

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1 И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОК С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

А.Н. Закирова*, Е.З. Фаткуллина, Н.Э. Закирова, Л.М. Жамалов

Башкирский государственный медицинский университет. 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

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

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

Результаты. У пациенток с АГ с ожирением 1 степени преобладало концентрическое ремоделирование ЛЖ на фоне подъема уровня ИФР-1 ($165,3 \pm 12,03$ нг/мл). При ожирении 2 степени зарегистрирована концентрическая гипертрофия ЛЖ на фоне контрольных показателей ИФР-1 ($118,5 \pm 10,05$ нг/мл). Дефицит ИФР-1 ($96,4 \pm 8,11$ нг/мл) установлен у пациенток с ожирением 3 степени с эксцентрической гипертрофией ЛЖ. При корреляционном анализе, проведенном у пациенток с ожирением 2-3 степени, обнаружены значимые взаимосвязи между уровнем ИФР-1 и гемодинамическими параметрами.

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

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

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(5):489-495

Insulin-like growth factor-1 and myocardial remodeling in female patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

A.N. Zakirova*, E.R. Fatkullina, N.E. Zakirova, L.M. Zhamalov
Bashkir State Medical University. Lenina ul. 3, Ufa, 450000 Russia

Aim. To establish the role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in left ventricular remodeling in female patients with arterial hypertension (HT) and metabolic syndrome (MS) with different stages of obesity.

Material and methods. The study included 108 women with HT and MS, who were divided into 3 groups according to the stage of obesity, and 28 healthy women. The level of IGF-1, hemodynamic status and types of left ventricular remodeling were assessed.

Results. Concentric remodeling and IGF-1 elevation (165.3 ± 12.03 ng/ml) prevailed in patients with HT and first stage of obesity. Concentric hypertrophy of left ventricle and normal level of IGF-1 (118.5 ± 10.05 ng/ml) were established in patients with second stage of obesity. Lack of IGF-1 (96.4 ± 8.11 ng/ml) was determined in women with third stage of obesity and eccentric hypertrophy. Correlation analysis in patients with 2-3 stages of obesity showed significant associations between the level of IGF-1 and hemodynamic parameters.

Conclusion. Changes in the level of IGF-1 in patients with AH and MS correlate with types of remodeling and stage of obesity.

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

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(5):489-495

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a.n.zakirova@yandex.ru

Артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения занимают ведущее место среди причин высокой смертности населения индустриально развитых стран [1]. Метаболический синдром (МС), характеризующийся абдоминальным ожирением, нарушениями липидного и углеводного обменов, является частым спутником и важным фактором риска развития АГ, особенно у женщин в постменопаузе [2]. Как АГ, так и ожирение способствуют структурно-функциональной перестройке миокарда и формированию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая сопряжена с развитием интерстициального фиброза [2,3].

Кардиоваскулярный фиброз представляется гуморальнозависимым процессом, центральную роль в

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

Важным представителем профиброгенных ростовых факторов является ИФР-1, который под влиянием гормона роста секретируется в печени, а также вырабатывается в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках и фибробластах [7]. Полагают, что отчасти ИФР-1 структурно гомологичен инсулину, и способен оказывать инсулиноподобный метаболический эффект, может снижать уровень глюкозы и подавлять инсулинорезистентность [8]. Этому фактору принадлежит существенная роль в механизмах регуляции структуры и функции миокарда и сосудов [9,10]. В эксперименте по-

Сведения об авторах:

Закирова Аляра Нурмухамедовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической кардиологии Института последипломного образования БашГМУ

Фаткуллина Елена Зуфаровна – аспирант той же кафедры

Закирова Нэлли Эриковна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики Института последипломного образования БашГМУ

Жамалов Линар Маратович – аспирант той же кафедры.

казано, что ИФР-1 занимает ведущее место в защите кардиомиоцитов от апоптоза как *in vivo*, так и *in vitro* [11, 12]. Продемонстрировано, что при экспериментальном инфаркте миокарда у мышей на фоне гиперпродукции ИФР-1 регистрируется снижение апоптоза [11], а при дефиците ИФР-1 отмечено подавление синтеза ДНК и повышение уровня апоптоза кардиомиоцитов [12].

