

UDK 616.12-008.46-092
611.12/.13.018.74
COBISS.SR-ID 247451404

SSN 0350-2899. - Vol. 42, br. 2 (2017), str. 85-92.

DISFUNKCIJA VASKULARNOG I ENDOKARDNOG ENDOTELA U SRČANOJ INSUFICIJENCIJI

VASCULAR AND ENDOCARDIAL ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HEART FAILURE

Sonja Smiljić

INSTITUT ZA FIZIOLOGIJU, MEDICINSKI FAKULTET PRIŠTINA SA PRIVREMENIM SEDIŠTEM U KOSOVSKOJ MITROVICI

Sažetak: Srčana insuficijencija se definiše kao klinički sindrom koji je posledica poremećaja u strukturi ili funkciji srca što ga onemogućava da zadovolji potrebe organizma za kiseonikom neophodnog za izbalansirani metabolizam svih tkiva. U patogenezi srčane insuficijencije značajno mesto ima aktivacija i disfunkcija endokardnog i vaskularnog endotela. Aktivacija i disfunkcija endotela praćena je funkcionalnim promenama, uključujući promene u autokrinom i parakrinom signaliziranju, u distribuciji i broju receptora, antinflatornim i antikoagulantnim osobinama. Smatra se da je endotelna disfunkcija nastupila kada izostane očekivana vazodilatacija posredovana azot oksidom endotelnog porekla u odgovoru na acetilholin, bradikinin, supstancu P i/ili serotonin. Nivo endotelina-1 u endokardnom endotelu, u endotelu miokardnih kapilara kao i u kardiomiocitima insuficijentnog srca je povećan. Neuregulin-1 ima ulogu u proliferaciji, diferencijaciji i očuvanju funkcije kardiomiocita. Efekti su posredovani preko seta tirozin kinaza ligand zavisnih receptora ErbB2 ErbB3 i ErbB4. Kod pacijenata sa metastaskim tumorom karcinoma dojke koji su u terapiji primali i monoklonska antitela anti ErbB2, lek trastuzumab, sam ili u kombinaciji sa antraciklinom, češće se javljala srčana insuficijencija i sistolna disfunkcija komora. Koronarna vaskularna endotelna disfunkcija dovodi do koronarne vazokonstrikcije, proliferacije i remodelovanja glatkih mišićnih ćelija, povećanja lipidnih depozita u zidu krvnog suda i moguće koronarne tromboze. Ovi procesi oštećuju koronarne arterije, pogoršavaju miokardnu perfuziju i indirektno doprinose progresivnoj srčanoj insuficijenciji i ishemijskoj miokardiopatiji. Disfunkcija i lezija endokardnog endotela su uvek udruženi sa snažnim promenama u mehaničkim performansama miokarda. Disfunkcija endotela je rani događaj koji vodi ka progresiji srčane insuficijencije. Pri umerenom opterećenju pritiskom kod hipertrofije leve komore potpuno je supresovana ventrikularna relaksacija zbog izostanka oslobađanja endotelnog NO. Zaštita koronarnog endotela od oksidativnog stresa se poboljšava biodostupnošću NO. To značajno popravlja relaksantni odgovor komora na endogeni NO, inhibira razvoj hipertrofije leve komore i srčane insuficijencije.

Ključne reči: vaskularni endotel, endokardni endotel, srčana insuficijencija

Summary: Heart failure is defined as a clinical syndrome due to disorders in the structure or function of the heart that prevents it from meeting the needs of the organism for the oxygen necessary for the balanced metabolism of all tissues. In the pathogenesis of cardiac insufficiency, the activation and dysfunction of the endocardial and vascular endothelium are significant. Activation and endothelial dysfunction are followed by functional changes, including changes in auto- and paracrine signaling, in the distribution and number of receptors, anti-inflammatory, and anticoagulant features.

It is considered that endothelial dysfunction occurred when the expected vasodilatation mediated by nitric oxide of endothelial origin in response to acetylcholine, bradykinin, P and/or serotonin does not appear. The endothelin-1 endotin-1 endocrine endothelial capillary as well as in cardiomyocytes has an increased heart rate. Neuregulin-1 plays a role in the proliferation, differentiation, and preservation of the cardiomyocyte function. The effects were mediated through a set of tyrosine kinases of receptors ErbB2, ErbB3, and ErbB4. Patients with metastatic tumor of breast cancer who received anti-ErbB2 monoclonal antibodies, the drug trastuzumab alone or in combination with anthracyclines were more likely to have

Adresa autora: Sonja Smiljić, Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Priština sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici,

E-mail: sonja.smiljic@med.pr.ac.rs

Rad primljen: 30. 06. 2017. Elektronska verzija objavljena: 15.10. 2017.

cardiac insufficiency and systolic dysfunction of the chamber. The effects were mediated through a set of tyrosine kinases of ligand-dependent receptors ErbB2, ErbB3, and ErbB4. Coronary vascular endothelial dysfunction leads to coronary vasoconstriction, proliferation and remodeling of smooth muscle cells, an increase in lipid deposits in the wall of blood vessel, and possible coronary thrombosis. These processes damage coronary arteries, exacerbate myocardial perfusion and indirectly contribute to progressive heart failure and ischemic cardiomyopathy. Dysfunction and lesion of the endocardial endothelium are always associated with strong changes in the mechanical performance of the myocardium.

