Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

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

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Цель. Изучить наличие и характер корреляционных зависимостей между уровнем трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) и структурно-функциональными параметрами сердца при развитии процессов ремоделирования и фиброзировании миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

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

Результаты. У пациентов с ХСН II-IV ФК выявлена гиперэкспрессия ТФР- $\beta 1$, уровни которого значимо возрастали по мере повышения ФК и прогрессирования ХСН. Наиболее существенная структурно-геометрическая перестройка ЛЖ и гиперактивация ТФР- $\beta 1$ зарегистрированы у пациентов с ХСН IV ФК ($77,2 \pm 6,33$ нг/мл при ХСН IV ФК против $46,7 \pm 3,74$ нг/мл и $58,9 \pm 4,75$ нг/мл при ХСН II и III ФК; $p < 0,05$). У пациентов с ХСН III-IV ФК установлены взаимосвязи между уровнем ТФР- $\beta 1$ и эхокардиографическими параметрами (индексом массы миокарда ЛЖ: $r = 0,56$, $p = 0,05$; конечным систолическим объемным индексом: $r = 0,52$, $p = 0,05$; величиной фракции выброса ЛЖ: $r = -0,48$, $p = 0,05$). Значимые прямые взаимосвязи установлены у пациентов с ХСН III-IV ФК между уровнем ТФР- $\beta 1$ и концентрацией NT-pro BNP ($r = 0,44$; $p = 0,05$).

Заключение. Интенсивность процессов ремоделирования и фиброирования миокарда у пациентов с прогрессирующим течением ХСН взаимосвязана с гиперэкспрессией ТФР- $\beta 1$ и сопряжена с высоким уровнем активности натрийуретических пептидов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, ремоделирование, фиброзирование миокарда.

Для цитирования: Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Низамова Д.Ф. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1): 36-41. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-07.

Transforming Growth Factor $\beta 1$ and Myocardial Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Genesis

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

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Aim. To study the presence and nature of correlations between the level of transforming growth factor $\beta 1$ (TFR- $\beta 1$) and structural and functional parameters of the heart in the development of myocardial remodeling and fibrosis in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin.

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

Results. Patients with class II-IV CHF were hyperexpression of TFR- $\beta 1$, the levels of which increased significantly as NYHA class increased and CHF progressed. The most significant structural-geometric rearrangement of LV and hyperactivation TFR- $\beta 1$ recorded in patients with class IV CHF (77.2 ± 6.33 ng/ml with class IV CHF versus 46.7 ± 3.74 ng/ml and 58.9 ± 4.75 ng/ml with class II and III CHF; $p < 0.05$). In patients of class III-IV CHF, correlation relationships between TFR- $\beta 1$ level and echocardiographic parameters (LV myocardial mass index are established: $r = 0.56$, $p = 0.05$; end systolic volume index: $r = 0.52$, $p = 0.05$; value of LV ejection fraction: $r = -0.48$, $p = 0.05$). Significant direct relationships are established in patients with class III-IV CHF between TFR- $\beta 1$ level and NT-pro BNP levels ($r = 0.44$; $p = 0.05$).

Conclusion. The intensity of myocardial remodeling and fibrosis processes in patients with a progressive course of CHF is related to TFR- $\beta 1$ hyperexpression and is associated with a high level of activity of natriuretic peptides.

Keywords: chronic heart failure, transforming growth factor $\beta 1$, N-terminal precursor of cerebral natriuretic peptide, heart remodeling, myocardial fibrosis.

For citation: Zakirova N.E., Zakirova A.N., Nizamova D.F. Transforming Growth Factor $\beta 1$ and Myocardial Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Genesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):36-41. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-07.