В последние годы обсуждается связь ИФР-1 с сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве независимого фактора риска, однако результаты этих исследований достаточно противоречивы. В ряде исследований показано, что увеличение уровня ИФР-1 ассоциируется с высоким риском развития ИБС [13, 14], а в других работах зарегистрирована низкая активность ИФР-1, что, по мнению авторов, свидетельствовало о высоком риске развития ИБС и смертности [15]. Имеются исследования, в которых продемонстрирована роль ИФР-1 как прогностически значимого биологического маркера развития сердечной недостаточности [16, 17]. Достаточно неоднозначны и результаты клинических исследований по оценке уровня ИФР-1 в крови больных АГ. Так, в исследовании [18] выявлено повышение концентрации ИФР-1 у больных АГ по сравнению с нормотониками, а в других работах, наоборот, у больных АГ при сопоставлении с контролем отмечено уменьшение содержания ИФР-1, или у пациентов АГ с сахарным диабетом 2 типа при патологических типах ремоделирования миокарда регистрировали его низкий уровень [19, 20]. В то же время исследования, направленные на оценку влияния профибротических факторов роста на гемодинамические параметры и ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) у пациенток с АГ и МС, единичны [21].

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

Материал и методы

В исследование включены 108 женщин с АГ и МС. Степень АГ и диагноз МС установлены в соответствии с рекомендациями ВНОК [22], согласно которым обязательно наличие основного критерия – абдоминального ожирения [окружность талии (ОТ) >80 см у женщин] и любых двух дополнительных – АГ (АД \geq 140/90 мм рт.ст.); повышение уровней триглицеридов \geq 1,7 ммоль/л; холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) >3,0 ммоль/л; снижение ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) \leq 1,2 ммоль/л у женщин; уровень глюкозы в плазме крови натощак \geq 6,1 ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах \geq 7,8 и \leq 11,1 ммоль/л). Степень ожирения оценивали по значениям индекса массы тела (ИМТ). Тип ожирения определяли по индексу отношения

ОТ к окружности бедер (ОБ), ожирение у женщин считали абдоминальным при ОТ/ОБ равном 0,85.

Критерии включения в исследование: систолическое артериальное давление (САД) \geq 140 мм рт.ст.; диастолическое артериальное давление (ДАД) \geq 90 мм рт.ст.; женский пол; постменопауза; абдоминальное ожирение; наличие дислипидемии; нарушение толерантности к глюкозе. Критерии исключения: симптоматическая АГ; нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; тяжелые заболевания печени и почек. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Все пациентки с АГ и МС были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ: 1 группа – с ожирением 1 степени (n=36), 2 – с ожирением 2 степени (n=38), 3 – с ожирением 3 степени (n=34). В контрольную группу вошли 28 здоровых женщин-добровольцев без гиперлипидемии, инсулинорезистентности, с нормальной массой тела (ИМТ \leq 24,9 кг/м²).

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

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

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Статистические данные представляли в виде среднеарифметического значения и общего среднего ($M \pm m$). Корреляционный анализ количественных величин проводили с применением коэффициента корреляции Пирсона. Значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с АГ и метаболическим синдромом

Параметр	1 группа (n=36)	2 группа (n=38)	3 группа (n=34)
Возраст, лет	53,6±3,64	54,7±4,78	54,8±5,82
Длительность АГ, лет	11,8±9,41	12,1±7,82	12,4±8,33
Систолическое АД, мм рт.ст	158,9±14,31	161,4±15,42	168,8±16,12
Диастолическое АД, мм рт.ст	92,3±9,12	94,8±8,73	95,2±9,47
ИМТ, кг/м ²	31,4±2,71	36,2±4,83	41,2±3,32*
Окружность талии, см	93,1±8,42	107,3±9,83	122,8±10,17*
Глюкоза, ммоль/л	6,3±0,53	6,5±0,61	6,8±0,72
Холестерин, ммоль/л	5,5±0,45	6,2±0,59	6,9±0,71
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,21	2,1±0,19	2,8±0,32*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,09	0,9±0,12	0,7±0,08*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5±0,31	3,1±0,42	3,7±0,45*