Endothelial dysfunction is an early occurrence that leads to the progression of heart failure. With moderate pressure loads in case of left ventricular hypertrophy, ventricular relaxation was completely suppressed due to the absence of endothelial NO release. Protection of coronary endothelium from oxidative stress is improved by bioavailability of NO. This significantly improves the relaxant response of the chamber to endogenous NO, inhibits the development of left ventricular hypertrophy and cardiac insufficiency.

Key words: vascular endothelium, endocardial endothelium, heart failure

UVOD

Srčana insuficijencija je zajednički krajnji ishod progresivnih kardiovaskularnih bolesti. Najčešće se definiše kao klinički sindrom koji je posledica poremećaja u strukturi ili funkciji srca što ga onemogućava da zadovolji potrebe organizma za kiseonikom neophodnom za izbalansirani metabolizam svih tkiva. Smanjena kontraktilna funkcija srca dovodi do aktivacije kompenzatornih mehanizama. Kompenzatorni mehanizmi, srčani i vanskrdni, kao što su dilatacija ili hipertrofija miokarda, neurohumoralni faktori, citokini i aktivacija endotela, obezbeđuju adaptaciju koja može progresirati u maladaptivni odgovor, a u krajnjem slučaju vodi do dekompenzacije i srčane insuficijencije. Maladaptacija se manifestuje kroz hemodinamske poremećaje, neurohumoralni disbalans, preveliko oslobađanje citokina i endotelnu disfunkciju [1]. Različiti stresori ili bolesti mogu da dovedu do oštećenja i/ili aktivacije srčanog endotela što ima za posledicu njegovu disfunkciju. Aktivacija i disfunkcija srčanog endotela praćena je brojnim funkcionalnim promenama, uključujući promene u autokrinom i parakrinom signaliziranju, u distribuciji i broju receptora, antiinflamatornim i antikoagulantnim osobinama [2].

Tokom poslednje tri decenije svedoci smo impresivnog napretka u demistifikaciji patogeneze srčane insuficijencije i objašnjenju strukturnih i funkcionalnih promena srčanog mišića. Strukturne promene manifestuju se kroz hipertrofiju kardiomiocita, miokardnu intersticijalnu fibrozu i razredjenost kapilara. Funkcionalne promene su predstavljene miokardnom krutošću. Takođe, postoji abnormalna intramiokardna signalizacija koja je evidentna na endotelnim ćelijama na kojima je

povećana adhezija molekula, inflamatornim ćelijama koje luče profibrozni transformišući faktor rasta (TGF- β), i na nivou cikličnog guanozin monofosfat (cGMP) – protein kinaza G (PKG) signalnog puta [4]. Izražen je i oksidativni stres koji povećava sadržaj nitrotirozina. Miokardna signalizacija preko cGMP-PKG je ključna za normalnu kardiovaskularnu fiziologiju. Ona inhibira maladaptivnu hipertrofiju i povećava komplijansu kardiomiocita kroz PKG posredovanu fosforilaciju sarkomernog proteina titina [3]. Krutost kardiomiocita je uglavnom određena titinom, elastičnim proteinom sarkomere.

Fosforilacija titina preko protein kinaze A (PKA) i protein kinaze G (PKG) povećava komplijansu, čime direktno smanjuje krutost kardiomiocita. Hipofosforilacija titina rezultat je smanjene aktivnosti srčane PKG i smanjenog nivo cGMP. Sinteza drugog glasnika cGMP rezultat je aktivacije solubilne guanilat ciklaze (sCG) putem azot oksida (NO) i aktivacije partikulatne GC (pGC) putem natriuretskih peptida. Sintetisani cGMP aktivira PKG dozvoljavajući PKG posredovanu fosforilaciju velikog broja ciljnih proteina ispoljavajući širok spektar nishodnih efekata poput pojačanog preuzimanja kalcijuma u sarkoplazmatski retikulum, inhibiciju ulaska kalcijuma, suzbijanja hipertrofije preko inhibicije G proteina vezanog za receptor i inhibicije katjonskih kanala zavisnih od prolaznog potencijala (TRPC). Inhibira i oštećenja koja su posledica ishemijske/reperfuzijske fosforilacijom ATP-senzitivnog kalijumovog kanala i stimulišu relaksaciju i distensibilitet leve komore preko fosforilacije troponina i (TNI) i segmenta titin N2B [3,5].

Signalni sistem cGMP-PKG u srčanoj insuficijenciji sa očuvanom ejakcionom frakcijom odnosi se na smanjenje srčanog BNP, povećanje mikrovaskularne inflamacije i oksidativni stres što umanjuje aktivnost oba signalna puta NP-cGMP i NO-cGMP [5]. Nizak nivo BNP u miokardu može da dovede do povećane ekspresije fosfodistereze 9 koja razlaže cGMP i smanjuje aktivnost NP-PKG [6].