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

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосу-

дистой системы, снижающим качество жизни и обуславливающим высокую смертность пациентов [1,2]. Особое значение в прогрессировании ХСН придается процессам ремоделирования миокарда с гипертрофией и дилатацией левого желудочка (ЛЖ), изменениями его геометрии, нарушениями систолической и диастолической функций ЛЖ [3,4]. В эксперименте и от-

Received/Поступила: 16.06.2020

Accepted/Принята в печать: 13.10.2020

дельных клинических исследованиях выявлено, что миокард в процессе ремоделирования подвергается фиброзной трансформации, которая ассоциируется с ростом фибробластов и накоплением коллагена в интерстиции и периваскулярном пространстве сердца [5-8]. Установлено, что миокардиальный фиброз, характеризующийся высокой продукцией коллагена I и III типов, может развиваться вследствие гемодинамической нагрузки, а также за счет активации нейрогуморальных факторов – ангиотензин II, эндотелин-1, альдостерон [7-9]. Ангиотензин II опосредованно через ангиотензиновые рецепторы индуцирует продукцию коллагена I типа и стимулирует вовлечение в процесс профиброгенных пептидных факторов роста, первичным медиатором его кардиоваскулярных эффектов является трансформирующий фактор роста (ТФР) [10,11]. Интерес для исследователей представляет ТФР- β 1, ему принадлежит центральная роль в процессах воспаления, ремоделирования и фиброобразования сердца и сосудов [10,13]. Первично ТФР- β 1 был установлен как фактор роста фибробластов, однако в дальнейшем он признан многофункциональным фактором клеточного роста с разнонаправленным действием, участвующим в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза, а также ряда метаболических реакций в различных клетках-мишенях [14]. Кроме того, ТФР- β 1 представляется мощным стимулятором фибровоспалительных реакций, эффекты которых реализуются через воздействие на пролиферацию фибробластов, продукцию коллагена и фибронектина [15]. В последние годы активно изучается взаимосвязь профиброгенных факторов роста с сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве независимых факторов риска [9, 12, 16, 18]. Результаты исследований экспрессии ТФР- β 1 при ХСН неоднозначны; в эксперименте на модели животных с гипертрофией ЛЖ показано, что уровень ТФР- β 1 возрастает при развитии ХСН [11]. С этими результатами согласуются данные отдельных клинических исследований, выполненных у пациентов с ХСН [19]. В других работах указано на снижение уровня ТФР- β 1 у больных ХСН, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [20]. Помимо ТФР- β 1, одним из наиболее информативных маркеров миокардиального стресса, которые могут быть использованы в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности лечения пациентов с ХСН, являются натрийуретические пептиды.

Таким образом, в литературе представлены лишь отдельные и достаточно противоречивые работы, направленные на оценку взаимосвязи маркера фиброза миокарда – ТФР- β 1 с выраженностью процессов ремоделирования миокарда у больных ХСН ишемического генеза, что обосновывает необходимость проведения дальнейших углубленных исследований.

Цель работы – изучить наличие и характер корреляции между уровнем ТФР- β 1 и структурно-функциональными параметрами сердца при развитии процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда у пациентов с ХСН ишемического генеза.

Материал и методы

В исследование включены 120 мужчин с верифицированной ХСН IIA, IIB и III стадий, II-IV функционального класса (ФК) [1], в возрасте от 45 до 65 лет. Критерии включения: наличие ХСН II-IVФК, подтвержденное наличием клинических признаков и симптомов, дисфункцией миокарда ЛЖ по эхокардиографии (ЭхоКГ) или увеличением уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) > 400 пг/мл [1]; перенесенный ранее крупноочаговый Q-инфаркт (Q-ИМ); синусовый ритм на ЭКГ; получение письменного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: ХСН неишемической этиологии (кардиомиопатии); гипертоническая болезнь II-III стадии, декомпенсированный сахарный диабет; недавно перенесенная декомпенсация ХСН (менее чем за 2-4 нед до начала исследования); острый коронарный синдром, инсульт или реваскуляризация миокарда в сроки менее чем за 3 мес до включения в исследование; желудочковые нарушения ритма высоких градаций; фибрилляция предсердий; врожденные и приобретенные пороки сердца; другие состояния, сопровождающиеся повышением активности маркеров фиброза миокарда.

