

УДК 616.12-008.315+612.172

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.90102>

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду: основні молекулярні і клітинні механізми розвитку

А.М. Соколова, В.В. Пушкар'юв, Л.К. Соколова, В.М. Пушкар'юв,
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) характеризується ознаками та симптомами серцевої недостатності за наявності нормальної фракції викиду лівого шлуночка. СНзбФВ є гетерогенним синдромом з різноманітною етіологією та патофізіологічними факторами. СНзбФВ – це захворювання, що розвивається за кількома патофізіологічними механізмами, хоча багато з них залишаються неясними через обмежений доступ до тканин серця людини. В основі механізмів патогенезу СНзбФВ є порушення обміну іонів кальцію в кардіоміоцитах та ендотеліальна дисфункція, яка виникає внаслідок численних факторів. Дефекти ендотелію зазвичай охоплюють порушення вазодилатації, посилення вазоконстрикції, жорсткість артерій і атерогенез. Ендотеліальна дисфункція, головним наслідком якої є недостатня доступність оксиду азоту, пов'язана з несприятливими подіями для пацієнтів із СНзбФВ. Порівняно з пацієнтами з СНзбФВ без ендотеліальної дисфункції коронарних артерій, пацієнти з порушеною ендотеліальною функцією характеризуються важкими клінічними наслідками, особливо асоційованими з цукровим діабетом 2-го типу й ожирінням.

У серцевій тканині дорослої людини містяться змішані за походженням популяції макрофагів. Співвідношення макрофагів різного походження змінюються зі старінням і прогресуванням різних серцево-судинних захворювань залежно від статі та типу серцево-судинної дисфункції. Макрофаги виконують важливі функції в розвитку та прогресуванні серцевої недостатності. Макрофаги мають вирішальну роль у патогенезі гіпертензії, ожиріння, діабету, дисфункції нирок, які є факторами ризику, що призводять до серцевої недостатності.

Аналіз ендоміокардіальних біопсій людини показав, що пацієнти із СНзбФВ мають інший профіль експресії генів, ніж пацієнти із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та здорові особи контролю.

Дослідження цих та інших механізмів патогенезу СНзбФВ дасть змогу виявити нові перспективні терапевтичні мішені для лікування серцевої недостатності.

Ключові слова: серцева недостатність, обмін іонів кальцію, ендотеліальна дисфункція, макрофаги, експресія генів, мікроРНК, гормон росту.

Серцева недостатність (СН) зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) характеризується ознаками та симптомами серцевої недостатності за наявності нормальної фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ). СНзбФВ є гетерогенним синдромом з різноманітною етіологією та патофізіологічними факторами. СНзбФВ виглядає як

захворювання, що розвивається за кількома патофізіологічними механізмами, хоча багато з них залишаються спекулятивними через обмежений доступ до тканини серця людини [1, 2].

Наріжним каменем СН є ремоделювання ЛШ. При СН зі зниженою фракцією викиду (СНзбФВ) систолічна дисфункція призводить до

Соколова Любов Костянтинівна, д. мед. н., ст. наук. співр.,
завідувачка відділу діабетології
ORCID 0000-0003-0011-0106
E-mail: liubov_sokolova@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 8 грудня 2023 року

Sokolova Liubov, Doctor of Medical Sciences, Senior Research
Fellow, Head of Diabetology Department
ORCID 0000-0003-0011-0106
E-mail: liubov_sokolova@ukr.net

Received 8.12.2023

ексцентричної гіпертрофії зі стоншенням стінки ЛШ і замісним фіброзом. При СНзбФВ стінка ЛШ потовщується, що призводить до концентричної гіпертрофії з порушенням розслаблення міокарда і збільшенням жорсткості, що спричиняє діастолічну дисфункцію ЛШ і, зрештою, СНзбФВ. Вік, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), гіпертензія та дисфункція нирок сприяють концентричному ремоделюванню ЛШ [3].

СН можна класифікувати за етіологією, стадією, функціональною здатністю, ремоделюванням та фракцією викиду ЛШ. Остання має особливе значення через різний прогноз і реакцію на лікування [4].

В основі механізмів патогенезу СНзбФВ є порушення обміну іонів кальцію в кардіоміоцитах та ендотеліальна дисфункція, яка виникає внаслідок численних факторів.

Обмін Ca^{2+} в кардіоміоцитах у нормі та при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду

Скорочення кардіоміоцитів генерується через динаміку кальцію, яка стала потенційною мішенню для лікування *in vivo* та *in silico*. Кальцій-індуковане вивільнення кальцію завершується зв'язуванням актину з міозином. Цей процес відомий як кальцієвий транзитор і регулюється декількома білками для підтримки базального рівня внутрішньоклітинного кальцію. Процес, за допомогою якого кардіоміоцит перетворює електричні сигнали потенціалу дії в механічну силу, добре відомий і називається зчеплення збудження–скорочення (ЕСС) [5]. У здоровому серці ЕСС відбувається через чітко організовану серію подій, ініційованих відкриттям потенціал-залежних каналів Na^+ (NaV1.5) і Ca^{2+} (CaV1.2), що приводить до надходження катіонів і деполяризації. Канали CaV1.2 у мережі Т-каналів локалізуються поблизу ріанодинових рецепторів (RyR2) саркоплазматичного ретикулу (SR), утворюючи спеціалізований мікродомен, який називається діадичною щілиною. У межах цього сигнального мікродомену надходження Ca^{2+} через CaV1.2 відкриває RyR2 , що приводить до масового вивільнення іона з депо Ca^{2+} в SR. Частина цього кальцію приєднується до тропоніну, викликаючи в ньому структурні зміни. Внаслідок цього блокада взаємодії актину і міозину знімається і відбувається скорочення м'яза.

Підсумовуючи, процес Ca^{2+} -індукованого вивільнення Ca^{2+} (Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release, CICR) призводить до підвищення цитозольного Ca^{2+} , достатнього для продукування сили міофіламентом, скорочення кардіоміоцитів і систоли серця. Кардіоміоцити розслаблюються внаслідок видалення цитозольного Ca^{2+} , що відбувається переважно за допомогою двох механізмів: дисоціації іонів Ca^{2+} від тропонінового комплексу і повернення Ca^{2+} в депо SR через Ca^{2+} -АТФазу сарко/ендоплазматичного ретикулу (SERCA – sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase), що сприяє видаленню Ca^{2+} на 60–90 %, а також через електрогенний $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмінник (NCX), який обмінює 1 іон Ca^{2+} на 3 позаклітинні іони Na^+ [5, 6].

За нормальних умов Ca^{2+} , який потрапляє в кардіоміоцит через CaV1.2 , видаляється з клітини за допомогою NCX, а вивільнений через RyR2 , повторно секвеструється в депо за допомогою SERCA, що дозволяє як кардіоміоциту, так і SR підтримувати баланс потоків Ca^{2+} . Клітинні процеси, які зміщують потоки Ca^{2+} в кардіоміоцити і накопичення Ca^{2+} у SR, посилюють ЕСС, прикладом цього є β -адренергічний сигналінг кардіоміоцитів після симпатичної стимуляції. Зв'язування катехоламінів з $\beta 1$ -адренорецепторами індукує опосередковане Gas-рецепторами утворення cAMP і подальше фосфорилування протеїнкіназою А (PKA) багатьох білків, що взаємодіють з Ca^{2+} , особливо CaV1.2 та інгібітора SERCA – фосфоламбану (PLN – phospholamban). Фосфорилування CaV1.2 приводить до посиленого надходження Ca^{2+} і накопичення Ca^{2+} у кардіоміоцитах, тоді як фосфорилування фосфоламбану PKA по залишку Ser16 приводить до його дисоціації від SERCA, усунення її інгібування та посилення помпової здатності SERCA, що сприяє накопиченню Ca^{2+} в SR [6]. Це підтверджується тим, що надмірна експресія фосфоламбану в тканинах серця пригнічує поглинання Ca^{2+} -АТФазою SERCA2A та SR, з порушенням серцевої функції, тоді як миші з нокаутом PLN демонструють кращу циклічність Ca^{2+} і скоротливість міокарда. Крім того, підвищений рівень Ca^{2+} під час кожного циклу скорочення активує Ca^{2+} /кальмодулін-залежну протеїнкіназу II (Ca^{2+} /Calmodulin-dependent Protein Kinase II, CaMKII), яка фосфорилує PLN в окремому сайті Thr17 і додатково деінгібує SERCA [5, 6].