*p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в 1 группе
 АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ХС – холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

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

Параметр	Контроль (n=28)	1 группа (n=36)	2 группа (n=38)	3 группа (n=34)
КДР, см	4,2 ± 0,19	4,4 ± 0,21	4,8 ± 0,29*	5,6 ± 0,38* [†]
КСР, см	2,9 ± 0,12	3,0 ± 0,18	3,3 ± 0,21	3,6 ± 0,30*
ММ ЛЖ, г	142,5 ± 14,81	179,3 ± 15,33*	221,1 ± 18,27*	254,2 ± 20,44* [†]
ИММ ЛЖ, г/м ²	81,5 ± 7,38	94,6 ± 9,12	119,9 ± 11,23*	138,3 ± 14,41* [†]
ТМЖП см	0,91 ± 0,011	1,07 ± 0,026	1,19 ± 0,054*	1,23 ± 0,071*
ТЗС ЛЖ, см	0,88 ± 0,012	1,01 ± 0,031	1,16 ± 0,043*	1,21 ± 0,082*
ОТС ЛЖ, см	0,42 ± 0,01	0,47 ± 0,01*	0,49 ± 0,01*	0,43 ± 0,01 ^{††}

*p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе; [†]p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в 1 группе;
^{††}p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем во 2 группе
 КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка;
 ИММ ЛЖ – индекса массы миокарда ЛЖ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки;
 ОТС – относительная толщина стенки

Результаты

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности АГ, показателям САД и ДАД, глюкозы и ХС, но различались по параметрам ИМТ, ОТ, уровням ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицеридов (табл. 1). Средний возраст пациенток контрольной группы составил 51,1±4,6 лет.

У пациенток с АГ и ожирением 1 степени выявлена тенденция к повышению по сравнению с контролем показателей КДР и КСР, ТЗСЛЖ, ТМЖП и ИММЛЖ (табл. 2).

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

У пациентов АГ с ожирением 2 степени параметры КДР, ММЛЖ, ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗС и ОТСЛЖ значимо

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

Среди женщин с ожирением 2 степени отмечено значимое увеличение ИММЛЖ и коэффициента ОТС ЛЖ >0,45, что может указывать на развитие у этих пациенток признаков концентрической ГЛЖ. В этой группе пациенток концентрическая ГЛЖ зарегистрирована у 19 (50%) больных, концентрическое ремоделирование ЛЖ имелось у 10 (26,3%), нормальная геометрия ЛЖ – у 4 (10,5%), а у 5 (13,2%) женщин отмечены признаки эксцентрической ГЛЖ.

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

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

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

У пациенток 1 группы зарегистрирован существенный подъем уровня ИФР-1 при сопоставлении с контролем ($165,3 \pm 12,03$ против $127,1 \pm 9,41$ нг/мл; 29,9%; $p < 0,05$). Между тем, у пациенток 2 группы параметры ИФР-1 ($118,5 \pm 10,05$ нг/мл) значимо снизились по сравнению с таковыми в 1 группе (28,3%; $p < 0,05$) и не отличались от параметров здоровых лиц ($p > 0,05$). Уровень ИФР-1 ($96,4 \pm 8,11$ нг/мл) у пациенток 3 группы оказался существенно ниже, чем в контроле (24,2%; $p < 0,05$) и в 1 группе (41,7%; $p < 0,05$).

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

Обсуждение

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

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

Полагают, что преднагрузка сердца давлением («чистая» АГ) способствует формированию концентрической ГЛЖ, а при перегрузке объемом на фоне повышения массы тела и ожирения выявляется нарастание постнагрузки и дилатация ЛЖ с развитием эксцентрической

ГЛЖ [2]. Проведенные исследования указывают на четкую взаимосвязь между увеличением ИММЛЖ и абдоминальным ожирением, независимо от уровня АД и других гемодинамических факторов [2,3]. Показано, что ожирение в сочетании с АГ существенно увеличивает распространенность ГЛЖ, что особенно выражено у женщин [2]. Описанные закономерности были подтверждены и в нашей работе.