Для объективной оценки ФК и определения толерантности к физической нагрузке использовали тест 6-минутной ходьбы. Больные ХСН в зависимости от ФК ХСН разделены на 3 группы: II ФК (n=40); III ФК (n=42) и IV ФК (n=38). Группу контроля, сопоставимую с основными группами по возрасту, составили 25 здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст 56,4 $\pm$ 4,72 лет). У лиц контрольной группы отсутствовали признаки сердечно-сосудистых заболеваний, что установлено при проведении велоэргометрии, ЭхоКГ, теста с 6-минутной ходьбой, исследовании липидов крови. Пациенты с ХСН находились на оптимальной медикаментозной терапии, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики, по показаниям – ивабрадин, сердечные гликозиды, антикоагулянты, статины, метаболические средства.

Для оценки структурно-функционального состояния миокарда выполнена двухмерная ЭхоКГ на аппарате VINGMED System Five (General Electric, США). В соответствии с актуальными рекомендациями [21] проводили измерение и расчет линейных и объемных по-

казателей [конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы], массу миокарда (ММ) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [21].

Полученные объемные параметры и ИММЛЖ индексировались по отношению к площади поверхности тела (индекс массы миокарда ЛЖ [ИММЛЖ] и др.). В качестве верхней границы нормы ИММЛЖ использовались рекомендованные значения (115 г/м^2) для мужчин.

Оценивали параметры ремоделирования ЛЖ: индекс сферичности (ИС) в систолу, миокардиальный стресс (МС) в систолу и относительную толщину стенок (ОТС) [21, 22].

Выделяли типы ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (ИММЛЖ $\leq N$; ОТС $< 0,45$); концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ $\leq N$; ОТС $\geq 0,45$); концентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ $\geq N$; ОТС $\geq 0,45$), эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ $\geq N$; ОТС $\leq 0,45$). Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор Бест», Россия). Определение содержания ТФР- $\beta 1$ проведено методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов Bender MedSystems (Австрия). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением статистического пакета Statistica 8 (Statsoft Inc., США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, а SD – стандартное отклонение. Выполнен корреляционный анализ по Пирсону. Значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных ХСН представлена в табл. 1.

Установлено, что пациенты с ХСН II-IV ФК не различались по полу, частоте перенесенного ИМ, уровням офисного систолического и диастолического артериального давления. В то же время больные ХСН IV ФК были старше по возрасту по сравнению с мужчинами с ХСН II ФК, а также имели более низкий индекс массы тела (ИМТ) ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с ХСН III-IV ФК зарегистрирована наиболее высокая частота сердечных сокращений по сравнению с данными ХСН II ФК ($p < 0,05$).

Больные ХСН III ФК за 6 мин проходили на 25,1% меньшее расстояние, чем пациенты с ХСН II ФК ($p < 0,05$). Наиболее низкая толерантность зарегистрирована у пациентов с ХСН IV ФК ($p < 0,05$). Отмечено статистически значимое увеличение линейных, объемных размеров и индексированных показателей ЛЖ, ИММЛЖ, а также снижение ФВЛЖ в соответствии с прогрессией ФК ХСН по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе (табл. 2). Рост

ИММЛЖ у больных ХСН развивался на фоне уменьшения ОТС и возрастания ИС ЛЖ и МС.

В нашей работе у пациентов с ХСН II, III и IV ФК установлено значимое повышение уровня NT-proBNP, которые, соответственно, в 2,2, 3,7 и 5,1 раза превышали аналогичный показатель у здоровых лиц ($p < 0,05$; табл. 3).

В группах пациентов с ХСН III-IV ФК установлены положительные корреляции между уровнем NT-proBNP и ИММЛЖ ($r = 0,62$; $p = 0,05$) и отрицательные корреляции определены между концентрацией NT-proBNP и ФВЛЖ ($r = -0,57$; $p = 0,05$), между NT-proBNP и дистанцией в тесте 6-ти минутной ходьбы ($r = -0,63$; $p = 0,05$).