Disfunkcija i aktivacija vaskularnog endotela

U patogenezi srčane insuficijencije značajno mesto ima aktivacija i disfunkcija endotela. Endotel odgovara na moguća oštećenja promenom u fenotipu kao delu fiziološkog adaptivnog odgovora. Ove fenotipske promene uključuju promene u citoskeletu, promene u kaskadnoj signalizaciji, faktorima transkripcije sa rearanžiranjem genske ekspresije. Širok spektar ispitanih fenotipskih promena sugerise da one mogu biti različitog stepena i preklapaju se sa statusom endotelne aktivacije, koja može voditi u manifestnu endotelnu disfunkciju [7]. Endotelna disfunkcija predstavlja deo patofizioloških poremećaja kada endotelna aktivacija postaje neodgovarajuća ili nedovoljna. U nekim formama srčani endotel nakon aktivacije može ponovo uspostaviti svoju normalnu funkciju dok u drugima postaje i/ili ostaje disfunkcionalan. Endotelna disfunkcija može u ekstremnim slučajevima dovesti do vidljivih strukturnih oštećenja, i eventualno do endotelne nekroze i otvorenog ogoljavanja [8].

U kliničkoj praksi endotelna disfunkcija se uglavnom odnosi na smanjenu produkciju endotelnog azot oksida (NO) i njegovu biodostupnost. Smatra se da je endotelna disfunkcija nastupila kada izostane očekivana vazodilatacija posredovana NO endotelnog porekla u odgovoru na acetilholin, bradikinin, supstancu P i/ili serotonin. Istovremena primena donora NO, na primer nitroprusida, dovodi do očekivane vazodilatacije [9]. Osim nedostatka NO, u dijagnozi endotelne disfunkcije treba uzeti u obzir i mnoge druge auto/parakrine medijatore kao što su endotelin-1, prostaglandini ili angiotenzin. Sinteza i oslobađanje različitih stresora u okolini endotela, kao što su medijatori inflamacije (citokini), oksidativni stresori (superoksidni anjoni), ili hipoksija indukuju promene na endotelu koje su veće od neuravnoteženosti parakrine signalizacije [10].

Disfunkcija endotela perifernih sudova u srčanoj insuficijenciji

Eksperimentalna i klinička ispitivanja su pokazala da se u srčanoj insuficijenciji dešava aktivacija endotelnih ćelija i disfunkcija endotela. U obe grupe krvnih sudova, provodničkim i otporničkim, kao na primer u skeletnim mišićima, endotelna disfunkcija se koristi da objasni raniji zamor i intoleranciju na opterećenje u srčanoj insuficijenciji. Neodgovarajući, endotelom posredovani, vazokonstriktorni odgovor sa smanjenjem vazodilatatornog kapaciteta doprinosi povećanju perifernog vaskularnog otpora [11, 12]. Endotelna disfunkcija perifernih sudova ukazala je na činjenicu da se progresija u srčanoj insuficijenciji pripisuje sniženju aktivnosti endotelne azot oksid sintaze (eNOS) i ciklooksigenaze (COX-1) [13, 14]. Promene na vaskularnom endotelu u plućima može imati štetne posledice zbog same uloge pluća u razmeni gasova i dalje dovodi do pogoršanja ukupne kardiovaskularne regulacije. Disfunkcija endotela perifernih krvnih sudova doprinosi razvoju srčane insuficijencije [15].

Patofiziološki mehanizam srčane insuficijencije obuhvata: endotelnu aktivaciju, disfunkciju i insuficijenciju uključujući disfunkciju kompletnog vaskularno-endotelnog sistema sa značajnom disfunkcijom endokardnog endotela i endotela miokardnih kapilara; aktivaciju citokina (faktor nekroze tumora- α interleukin-1, interleukin-6); neurohumoralni disbalans sa povećanjem nivoa kateholamina, renina, angiotenzina, aldosterona, anti-diuretskog hormona, natriuretskih peptida, prostaglandina i dopamina i konačno hemodinamsku abnormalnost koja uključuje srčanu disfunkciju i preopterećenje (povećanje pre i afterload-a) sa srčanom dilatacijom i remodelovanjem srca uz smanjenje miokardne kontraktilnosti. Insuficijencija srca kao pumpe dovodi do kongestivne srčane insuficijencije i smrti.

Disfunkcija endotela u koronarnim arterijama

Endotelna disfunkcija koronarnih sudova dovodi do mikroskopa u koronarnoj cirkulaciji. Koronarna cirkulacija u pacijenata sa srčanom insuficijencijom pokazuje smanjen vazodilatatorni odgovor na acetilholin ili bradikinin [15]. Koronarna endotelna disfunkcija doprinosi smanjenju aktivnosti endotelne sinteze NO, što predstavlja jedan od ranih događaja koji doprinosi progresiji srčane

insuficijencije [16]. Tako, koronarna vaskularna endotelna disfunkcija dovodi do koronarne vazokonstrikcije, proliferacije i remodelovanja glatkih mišićnih ćelija, povećanja lipidnih depozita u zidu krvnog suda i moguće koronarne tromboze. Ovi procesi oštećuju koronarne arterije, pogoršavaju miokardnu perfuziju i indirektno doprinose progresivnoj srčanoj insuficijenciji i ishemijskoj miokardiopatiji [17].