Велика кількість даних вказує на посилення активності RyR2 після $\beta 1$ -адренергічної стимуляції, хоча механізми цього ще залишаються неясними

[7]. Ймовірні процеси включають фосфорилування кіназами PKA (Ser2808 або Ser2030) та CaMKII (Ser2814), окислювальну/нітрозативну модифікацію або складні комбінації цих процесів. Під час активації β 1-рецепторів підвищене CICR, посилена активність механізму вивільнення через RyR2 і додатковий вміст SR кальцію спільно сприяють значному збільшенню амплітуди потенціал-індукованого цитозольного Ca^{2+} . Підвищення максимального систолічного Ca^{2+} є більш ніж достатнім для подолання PKA-індукованого зниження чутливості міофіламентів до Ca^{2+} , яке супроводжує активацію β 1-рецепторів, і приводить до посилення скорочувальної сили. Комбінація зниженої чутливості міофіламентів до Ca^{2+} і посиленої секвестрації Ca^{2+} у SR за допомогою SERCA сприяє релаксації кардіоміоцитів. У здоровому серці з оптимальною експресією, локалізацією та функцією білків, що взаємодіють з Ca^{2+} , кардіоміоцити здатні використовувати β -адренергічні сигнали для збільшення інотропії та люзитропії з покращанням роботи серця.

На відміну від СНзФВ, зміни в роботі Ca^{2+} , пов'язані із СНзФВ, погано визначені. Основним обмеженням для дослідження гомеостазу Ca^{2+} кардіоміоцитів у СНзФВ є доступність серцевої тканини пацієнтів. Відсутність досліджень тканин людини ускладнює брак моделей на тваринах, які б відтворювали складне клінічне прогресування СНзФВ. Проте існують моделі тварин із похилим віком і супутніми захворюваннями, пов'язаними із СНзФВ, зокрема ожирінням, ЦД2, дисфункцією нирок, гіпертензією та гіпертрофією. Як і в пацієнтів із СНзФВ, ці стани пов'язані з хронічним запаленням та окиснювальним стресом. Відповідно до екстреміокардіального походження СНзФВ амплітуда транзйентних процесів Ca^{2+} у кардіоміоцитах багатьох моделей, пов'язаних із СНзФВ, є нормальною [8] або навіть підвищеною, що свідчить про адаптивну фазу, коли потік Ca^{2+} зміщується в бік накопичення іона у кардіоміоцитах [9]. Надмірне надходження Ca^{2+} через CaV1.2 і неселективні катіонні канали родини транзйторного (короткочасного) рецепторного потенціалу (TRP) спостерігалось при гіпертрофічному ремоделюванні [5].

Вивільнення Ca^{2+} з SR через RyR2 і IP₃R2 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor) також збільшується в моделях, пов'язаних із СНзФВ, що додатково посилює циклічність Ca^{2+} і скорочення. Додатково до впливу на ЕСС посилене надходжен-

ня Ca^{2+} через канали TRPC (canonical transient receptor potential) або вивільнення через IP₃R2 є встановленими регуляторами процесів гіпертрофічного ремоделювання [10]. Накопичення Ca^{2+} у кардіоміоцитах за відсутності супутнього посилення активності SERCA призводить до підвищення діастолічного Ca^{2+} , транзйторних процесів Ca^{2+} зі збереженою або підвищеною амплітудою та уповільнення кінетики зворотного захоплення Ca^{2+} з порушенням релаксації. Вплив на зворотний транспорт Ca^{2+} в депо особливо виразний, коли експресія SERCA знижується, як це спостерігається у похилому віці, при гіпертрофії, ожирінні, діабеті та захворюваннях нирок. Швидкість секвестрації Ca^{2+} може бути додатково знижена глікативною або окиснювальною модифікацією SERCA залежно від етіології [11]. Нездатність SERCA оперативно відновити рівень Ca^{2+} стає особливо очевидною при підвищеній частоті стимуляції, що може частково пояснити хронотропну нетолерантність міокарда та знижену фізичну здатність пацієнтів із СНзФВ. У багатьох тваринних моделях СНзФВ згадана адаптивна фаза переходить у серцеву декомпенсацію/кардіоміопатію та СНзФВ-подібний фенотип із пригніченим кардіоміоцитарним Ca^{2+} транзйентом і скоротливістю [5, 9].

Ендотеліальна дисфункція при серцевій недостатності

У пацієнтів із СНзФВ дуже поширена ендотеліальна дисфункція. Дефекти ендотелію зазвичай охоплюють порушення вазодилатації, посилення вазоконстрикції, жорсткість артерій і атерогенез [12, 13]. Клінічними ознаками патофізіологічних механізмів, що спостерігають при СН, зокрема через ендотеліальну дисфункцію та змінену біодоступність оксиду азоту (NO), можуть бути задишка та втома при субмаксимальному фізичному навантаженні. Порушена метаболічна чутливість до інсуліну є важливою патофізіологічною аномалією, пов'язаною із СН, яка пригнічує ендотеліальну NO-синтазу (eNOS) і продукцію NO [14, 15].

Оксид азоту є високореактивною молекулою, яка відіграє ключову роль у міокарді, впливаючи на дихання мітохондрій, споживання кисню, утилізацію субстратів та перфузію міокарда. Він також має негативний інотропний ефект у ЛШ, що приводить до покращання його розтяжності і продуктивності міокарда, до більш раннього

розслаблення зі збільшенням його гнучкості. Крім того, NO характеризується антигіпертрофічною, антифіброзною та проангіогенною дією [16]. У периферійній судинній системі NO стимулює вазодилатацію та опосередковує антипроліферативні ефекти. Він також покращує коронарну перфузію та зменшує резистентність легеневої судинної системи. Рівні NO, а отже, і cGMP знижуються при СН через численні процеси: спостерігається зниження біодоступності L-аргініну, спричинене підвищенням активності аргінази; знижується регуляція або роз'єднання eNOS, що призводить до утворення супероксиду, який сприяє судинному окиснювальному стресу [17]; змінюється окисно-відновний стан розчинної гуанілатциклази (sGC – soluble guanylyl cyclase), спричинений окиснювальним стресом. Цей сигнальний шлях має декілька фармакологічних мішеней, які можна розділити на донори оксиду азоту, активатори та стимулятори sGC, інгібітори фосфодіестерази (PDE) та модулятори натрій-уретичного пептиду (NP) [17, 18].

Ендотеліальна дисфункція, головним наслідком якої є недостатня доступність NO, пов'язана з несприятливими подіями у пацієнтів із СНзбФВ. Порівняно з пацієнтами з СНзбФВ без ендотеліальної дисфункції коронарних артерій, пацієнти з порушеною ендотеліальною функцією характеризуються важкими клінічними наслідками, особливо асоційованими з ЦД2 та ожирінням. Рушійною силою дисфункції міокарда при ЦД2 є резистентність до інсуліну та порушення толерантності до глюкози задовго до розвитку ЦД2. Крім того, підвищена жорсткість артерій і жорсткість стінки ЛШ призводять до зміни постнавантаження та переднавантаження, що зрештою призводить до значного коливання ударного об'єму [19, 20]. Ці зміни допомагають пояснити роль нестабільності артеріального тиску в пацієнтів із СНзбФВ. Тест на толерантність до фізичного навантаження свідчить про те, що пацієнти з СНзбФВ за наявності ендотеліальної дисфункції можуть не мати переваг порівняно з пацієнтами з СНзбФВ [21, 13].

