Bilchenko O., 2017].

У пациентов ХСН III-IV ФК определены корреляционные взаимосвязи между ИММЛЖ и концентрацией альдостерона ($r=0,48$; $p=0,0013$), уровнем альдостерона и КСОИ ЛЖ ($r=0,45$; $p<0,01$), уровнем альдостерона и величиной ФВ ЛЖ ($r=-0,50$; $p=0,022$). В другом клиническом исследовании DIAST-CHF с участием 1575 пациентов с ХСН выявлены значимые взаимосвязи показателей ИММЛЖ, ОТС ЛЖ с повышенной концентрацией альдостерона [Edelmann F., 2012]. Установленные при ХСН корреляции между содержанием альдостерона и параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ, могут свидетельствовать о роли альдостерона в прогрессировании процессов ишемического ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН, которые ассоциируются с избыточным накоплением коллагена и повышением жесткости миокарда.

Одним из информативных маркеров миокардиального стресса, отражающих тяжесть течения ХСН, являются натрийуретические пептиды, концентрация которых повышается при

гемодинамической нагрузке на миокард и его перерастяжении [Драпкина О.М., 2021].

В нашем исследовании у больных ХСН зарегистрирована гиперпродукция NT-proBNP у пациентов ХСН II ФК, III ФК и IV ФК (табл. 3). Выявлена прямая связь между уровнем NT-proBNP и ИММЛЖ ($r=0,62$; $p=0,02$) у пациентов ХСН III-IV ФК. Была выявлена обратная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и ФВ ЛЖ ($r=-0,57$; $p=0,011$) у пациентов с ХСН III-IV ФК. В этих группах пациентов определены отрицательные корреляции между уровнем NT-proBNP и тестом с 6-минутной ходьбой ($r=-0,63$; $p=0,001$).

Между концентрацией NT-proBNP и уровнем ИФР-1 у пациентов ХСН III-IV ФК зарегистрированы значимые отрицательные корреляции ($r=-0,51$, $p=0,001$). Установленные взаимосвязи, по-видимому, свидетельствуют об общих ключевых звеньях патогенеза натрийуретических пептидов и ИФР-1, которые реализуются на стадии более выраженных изменений структурно-геометрической модели миокарда. Результаты исследования согласуются с данными работы [Дронова А.В., 2010], в которой обнаружена взаимосвязь гормона роста и NT-proBNP на разных этапах ХСН.

У пациентов ХСН III-IV ФК были выявлены значимые прямые корреляционные взаимоотношения между уровнем ТФР- β 1 и уровнем NT-proBNP ($r=0,44$; $p=0,002$). В нашей работе у пациентов с тяжелым течением ХСН продемонстрирована прямая взаимосвязь однонаправленного повышения содержания ТФР- β 1 и NT-proBNP, что позволяет рекомендовать эти показатели в качестве дополнительных диагностических и прогностических тестов оценки миокардиальной дисфункции при ХСН [Крылатов А.В., 2021].

У пациентов с ХСН III-IV ФК развитие фиброзирования и ремоделирования миокарда взаимосвязано с дефицитом ИФР-1 и гиперэкспрессией ТФР- β 1, и коррелирует с гиперактивацией NT-proBNP.

В нашем исследовании изучено распределение уровней ИФР-1, ТФР- β 1, альдостерона в зависимости от типов геометрии ЛЖ для установления роли профибротических факторов роста в развитии и прогрессировании процессов ремоделирования ЛЖ при ХСН.

При анализе изменений уровня ИФР-1 установлено, что у мужчин с концентрическим типом ремоделирования ЛЖ зарегистрирован значимый подъем уровня ИФР-1 при сравнении с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ (32,9 %; $p=0,005$) (таблица 4). По результатам нашей работы у пациентов ХСН с концентрическим типом ГЛЖ концентрация ИФР-1 была на 29,3 % ниже в сравнении с показателями при концентрическом типе ремоделирования ЛЖ ($p=0,004$), однако сопоставим со значениями у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ ($p=0,193$). Минимальный уровень ИФР-1 зарегистрирован в группе лиц терминальной ХСН с эксцентрической ГЛЖ. У пациентов с концентрическим типом ремоделирования миокарда зарегистрирована гиперпродукция ИФР-1.

Таблица 4 - Показатели профибротических факторов роста у пациентов ХСН ишемического генеза при различных типах 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]*†‡
ТФР-β1, 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]*† ‡
Альдостерон, пг/мл	151,9 [135,6;169,1]	198,17 [179,2;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 гипертрофией ЛЖ.