Disfunkcija endokardnog endotela u srčanoj insuficijenciji

Neposredna uloga endokardnog endotela i endotela miokardnih kapilara u modulaciji kontraktilnih performansi, ritmičnosti i remodelovanja srca sugerišu da endotelna disfunkcija na ova dva mesta može biti važna u patogenezi srčane insuficijencije.

Brojna su klinička stanja u kojima dolazi do selektivnog oštećenja endokarda i subendokardnog intersticijuma, kao što su endokarditis, feohromocitom, karcinoidni sindrom, hipereozinofilna endomiokardna fibroza (Loffler), endokardijalna fibroelastoza i starenje. Karakteristična lezija ćelija endokardnog endotela opisana je i u stanju preopterećenja komora volumenom ili pritiskom, u eksperimentalnom dijabetesu i hiperlipidemiji kao i u kokainom indukovanoj kardiomiopatiji.

Eksperimentima in vitro pratilo se selektivno oštećenje EE pri izlaganju visokoj koncentraciji brojnih neurohormona i stresora, poznatih patogenetskih faktora, kao što su kateholamini, angiotenzina atrijalni natriuretски peptid, serotonin, vazopresin, LDL, homocistein, holne kiseline i eozinofili. Lezija endokardnog endotela je uvek udružena sa snažnim pomenama u mehaničkim performansama miokarda [18, 19].

Faktori rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti istovremeno su patogeni za endokardno endotelne ćelije. Oni u ranoj fazi deluju na endokardne ćelije i doprinose razvoju i progresiji srčane insuficijencije. Udružnost lezija endokardnog endotela (EE) i mikrovaskularnog endotela (MVE) u određenim stanjima mogu doprineti nastajanju srčane insuficijencije, ali eksperimentalni podaci da oni to čine nedostaju. U eksperimentu na izolovanim papilarnim mišićima dozno zavisna inotropna kriva, kao odgovor na fenilefrin, pokazuje značajnu promenu na većim koncentracijama. Do sličnog

dolazi posle selektivnog oštećenja EE na mišićima kod kontrolnih životinja [20], mada nema morfološkog oštećenja EE viđenih skening elektronskom mikroskopijom. Pretpostavlja se, da EE postaje disfunkcionalan ako se desi desenzitizacija receptora na EE. Desenzitizacija alfa-receptora u srčanoj insuficijenciji bila je demonstrirana u MVE ćelijama izolovanim iz biopsijskog materijala u pacijenata sa različitim formama kardiomiopatija sa redukcijom produkcije NO u odgovoru na acetilholin, bradikinin i alfa agoniste [19]. Nema značajnih dokaza o promenama na MVE u hroničnoj srčanoj insuficijenciji zbog nedostatku drugih znakova aktivacije mikrovaskularnih endotelnih ćelija, kao što su povećana ekspresiju vaskularnog celularnog adhezijskog molekula (VCAM), E-selektina i endoglina. Endoglin je membranski protein povezan sa receptorskim kompleksom za transformišući faktor rasta i ima ključnu ulogu u angiogenezi [21].

Uloga azot oksida u razvoju srčane insuficijencije

Kontradiktorni podaci vezani za aktivnost iNOS i eNOS i funkcionalne uloge NO u razvoju srčane insuficijencije, mogu biti posledica proizvoljno upoređivanih različitih modela životinja ili ljudi, različite etiologije srčane insuficijencije, uzoraka tkiva uzimanih u različitim stadijumima progresije bolesti, nepouzdanosti ćelijskih izvora NO (kardiomiociti, endotelne ćelije, makrofage) ili korišćenja različitih imunohistohemijskih ili molekularnih bioloških tehnika merenja [17, 22]. Takođe, endotelna disfunkcija je uslovljena promenom u nivou i aktivnosti NO i ET, PGI₂ i angiotenzina II, ANP, aldosterona, vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), neuregulina i angiopetina.

Povećana aktivnost enzima iNOS u tkivu insuficijentnog srca izazvana septičkim šokom dovodi do povećane sinteze NO i ima za rezultat smanjenje snage srčanih kontrakcija. Citokini kao što je TNF- α čija je vrednost u plazmi povećana u septičkom šoku predstavljaju snažne induktore iNOS. Glavno mesto sinteze TNF- α u idiopatskoj dilatiranoj kardiomiopatiji kod ljudi su kardiomiociti i srčani endotel. Povećanje nivoa TNF- α u srčanom tkivu može direktno dovesti do depresije srčane funkcije što uzrokuje razvoj dilatirane kardiomiopatije. Sinteza NO nakon aktivacije iNOS

auto/parakrinom kontrolnim mehanizmima podstiče povećanu sintezu TNF- α [17, 23].