Коронарна мікросудинна дисфункція. Ожиріння незалежно асоціюється з коронарною мікросудинною дисфункцією, що виникає у 75 % пацієнтів. Периферійна мікросудинна дисфункція сприяє дисфункції органів-мішеней і, отже, погіршенню симптомів у пацієнтів з ожирінням при СНзбФВ [22]. Мікрovasкулярна ендотеліальна дисфункція та високі рівні маркерів запалення коре-

люють із клінічними результатами СНзбФВ. Активація мінералокортикоїдних рецепторів у пацієнтів з ожирінням викликає старіння мітохондрій, що пригнічує функцію мікросудинного ендотелію [23, 24].

Роль макрофагів у розвитку серцевої недостатності

СНзбФВ вважають мультисистемним розладом, що охоплює серце, легені, нирки, скелетні м'язи, жирову тканину, судинну систему, а також імунний та запальний сигналінг. Ремодельовання ЛШ при СНзбФВ з діастолічною дисфункцією (внаслідок більш інтенсивної експресії колагену I, ніж колагену III) представлено колагенами, які відкладаються в інтерстиції та периваскулярно. Зростання співвідношення колагену I до колагену III призводить до дисбалансу між жорсткістю й еластичністю міокарда. Водночас при ішемічній кардіоміопатії, головній причині СНзбФВ, той самий індекс виглядає зниженим, що пояснюється підвищеною експресією колагену типу III [16].

Типи фіброblastів містять різні лінії клітин, які диференційно трансформуються в синтетичні та стабільні підтипи. Активація фіброblastів та перехід до міофіброblastів пов'язана з індукованим Year пригніченням Нірро, транскрипційним регулюванням стресу ендоплазматичного ретикулу та реакції на незгорнуті білки для посилення синтезу колагену.

Медіатори, секретовані макрофагами, і прозапальні цитокіни стимулюють трансформацію фіброblastів у стані спокою у проліферативно-активні міофіброblastи, що синтезують матрикс. Зв'язок між клітинами запалення та резидентними фіброblastами відбувається через пряму клітинну взаємодію та через паракринну передачу сигналів. Постійна активація міофіброblastів виробляє білки структурного позаклітинного матриксу (ЕСМ) і матрицелюлярні білки. Зшивання молекул колагену за допомогою ферментів, що зшивають матрицю, зокрема лізілоксидози, запобігає ферментативному розкладанню колагену, що призводить до збільшення вмісту колагену та його жорсткості. Динамічні зміни в складі ЕСМ модулюють серцеву функцію. Як канонічний (через SMAD), так і неканонічний сигналінг трансформуючого фактора росту β (TGF- β) через Rho-асоційовану протеїнкіназу, кіназу, регульовану позаклітинними сигналами і p38 сприяють розвитку патологічної гіпертрофії та фіброзу. Крім того, у сироватці крові

спостерігають підвищені рівні профіброзних цитокінів: моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (MCP-1), TGF- β 1 та інтерлейкіну(IL)-6 [16].

У серцевій тканині дорослої людини містяться змішані за походженням популяції макрофагів. Співвідношення макрофагів змінюються зі старінням і прогресуванням різних серцево-судинних захворювань залежно від статі та типу серцево-судинної дисфункції. Макрофаги можуть походити від ембріональних попередників, моноцитів крові або гомогенного ендокарда і збільшуватися за кількістю шляхом проліферації *in situ*. Коли гомеостаз порушується, наприклад, після інфаркту міокарда (ІМ), який асоціюється із запаленням, моноцити крові рекрутуються до серця та створюють новий пул макрофагів [25].

Серце дорослої людини містить такі ж популяції макрофагів, як і серце миші. Ці клітини також можна розділити на тканинні резидентні макрофаги CCR2- (C-C motif chemokine receptor 2), які оновлюються шляхом локальної проліферації клітин, та клітини CCR2+, які походять від моноцитів крові і мають здатність до проліферації. Макрофаги людини та миші можна розрізнити на основі того факту, що популяції CCR2- людини здебільшого представлені HLA-DR^{hi}, тоді як популяції CCR- мишей – MHC-II^{lo} (major histocompatibility complex) та MHC-II^{hi}. Однак досі не були визначені функціональні відмінності між CCR- MHC-II^{lo} та CCR- MHC-II^{hi}. CCR2- макрофаги людини мають репаративні функції. Вони експресують компоненти позаклітинного матриксу (SLIT3) і фактори росту, такі як IGF-1 та тромбоцитарний фактор росту C (PDGF-C), тоді як CCR2+ макрофаги ініціюють запалення, характеризуються експресією кількох інших рецепторів і секретують хемокини та медіатори запалення, наприклад IL-1 β та IL-6. Крім того, асоційовані із запаленням макрофаги беруть участь у систолічній дисфункції ЛШ та експресують матриксну металопротеазу-9 (MMP-9) та інгібітор металопротеїдази 1 (TIMP1), які залучені до патологічного ремоделювання серця [26, 27].

Лейкоцити також були виявлені в клапанах серця. Більшість із них є дендритними клітинами і F4/80+ макрофагами, які додатково експресують маркери CD206 та/або MHC-II. Крім того, під час постнатального розвитку та ремоделювання клапанів кількість цих макрофагів збільшується [28].

Макрофаги виконують важливі функції в розвитку та прогресуванні СН [29]. Однак детальні

механізми ще не повністю зрозумілі. Численні шляхи, що ведуть до СН, імовірно, ініціюються макрофагами, залежно від фенотипу цих клітин, визначеного їхнім секретомом, пулом мікроРНК і генетичним профілем [30]. Проте відомо, що роль макрофагів є вирішальною в патогенезі гіпертензії, ожиріння, діабету, дисфункції нирок, які є факторами ризику, що призводять до СН [27].

Жорсткість стінки міокарда з діастолічною дисфункцією, спричиненою інтерстиціальним фіброзом, є ключовою характеристикою СНзбФВ. Показано, що профібозна активність макрофагів реалізується різними шляхами. Наприклад, IL-10, який секретується в надлишку макрофагами під час розвитку діастолічної дисфункції, спричиненої гіпертензією, сприяє профіброзним механізмам у людей. Цей процес ініціюється через інтенсивне залучення моноцитів, які надходять із кісткового мозку та селезінки, до серця, що збільшує масу серцевих макрофагів [31]. Збільшення кількості CD68+ макрофагів і посилений фіброз, пов'язаний із запаленням, також були підтверджені на тваринних моделях [32, 33]. Макрофаги починають секретувати IL-10 і їхній фенотип змінюється на профіброзний, який характеризується клітинним маркером MHC-II^{hi}. Хоча продукція IL-10 вважається корисною, оскільки він послаблює запалення та сприяє відновленню тканин, надмірна його кількість шкідлива. IL-10 сприяє виробленню остеопонтину, галектину-3, протеаз і MMP, що, як наслідок, індукуює активацію міофібробластів і відкладення колагену. Це збільшує жорсткість міокарда та сприяє діастолічній дисфункції [31]. СНзбФВ тісно пов'язана з ожирінням і метаболічним синдромом (МС), які супроводжуються збільшенням епікардіальних жирових відкладень і запаленням. Загибель адипоцитів та вплив фактора-інгібітора гіпоксії-1 α (HIF-1 α) призводить до рекрутування моноцитів і трансформації їх у прозапальні макрофаги типу M1 [27]. Вони секретують IL-1 β , IL-6, фактор некрозу пухлини α (TNF- α) і MCP-1, що провокує розвиток фіброзу серця та діастолічної дисфункції. HIF-1 α також сприяє профібротичній транскрипційній програмі в фібробластах/міофібробластах, що включає лізилоксидазу, відкладення колагену I, III та IV, та підвищену експресію TIMP1 [34].