Нами установлено прогрессирующее развитие процессов гипертрофического ремоделирования у пациенток АГ с МС по мере увеличения степени ожирения. При этом прогностически неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ, такие как концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ, зарегистрированы при ожирении высокой степени. Между тем, механизмы влияния ожирения на ГЛЖ до сих пор полностью не раскрыты. Среди гуморальных факторов, стимулирующих рост кардиомиоцитов и миокардиальных фибробластов, важная роль принадлежит симпатической и ренин-ангиотензиновым системам, а также обсуждается вклад инсулина и так называемых инсулиноподобных факторов роста в процесс регуляции продукции соединительной ткани, причем активация последних особенно характерна для лиц с МС [2-4, 6].

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

В эксперименте и отдельных клинических исследованиях продемонстрирована роль ИФР-1 в развитии многих патологических процессов, развивающихся при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [15, 27, 28]. В то же время результаты исследований, свидетельствующие о влиянии ИФР-1 на гемодинамику и прогноз при ССЗ, достаточно противоречивы. Так, в работе [15] показано, что низкий уровень ИФР-1 коррелировал с риском развития ишемической болезни (ИБС), включая сердечно-сосудистую смерть. Но есть и противоположные данные, согласно которым у лиц

с высоким уровнем ИФР-1 чаще развивается ИБС [27]. С другой стороны, в исследовании [28], в котором оценивалась связь между продолжительностью жизни и уровнем ИФР-1 у пожилых мужчин, установлена наибольшая продолжительность жизни именно у пациентов с высокими значениями ИФР-1 как в общей популяции, так и среди лиц с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Данные литературы, в которых представлены изменения уровня ИФР-1 у больных АГ, также противоречивы. Наряду с исследованиями, в которых продемонстрировано повышение активности ИФР-1 у больных АГ по сравнению с нормотониками [18], существуют работы, свидетельствующие о снижении концентрации ИФР-1 в крови больных АГ при сопоставлении с контролем [19].

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

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

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

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

инсулинемия лежат в основе гормональных, нейрогормональных и метаболических процессов, способствующих формированию гипертрофических типов ремоделирования у женщин с АГ и МС [30]. С другой стороны, гиперинсулинемия, регистрируемая при ожирении у женщин, по-видимому, может способствовать подавлению выработки ИФР-1 в печени и миокарде, на фоне дефицита которого формируются гемодинамически значимые неблагоприятные типы ГЛЖ.