Ispitivanje nivoa iNOS u srčanoj insuficijenciji dovela je do razočaravajuće različitih podataka. Induktivna NOS je vrlo često određivana u tkivu insuficijentnog srca, ali su metode određivanja u različitim eksperimentima bile nekompatibilne. Takođe, aktivnost enzima se razlikuje zavisno od etiologije srčane insuficijencije (dilatirana, idiopatska, ishemična, hipertrofična) ili tehnike merenja iNOS (mRNA, imunohistohemijski).

Podjednako su kontradiktorni podaci o aktivnosti eNOS, u nekim studijama je aktivnost bila smanjena a u drugim povećana [24]. U krajnjem stadijumu insuficijencije srca, nivo eNOS je povećan u subendokardnim kardiomiocitima, ali smanjen u endotelnim ćelijama miokardnih kapilara. Uloga NO i aktivnost eNOS/iNOS u srčanom tkivu kod različitih formi srčane insuficijencije ostaje kontroverzna [17, 23, 25].

Takođe, nejasan je tačan uticaj NO na srčanu funkciju bez obzira na mesto produkcije NO u srcu, odnosno endotelne ćelije, kardiomiocite ili makrofage, ili druge ćelije koje proizvode srčani NO. Intrakoronarna administracija NG-monomethyl-L-arginina (L-NMMA) u pacijenata sa različitim stepenom ventrikularne disfunkcije uglavnom nema uticaja na ventrikularnu kontraktilnu funkciju [17, 18]. Slično tome, Drexler i sar. [26] sugerišu da L-NMMA ne utiče na kontraktilne performanse srčanih mišićnih ćelija izolovanih iz ljudskog srca u završnom stadijumu srčane insuficijencije. Pozitivne korelacije aktivnosti endokardne i subendokardne iNOS i eNOS sa ventrikularnim kontraktilnim performansama ukazuju na blagotvorno dejstvo NO oslobođenog iz endotela kod pacijenata sa dilatiranom kardiomiopatijom. Endogeni NO ima kardioprotektivni efekat u pacijenata sa idiopatskom dilatiranom kardiomiopatijom tako što smanjuje kontraktilni odgovor na beta adrenergičku stimulaciju i na taj način šteti miokardni kiseonik [17, 23].

U akutnoj, endotoksinom izazvanoj srčanoj insuficijenciji, imunohistohemijskim bojenjem pokazano je prolazno povećanje aktivnosti iNOS i COX u endokardnom endotelu i endotelu koronarnih arteriola koje je maksimalna nakon 10–12 sati i normalizuje se posle 36 sati [27]. Istovremeno su osnovni efekti srčanog ET-1 i PGI₂ na srčani inotropizam prolazno naglašeni, i inotropni odgovor na

endogeni ET-1 bio je značajno bolji tokom ove prolazne faze. Ovo predstavlja još jedan primer adaptacije srčane endotelne funkcije i ukazuje na neophodnost da se uvek istovremeno razmotre interakcije svih signalnih puteva.

Uloga endotelina (ET) u patogenezi srčane insuficijencije

Nivo ET-1 u plazmi je povećan u srčanoj insuficijenciji. Smatra se da je suština povećanja ET-1 u plazmi smanjena sinteza albumina sa receptorima za koji se vezuje, smanjeni klirens ili povećano oslobađanje ET u pulmonalnoj cirkulaciji [28]. Nivo ET-1 je povećan, takođe, u endokardnom endotelu, u endotelu miokardnih kapilara kao i u kardiomiocitima insuficijentnog srca. U srčanoj insuficijenciji, endotelne ćelije i makrofagi više nego kardiomiociti su vodeće mesto sinteze ET-1 u srcu [28].

Nivo ET-1 u miokardnom intersticijumu bio je smanjen kod modela eksperimentalno izazvane srčane insuficijencije poremećajem srčanog ritma, bez obzira na visok ukupni nivo ET-1 u srčanom tkivu. Ovo se može objasniti povećanim preuzimanjem ET-1 od strane kardiomiocita insuficijentnog srca. Ushodna regulacija ET-1 sistema, sa povećanjem mRNA za ppET-1, ECE-1, ETAi ETB receptore, bila je demonstrirana takođe na kardiomiocitima pacijenata sa ishemijskom, ali ne i kod pacijenata sa idiopatskom dilatiranom kardiomiopatijom iako je slično povećanje u plazmi ET-1 i u drugoj grupi [29].

U drugoj studiji u krajnjem stadijumu srčane insuficijencije u pacijenata sa dilatiranom kardiomiopatijom nisu utvrđene značajne razlike u ekspresiji mRNA za ppET-1, ECE-1 i ETA receptore upoređeno sa kontrolnim srcima. Povećanje tkivne koncentracije ET-1 u poslednjoj studiji, zajedno sa nishodnom regulacijom ETB receptora mRNA, sugeriše da je to posledica smanjenja klirensa pre nego povećanje miokardne sinteze ET-1.