У моделі перевантаження тиском, пов'язаної з діастолічною дисфункцією ЛШ, рекрутинг макрофагів у периваскулярних ділянках опосередковується підвищенням рівнем MCP-1 і експресією молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1) на

ендотеліальних клітинах внутрішньоміокардальної артерії. У результаті макрофаги секретують TGF- β 1 та інші профібротичні цитокіни, які активують проліферацію фібробластів і надалі фіброз. Надмірний периваскулярний фіброз спричиняє порушення постачання киснем і поживними речовинами через зниження кровоплину, що призводить до несприятливого ремоделювання серця. Рівень MCP-1 підвищується в сироватці крові пацієнтів із СНзбФВ порівняно зі здоровими людьми, а TGF- β 1 є незалежним біомаркером, який допомагає відрізнити СНзбФВ від СНзнФВ [27].

Мікросудинна дисфункція також сприяє розвитку СНзбФВ. Це призводить до розрідження капілярів, що спричиняє порушення кровоплину та недостатнє постачання тканин поживними речовинами і киснем. Макрофаги, стимульовані ліпополісахаридами (LPS), інтерфероном-гамма (IFN- γ) або за умов тканинної гіпертензії, активують нуклеарний фактор κ B (NF- κ B), підвищуючи регуляцію ICAM, MCP-1 та IL-6, і, отже, викликаючи дисфункцію ендотеліальних клітин (EC) [35]. Нещодавно було описано дисфункцію та розрідження серцевих лімфатичних судин як наслідок метаболічного синдрому. Дисбаланс у гомеостазі тканинної рідини та рух прозапальних клітин можуть спричинити серцевий набряк, що призводить до фіброзу та діастолічної дисфункції [36]. Крім того, з огляду на те, що СНзбФВ пов'язана із системним запаленням, активуються мікросудинні EC, що спонукає до посиленої експресії молекул адгезії, наприклад, молекул адгезії судинних клітин (VCAM), ICAM-1 або E-селектину. Завдяки регуляції експресії НАДФН-оксидази 2 (NOX2) макрофаги підвищують окиснювальний стрес і знижують біодоступність NO. Це своєю чергою гальмує сигналінг PKG, знижує фосфорильовання тайтину і підвищує пасивну жорсткість кардіоміоцитів [33].

Зміни популяцій макрофагів у міокарді при синдромі активації макрофагів (MAS). 1. У здоровому міокарді обидві групи тканинних макрофагів, CCR2⁻ і CCR2⁺, перебувають у неактивному стані. 2. Тканинні макрофаги активуються цитокінами, асоційованими з MAS, і початковим пошкодженням серцевої тканини. Вони починають виробляти власні цитокіни та ініціюють залучення циркулюючих моноцитів. 3. Популяції тканинних макрофагів виснажуються через тривалий запальний стан і замінюються макрофагами, що походять із моноцитів. Ці рекрутовані макрофаги

також виробляють цитокіни та сприяють подальшому пошкодженню міокарда. 4. Після розв'язання MAS більшість початкових груп макрофагів замінено на вже неактивну популяцію CCR2⁺, що походить від моноцитів. Крім того, пошкодження тканин, яке виникло під час запалення, ймовірно, сприяє розвитку хронічної СН [37].

СНзбФВ розвивається в основному внаслідок екстракардальних факторів. Основними факторами ризику є жіноча стать, літній вік, захворювання нирок або складові метаболічного синдрому (ожиріння, артеріальна гіпертензія, ЦД2). Поеднання системного запалення, аномалій коронарної мікроциркуляції та прогресу фіброзу позаклітинного простору призводить до посилення жорсткості стінок серця та розвитку діастолічної дисфункції [16].

Хоча роль макрофагів у розвитку СН недостатньо вивчена, було доведено, що артеріальна гіпертензія та процеси старіння призводять до зростання припливу моноцитів, які походять із кісткового мозку та селезінки, що збільшує популяцію макрофагів у серці. У цих процесах макрофаги MHC-II^{hi} починають демонструвати профіброзний фенотип і секретувати IL-10, який опосередковано активує міофібробласти. Тривала активність міофібробластів, яка виникає за цих умов, призводить до надмірного накопичення колагену, що також погіршує діастолічну дисфункцію [38].

Наразі немає ретельних досліджень складу популяцій макрофагів у серці під час цитокінового шторму або перед його початком. Можна припустити, що є один із трьох таких сценаріїв: 1. Серце ще не вражене запаленням і має тканинні популяції як CCR2⁻, так і CCR2⁺ макрофагів. Якщо підтип CCR2⁺ активується запаленням, рекрутинг моноцитів, виснаження CCR2⁻ і надалі розвиток запалення можуть бути з деякою затримкою. 2. Серце не має популяції макрофагів CCR2⁻ або їхня кількість значно зменшена через попередні запальні випадки. У цьому випадку активація макрофагів може викликати значну та швидку запальну реакцію. 3. Поточна інфекція в серці, наприклад, ендокардит. Запальний процес може прогресувати в серці ще до появи повністю симптоматичного MAS, у випадку якого може статися серйозне загострення запальної реакції [37].

Роль різних цитокінів у синдромі активації макрофагів. Номенклатура синдрому розміщує

активовані макрофаги в центрі патогенезу. Однак причиною захворювання є не їхня патологічна структура чи функція, а спосіб їхньої активації. Так званий цитокиновий шторм – це швидке зростання перевиробництва цитокинів і їхній викид у кров. Надзвичайно важливо визначити, які саме агенти насправді позначаються цим драматичним терміном. Найбільше заслуговують на увагу з них прозапальні IL-2, INF- γ , M-CSF, IL-1, IL-6, IL-18 і TNF- α . Однак треба зазначити, що разом із ними також є значна кількість інгібіторів цитокинів, наприклад, розчинних рецепторів TNF або антагоністів IL-1R [39]. Найважливішими цитокинами, що посилюють імунологічні каскади, які утворюють цитокиновий шторм, є INF- γ , IL-1 β , IL-6, IL-18 і TNF- α [37].

Цитокин INF- γ виробляється NK- і Т-клітинами, активованими через взаємодію з антигенпрезентуючою клітиною (APC). Це основний пусковий механізм для активації макрофагів і їхньої поляризації до прозапального фенотипу M1. Активні макрофаги також починають виробляти цитокини, зокрема TNF- α , що безпосередньо пов'язаний з активацією макрофагів у форму M1. Крім того, TNF- α блокує сигнали, які потенційно спрямовують активацію до форми M2, що ще більше посилює клітинну прозапальну відповідь [40]. IL-1 β є цитокином, що продукується в основному активованими моноцитами та макрофагами. Він ініціює активацію ендотеліальних клітин і лейкоцитів та посилює продукцію IL-6 [38]. Хоча роль IL-1 у MAS повністю невідома, його підвищений рівень спостерігався в епізодах гострого системного ювенільного ідіопатичного артриту (sJIA) – швидке збільшення його концентрації корелює з ризиком виникнення MAS у цих пацієнтів [37, 41].

IL-6, що виробляється активними макрофагами (хоча незрозуміло, чи є ці конкретні клітини його джерелом при MAS [42]), також корелює з sJIA. Він відповідає за ранню фазу запальної відповіді, і його підвищена концентрація спостерігається під час сепсису [43]. Хоча його роль у MAS також не була повністю досліджена, тривалий вплив його високих концентрацій з одночасною стимуляцією толл-подібних рецепторів (TLR) викликав гострі запальні реакції у мишей, що супроводжувалися цитопенією та гіперферитинемією, характерними для MAS [44]. Дослідження *in vitro* також виявили, що тривалий вплив на імунні клітини високих концентрацій IL-6 знижує цитотоксичність NK-клітин шляхом гальмування експресії генів

перфорину та гранзиму B [45]. IL-18 належить до сімейства IL-1 і міститься переважно в ендотеліальних клітинах і циркулюючих моноцитах. Разом з IL-1 β він стимулює вироблення IL-6 у моноцитах і макрофагах. Його концентрація надзвичайно висока при sJIA та MAS, тоді як при сепсисі, ревматоїдному артриті та системному червоному вовчаку (SLE) вона лише помірно підвищена, і, отже, може бути корисним маркером раннього MAS [37, 46]. Двома основними агентами, що активують макрофаги до фенотипу M1, є INF- γ і TNF.