Нами показано, что формирование эксцентрического типа ГЛЖ у пациентов с тяжелой ХСН ассоциируется с глубоким дефицитом уровня ИФР-1. ИФР-1 обладает позитивными гемодинамическими эффектами: повышает сократительную функцию миокарда ЛЖ, увеличивает миокардиальный стресс, уменьшает апоптоз КМЦ и способен индуцировать гипертрофию миокарда [Kamenіcy P.,2022]. При прогрессировании заболевания снижается уровень ИФР-1 и эти позитивные гемодинамические эффекты нивелируются. Развитие эксцентрической ГЛЖ, сопряженное с уменьшением синтеза ИФР- 1, индуцирует усиление апоптоза КМЦ и фиброзирование миокарда. Изменение уровня ИФР-1 ассоциируется с ФК ХСН и отражает особенности ремоделирования ЛЖ. По мере прогрессирования течения заболевания снижается уровень ИФР-1 и происходит переход от адаптивного концентрического ремоделирования при ХСН II ФК к прогностически неблагоприятному типу ремоделирования: эксцентрической ГЛЖ, которая формируется при терминальной ХСН.

Установлено, что у пациентов ХСН ишемического генеза с концентрическим типом ремоделирования ЛЖ уровень ТФР-β1 был на 37,0 % выше в сравнении с данными мужчин с нормальной геометрией ЛЖ ($p=0,026$) (таблица 4). При концентрической ГЛЖ уровень ТФР-β1 увеличился более чем в 1,7 раз в сравнении с данными мужчин с нормальной геометрией ЛЖ ($p=0,018$), повысился в 1,3 раза в сравнении с данными лиц с концентрическим ремоделированием ЛЖ ($p=0,032$). Максимальный уровень ТФР-β1 определен у пациентов с эксцентрической ГЛЖ. 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 ($p=0,006$). Следовательно, гиперактивация ТФР- $\beta 1$ может играть существенную роль в формировании эксцентрического типа ГЛЖ и в прогрессировании процессов фиброобразования миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН. У пациентов с терминальной ХСН развиваются значимые изменения в структуре экстрацеллюлярного матрикса за счет усиленного коллагеногенеза, способствующего формированию фиброза [Печерина Т.Б., 2020]. Гиперэкспрессия ТФР- $\beta 1$ стимулирует накопление экстрацеллюлярного матрикса и пролиферацию фибробластов, способствует избыточному коллагеногенезу I и III типа [Ferreira J.P., 2019].

При оценке уровня альдостерона у пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ выявлено повышение его концентрации по сравнению с данными мужчин с нормальной геометрией ЛЖ (24,9%; $p=0,037$) (таблица 4). Уровень альдостерона у пациентов с концентрической ГЛЖ увеличивался на 73,8% ($p=0,001$) по сравнению с данными пациентов с нормальной геометрией, на 39,2% превысил эти показатели у пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ ($p=0,002$). Полученные результаты согласуются с другими исследованиями, в которых показано, что альдостерон стимулировал фиброз и гипертрофию миокарда [Шевелёк А.Н., 2021; Pesci A., 2021; Buffolo F., 2022]. Гиперэкспрессия альдостерона установлена у мужчин с эксцентрическим типом ГЛЖ, его уровень в 2,2 и более раз повысился по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ ($p=0,001$), на 23,6% ($p=0,003$) превышал уровень альдостерона у пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ и 26,6% ($p=0,003$) превышал уровень альдостерона у пациентов с концентрической ГЛЖ. Развитие эксцентрической ГЛЖ, по-видимому, сопряжено с избыточной активацией РААС и с повышенной экспрессией альдостерона. Альдостерон индуцирует коллагенообразование фибробластами и апоптоз КМЦ за счет влияния на внутриклеточный баланс электролитов. Избыточное коллагенообразование приводит к повышению жесткости миокарда ЛЖ и нарушению передачи электрических сигналов и гибели КМЦ [Богданов А.Р., 2014]. Все эти сложные механизмы активации альдостерона индуцируют дальнейшее прогрессирование СН. В нашей работе показано, что изменения уровня альдостерона у пациентов ХСН ассоциируются с тяжестью течения и типами геометрии ЛЖ.