Aktivacija ET-1 signalnog puta može se smatrati na početku adaptacijom, mada uskoro postaje maladaptivna sa činjenicom da preterana aktivacija ETA receptora na kardiomiocitima može dovesti do direktnog toksičnog efekta, neodgovarajuće hipertrofije, iscrpljenosti kontraktilnih rezervi zbog hronične inotropne stimulacije i ventrikularne aritmije [30]. ET-1 pre može delovati kao protektivni faktor kroz blokiranje beta adrenergičkih agonista, ili oksidativnim stresom izazvanu apoptozu kardiomiocita preko ETA receptora. ET-1 je

pokazuje osobinu za jedinstvenom uštedom kiseonika uz povećanje efikasnosti srčane kontraktilnosti [31].

Uloga neuregulina u razvoju srčane insuficijencije

Neuregulin-1 (Nrg-1) pripada epidermalnim faktorima rasta (EGF) koji imaju ulogu u proliferaciji, diferencijaciji i očuvanju funkcije mnogih tkiva uključujući kardiomiocite. Efekti su posredovani preko seta tirozin kinaza ligand zavisnih receptora ErbB2, ErbB3, i ErbB4. Dobro je opisan signalni put Nrg-1/ErbB zbog neophodne uloge u razvoju srca i nervnog sistema [32]. Kod pacijenata sa metastatskim tumorom karcinoma dojke koji su u terapiji primali i monoklonska antitela anti ErbB2, lek trastuzumab (Herceptin), sam ili u kombinaciji sa antraciklinom, češće se javljala srčana insuficijencija i sistolna disfunkcija komora [33]. Endogeni i egzogeni neuregulini imaju kardioprotektivne i kardioregenerativne funkcije i mogu da utiču na funkciju miocita, uključujući ćelijsko preživljavanje, funkciju mitohondrija, proliferaciju, rast, unos glukoze, nivo kalcijuma u sarkoplazmatskom retikulumu i formiranje fokalnih pripoja. Nrg-1/ErbB sistem je odgovoran za fiziološku adaptaciju srca pri promenjenim srčanim zahtevima. Takođe, in vitro studijama je objašnjen ćelijski mehanizam kojim Nrg/ErbB signalni put može regulisati adaptaciju srca na stres. Ovom studijom je potvrđen koncept da parakrini i jukstakrini sistem regulišu interakcije između mikrovaskularnih endotelnih ćelija i kardiomiocita. Brojne izoforme neuregulina se sintetišu u endotelnim ćelijama. Većinom je to tip i pre-neuregulina čija se proteolitička aktivacija mora desiti u neuregulin-1 da bi se iz endotelnih ćelija oslobodio aktivni ligand. Blagi oksidativni stres izaziva oslobađanje i delovanje Nrg-1, testirano u in vitro uslovima, preko membranskih metaloproteaza, kao što je objašnjeno u sistemu nervnih ćelija. Slično, drugi fiziološki stimulusi (angiotenzin, fenilefrin, endotelin) mogu da utiču na oslobađanje i delovanje Nrg-1.

Nrg-1, takođe, reguliše adrenergički odgovor kardiomiocita, ima negativan inotropni efekat na izolovane papilarne mišiće i štiti miocite od ćelijske smrti indukovane aktivacijom β 1 receptora. Poput neuregulina-1 i insulinu sličan faktor rasta (IGF-1), fibroblastični faktor rasta (FGF-1, FGF-2), urokortin, VEGF, TGF- α i kardirotrofin su povezani sa smanjenjem

apoptoze u srcu. Međutim, administracija Nrg-1 nakon ligature prednje leve koronarne arterije (LAD) nema efekta na apoptozu, dok kod tretmana dijabetične kardiomiopatije i u slučaju bivalente administracije Nrg-1 nakon antraciklinom indukovane kardiotoksičnosti izaziva smanjenje kardiomiocitne apoptoze. Kod pacova kod kojih je srčana hipertrofija izazvana aortnom konstrikcijom, nivo Nrg-1 ostaje konstantan dok je broj ErbB2 i ErbB4 receptora značajno manji. Slično, kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom nivo Nrg je normalan, dok je ekstremno mali broj ErbB2 i ErbB4. Ovi podaci sugerišu regulaciju receptorima u insuficijentnom miokardu [32, 34].

Na osnovu najnovijih istraživanja, mRNA i nivo proteina ErbB2 i ErbB4 receptora pokazuje nishodnu regulaciju u ranom stadijumu srčane insuficijencije kod životinja sa sekundarnom hroničnom hipertrofijom zbog aortne stenoze. Knock-out NRG1 u istom modelu modela aortne stenoze životinja nije smanjio miokardnu hipertrofiju, ali nije ni ubrzao razvoj srčane insuficijencije [35].

Smanjena NRG-ErbB receptor signalizacija dovodi do prelaska kompenzatorne hipertrofije u insuficijenciju. Ovo gledište je dobilo indirektnu podršku od kliničke observacije pacijenata sa karcinomom pluća tretiranih sa monoklonalnim antitelima protiv ErbB2 receptora, transtuzumab (Herceptin). Bila je jako visoka incidenca transtuzumabom izazvane kardiotoksične kardiomiopatije [33].