Средняя концентрация ТФР- $\beta 1$ у пациентов с ХСН II-IV ФК (общая группа) составила $60,9 \pm 5,63 \text{ нг/мл}$ (в 1,8 раза выше контроля; $p < 0,05$), и значимо возрастала по мере повышения ФК ХСН (табл. 3). Максимальные величины ТФР- $\beta 1$ определены у пациентов с ХСН IV ФК.

У больных ХСН III-IV ФК выявлены значимые корреляции между уровнем ТФР- $\beta 1$ и ИММЛЖ ($r = 0,56$; $p = 0,05$), КСОИ ЛЖ ($r = 0,52$; $p = 0,05$), ФВЛЖ ($r = -0,48$; $p = 0,05$), между концентрацией NT-pro BNP и уровнем ТФР- $\beta 1$ имелись значимые положительные корреляции ($r = 0,44$; $p = 0,05$).

Обсуждение

Данные литературы последних десятилетий демонстрируют существенное расширение классических представлений о ремоделировании миокарда [23]. Показано, что морфологическим субстратом ремоделирования миокарда являются процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца, включающие «изменения биологии кардиомиоцитов и компонентов внеклеточного матрикса, геометрии и

Table 1. Clinical characteristics of patients with class II-IV CHF (n=120)

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ХСН II-IV ФК (n=120)

Параметр	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
Возраст, лет	49,3 $\pm$ 3,52	58,4 $\pm$ 5,41	64,1 $\pm$ 5,83
ИМТ, кг/м ²	27,2 $\pm$ 2,10	24,3 $\pm$ 2,51	20,5 $\pm$ 1,80*
САД, мм рт.ст	122,8 $\pm$ 11,22	116,3 $\pm$ 10,81	108,7 $\pm$ 13,83
ДАД, мм рт.ст	82,4 $\pm$ 7,81	78,6 $\pm$ 6,90	70,2 $\pm$ 6,42
ЧСС, уд/мин	72,3 $\pm$ 4,30	88,2 $\pm$ 5,11*	94,7 $\pm$ 6,32*
Тест 6-минутной ходьбы, м	363,2 $\pm$ 32,31	272,2 $\pm$ 24,50*	192,4 $\pm$ 22,21**

* $p < 0,05$ по сравнению с ХСН II ФК, * $p < 0,05$ по сравнению с ХСН III ФК
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс,
ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление,
ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

Table 2. Left ventricular remodeling in patients with class II-IV CHF (n=120)

Таблица 2. Ремоделирование ЛЖ у пациентов с ХСН II-IVФК (n=120)

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*†
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±0,01	0,47±0,01*	0,36±0,01*†	0,29±0,01*†
ИС	0,59±0,02	0,69±0,02*	0,74±0,02*	0,80±0,02*†
МС, дин/см ²	108,6±9,12	137,2±10,13*	159,3±11,62*	197,3±14,02*†

*p<0,05 по сравнению с контролем, †p<0,05 по сравнению с ХСН II ФК, ‡p<0,05 по сравнению с ХСН III ФК
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, КДОИ – конечный диастолический объемный индекс, КСОИ – конечный систолический объемный индекс, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенок, ИС – индекс сферичности, МС – миокардиальный стресс

Table 3. Levels of TGF- β 1 and NT-pro BNP in patients with class II-IV CHF (n=120)

Таблица 3. Уровни ТФР- β 1 и NT-pro BNP у пациентов с ХСН II-IVФК (n=120)

Параметр	Контроль (n=25)	ХСН IIФК (n=40)	ХСН IIIФК (n=42)	ХСН IVФК (n=38)
ТФР- β 1, нг/мл	33,8±2,71	46,7±3,74*	58,9±4,75*	77,2±6,33*†
NT-pro BNP, пг/мл	184,5±22,40	408,5±37,61*	695,4±65,80*†	942,8±79,42*†

*p<0,05 по сравнению с контролем, †p<0,05 по сравнению с ХСН II ФК, ‡p<0,05 по сравнению с ХСН III ФК
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ТФР- β 1 – трансформирующий фактор роста β 1, NT-proBNP – N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида

архитектоники ЛЖ, которые регулируются гемодинамическими, нейрогуморальными и генетическими факторами» [5,6,8,23,24]. При этом структурные модификации, происходящие при ремоделировании ЛЖ, развиваются за счет перестройки клеточных процессов, включающих гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов с развитием миокардиального интерстициального фиброза. Показано, что этот комплексный прогрессирующий и дезадаптивный процесс стимулирует дилатацию и дисфункцию ЛЖ, потенцируя прогрессию ХСН.