Таким образом, глубокий дефицит ИФР-1, гиперэкспрессия ТФР- $\beta 1$ и повышенный выброс альдостерона сопряжены с неблагоприятным течением процессов ремоделирования ЛЖ и ассоциируются с прогрессированием ХСН. У пациентов с ХСН IV ФК с эксцентрической ГЛЖ установлены наиболее выраженные изменения геометрии ЛЖ и наиболее значимые сдвиги показателей профибротических факторов. В качестве потенциальных предикторов ГЛЖ, участвующих в ремоделировании и структурно-геометрической перестройке миокарда при ХСН могут рассматриваться профибротические

факторы (ИФР-1, ТФР- β 1 и альдостерон).

ВЫВОДЫ

1. Изменения содержания профиброгенных факторов роста у пациентов с ХСН ишемического генеза ассоциированы с тяжестью течения и ФК ХСН, отражают особенности геометрии ЛЖ: у пациентов ХСН II ФК преобладает концентрическое ремоделирование ЛЖ, при ХСН III ФК зарегистрирована высокая частота концентрической ГЛЖ, у больных ХСН IV ФК превалирует эксцентрическая ГЛЖ с дезадаптивным типом ремоделирования.

2. Формирование эксцентрической ГЛЖ и прогрессирование заболевания у больных ХСН взаимосвязаны 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. Минимальный уровень ИФР-1, сопряженный с гиперэкспрессией натрийуретических пептидов зарегистрирован у больных ХСН IV ФК с эксцентрической ГЛЖ.

3. Дестабилизация течения ХСН, сопряженная с неблагоприятным течением процессов ремоделирования ЛЖ, ассоциируется с гиперактивацией ТФР- β 1, уровень которого коррелирует с концентрацией натрийуретических пептидов и возрастает по мере повышения ФК ХСН. Наиболее значимая структурно-геометрическая перестройка ЛЖ и гиперэкспрессия ТФР- β 1 зарегистрированы у пациентов с ХСН IV ФК.

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. При корреляционном анализе, проведенном у больных ХСН III-IV ФК, определены значимые корреляционные взаимоотношения между уровнем профибротических факторов (ИФР-1, ТФР- β 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- β 1 и натрийуретических пептидов, а также разнонаправленными изменениями параметров ИФР-1 и натрийуретических пептидов, и сопряжены с тяжестью течения заболевания и со степенью гемодинамических сдвигов, отражающих выраженность процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда.

6. У пациентов ХСН ишемического генеза изменения уровней профибротических факторов

(ИФР-1, ТФР-β1 и альдостерона) взаимосвязаны с типом геометрии ЛЖ, что свидетельствует о важной роли активации профибротических факторов (ИФР-1, ТФР-β1 и альдостерона) в развитии патологических типов ремоделирования у этих пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка показателей профибротических факторов (ИФР-1, ТФР-β1 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 маркером 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, И.Е. Николаева, **Д.Ф. Низмова** // Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации : Материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2017. – С.768.
2. Состояние систолической и диастолической функции, особенности ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / А.Н. Закирова, **Д.Ф. Низмова**, И.Е. Николаева, Н.Э. Закирова // Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации : Материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2017. – С.829.
3. Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в развитии процессов ремоделирования миокарда у женщин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / Н.Э. Закирова, И.Е. Николаева, А.Н. Закирова, Э.Г. Нуртдинова, Е.З. Галиева, **Д.Ф. Низмова** // CardioСоматика. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 18-24.
4. Альдостерон и ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.Н. Закирова, Н.Э.

Закирова, И.Е. Николаева, **Д.Ф. Низамова** // CardioСоматика. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 21.

5. Вклад альдостерона в ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева // Российские дни сердца: материалы Седьмого Международного образовательного форума. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 55.

6. Вклад трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ в ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева // Российский национальный конгресс кардиологов : Материалы конгресса. – Екатеринбург: Российское кардиологическое общество, 2019. – С. 641.

7. Особенности геометрии сердца при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева // Российский национальный конгресс кардиологов: Материалы конгресса. – Екатеринбург: Российское кардиологическое общество, 2019. – С.683.

8. Особенности ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.Н. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева, Н.Э. Закирова // Российские дни сердца : материалы Седьмого Международного образовательного форума. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 183.

9. Ремоделирование миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева // CardioСоматика. – 2019. – Т.10, № 2. – С. 21-22.

10. Участие инсулиноподобного фактора роста 1 в ремоделировании миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.Н. Закирова, Н.Э.Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева // CardioСоматика. – 2019. – Т.10, № 2. – С. 22.