Генний, протеомний і метаболічний профілі

Аналіз RNA-seq ендоміокардіальних біопсій людини показав, що пацієнти з СНЗбФВ мають інший профіль експресії генів, ніж пацієнти із СНЗнФВ та здорові особи. Аналіз сигнальних шляхів виявив процеси, які відрізняють СНЗбФВ від СНЗнФВ. Примітно, що серед них не було процесів, зазвичай пов'язаних із СНЗбФВ, таких як гіпертрофія, фіброз, запалення та окиснювальний стрес. Шляхи, більш типові для СНЗбФВ, охоплюють ER-стрес, білковий гемостаз і ангиогенез. Пацієнти з СНЗбФВ характеризувались підвищеною експресією генів, пов'язаних з окисним фосфорилуванням, але нижчою експресією генів автофагії, фіброзу, гіпертрофії, ER (процесинг і стрес), ангиогенезу та генів, пов'язаних із сигналінгом cGMP. Посилення експресії генів, пов'язаних з окисним фосфорилуванням, є нормальним аспектом ожиріння. Надалі аналіз показав, що пацієнти із СНЗбФВ поділяються за транскриптомом на 3 підгрупи з різними шляхами та клінічними корелятами: 1) група з вищою смертністю, найближчою до СНЗнФВ; 2) переважно жіноча група з меншими розмірами серця та прозапальним сигналінгом; 3) група з гетерогенним фенотипом із гіршими симптомами СН, але нижчим рівнем NT-proBNP (N-кінцевий натрійуретичний пептид proB-типу) і меншими розмірами серця [47, 48].

Циркулюючі метаболіти та ліпіди можуть забезпечити етіологічну та діагностичну користь для СНЗбФВ. Аналіз метаболітів в учасників дослідження Framingham виявив зв'язок СНЗбФВ з апное сну через амінокислоту гліцин і рибозу, які можуть надходити в пентозофосфатний шлях [49]. Після багатофакторного коригування віку, статі та індексу маси тіла, виявили 11 метаболітів, що були пов'язані з випадками СНЗбФВ. Головним асоційо-

ваним метаболітом був орнітин, ймовірно, через порушення метаболізму аргініну та NO. Конкурентний інгібітор NOS і маркер аномального NO-опосередкованого судинного тону, NG-мометил-1-аргінін, також був суттєво пов'язаний із СНЗбФВ. Також до цих метаболітів, найбільш асоційованих із СНЗбФВ, належали серцевий енергетичний субстрат гліцерин та маркер ризику смертності від серцево-судинних захворювань диметилглїцин. Як аспарагін, так і прогіпертрофічний метаболіт 2-гідроксиглутарат частково опосередковували зв'язок товщини стінки ЛШ із СНЗбФВ.

В іншому дослідженні порівнювали метаболіти плазми пацієнтів із нововиявленими випадками СНЗбФВ та пацієнтів із нововиявленою СНЗнФВ [50]. Загалом метаболічний профіль пацієнтів із СНЗбФВ узгоджувався з порушенням метаболізму ліпідів, посиленням запалення та окиснювального стресу, посиленням синтезу колагену та зниженою регуляцією сигналіну NO. Порівняно з СНЗнФВ, СНЗбФВ асоціювалася зі збільшенням кількості симетричного диметиларгініну, гідроксипроліну, цистеїну, аланіну, кінуреніну та зниженням вмісту cGMP, cAMP, L-карнітину, лізофосфатидилхоліну (18:2), серину, лактату та аргініну. В іншому дослідженні збільшення епікардіальної жирової тканини було пов'язане з гіршим гемодинамічним і метаболічним профілем, а також виживанням у пацієнтів із СНЗбФВ [48, 51].

Аналіз протеомів автопсії міокарда ЛШ пацієнта з СНЗбФВ, на ранній стадії діастолічної дисфункції ЛШ і без серйозних супутніх захворювань, за винятком гіпертензії, виявив 57 диференційно експресованих білків [52]. Аналіз молекулярної мережі вказав на важливість ER-стресу. Експресія білків, пов'язаних із реакцією на стрес ER, була порушена. Ожиріння при СНЗбФВ може бути окремим фенотипом. Порівняно з пацієнтами без ожиріння з СНЗбФВ або пацієнтами з ожирінням без СНЗбФВ в пацієнтів з ожирінням і СНЗбФВ були вищі рівні циркулюючих біомаркерів, що відповідає збільшеному об'єму, фіброзу міокарда та системному запаленню [53]. Ці дослідження мають такі обмеження, як відсутність розпізнавання причинно-наслідкових зв'язків, а також нез'ясовані питання компенсації, ролі посттрансляційних модифікацій білка та функціональної оцінки на клітинному чи субклітинному рівнях. Хоча застосування новітньої технології секвенування та оновленої протеоміки може зрештою стати надійним засобом покращання

догляду за пацієнтами із СНЗбФВ, ці обмеження підтверджують необхідність доклінічних моделей СНЗбФВ [48].

Тайтин

Тайтин є найбільшим білком в організмі та відіграє значну роль у розслабленні міокарда. Перемикання ізоформ тайтину сприяє жорсткості міокарда, що є основним фактором розвитку СНЗбФВ. Серцевий тайтин регулює активація сигнального шляху PI3K/Akt через сигналінг гормонів щитоподібної залози. Також було показано, що опосередкована інсуліном активація сигнального шляху PI3K/Akt може відігравати роль у перемиканні ізоформ тайтину. У серцевому саркомері є дві основні ізоформи тайтину – N2BA та N2B. Остання більш жорстка форма переважає під час розвитку захворювання. Саме цей дисбаланс у співвідношенні двох основних ізоформ тайтину був причетний до розвитку підвищеної жорсткості міокарда. Отже, залежність від інсуліну в регуляції тайтину може сприяти розвитку СНЗбФВ в пацієнтів із ЦД [54, 55].

МікроРНК

Останніми роками мікроРНК, клас некодуючих РНК, використовують для покращання процесу діагностики. МікроРНК були описані як контролери експресії генів, оскільки вони здійснюють посттранскрипційний контроль над більшістю геномів. Деякі з них продемонстрували тісний зв'язок із загибеллю клітин кардіоміоцитів у хворих на діабет. Зараз експресію мікроРНК часто аналізують у діабетичному серці, а також при СН – як при СНЗбФВ, так і СНЗнФВ [56]. Показано, що при СН була порушена регуляція 316 мікроРНК. Серед них мікроРНК-221 і мікроРНК-212, пов'язані з гіпертрофією та автофагією, були надекспресовані у хворих. Подібним чином підвищена регуляція мікроРНК-34а, мікроРНК-195, мікроРНК-1/206, мікроРНК-320, мікроРНК-378 і мікроРНК-451 була пов'язана з апоптозом кардіоміоцитів [57]. Крім того, регуляція таких мікроРНК, як мікроРНК-1, мікроРНК-373, мікроРНК-378 і мікроРНК-133а, була знижена при розвитку гіпертрофії та посиленні окисного стресу [58]. Встановлено зв'язок ендотеліальної мікроРНК-126 із ЦД2. Зниження кількості мікроРНК-126 в циркуляції було пов'язане з