Миокардиальный фиброз представляет собой конечный этап ремоделирования миокарда [7,8]. Основная роль в фиброзной перестройке миокарда возложена на фибробласты, деятельность которых характеризуется аномальным повышением их количества и увеличением активности, что потенцирует образование интерстициального фиброза [6,7].

Установлено, что в основе формирования миокардиального фиброза лежат нарушения физиологической регуляции между стимулирующими (ангиотензин II, эндотелин-I, катехоламины, альдостерон, ТФР- β 1 и инсулиноподобный фактор роста-1) и ингибирующими (брадикинины, простагландины, оксид азота и натрийуретические пептиды) факторами, контролирующими процесс образования коллагена [6-8]. При нарушении равновесия между этими факторами в сторону повышения стимулирующего фактора в миокарде происходит негативное накопление фиброзной ткани [15]. Важная роль в фиброзировании миокарда принадле-

жит ангиотензину II, который на клеточном уровне через ангиотензиновые рецепторы вызывает экспрессию гена ТФР- β 1 [11]. ТФР- β 1 является многофункциональным профиброгенным фактором роста с разнонаправленным действием, который контролирует производство и состав внеклеточного матрикса [14]. На этот ростовой фактор возложена центральная роль в процессах фиброзирования миокарда, без его участия невозможно образование различных видов коллагена и формирование миокардиального фиброза [6,14]. Основными кардиальными эффектами ТФР- β 1 являются гипертрофия, фиброз и апоптоз [6]. ТФР- β 1 регулирует продукцию и дегградацию соединительной ткани через экспрессию матричных РНК, контролирующих синтез коллагена и металлопротеиназ [10]. Кроме того, ТФР- β 1 является мощным регулятором иммунного ответа в клетке: этот фактор способствует ингибированию синтеза провоспалительных цитокинов и подавлению пролиферации В-и Т-лимфоцитов, приводит к угнетению гемопоэза [12,15].

Установлено, что ТФР- β 1 играет важную роль в заживлении ран, в процессах репарации и рубцевания [13], поэтому гиперэкспрессия ТФР- β 1 сопряжена с заболеваниями, при которых имеют место процессы фиброза и рубцевания [14]. Нами наблюдались пациенты с ХСН II-IV ФК, ранее перенесшие Q-ИМ, у большинства этих мужчин зарегистрирована повышенная активность ТФР- β 1. Проведенный анализ по оценке показателей ТФР- β 1 у пациентов с ХСН различной тяжести установил, что прогрессирование ХСН

сопряжено с гиперэкспрессией этого фактора роста – главного медиатора воспаления. У больных ХСН IVФК содержание ТФР- β 1 было максимальным по сравнению с мужчинами с более стабильным течением ХСН. Результаты нашего исследования согласуются с данными немногочисленных работ, выполненных по проблеме ХСН, в которых установлено повышение содержания ТФР- β 1 у больных ХСН различного генеза [19]. Представляют интерес результаты длительного проспективного наблюдения за пациентами ($n=1371$) в течение 14 лет, в котором установлены корреляции повышенного уровня ТФР- β 1 с развитием сердечной недостаточности и кардиальных событий [25].

Известно, что иммунный ответ организма определяется дисбалансом между про- и противовоспалительными факторами. Ранее нами показано, что активация иммуновоспалительных реакций с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) на фоне ингибирования синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) играет значимую роль в развитии процессов ремоделирования миокарда у пациентов с ИБС и ХСН [4]. С этих позиций на ранних стадиях ХСН проявлялась противовоспалительная активность ТФР- β 1, направленная на торможение провоспалительных процессов. Однако в дальнейшем, по мере усиления тяжести течения ХСН, противовоспалительные эффекты ТФР- β 1 ослабевают, а провоспалительные влияния усиливаются. На этом этапе развития ХСН степень активации ТФР- β 1 становится чрезмерной и характеризуется нарастающей его гиперэкспрессией. Результатом негативного, отрицательного «перепроизводства» профиброгенных факторов роста (ТФР- β 1, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста) [12], а также гиперактивации провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), обладающих также и профиброгенными свойствами [23], является гиперпролиферация фибробластов и миофибробластов с чрезмерным повышением синтеза коллагена I типа и, как следствие, формирование миокардиального фиброза и прогрессирование ХСН.

Обсуждая механизмы реализации профиброгенных, про- и противовоспалительных эффектов ТФР- β 1, а также возможности его участия в структурно-функциональной перестройке миокарда у пациентов с ХСН, следует указать, что активация ТФР- β 1 может индуцировать аккумуляцию внеклеточного матрикса и пролиферацию фибробластов, способствуя повышенному коллагенообразованию I и III типа с формированием миокардиального фиброза [5-8, 10, 11, 14] у пациентов с прогрессирующим течением ХСН. Кроме того, этот ростовой фактор способствует усилению процессов фиброобразования за счет фенотипической трансформации фибробластов в миофибробласты, которые

способны секретировать все типы коллагена, гликопротеидов и матриксмодифицирующих белков [10]. Важными представляются результаты экспериментальных исследований [26], в которых у трансгенных мышей с повышенной экспрессией ТФР- β 1 зарегистрирован более выраженный фиброз миокарда, а у гетерозиготных мышей с отключенным геном ТФР- β 1 развитие фиброза было незначимым.

Нами установлены тесные взаимосвязи между уровнем ТФР- β 1 и эхокардиографическими параметрами (ИММЛЖ, КСОИ ЛЖ, ФВЛЖ). Полученные результаты согласуются с данными исследования, в котором у пациентов с пролапсом митрального клапана определены отрицательные корреляции уровня ТФР- β 1 с показателями ударного объема ЛЖ, а при множественном регрессионном анализе продемонстрировано влияние ТФР- β 1 на величину ФВ ЛЖ [17].

Значимый интерес в нашей работе представляет выявление у пациентов с ХСН взаимосвязи между уровнем ТФР- β 1 и величиной NT-pro BNP. Установленные корреляции, по-видимому, свидетельствуют об общности патогенетических взаимоотношений натрийуретических пептидов и ТФР- β 1, которые реализуются при тяжелом течении ХСН.

Следовательно, интенсивность процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда у пациентов с прогрессирующим течением ХСН взаимосвязана с гиперактивацией ТФР- β 1 и сопряжена с высоким уровнем активности натрийуретических пептидов.

Ограничения исследования:

Исследование было одноцентровым, имело короткий период наблюдения и относительно небольшой размер выборки, не позволяющий разделить группы в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ. В данной работе у пациентов с ХСН определены корреляции между уровнем ТФР- β 1 и величиной NT-pro BNP, установлены их взаимосвязи с гемодинамическими параметрами. Однако полученные корреляционные зависимости не позволяют судить о причинно-следственных связях и роли гиперэкспрессии ТФР- β 1 в развитии процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда при тяжелом течении ХСН. Поэтому представляется необходимым проведение в дальнейшем более мощных исследований по этой проблеме с дополнительным статистическим анализом, который ранее не был выполнен. Тем не менее, первоначально полученные позитивные результаты исследования могут явиться предпосылкой для дальнейших рандомизированных исследований в данном направлении.