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

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

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

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

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

Заключение

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

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

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

Литература

- Oganov RG, Shalnova SA, Deev AD. Arterial hypertension, mortality from cardiovascular diseases and contribute to the life expectancy of the population. Profilaktika Zabolevaniy i Ukreplenie Zdorov'ya 2001; 3: 3-7. In Russian (Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. Артериальная гипертония, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и вклад в продолжительность жизни населения. Профилактика Заболеваний и Укрепление Здоровья 2001; 3: 3-7).
- Conradi SA, Zhukova AV. Structural and functional parameters of the myocardium in patients with hypertension, depending on body weight, such as obesity and the state of carbohydrate metabolism. Arterial'naya Gipertenziya 2002; 8(1): 7-12. Конради А.О., Жукова А.В. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена. Артериальная Гипертония 2002; 8(1): 7-12.
- De Simone G., Palmieri V., Bella J.N. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the Hyper GEN study. J. Hypertens 2002; 20: 323-331.
- Shlyakhto EV, Moiseeva OM Cellular aspects of vascular remodeling in arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya 2002; 2: 45-9. In Russian (Шляхто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертонии. Артериальная Гипертония 2002; 2: 45-9).
- Santibanez J.E., Quintanilla M., Bernabeu C. TGF- β 1 resystems and its role physiological and pathological conditions. Circulation 2012; 121:233-251.
- Ena LM, Bevzyuk LV. The role of hemodynamic and humoral factors in the pathogenesis of myocardial fibrosis in elderly patients with hypertension and atrial fibrillation. Problemy Stareniya i Dolgoletiya 2013; 22(4): 365-79. In Russian (Ена Л.М., Бевзюк Л.В. Роль гемодинамических и гуморальных факторов в патогенезе миокардиального фиброза у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий. Проблемы Старения и Долголетия 2013; 22(4): 365-79).
- Gennadinik AG, Nikolayeva AA. The role of insulin-like growth factor-1 metabolism, regulation of cell renewal and the aging process. Ozhirenie i Metabolizm 2010; 2: 10-5. In Russian (Геннадиник А.Г., Нелаева А.А. Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения. Ожирение и Метаболизм 2010; 2: 10-5).
- Pronin VS, Koloda DE, Chaplygina EV. Insulin-like growth factors in clinical practice: the biological role and prospects. Klinitsist 2008; 1: 18-27. In Russian (Пронин В.С., Колода Д.Е., Чаплыгина Е.В. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: биологическая роль и перспективы использования. Клиницист 2008; 1:18-27).
- Groban L., Lin M., Kassak K. et al. Early-onset growth hormone deficiency results in diastolic dysfunction in adult-life is prevented by growth hormone supplementation. Growth Horm IGF Res. 2011; 2: 81-88.
- Ungvari Z., Csiszar A. The emerging role of IGF-1 deficiency in cardiovascular aging: recent advance. J Gerontol A. Biol Sei Med Sei 2012; 67(6): 599-610.
- Van Heerde W.L., Robert-Offerman S., Dumont E. et al. Markers of apoptosis in cardiovascular tissues: focus on Annexin V. Cardiovasc Res. 2000; 45:549-559.
- Palmen M., Daemen M.J., Bronsaeer R. et al. Cardiac remodeling after myocardial infarction is impaired in IGF-1 deficient mice. Cardiovasc Res 2001; 50: 516-24.
- Shpagina OV, Bondarenko IP, Kuklina MD et al. The growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the prognosis of coronary artery disease in obese patients. Ozhirenie i Metabolizm 2014; 4: 33-40. In Russian (Шпагина О.В., Бондаренко И.З., Куклина М.Д. и др. Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1 в прогнозе течения ИБС у пациентов с ожирением. Ожирение и Метаболизм 2014; 4: 33-40).
- Kawachi S.I. Circulating Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 are associated with early carotid atherosclerosis. Arterioscl., Thromb., and Vascular Biology 2005; 25(3): 617-621.
- Jun I.A., Scheike T., Davidsen M. et al. Low serum insulin-Like growth factor-I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population case-control study. Circulation 2002; 106(8): 939-944.
- Dronov VV, Sitnikov MY, Grinyova EN et al. Dynamics of growth hormone and IGF-1 in the blood of patients with decompensated congestive heart failure, a marker of prognosis and treatment efficacy. Serdechnaya Nedostatochnost' 2013; 14(6): 329-33. In Russian (Дронова В.В., Ситникова М.Ю., Гринева Е.Н. и др. Динамика содержания гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 в крови больных декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, как маркер прогноза и эффективности терапии. Сердечная Недостаточность 2013; 14(6): 329-33).
- Berezin AE Biological markers in chronic heart failure: reality and prospects. Serdechnaya Nedostatochnost' 2013; 1: 5-10. In Russian (Березин А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: реальность, перспективы. Сердечная Недостаточность 2013; 1:5-10).
- Kurbanov RD, Yeliseyev MR, RR Tursunov et al. Humoral markers of endothelial dysfunction in hypertension essentialnoy. Kardiologiya 2003 7: 61-4. In Russian (Курбанов Р.Д., Елисейев М.Р., Турсунов Р.Р. и др. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертонии. Кардиология 2003; 7: 61-4).
- Zhuravleva LV Kovaleva ON. Insulin-like growth factor-1 and myocardial remodeling in patients with arterial hypertension. Ukrainskiy Kardiologicheskij Zhurnal 2006; 5: 32-7. In Russian (Журавлева Л.В., Ковалева О.Н. Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертонией. Украинский Кардиологический Журнал 2006; 5: 32-7).
- Koval SN, Vasilyeva LV, Resnick LA. Remodeling of the cardiovascular system and the level of IGF-1 in the blood of patients with mild to moderate essential hypertension in conjunction with diabetes. Zhurnal AMN Ukrainy 2008; 3: 505-16. In Russian (Коваль С.Н., Масляева Л.В., Резник Л.А. Особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы и уровень ИФР-1 в крови больных мягкой и умеренной гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом. Журнал АМН Украины 2008; 3: 505-16).
- Zakirova AN, Khabibullina EZ, Zakirova NE The role of matrix metalloproteinases in the development of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension and metabolic syndrome. Ration Pharmacother Cardiol 2014; 9(1): 35-9. In Russian (Закирова А.Н., Фаткуллина Е.З., Закирова Н.Э. Роль матричных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 9(1): 35-9).
- National guidelines on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 8(6) suppl 2: 1-23. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2009; 8(6) Приложение 2: 1-23).
- Agabiti-Rosei E, Muesan M.L. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. Blood Pressure 2001; 10: 288-98.
- Kavu B.B., Fier J.S. Obesity and insulin resistance. J Clin Invest 2000; 10:437-81.
- Anversa P. Aging and longevity: the IGF-1 enigma. Circ Res 2005; 97(5): 411-4.
- Fisher F., Schuller H., Mohan S. et al. Associations of insulin-like growth factors-1, insulin-like growth factor-binding proteins and acid-labile subunit with coronary heart disease. Clin Endocrinol 2004; 61(5): 595-602.
- Schneider HJ, Klotsche J, Saller S et al. Associations of age-dependent IGF-1 SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients. Eur J Endocrinol 2008; 158(2): 153-61.
- Brugts M.P, Beld A.W, Hoffland I.J. et al. Low circulating Insulin-like growth factor-1 bioactivity in elderly men is associated with increased mortality. J Clinical Endocr 2008; 93(7): 2515-22.
- Razin VA, Gimaev AD, Movchan EV. Myocardial fibrosis and insulin-like growth factor-1 in hypertension, due to structural and functional changes of the heart. Terapevt 2012; 3: 4-8. In Russian (Разин В.А., Гимаев Р.Х., Мовчан Е.В. Миокардиальный фиброз и инсулиноподобный фактор роста-1 при артериальной гипертонии, связь со структурно-функциональными изменениями сердца. Терапевт 2012; 3: 4-8).
- Koval SN, Starchenko TG Remodeling of the left ventricle in patients with hypertensive heart disease associated with Type 2 diabetes. Ukrainskiy Terapevticheskiy Zhurnal 2010; 10: 68-72. In Russian (Коваль С.Н., Старченко Т.Г. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. Украинский Терапевтический Журнал 2010; 10: 68-72).
- Bochkareva NV, Kondakova IV, Kolomiets LA, Chernysheva AL. IGF and its binding proteins in the pathogenesis of endometrial cancer. Sibirskiy Onkologicheskij Zhurnal 2008; 3(27): 28-34. In Russian (Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышева А.Л. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки в патогенезе рака эндометрия. Сибирский Онкологический Журнал 2008; 3(27): 28-34).
- McCambell A.S., Broadus R.R., Loose D.S. et al. Overexpression of the insulin-like growth factor-1 receptor activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium. Clin. Cancer Res. 2006; 12: 6373-8.
- Hagava N., Ucmatsu M., Kojima M. et al. Elevated circulating level of grelin in cachexia associated with chronic heart failure relationships between grelin and anabolic/catabolic factors. Circulation 2001; 104(17): 2034-8.

Поступила: 15.09.2015

Принята в печать: 07.10.2015