ускладненнями ЦД2 [59]. МікроРНК регулюють велику кількість біологічних процесів, зокрема функцію клітин ендотелію. Є дані, що мікроРНК-126 контролює ангиогенез та цілісність судин. Існує зворотна кореляція між рівнями мікроРНК-126 та розвитком діабетичних судинних ускладнень [59–61]. Гіперглікемія та кінцеві продукти глікування (AGE) спричиняють зниження експресії мікроРНК-126 в ендотеліальних клітинах-попередниках (ЕРС). Показано, що відновлення експресії мікроРНК-126 захищає ЕРС від дисфункції, індукованої високою глюкозою та AGE [59]. Встановлено, що мікроРНК-126 є динамічним біомаркером системного запального/ангіогенного статусу, з найнижчими рівнями мікроРНК-126, виявленими в пацієнтів із ЦД2 з великими серцево-судинними подіями, порівняно з усіма іншими хворими на діабет [60]. Припускають, що мікроРНК-126 пригнічує запалення та продукцію ROS в ЕС в умовах гіперглікемії, взаємодіючи з геном НМGB1 (high-mobility group box 1), який пов'язаний із запаленням і вважається мішенню мікроРНК-126 в судинному ендотелії при діабеті. Очевидно, мікроРНК-126 захищає ЕС мікросудин від індукованої гіпоксії/реоксигенацією травми та запальної реакції шляхом активації сигнального шляху PI3K/Akt/eNOS [61, 62]. За нашими даними, дапагліфлозин підвищує кількість мікроРНК більш ніж у 4 рази порівняно з контролем. Також показано, що лікування дапагліфлозином майже у 2 рази зменшує рівень ендотеліну-1 в крові хворих на діабет, що свідчить про суттєвий вплив препарату на функцію ендотелію [63, 64].

Вісь гормон росту / інсуліноподібний фактор росту і серцева недостатність

Вивчення молекулярних механізмів, що лежать в основі виникнення та прогресування СН, дало змогу ідентифікувати нові терапевтичні цілі. Все більше доказів підтверджують роль анаболічних дефіцитів у патофізіології СН [65], ключовим гравцем якої є порушення осі гормон росту / інсуліноподібний фактор росту 1 (GH/IGF-1) [66], регуляція якого на молекулярному рівні все ще є недостатньо вивченою.

Пацієнти із СНзФВ та СНзбФВ зі стабільним клінічним станом мають різне молекулярне оточення генів, залучених до регуляції соматотропної осі, обороту кальцію та адренергічного порушення на рівні міокарда [67].

Стосовно осі GH/IGF-1, то одержані дані вказують на те, що СНзФВ і СНзбФВ демонструють різні моделі експресії генів, тоді як рівні циркулюючого IGF-1 однаково знижені, незалежно від фракції викиду. Так, порівняно із пацієнтами із СНзбФВ і здоровими особами контролю у хворих із СНзФВ спостерігали значне зниження експресії GHR і підвищення – IGF-1R. Така різна експресія мРНК рецепторів GHR і IGF-1 при СН була описана при інших патологічних станах, зокрема діабеті і неправильному харчуванні, при яких обидві мРНК регулюються не координовано в усіх досліджуваних тканинах. Крім того, було також задокументовано, що при СНзФВ і СНзбФВ може бути різна поведінка анаболічного драйву – змінений при СНзФВ і немодифікований при СНзбФВ [67, 68].

З іншого боку, підвищена експресія IGF-1R у серці при СНзФВ може відображати компенсаторний механізм у відповідь на низькі рівні циркулюючого IGF-1, для посилення поглинання міокардіального гормону та активацію низхідних молекулярних шляхів. Ці спостереження, а також локальне збільшення мРНК IGF-1 і негативна кореляція між рівнем IGF-1 в крові та експресією мРНК IGF-1R узгоджуються з нещодавніми доказами підвищеного використання IGF-1 міокардом у СНзФВ [69]. При СНзбФВ спостерігали іншу картину – незначне зниження рівня циркулюючого IGF-1 і незначні зміни в міокардіальній експресії IGF-1, IGF-1R і мРНК GHR порівняно зі здоровими особами контролю.

Висновки

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду – це синдромокомплекс, що розвивається за кількома патофізіологічними механізмами. В основі її патогенезу лежить порушення обміну іонів кальцію в кардіоміоцитах та ендотеліальна дисфункція, що виникає внаслідок численних факторів, таких як дефіцит оксиду азоту, ролінг лейкоцитів, активація й інфільтрація моноцитів/макрофагів та секреція ними прозапальних цитокінів. Також суттєво змінюється профіль експресії генів, порушується функціонування осі гормон росту/інсуліноподібний фактор росту 1.

Дослідження цих ланок патогенезу серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду дасть змогу виявити нові перспективні терапевтичні мішені для лікування серцевої недостатності.

Література

- Fopiano KA, Jalnapurkar S, Davila AC, Arora V, Bagi Z. Coronary Microvascular Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – implications for Chronic Inflammatory Mechanisms. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(2):e310821195986. <https://doi.org/10.2174/1573403X17666210831144651>.
- Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:559-73. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2>.
- Dhore-Patil A, Thannoun T, Samson R, Le Jemtel TH. Diabetes Mellitus and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Role of Obesity. *Front Physiol.* 2022 Feb 15;12:785879. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.785879>.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR. AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
- Peana D, Domeier TL. Cardiomyocyte Ca²⁺ homeostasis as a therapeutic target in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Curr Opin Pharmacol.* 2017 Apr;33:17-26. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.03.005>.
- Xu HX, Cui SM, Zhang YM. Mitochondrial Ca²⁺ regulation in the etiology of heart failure: physiological and pathophysiological implications. *Acta Pharmacol.* 2020;41:1301-9. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0476-5>.
- Dobrev D, Wehrens XH. Role of RyR2 phosphorylation in heart failure and arrhythmias: Controversies around ryanodine receptor phosphorylation in cardiac disease. *Circ Res.* 2014;114:1311-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300568>.
- Primessnig U, Schonleitner P, Holl A, Pfeiffer S, Bracic T, Rau T, Kapl M, Stojakovic T, Glasnov T, Leineweber K, Wakula P, Antoons G, Pieske B, Heinzel FR. Novel pathomechanisms of cardiomyocyte dysfunction in a model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:987-97. <https://doi.org/10.1002/ejhf.524>.
- Ljubojevic S, Radulovic S, Leitinger G, Sedej S, Sacherer M, Holzer M, Winkler C, Pritz E, Mittler T, Schmidt A, Sereinigg M, Wakula P, Zissimopoulos S, Bisping E, Post H, Marsche G, Bossuyt J, Bers DM, Kockskämper J, Pieske B. Early remodeling of perinuclear Ca²⁺ stores and nucleoplasmic Ca²⁺ signaling during the development of hypertrophy and heart failure. *Circulation.* 2014 Jul 15;130(3):244-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008927>.
- Seo K, Rainer PP, Shalkey Hahn V, Lee DI, Jo SH, Andersen A, Liu T, Xu X, Willette RN, Lepore JJ, Marino JP Jr, Birnbaumer L, Schnackenberg CG, Kass DA. Combined TRPC3 and TRPC6 blockade by selective small-molecule or genetic deletion inhibits pathological cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Jan 28;111(4):1551-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308963111>.
- Qin F, Siwik DA, Lancel S, Zhang J, Kuster GM, Luptak I, Wang L, Tong X, Kang YJ, Cohen RA, Colucci WS. Hydrogen peroxide-mediated SERCA cysteine 674 oxidation contributes to impaired cardiac myocyte relaxation in senescent mouse heart. *J Am Heart Assoc.* 2013 Aug 20;2(4):e000184. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000184>.
- Sokolova LK, Pushkarov VM, Pushkarov VV, Tronko ND. Mekhanizmy patohenezu ateroskleroza u khvorykh na diabet. Rol NF-κB (ohliad literatury). *Problemy endokrynnoi patolohii.* [Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko ND. Mechanisms of pathogenesis of atherosclerosis in patients with diabetes. The role of NF-κB (literature review) *Problemy endokrynnoyi patolohiyi.* 2017;(2):64-76. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2017.2.10>. Ukrainian.
- Abudureyimu M, Luo X, Wang X, Sowers JR, Wang W, Ge J, Ren J, Zhang Y. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics. *J Mol Cell Biol.* 2022 Sep 12;14(5):mjac028. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac028>.
- Sickinghe AA, Korporaal SJA, den Ruijter HM. Estrogen contributions to microvascular dysfunction evolving to heart failure with preserved ejection fraction. *Front Endocrinol.* 2019;10:442. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00442>.
- Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. 2020 Jul;598(14):2977-93. <https://doi.org/10.1113/JP276747>.
- Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Jun;18(6):400-23. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00480-6>.
- Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(7):829-37, 837a-837d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>.
- Parra-Lucare A, Romero-Hernández E, Villa E, Weitz-Mucos S, Vizcarra G, Reyes M, Vergara D, Bustamante S, Llancaqueo M, Toro L. New Opportunities in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Bench to Bedside and Back. *Biomedicines.* 2022 Dec 27;11(1):70. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010070>.
- Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:853-72. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>.
- Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:553-76. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1461>.
- Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL, Garten R, Rodriguez-Miguelez P, Guazzi M, Lavie CJ, Abbate A. Exercise intolerance in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 May 7;73(17):2209-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.072>.
- Viridis A, Colucci R, Bernardini N, Blandizzi C, Taddei S, Masi S. Microvascular endothelial dysfunction in human obesity: role of TNF-alpha. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:191-8. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00512>.
- Samson R, Le Jemtel TH. Therapeutic Stalemate in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jun 15;10(12):e021120. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021120>.
- Lefranc C, Friederich-Persson M, Braud L, Palacios-Ramirez R, Karlsson S, Boujardine N, Motterlini R, Jaisser F, Nguyen Dinh Cat A. MR (mineralocorticoid receptor) induces adipose tissue senescence and mitochondrial dysfunction leading to

- vascular dysfunction in obesity. *Hypertension*. 2019;73:458-68. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11873>.
25. Heidt T, Courties G, Dutta P, Sager HB, Sebas M, Iwamoto Y. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction. *Circ Res*. 2014;115:284-95. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.303567>.
 26. Bajpai G, Schneider C, Wong N, Bredemeyer A, Hulsmans M, Nahrendorf M. The human heart contains distinct macrophage subsets with divergent origins and regulatory pathways that underlie the identity and diversity of mouse tissue macrophages. *Nat Immunol*. 2018;1311:1118-28. <https://doi.org/10.1038/ni.2419>.
 27. Moskalik A, Niderla-Bielińska J, Ratajska A. Multiple roles of cardiac macrophages in heart homeostasis and failure. *Heart Fail Rev*. 2022 Jul;27(4):1413-30. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10156-z>.
 28. Hulin A, Anstine LJ, Kim AJ, Potter SJ, DeFalco T, Lincoln J. Macrophage transitions in heart valve development and myxomatous valve disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;383:636-44. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.310667>.
 29. DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, Thorp EB. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. 2019 Apr;25(4):328-40. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.01.002>.
 30. Niderla-Bielińska J, Ścieżyńska A, Moskalik A, Jankowska-Steifer E, Bartkowiak K, Bartkowiak M. A comprehensive miRNome analysis of macrophages isolated from db/db mice and selected miRNAs involved in metabolic syndrome-associated cardiac remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 23;22(4):2197. <https://doi.org/10.3390/ijms22042197>.
 31. Hulsmans M, Sager HB, Roh JD, Valero-Munoz M, Houston NE, Iwamoto Y. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction. *J Exp Med*. 2018;215:423-40. <https://doi.org/10.1084/jem.20171274>.
 32. Loreda-Mendoza ML, Ramirez-Sanchez I, Bustamante-Pozo MM, Ayala M, Navarrete V, Garate-Carrillo A. The role of inflammation in driving left ventricular remodeling in a preHF-pEF model. *Exp Biol Med*. 2018; (Maywood):1535370220912699. <https://doi.org/10.1177/1535370220912699>.
 33. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;44:312-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.076>.
 34. Warbrick I, Rabkin SW. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1alpha) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction. *Obes Rev*. 2019;205:701-12. <https://doi.org/10.1111/obr.12828>.
 35. Liu S, Chen J, Shi J, Zhou W, Wang L, Fang W. M1-like macrophage-derived exosomes suppress angiogenesis and exacerbate cardiac dysfunction in a myocardial infarction microenvironment. *Basic Res Cardiol*. 2020;115:22. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0781-7>.
 36. Brakenhielm E, González A, Dhez J. Role of Cardiac Lymphatics in Myocardial Edema and Fibrosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;766:735-44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.076>.
 37. Kuna J, Žuber Z, Chmielewski G, Gromadziński L, Krajewska-Włodarczyk M. Role of Distinct Macrophage Populations in the Development of Heart Failure in Macrophage Activation Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 23;23(5):2433. <https://doi.org/10.3390/ijms23052433>.
 38. Shen JL, Xie XJ. Insight into the Pro-inflammatory and Profibrotic Role of Macrophage in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020 Sep;76(3):276-85. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000858>.
 39. Schuler G, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu Rev Med*. 2015;66:145-59. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061813-012806>.
 40. Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol*. 2017 Feb 10;79:541-566. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034339>.
 41. Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Nakagishi Y, Yachie A. Characteristic elevation of soluble TNF receptor II: I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Immunol*. 2018;191:199-355. <https://doi.org/10.1111/cei.13026>.
 42. Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, Sanvito F, Ponzoni M, Doglioni C, Cristofori P, Traversari C, Bordignon C, Ciceri F, Ostuni R, Bonini C, Casucci M, Bondanza A. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med*. 2018 Jun;24(6):739-748. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0036-4>.
 43. Xu XJ, Tang YM, Song H, Yang SL, Xu WQ, Zhao N, Shi SW, Shen HP, Mao JQ, Zhang LY, Pan BH. Diagnostic accuracy of a specific cytokine pattern in hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *J Pediatr*. 2012 Jun;160(6):984-90.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.11.046>.
 44. Strippoli R, Carvello F, Scianaro R, De Pasquale L, Vivarelli M, Petrini S, Bracci-Laudiero L, De Benedetti F. Amplification of the response to Toll-like receptor ligands by prolonged exposure to interleukin-6 in mice: implication for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1680-8. <https://doi.org/10.1002/art.3Rozenbaum1996>.
 45. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Jan 17;15(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0130-4>.
 46. Put K, Avau A, Brisse E, Mitera T, Put S, Proost P, Bader-Meunier B, Westhovens R, Van den Eynde BJ, Orabona C, Fallarino F, De Somer L, Tousseyn T, Quartier P, Wouters C, Matthys P. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon-γ. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Aug;54(8):1507-17. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu524>.
 47. Hahn VS, Knutsdottir H, Luo X, Bedi K, Margulies KB, Haldar SM, Stolina M, Yin J, Khakoo AY, Vaishnav J, Bader JS, Kass DA, Sharma K. Myocardial gene expression signatures in human heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2021 Jan 12;143(2):120-34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050498
 48. Smith AN, Altara R, Amin G, Habeichi NJ, Thomas DG, Jun S, Kaplan A, Booz GW, Zouein FA. Genomic, Proteomic, and Metabolic Comparisons of Small Animal Models of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Tale of Mice, Rats,

- and Cats. *J Am Heart Assoc.* 2022 Aug 2;11(15):e026071. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026071>.
49. Dutta S, Li D, Wang A, Ishak M, Cook K, Farnham M, Dissanayake H, Cistulli P, Hunyor I, Liu R, Wilcox I, Koay YC, Yang J, Lal S, O'Sullivan JF. Metabolite signatures of heart failure, sleep apnoea, their interaction, and outcomes in the community. *ESC Heart Fail.* 2021;8:5392–5402. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13631>
 50. Hage C, Löfgren L, Michopoulos F, Nilsson R, Davidsson P, Kumar C, Ekström M, Eriksson MJ, Lynge P, Persson B, Wallén H, Gan LM, Persson H, Linde C. Metabolomic profile in HFpEF vs HFrEF patients. *J Card Fail.* 2020;26:1050-9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.07.010>
 51. Pugliese NR, Paneni F, Mazzola M, De Biase N, Del Punta L, Gargani L, Mengozzi A, Viridis A, Nesti L, Taddei S, Flammer A, Borlaug BA, Ruschitzka F, Masi S. Impact of epicardial adipose tissue on cardiovascular haemodynamics, metabolic profile, and prognosis in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021 Nov;23(11):1858-71. <https://doi.org/10.1002/ehf.2337>.
 52. Sato M, Tsumoto H, Toba A, Soejima Y, Arai T, Harada K, Miura Y, Sawabe M. Proteome analysis demonstrates involvement of endoplasmic reticulum stress response in human myocardium with subclinical left ventricular diastolic dysfunction. *Geriatr Gerontol Int.* 2021;21:577-83. <https://doi.org/10.1111/ggi.14197>.
 53. Kresoja KP, Rommel KP, Wachter R, Henger S, Besler C, Klötting N, Schnelle M, Hoffmann A, Büttner P, Ceglarek U, Thiele H, Scholz M, Edelmann F, Blüher M, Lurz P. Proteomics to improve phenotyping in obese patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021 Oct;23(10):1633-44. <https://doi.org/10.1002/ehf.2291>
 54. Krüger M, Babicz K, von Frieling-Salewsky M, Linke WA. Insulin signaling regulates cardiac titin properties in heart development and diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2010 May;48(5):910-6. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.02.012>.
 55. Meagher P, Adam M, Civitarese R, Bugyei-Twum A, Connelly KA. Heart failure with preserved ejection fraction in diabetes: mechanisms and management. *Can J Cardiol.* 2018 May;34(5):632-43. doi: 10.1016/j.cjca.2018.02.026.
 56. Ghosh N, Katare R. Molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy and modulation of microRNA function by synthetic oligonucleotides. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Mar 22;17(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0684-1>.
 57. Costantino S, Paneni F, Lüscher TF, Cosentino F. MicroRNA profiling unveils hyperglycaemic memory in the diabetic heart. *Eur Heart J.* 2016 Feb 7;37(6):572-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv599>.
 58. Evangelista I, Nuti R, Picchioni T, Dotta F, Palazzuoli A. Molecular Dysfunction and Phenotypic Derangement in Diabetic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 2;20(13):3264. <https://doi.org/10.3390/ijms20133264>.
 59. Li Y, Zhou Q, Pei C, Liu B, Li M, Fang L, Sun Y, Li Y, Meng S. Hyperglycemia and advanced glycation end products regulate miR-126 expression in endothelial progenitor cells. *J Vasc Res.* 2016;53(1-2):94-104. <https://doi.org/10.1159/000448713>.
 60. Olivieri F, Spazzafumo L, Bonafi M, Recchioni R, Praticchizzo F, Marcheselli F, Micolucci L, Mensa E, Giuliani A, Santini G, Gobbi M, Lazzarini R, Boemi M, Testa R, Antonicelli R, Procopio AD, Bonfigli AR. MiR-21-5p and miR-126a-3p levels in plasma and circulating angiogenic cells: relationship with type 2 diabetes complications. *Oncotarget.* 2015;6:35372-82. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6164>.
 61. Mormile R. Type 2 diabetes and susceptibility to atrial fibrillation: the two facets of downregulation of MiR-126? *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2018 Sep; 7(3): 68–69. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000156>
 62. Yang HH, Chen Y, Gao CY, Cui ZT, Yao JM. Protective effects of MicroRNA-126 on human cardiac microvascular endothelial cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury and inflammatory response by activating PI3K/Akt/eNOS signaling pathway. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42:506 – 518. <https://doi.org/10.1159/000477597>.
 63. Pushkarev VM, Sokolova L, Zhuravel O, Pushkarev VV, Belchina Yu, Tronko M. Comparison of serum miRNAs expression of diabetic patients with healthy volunteers after type 2 diabetes drugs treatment. 52nd EASD Annual meeting. Munich, 12-16 Sept. 2016. P. 738.
 64. Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Vatseba TS, Pushkarev VM, Tronko MD. Vmist mikroRNK-126 u syrovatski krovi khvorykh na diabet 2-ho typu pry likuvanni deiakymy tsukroznyzhuiuchymy preparatamy. Problemy endokrynnoi patolohii. [The content of microRNA-126 in the blood serum of patients with type 2 diabetes during treatment with some hypoglycemic drugs]. *Problemy endokrynnoi patolohiyi.* 2020;(3):81-8. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22841.72802>. Ukrainian.
 65. Arcopinto M, Salzano A, Giallauria F, Bossone E, Isgaard J, Marra AM, Bobbio E, Vriz O, Eberg DN, Masarone D, De Paulis A, Saldamarco L, Vigorito C, Formisano P, Niola M, Peticone F, Bonaduce D, Saccarhormone deficiency is associated with worse cardiac function, physical performance, and outcome in chronic heart failure: insights from the T.O.S.CA. GHD study. *PLoS One.* 2017;12:e0170058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170058>
 66. Arcopinto M, Bobbio E, Bossone E, Perrone-Filardi P, Napoli R, Sacca L, Cittadini A. The GH/IGF-1 axis in chronic heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013 Mar;13(1):76-91. <https://doi.org/10.2174/1871530311313010010>.
 67. D'Assante R, Arcopinto M, Rengo G, Salzano A, Walser M, Gambino G, Monti MG, Bencivenga L, Marra AM, Eberg DN, De Vincentiis C, Ballotta A, Bossone E, Isgaard J, Cittadini A. Myocardial expression of somatotrophic axis, adrenergic signalling, and calcium handling genes in heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021 Apr;8(2):1681-6. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13067>.
 68. Faxén UL, Hage C, Andreasson A, Donal E, Daubert JC, Linde C, Brismar K, Lund LH. HFpEF and HFrEF exhibit different phenotypes as assessed by leptin and adiponectin. *Int J Cardiol.* 2017 Feb 1;228:709-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.194>.
 69. D'Assante R, Napoli R, Salzano A, Pozza C, Marra AM, Arcopinto M, Perruolo G, Milano S, Formisano P, Saldamarco L, Cirillo P, Cittadini A. Human heart shifts from IGF-1 production to utilization with chronic heart failure. *Endocrine.* 2019 Sep;65(3):714-716. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01993-y>.

Heart failure with preserved ejection fraction: main molecular and cellular mechanisms of development**A.M. Sokolova, V.V. Pushkarev, L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is characterized by signs and symptoms of heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction. HFpEF is a heterogeneous syndrome with diverse etiology and pathophysiological factors. HFpEF is a disease that develops by several pathophysiological mechanisms, although many of them remain unclear due to limited access to human heart tissue. At the heart of the mechanisms of HFpEF pathogenesis are disturbances in the handling of calcium ions in cardiomyocytes and endothelial dysfunction, which occurs as a result of numerous factors. Endothelial defects usually include impaired vasodilation, increased vasoconstriction, arterial stiffness, and atherogenesis. Endothelial dysfunction, the main consequence of which is insufficient NO availability, is associated with adverse events in patients with HFpEF. Compared with HFpEF patients without coronary endothelial dysfunction, patients with impaired endothelial function are characterized by more severe clinical outcomes, especially those associated with type 2 diabetes and obesity.

In the heart tissue of an adult, there are mixed populations of macrophages. The ratio of macrophages of different origins changes with aging and the progression of various CVDs, depending on gender and type of cardiovascular dysfunction. Macrophages play important roles in the development and progression of CH. The role of macrophages in the pathogenesis of hypertension, obesity, diabetes, renal dysfunction, which are risk factors leading to CH, is crucial.

Analysis of human endomyocardial biopsies has shown that HFpEF patients exhibit a gene expression profile distinct from HfrEF patients and normal controls.

The study of these and other mechanisms of the pathogenesis of HFpEF will reveal new promising therapeutic targets for the treatment of heart failure.

Key words: heart failure, calcium ion exchange, endothelial dysfunction, macrophages, gene expression, miRNA, growth hormone.