Заключение

Установлено, что гиперэкспрессия ТФР- β 1, сопряженная с неблагоприятным течением процессов ре-

моделирования ЛЖ, ассоциируется с прогрессирующим ХСН, его параметры возрастают по мере повышения ФК ХСН и увеличения концентрации натрийуретических пептидов. Значимые корреляции у пациентов с тяжелой ХСН определены между уровнем ТФР- β 1 и величиной NT-pro BNP. Установленная в нашей работе ассоциация, характеризующаяся однонаправленным повышением показателей ТФР- β 1 и натрийуретических пептидов у больных с прогрессирующим течением ХСН (III-IVФК), была сопряжена с тяжестью течения заболевания и коррелировала со

степенью гемодинамических сдвигов, отражающих выраженность процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда. Наиболее значимая структурно-геометрическая перестройка ЛЖ и гиперактивация ТФР- β 1 при высокой концентрации NT-pro BNP зарегистрированы у пациентов с ХСН IVФК с неблагоприятным течением процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev E.T., et al. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018; 58 (36): 8-164. (In Russ.) [Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-ПКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДХН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58(36): 8-164]. DOI: 10.18087/cardio. 2475.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. DOI: 10.1093/eurheart/ehw 128.
3. Opie Z.H., Commerford E.J., Gerch B.J., Pfeffer M.A. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet*. 2006;367(9507):356-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68074-4
4. Zakirova N.E., Zakirova A.N. The role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and progression of ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):488-94 (In Russ.) [Закирова Н.Э., Закирова А.Н. Роль иммуновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ИБС. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(5):488-94]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-488-494.
5. Kapelko V.I. Extracellular matrix of myocardium and heart disease. *Kardiologia*. 2000;9:78-90 (In Russ.) [Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология. 2000;9:78-90]. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n773.
6. Ena L.M., Bevzyuk L.V. The role of hemodynamic and humoral factors in the pathogenesis of myocardial fibrosis in elderly patients with hypertension and atrial fibrillation. *Problems of Aging and Longevity*. 2013;22(4):365-79 (In Russ.) [Ена Л.М., Бевзюк Л.В. Роль гемодинамических и гуморальных факторов в патогенезе миокардиального фиброза у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (обзор литературы). Проблема Старения и Долголетия. 2013;22(4):365-79.]
7. Weber K.T. Fibrosis in hypertensive heart disease: focus on cardiac fibroblasts. *J Hypertens*. 2004;22(1):47-50. DOI: 10.1097/00004872-200401000-00011.
8. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214(2):199-210. DOI: 10.1002/path.2277.
9. Moiseyeva O.M., Lyasnikova Y.A., Semenova E.G., et al. Transforming growth factor-beta1 and markers of leukocyte activation in hypertensive disease. *Arterial Hypertension*. 2003;9(1):14-6 (In Russ.) [Моисеева О.М., Шляхто Е.В. Трансформирующий фактор роста и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни. Артериальная Гипертензия. 2003;9(1):14-6]. DOI: 10.18705/1607-419X-2003-9-1-14-16.
10. Shlyakhto E.V., ed. Pathological remodeling of the myocardium: problems of hypertrophy, inflammation and fibrosis. *Clinical and experimental cardiology*. SPb.: Academic medical center; 2005 (In Russ.) [Шляхто Е.В., ред. Патологическое ремоделирование миокарда: проблемы гипертрофии, воспаления и фиброза. Клиническая и экспериментальная кардиология. СПб.: Академический медицинский центр; 2005].
11. Rosenkranz S. TGF-beta 1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovasc Res*. 2004;63(3):423-32. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.04.030.
12. Korzhenevskaya K.V., Gavrisheva N.A., Panov A.V., et al. Transforming growth factor-beta-1 by different clinical course of ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting surgery. *Medical Immunology*. 2010;12(6):521-8 (In Russ.) [Корженевская К. В., Гавришева Н. А., Панов А. В. и др. Трансформирующий фактор роста- β 1 при различном клиническом течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования. Медицинская Иммунология. 2010;12(6):521-8].
13. Verrecchia F., Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2007;47(8):13-18. DOI: 10.3748/wjg.v13.i22.3056.
14. Klass B.R., Grobelaar A.L., Rolfe K.J. Transforming growth factor-beta1 signalling, wound healing and repair: a multifunctional cytokine with clinical implications for wound repair, a delicate balance. *Postgraduate Medical J*. 2009;85:9-14. DOI: 10.1136/pgmj.2008.069831.
15. Leack A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis, TGF β , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibrosis activation. *Circ Res*. 2010;106(11):1675-88. DOI: 10.1161/CIRCRESA-110.217737.
16. Drapkina O.M., Dadaeva V.A. Role of transforming growth factor beta in development of fibrosis at chronic heart failure. *Russian Medical News*. 2013;8(4):13-7 (In Russ.) [Драпкина О.М., Дадаева В.А. Роль трансформирующего фактора роста бета в формировании фиброза при хронической сердечной недостаточности. Российские Медицинские Вести. 2013;8(4):13-7].
17. Malev E.G., Zemtsovsky E.V., Ormelchenko M.Yu., Vasina L.V. The Role of Transforming Growth Factor-beta in the Pathogenesis of Mitral Valve Prolapse. *Kardiologia*. 2012;12:34-9 (In Russ.) [Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Омельченко М.Ю., Васина Л.В. Роль трансформирующего β -фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана. Кардиология. 2012;12:34-9].
18. Mallat Z., Tedgui A. The role of transforming growth factor beta in atherosclerosis: novel insights and future perspective. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(5):523-9. DOI: 10.1097/00041433-200210000-00008.
19. Dixon D.L., Griggs K.M., Bersten A.D. De Pasquale C.G. Systemic inflammation and cell activation reflects morbidity in chronic heart failure. *Cytokine*. 2011;56(3):593-9. DOI: 10.1016/j.cyt. 2011.08.029.
20. Sadovoy V.I. Correlation of cardiac remodeling and serum levels of transforming growth factor-B, hepatocyte growth factor and C-reactive protein in the early post-infarction period. *Remove selected. Therapeutic Medico-Biological Bulletin*. 2014;17(1):106-10 (In Russ.) [Садовой В.И. Взаимосвязь ремоделирования миокарда и сывороточных уровней трансформирующего фактора роста В, фактора роста гепатоцитов, С-реактивного белка в раннем постинфарктном периоде. Терапевтический Медико-Биологический Вестник. 2014;17(1):106-10].
21. Lang R., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendation of Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39e14. DOI: 10.1016/j.echo. 2014.10.003.
22. Kopyeva K.V., Teplyakov A.T., Grakova E.V., et al. The role of the new ST2 biomarker in assessing myocardial remodeling in patients with chronic heart failure of ischemic origin with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologia*. 2018;58(S10):33-43 (In Russ.) [Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., и др. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2018;58(S10):33-43]. DOI: 10.18087/cardio.2498.
23. Belovol A.N., Knyazeva I.I. Cellular, molecular and structural mechanisms of LV remodeling in heart failure. *Practical Angiology*. 2013;4(63):53-65 (In Russ.) [Беловол А.Н., Князьева И.И. Клеточные, молекулярные и структурные механизмы ремоделирования ЛЖ при сердечной недостаточности. Практическая Ангиология. 2013;4(63):53-65].
24. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N., on Behalf of the International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569-82. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00630-0.
25. Agarwal I., Glazer N.I., Barasch E., et al. Fibrosis-relation biomarkers and incident cardiovascular disease in older adults: the cardiovascular health Study. *Cur Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(4):583-4. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001610.
26. Seeland U., Schäffer A., Sejejan S., et al. Effects of AT II and beta-adrenergic receptor antagonists on IGF-beta 1 - induced fibrosis in transgenic mice. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(10):851-9. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02183.x.

About the Authors/Сведения об авторах:

Закирова Нэлли Эриковна [Nelli E. Zakirova]

eLibrary SPIN: 9132-7358. ORCID: 0000-0002-5462-4885.

Закирова Аляра Нурмухаметовна [Alyara N. Zakirova]

eLibrary SPIN: 2224-2179.

Низамова Динара Фаварисовна [Dinara F. Nizamova]

eLibrary SPIN: 3869-5492.