Miševi koji u komorama nemaju receptore ErbB2 (knock-out) preživljavaju do adultnog doba, ali pokazuju ranu rapidnu dilatacionu kardiomiopatiju. Dok veliki deo ovih životinja umire prerano, preživele pokazuju značajnu redukciju e젝cione frakcije leve komore, povećavajući end dijasolni volumen, remodelovanje miofibrila, i smanjenu sintezu natriuretskih peptida [32, 34]. U kulturi kardiomiocita, trastuzumab uzrokuje teške kardiomiotiji slične promene, uključujući dezorganizaciju kardiomiocitnog citoskeleta, kao i efekte koji su bili blokirani ili reverzibilni dodavanjem NRG [33].

Kako neuregulin stimuliše adultno srce, ostaje intrigantno polje za istraživače. Endotelin-1 povećava kontraktilnost srca i povećava ekspresiju neuregulina, dok je angiotenzin II i fenilefrin smanjuju. Ovo govori o važnosti mehanizma za regulaciju neuregulin signalnog puta nivoom liganda koji određuje veličinu

srčanih zahteva. Integrini su familija receptora na mnogim ćelijama pa i na kardiomiocitima koji su osetljivi na mehanički stres i mogu biti netipični receptori za Nrg-1. Ekspresija neuregulina u trudnoći je povećana u vreme kada hemodinamski stres povećava srčane zahteve. Paralele su viđene između nrg-1 i drugih faktora rasta potvrđujući ulogu koju imaju u zaštiti srca što može biti značajno u rasvetljavanju terapijskog potencijala srčanih faktora rasta.

ZAKLJUČAK

Disfunkcija vaskularnog i endokardnog endotela su rani događaji koji vodi ka progresiji srčane insuficijencije. Pri umerenom opterećenju pritiskom kod hipertrofije leve komore potpuno je supresovana ventrikularna relaksacija zbog izostanka oslobađanja endotelog NO. Zaštita koronarnog endotela od oksidativnog stresa sa poboljšanom biodostupnošću NO značajno inhibira razvoj hipertrofije leve komore i popravljaju releksantni odgovor komora na endogeni NO.

Mišićne ćelije insuficijentnog srca ponašaju se kao kardiomiociti bez endokardnog endotela. Pretkliničke i kliničke studije naglašavaju važnost koronarne endotelne disfunkcije u srčanoj insuficijenciji. U osnovi, identifikovani smanjeni vazodilatatorni odgovor podržan je činjenicom da smanjenje NO smanjuje miokardnu perfuziju i indirektno doprinosi progresiji srčane insuficijencije. Visoka koncentracija neurohormona uzrokuje selektivno oštećenje EE i MVE i smanjenje mehaničkih performansi susednih kardiomiocita. Tako, aktivacija α 1 adrenergičke protein kinaze A i ET-1 protein kinaze C je ključna u pozitivnoj modulaciji punog razvoja odgovora snaga/frekvenca u srcu, a disregulacija odnosa snaga/frekvenca je jedan od znakova srčane insuficijencije. Nezavisnost inicijalnih patoloških mehanizama u srčanoj insuficijenciji i endotelna disfunkcija igraju glavnu ulogu progresiji bolesti i imaju važnu prognostičku vrednost za klinički ishod.

Ovi nalazi podržavaju ideju da je disfunkcija srčanog endotela kao adaptivni odgovor često prisutna u ranim fazama srčane insuficijencije. Endotelni autokrini i parakrini signalni putevi i većina drugih procesa aktivacije endotela su usko povezani i međuzavisni, tako da aktivacija ili ometanje bilo kog segmenta neophodno neminovno utiču na druge dovodeći

do poremećaja mnogih srčanih endotel-miokardnih interakcija i njihove normalne ravnoteže, sa štetnim ukupnim funkcionalnim ishodom na kome se zasniva razvoj progresivne srčane insuficijencije.

Mnogo suprotstavljenih podataka iz literature o ulozi endotelne disfunkcije u razvoju srčane insuficijencije naglašava činjenicu da uvek treba uzeti u obzir interakcije svih signalnih puteva istovremeno.

LITERATURA

1. Voors AA, Anker DS, Bueno H, Cleland JGH, Coats JSA, Falk V 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): 2129-2200. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
2. Sun HJ, Hou B, Wang X, Zhu XX, Li KX, Qiu LY. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases: Role of long non-coding RNAs. *Life Sc*. 2016; 167: 6-11.
3. van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? *Neth Heart J* (2016) 24:227-236 DOI 10.1007/s12471-016-0810-1
4. Borbely A, Falcao-Pires I, Heerebeek van, et al. Hypophosphorylation of the stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res*. 2009; 104:780-6.
5. Heerebeek L van, Hamdani N, Falcao-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012; 126:830-9.
6. Lee DI, Zhu G, Sasaki T, et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. *Nature*. 2015; 519:472-6.
7. McCormick EM, Manduchi E, Witschey RTW, Gorman RC, Gorman III JH, Jiang YZ et al. Spatial phenotyping of the endocardial endothelium as a function of intracardiac hemodynamic shear stress. *Journal of Biomechanics* 2017; 50(2017)11-19
8. Kurvilla L, Kurtha CC. Molecular mechanisms in endothelial regulation cardiac function. *Mol Cell Biochem* 2003; 253 (1-2): 113-23.
9. Smiljić S, Nestorović V, Savić S. Modulatory role of nitric oxide in cardiac performance. *Med Pregl* 2014; 67 (9-10):345-352.
10. Brutsaert DL, Franssen P, Andries LJ, De Keulenaer GW, Sys S. Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovascular Research* 1998; 38 (2): 281-290.
11. Drexler H, Hayoz D, Munzel T, Hornig B, Just H, Brunner HR, Zelis R. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1596-160.
12. Kaiser L, Spickard RC, Oliver NB. Heart failure depresses endothelium-dependent responses in canine femoral artery. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 1989; 256: H962-H967.
13. Vila-Petrof MG. Activation of distinct cAMP-dependent and cGMP-dependent pathways by nitric oxide in cardiac myocytes. *Circ Res* 1999; 84: 1020-103.

14. Bayraktutan U, Yang ZK, Shah AM. Selective dysregulation of nitric oxide synthase type 3 in cardiac myocytes but not coronary microvascular endothelial cells of spontaneously hypertensive rat. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 719–726.
15. Maccarthy PA and Shah AM. Impaired endothelium-dependent regulation of ventricular relaxation in pressure-overload cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2000; 101: 1854–1860.
16. Brady AJ et al. Nitric oxide attenuates cardiac myocyte contraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1993; 265: H176–H182.
17. Massion PB et al. Nitric Oxide and Cardiac Function Ten Years After, and Continuing. *Circ Res*. 93:388-398 ; 2003.
18. Shen X, Tan Z, Zhong X, Tian Y, Wang X, Yu B et al. Endocardial endothelium is a key determinant of force-frequency relationship in rat ventricular myocardium. *J Appl Physiol*. 2013; 115 (3):383-93.
19. Smiljić Sonja, Radović Dragica, Miletić Milanka, Nestorović Vojkan, Trjaković Goran, Savić Slađana. Uticaj modifikatora metabolizma cikličnih nukleotida na kontraktilnost desne komore srca pacova s očuvanim i uklonjenim endokardnim endotelom. *Srp arhiv cel lek*. 2010 ; 138 (9-10); 584-589.
20. Li K, Rouleau JL, Calderone A, Andries JL, Brutsaer DL. Endocardial function in pacing-induced heart failure in the dog. *J Mol Cell Cardiol*. 1993; 25: 529–540.
21. Morine KJ, Paruchuri V, Qiao X, Aronovitz M, Huggins GS, De Nofrio Det al. Endoglin selectively modulates transient receptor potential channel expression in left and right heart failure. *Cardiovasc Pathol* 2016; 25(6):478-482.
22. Shah AM, Maccarthy PA. Paracrine and autocrine effects of nitric oxide on myocardial function. *Pharmacol Ther*. 2000; 86: 49–86.
23. Tatsumi T et al. Cytokine induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1338–1346.
24. Xie YW et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the modulation of canine myocardial mitochondrial respiration in vitro. Implications for the development of heart failure. *Circ Res*. 1996; 79: 381–387.
25. Pittis M et al. Canine coronary microvessel NO production regulates oxygen consumption in eNOS knockout mouse heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2000; 32:1141–1146.
26. Drexler H, Kastner S, Strobel A, Studer R, Brodde OE, Hasenfuss G. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 955–963.
27. Mebaza A, De Keulnaer GW, Paqueron X, Andries LJ, Ratajczak P, Lanone S et al. Activation of cardiac endothelium as a compensatory component in endotoxin-induced cardiomyopathy: role of endothelin, prostaglandins and nitric oxide. *Circulation*. 2001; 104: 3137–3144.
28. Agapitov VA, Haynes GW. Role of endothelin in cardiovascular disease. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2002; 3: 1.
29. Jacques D, Descorbeth M, Samad AD, Provost C, Perreault C, Jules F. The distribution and density of ET-1 and its receptors are different in human right and left ventricular endocardial endothelial cells. *Peptides*. 2005; 26 (8):1427-1435.
30. Araki M et al. Endothelin-1 as a protective factor against beta-adrenergic agonist-induced apoptosis in cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:1411–1418.
31. Becker R et al. Ventricular arrhythmias induced by endothelin-1 or by acute ischemia: a comparative analysis using three-dimensional mapping. *Cardiovasc Res*. 2000; 45:310–320.
32. Smiljić Sonja, Mijović Milica, Savić Slađana. Značaj neuregulina u razvoju srca i bolesne kardiovaskularne nog sistema. *Timočki medicinski glasnik*. 2016; 41 (2): 115-121.
33. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344:783–792.
34. Lemmens K, Doggen K, De Keulnaer GW. Activation of the neuregulin/ErbB system during physiological ventricular remodeling in pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 300: H931–H942.
35. Odiete O, Hill MF, Sawyer DB. Neuregulin in cardiovascular development and disease. *Circ Res*. 2012; 111 (10): 1376-85.