11. Участие трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ в ремоделировании миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева // CardioСоматика. – 2019. – Т.10, № 2. – С. 23.

12. N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / **Д.Ф. Низамова**, Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова, И.Е. Николаева // Российский национальный конгресс кардиологов 2020 : Материалы конгресса. – Казань: Российское кардиологическое общество, 2020. – С. 695.

13. Гемодинамические и эндотелийпротективные эффекты β -адреноблокаторов у больных с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий ишемического генеза / А.Н.Закирова, Э.Р. Абдюкова, В.В. Викторов, Н.Э. Закирова, **Д.Ф. Низамова** //

CardioСоматика. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 6-13.

14. Ремоделирование миокарда левого желудочка и профибротические факторы при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / **Д.Ф. Низамова**, А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, И.Е. Николаева // Российский национальный конгресс кардиологов 2020 : Материалы конгресса. – Казань: Российское кардиологическое общество, 2020. – С. 755.

15. Трансформирующий фактор роста - $\beta 1$ при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / **Д.Ф. Низамова**, Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова, И.Е. Николаева // Российский национальный конгресс кардиологов 2020 : Материалы конгресса. – Казань: Российское кардиологическое общество, 2020. – С. 767.

16. Взаимосвязь концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 с качеством жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева // Кардиология 21 года 21 века. Новые вызовы, новые достижения: Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 616.

17. Влияние альдостерона на ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н.Э. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, А.Н. Закирова, И.Е. Николаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021.– Т. 16, № 1 (91). – С. 5-11.

18. Влияние инсулиноподобного фактора роста-1 на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева // Кардиология 21 года 21 века. Новые вызовы, новые достижения : Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2021.– С. 621.

19. Закирова, Н.Э. Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ и ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова, **Д.Ф. Низамова** // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 36-41.

20. Оценка качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / **Д.Ф. Низамова**, Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова, И.Е. Николаева, Э.Г. Нуртдинова // Кардиология 21 года 21 века. Новые вызовы, новые достижения : Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 2021. – С.651.

21. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста-1 и N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида при хронической сердечной

недостаточности ишемического генеза / А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева // Российский национальный конгресс кардиологов Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет : 29 сентября - 1 октября 2022 года : Тезисы. - Казань: Из-во Российского кардиологического общества, 2022. – С.539.

22. Вклад N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида в ремоделирование миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / А.Н. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева, Н.Э. Закирова // Российские дни сердца: Материалы девятого Международного образовательного форума: сборник тезисов. – Санкт-Петербург: Без издательства, 2022. – С. 35.

23. Закирова, А.Н. Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у мужчин с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, **Д.Ф. Низамова** // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 5. – С. 564-570.

24. Определение активности профиброгенных факторов при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / Н.Э. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева, А.Н. Закирова // Российские дни сердца: Материалы девятого Международного образовательного форума: сборник тезисов. – Санкт-Петербург: Без издательства, 2022. – С. 101.

25. Инсулиноподобный фактор роста и N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева // Российские дни сердца: Материалы девятого Международного образовательного форума: сборник тезисов. – Санкт-Петербург: Без издательства, 2022. – С. 69.

26. Профиброгенные факторы при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, **Д.Ф. Низамова**, И.Е. Николаева // Российский национальный конгресс кардиологов Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет: 29 сентября - 1 октября 2022 года: Тезисы. - Казань: Издательство Российского кардиологического общества, 2022. – С.584.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония

ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка

ГР-гормон роста

ДАД- диастолическое артериальное давление

ИМТ- индекс массы тела

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ- инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИС- индекс сферичности

ИСИР- интегральный систолический индекс ремоделирования

ИО ЛП- индексированный объем левого предсердия

ИФР-1- инсулиноподобный фактор роста-1

КДОИ- индексированный конечно-диастолический объем

КСОИ- индексированный конечно-систолический объем

ЛЖ - левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

МС- миокардиальный стресс

ОТС – относительная толщина стенки

САД- систолическое артериальное давление

ССЗ- сердечно-сосудистые заболевания

ССО- сердечно-сосудистые осложнения

ТФР-β1 -трансформирующий фактор роста β1

ТШХ- тест с 6-минутной ходьбой

ФВ – фракция выброса

ХСН- хроническая сердечная недостаточность

ЧСС- частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография