

# Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду та метаболічний синдром. Основні фактори розвитку, роль епікардіального жиру

А.М. Соколова<sup>1</sup>,  
В.В. Пушкарьов<sup>2</sup>,  
Л.К. Соколова<sup>2</sup>,  
В.М. Пушкарьов<sup>2</sup>,  
О.І. Ковзун<sup>2</sup>,  
М.Д. Тронько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

<sup>2</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН

**Резюме.** Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) – це різнопланове захворювання, яке виникає внаслідок широкого спектра супутніх захворювань. Ожиріння та цукровий діабет (ЦД) є основними факторами формування HFpEF внаслідок збільшення об'єму епікардіального жиру (epicardial adipose tissue, EAT). Стратифікація пацієнтів із HFpEF на основі фенотипів призводить до нових класифікацій, включаючи фенотипи HFpEF із ожирінням і ЦД. Існує тісний зв'язок між об'ємом EAT та HFpEF. Пацієнти з HFpEF можуть бути додатково класифіковані відповідно до об'єму EAT за допомогою передових методів візуалізації, включаючи серцево-судинний магнітний резонанс та комп'ютерну томографію. EAT функціонує як ендокринна тканина, яка сприяє запаленню міокарда. Крім того, розширення EAT діє як ураження, яке займає простір, що спричиняє зменшення функціонального об'єму перикарда, підвищення тиску наповнення шлуночків і посилення взаємодії шлуночків. Ожиріння та ЦД є основними факторами формування HFpEF внаслідок збільшення об'єму EAT. Немедикаментозні заходи зі зміни способу життя, гіполіпідемічна терапія та антидіабетичні засоби, що здійснюють модулювальний ефект на жир, такі як метформін, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу або агоністи глюкагон-подібного пептиду 1, здатні викликати регресію EAT, можуть бути особливо ефективними для цієї підгрупи пацієнтів. Прямі ефекти агоністів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу та глюкагоноподібного пептиду-1 на HFpEF наразі перебувають на стадії клінічних досліджень. Дані клінічних випробувань показують, що рівень захворюваності та віддалена смертність пацієнтів із ЦД 2-го типу (ЦД2) із HFpEF вищі, ніж у пацієнтів без ЦД. Однією з головних перешкод для клінічної терапії HFpEF є погано вивчена патофізіологія HFpEF, що робить розробку ліків складним завданням. Зараз визначено кілька потенційних терапевтичних цілей. Таким чином, майбутня розробка ліків потребує більш комплексного підходу не лише для супутніх захворювань HFpEF, але й для класифікації та фенотипічної ідентифікації HFpEF.

**Ключові слова:** серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет, запальні процеси, хронічна хвороба нирок.

Серцева недостатність (heart failure, HF) – це клінічний синдром, спричинений структурними та функціональними аномаліями серця, які порушують здатність шлуночків наповнюватися або викидати кров. HF є поширеною хворобою, яка щороку вражає 22 мільйони людей у всьому світі [1]. HFrEF характеризується ознаками та симптомами HF за наявності нормальної фракції викиду лівого шлуночка. HFrEF є гетерогенним синдромом із різноманітною етіологією та патофізіологічними факторами. HFrEF виглядає як захворювання, що розвивається за кількома патофізіологічними механізмами, хоча багато з них залишаються спекулятивними через обмежений доступ до тканини серця людини.

HFrEF є епідемією, яка зростає. На відміну від HF зі зниженою фракцією викиду (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF), скорочувальна здатність міокарда при HFrEF залишається майже нормальною, а порушення релаксації лівого шлуночка (left ventricle, LV) та збільшення жорсткості призводить до застою в легенях, задишки, легеневої гіпертензії та низької толерантності до фізичного навантаження. У наш час HFrEF є основною причиною госпіталізації пацієнтів старше 65 років. Протягом наступних 10 років HFrEF подолає HFrEF як провідну причину HF. Зростаюча поширеність HFrEF і відсутність терапії, що спирається на рекомендації, відновили інтерес до її патофізіології [2-6].

Наріжним каменем HF є ремоделювання LV. При HFrEF систолічна дисфункція призводить до ексцентричної гіпертрофії з витонченням стінки LV і замісним фіброзом. При HFrEF стінка LV потовщується, що призводить до концентричної гіпертрофії з порушенням розслаблення міокарда і збільшенням жорсткості, що спричиняє діастолічну дисфункцію LV і, зрештою, HFrEF. Вік, ожиріння, ЦД2, гіпертонія та дисфункція нирок сприяють концентричному ремоделюванню LV [2].

**Визначення HF.** Визначення HF з часом змінювалося. Попередній стандарт базувався на дослідженні Framingham [7], але поточні рекомендації визначають його як клінічний синдром, вторинний щодо структурної та/або функціональної аномалії серця, що призводить до підвищеного внутрішньосерцевого тиску (тобто порушення наповнення шлуночків) та/або неадекватного серцевого викиду [8, 9].

HF можна класифікувати за етіологією, стадією, функціональною здатністю, ремоделюванням та фракцією викиду LV (left ventricular ejection fraction, LVEF). Останнє має особливе значення через різний прогноз і реакцію на лікування. Крім того, більшість клінічних випробувань відбирають пацієнтів, базуючись на LVEF [10]. Знижена LVEF (при HFrEF) визначається як  $\leq 40\%$ , якщо LVEF становить від 41% до 49%, це визначається як HF із помірно зниженою LVEF (HF із середньою фракцією викиду). Ця «нова» класифікація була запропонована з огляду на те, що обидві групи пацієнтів можуть отримати користь від подібної терапії. У третій категорії пацієнти з LVEF  $\geq 50\%$ , які характеризуються клінічними проявами та об'єктивними ознаками структурних та функціональних аномалій серця, мають HFrEF [8, 10].

**Клінічні прояви та діагностика.** HF підозрюють у пацієнтів за наступними серцево-судинними факторами ризику. Артеріальна гіпертензія (АГ) та ожиріння найбільш поширені в пацієнтів із HFrEF [3-5]. Інші серцево-судинні фактори ризику включають ЦД, хронічну хворобу нирок (ХХН), вживання алкоголю та сімейні історії з кардіоміопатією або раптовою смертю, а також специфічні етіології, які можуть безпосередньо порушувати серцеву структуру або функцію, наприклад вроджені вади серця в анамнезі, перенесений інфаркт міокарда, кардіотоксичну хіміотерапію або захворювання клапанів [8].

На молекулярному рівні основною причиною HFrEF є хронічне запалення через порушення регуляції в гуморальній імунній системі. Високі рівні цитокінів, таких як інтерлейкін-1, -6 (interleukin, IL) і фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) у крові, молекули клітинної адгезії та інші медіатори можуть інфільтруватися в міокард, що призводить до хронічних пошкоджень [11]. Також ключову роль у заміщенні фіброblastів у серці відіграє серцевий фіброз, який реалізується шляхом активації експресії генів міофіброblastів через деякі профібротичні фактори (трансформуючий фактор росту- $\beta$ , IL-11, ангіотензин II) [12].

Іншим добре відомим фактором є оксид азоту (nitric oxide, NO), який є потенційною терапевтичною мішенню, оскільки при HFrEF рівні cGMP знижуються, що пов'язано з окислювальним стресом, ендотеліальною дисфункцією (endothelial dysfunction, ED) та запаленням.

## Огляди

Посилення утворення NO є перспективним механізмом, оскільки він коригує серцевий фіброз, імунну дисрегуляцію та ремоделювання клітинних з'єднань. На цьому рівні активні форми кисню (reactive oxygen species, ROS) призводять до пошкодження мітохондрій, недостатню продукцію АТР, що активує низхідні шляхи, пов'язані з серцевим фіброзом, запаленням і діастолічною дисфункцією [7].

Зараз, інтенсивно вивчається роль кальцію завдяки тому, що ефекти цього іона в кардіоміоцитах точно регулюються, що пов'язане із кальцій-індукованим механізмом вивільнення кальцію, найбільш відомим як транзиторий (тимчасовий) кальцій, який керує скороченням м'язів. Однак діастолічна дисфункція при НФрЕФ часто залежить від супутніх патологій [13].

На клітинному рівні ендотеліальні клітини-попередники, які можна розпізнати за їх маркером CD34+ на поверхні, необхідні для відновлення ендотелію. Пацієнти з НФрЕФ мають нижчі та порушені рівні циркулюючих клітин CD34+. Зниження кількості ендотеліальних клітин-попередників пов'язане з дисбалансом NO, підвищеним утворенням ROS і системним прозапальним станом [14].

Нарешті, на системному рівні порушуються нейрогуморальні та механічні властивості серцевого м'яза. Шляхи ендотеліну та адренomedуліну активуються при цьому синдромі, пов'язаному з легеневою гіпертензією, що призводить до погіршення діастолічного резерву правого шлуночка та порушення регуляції споживання кисню в пацієнта зі зниженим серцевим викидом і підвищеним тиском наповнення LV [7]. Ендотелін-1 та натрійуретичні пептиди (natriuretic peptide, NUP) є одними з важливіших біомаркерів HF [15-22].

У пацієнтів із НФрЕФ, ендотелін-1 у легневих венах і його градієнт є прогностичною ознакою 1-річної госпіталізації через HF, тоді як було виявлено, що підвищений градієнт пов'язаний із довгостроковою смертністю при НФрЕФ. Це дослідження підкреслює роль ендотеліну-1 у розвитку легеневої гіпертензії в пацієнтів із НФрЕФ, а також оцінює його потенціал як прогностичного біомаркера [16]. У НФрЕФ існує унікальний біомаркерний профіль міопатії лівого передсердя, оскільки підвищені біомаркери нейрогормональної активності та некрозу міокарда незалежно пов'язані з порушенням його механі-

ки. При НФрЕФ нижча деформація резервуара лівого передсердя пов'язана зі стійким підвищенням рівня N-кінцевого NUP про-В-типу. Це свідчить про те, що погіршення функції лівого передсердя призводить до стійкої гіперемії, яка може пояснити несприятливі результати в пацієнтів з НФрЕФ із порушеною функцією передсердя [19].

### Роль запалення в патогенезі НФрЕФ

Сукупні дослідження показали, що саме запалення є важливим у прогресуванні пошкодження міокарда, структурному ремоделюванні позаклітинного матриксу та адаптації кардіоміоцитів, що призводить до фіброзу і діастолічної дисфункції. Перші докази існування запалення при НФрЕФ отримані зі спостереження, що пацієнти із HF мають вищі рівні циркулюючих запальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 та білка хемотаксису моноцитів [23]. Крім того, кілька молекул були описані як біомаркери запалення НФрЕФ на вищих рівнях, включаючи ростовий фактор диференціювання-15, пентраксин-3, неоптерин і пригнічення пухлиногенності 2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2).

Запалення також було відзначено в ендоміокардіальних біоптатах при НФрЕФ, про що свідчить рекрутування запальних клітин у тканину міокарда [24]. Ростовий фактор диференціювання-15, член надродина цитокінів трансформуючого фактора росту- $\beta$ , є маркером клітинного пошкодження та запалення, нещодавно запропонованим як біомаркер із прогностичною цінністю [25]. Пентраксин-3, білок гострої фази запалення, рівень якого підвищений при НФрЕФ, а також у суб'єктів без симптомів HF, але з діастолічною дисфункцією LV. Неоптерин – молекула, яка виробляється активованими макрофагами, що діє як прооксидант і сприяє апоптозу клітин, також є підвищеним у пацієнтів із НФрЕФ. ST2, член сімейства рецепторів IL-1 з трансмембранною (ST2L) і розчинною ізоформою (sST2), легко визначається в кровообігу, і підвищується в пацієнтів з автозапальними станами. Останнім часом його асоціюють із наявністю ЦД, фібриляцією передсердь, дисфункцією нирок та іншими супутніми захворюваннями в пацієнтів із НФрЕФ. Крім того, у пацієнта з гострою декомпенсацією рівні пентраксину-3, IL-6, TNF- $\alpha$  та високочутливого с-реактивного білка вищі порівняно зі стабільним захворюванням [9, 26].

Докази, зібрані на основі підвищення рівня біомаркерів запалення, провокують питання щодо генезу запалення, а саме – чи може бути пошкодження кардіоміоцитів ключовою подією, що ініціює адаптивне запалення, фіброз, а також і системні наслідки. При HFpEF запалення пропонується як основа, на якій метаболічні супутні захворювання, такі як наявність ожиріння, ЦД, анемії, АГ та ін., глибоко впливають на метаболізм серця і власне генез запалення [27].

Механістичний зв'язок між метаболічними умовами та запаленням необхідно буде з'ясувати в деталях. Одним із механізмів може бути залучення сигнального шляху транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B, який, враховуючи ефекти HFpEF, пов'язані з ожирінням, може бути активований метаболічним стресом, що призводить до поляризації макрофагів M1 і секреції вторинних прозапальних цитокінів, хемокінів і продукції молекул адгезії. Хоча роль макрофагів при HFpEF є суперечливою, біопсія показує, що кількість макрофагів у тканині серця порівняно з контролем подвоюється [24].

У дослідженнях *in vitro* було показано, що культура моноцитів від здорових донорів, інкубованих із сироватками, отриманими від пацієнтів із HFpEF, сприяла розвитку ознак макрофагів M2. Про це свідчить змінена морфологія та експресія генів, що призводило до профіброзного фенотипу [28].

Крім того, дослідження на мишах показали, що через АГ або похилий вік кількість макрофагів у серці зростає, разом із діастолічною дисфункцією, що призводить до порушення розслаблення міокарда та збільшення його жорсткості. TNF- $\alpha$  та IL-6 здійснюють плейотропну дію на макрофаги, фіброласти, мікроваскулатуру та кардіоміоцити [23], порушуючи кальцієвий гомеостаз, ініціюючи реакцію апоптозу, стимулюючи синтез інших цитокінів, підвищуючи регуляцію індукованої синтази оксиду азоту, руйнуючи позаклітинний матрикс та індукуючи експресію молекул ендотеліальної адгезії таких як молекула міжклітинної адгезії-1 і молекула адгезії клітин судин-1 [29].

Запалення відіграє важливу роль у патогенезі серцевої дисфункції, спричиняючи порушення сигналіngu інсуліну та зниження концентрації ендогенних антиоксидантів. Дійсно, існують численні взаємозв'язки між окислювальним стресом і запаленням. При HF надлишкова про-

дукція ROS забезпечує сильний прозапальний сигнал і викликає пошкодження тканини міокарда. Крім того, гіперглікемія, пов'язана з ЦД2, призводить до посилення мітохондріального дихання в ендотеліальних клітинах, що збільшує продукування ROS і окислювальний стрес.

Низка прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-18 і трансформуючий фактор росту  $\beta$ , а також нуклеотидзв'язуючі олігомеризаційні доменоподібні рецепторні білки (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor proteins, NLRP), є важливими для процесу запалення [30]. NLRP3 інфламасоми активуються надмірною продукцією ROS, посилюючи пошкодження тканин. Інфламасома NLRP3 складається з NLRP3, крапчастого білка, асоційованого з апоптозом (apoptosis-associated specklike protein, ASC) і процистеїніл аспарат-специфічної протеїнази-1 (прокаспази-1). Було показано, що вони взаємодіють із тиоредоксинзв'язуючим білком-2 і висока концентрація внутрішньоклітинних ROS викликає дисоціацію тиоредоксинзв'язуючого білка-2 від тиоредоксину, який потім може зв'язуватися з NLRP3 і активувати його. Після активації ROS NLRP3 залучає ASC і прокаспази-1, що призводить до активації каспази-1, і процесингу прозапальних IL-1 $\beta$  та IL-18 шляхом протеолітичного розщеплення [31,32].

Зважаючи на наведені дані щодо HFpEF, у деяких клінічних дослідженнях визначили запалення та фіброз, як потенційні терапевтичні цілі.

### АГ і HFpEF

Гемодинамічний стрес, який створює надлишковий тиск для серця, сприяє концентричному ремоделюванню LV, що визначається відносною товщиною стінки  $>0,42$  і нормальною масою LV. У пацієнтів з АГ гемодинамічний стрес у 70% може сприяти процесу ремоделювання LV [33]. Інші медіатори концентричного ремоделювання LV включають етнічну приналежність, стать, розмір тіла та артеріально-шлуночкову взаємодію. У відповідь на надмірний тиск кількість актинових і міозинових філаментів паралельно зростає, а розмір кардіоміоцитів збільшується [33]. Збільшення міокарда може бути спочатку адаптивним, оскільки воно нормалізує напругу стінки LV, зменшує потребу міокарда в кисні, запобігає розрідженню мікроваскулатури та розвитку інтерстиціального фіброзу [34].

## Огляди

На додаток до постійного гемодинамічного стресу, нейрогормони, окислювальний стрес, цитокіни та фактори росту опосередковують прогресування концентричного ремоделювання LV і, з активацією резидентних серцевих фіброblastів, сприяють серцевому фіброзу. Збільшення міофібрил становить <50% процесу ремоделювання LV. Фіброblastи, перицити, макрофаги, лімфоцити, тучні, дендритні та гладком'язові клітини судин сприяють накопиченню позаклітинного матриксу та інтерстиціальному фіброзу, які є невіддільною частиною ремоделювання LV. Внесок серцевого фіброзу в ремоделювання LV може бути продемонстрований його помірним відновленням під час антигіпертензивної терапії. Перехід від адаптивного до патологічного збільшення міокарда залишається клінічно малопомітним і відбувається в ранньому дорослому віці, при збереженні гемодинамічного стресу [35].

Багато досліджень було зосереджено на факторах, пов'язаних із розвитком АГ, наприклад, із функцією та регуляцією системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС) [36]. Проте лише останніми роками почали звертати увагу на імунні клітини, які також беруть участь у патогенезі АГ [37]. Макрофаги є медіаторами в розвитку АГ, яка пов'язана з гіпертрофією LV, ремоделюванням серця та фіброзом. Рівень інфільтрації макрофагами гіпертензивного серця підвищується, і одним із механізмів, що опосередковує цей процес, є вісь хемокін (СХС-мотив) ліганд-1/хемокін (СХС-мотив) рецептор-2 [38].

Цікаво, що однією з функцій макрофагів є регуляція кров'яного тиску, об'єму позаклітинної рідини та розчинених речовин. Цю функцію досліджували на щурах на високосолевої дієти, яка викликала інтерстиціальне гіпертонічне середовище в шкірі. У відповідь на накопичення натрію, кількість макрофагів збільшується, одночасно активуючи TopEBP, який є сенсором осмотичного тиску тканини. У відповідь на підвищений тонус тканини макрофаги, що мають рецептор TopEBP, вивільняють фактор росту ендотелію судин-С, таким чином стимулюючи лімфангіогенез. Таким чином, ріст лімфатичних судин під час надмірного споживання солі притупляє підвищення артеріального тиску, діючи як рідинна буферна система. Крім того, підвищені рівні фактора росту ендотелію судин-С у сироватці крові в людей з АГ можуть вказувати на подібний механізм у пацієнтів [39].

Інфільтрація макрофагів та регуляція сигнального шляху TopEBP/фактор росту ендотелію судин-С також відбуваються в міокарді щурів зі спонтанною АГ під впливом дієти з високим вмістом солі. Важливо, що секреція фактора росту ендотелію судин-С і серцевий лімфангіогенез призводять до серйозного ремоделювання LV - збільшення LV і периваскулярного та інтерстиціального фіброзу [40].

### Ожиріння та HFpEF

*Фенотип HFpEF при ожирінні.* Ожиріння досягло масштабів епідемії в усьому світі і є основною супутньою патологією в пацієнтів із HFpEF [41]. Поширеність надмірної ваги та ожиріння досягає 84% у клінічних випробуваннях, епідеміологічних дослідженнях та реєстрах HF. Старіння населення та епідемія ожиріння лежать в основі зростання поширеності ожиріння при HFpEF. Надмірна вага та ожиріння є поширеним явищем при HFpEF: 71% пацієнтів мали надлишкову вагу або ожиріння в дослідженні I-PRESERVE та 63% по даних реєстру GWTC-HF відповідно [42]. Серед 151 пацієнта в дослідженні RELAX – 41% мали індекс маси тіла (ІМТ) >35 кг/м<sup>2</sup> [43]. Об'єм лівого передсердя та маса лівого передсердя корелювали з ІМТ, окружністю талії та ожирінням у літній групі двох расових когорт у дослідженні ARIC. Тривале ожиріння від ранньої зрілості до середнього віку було пов'язано з діастолічною дисфункцією LV у 43-55-річних учасників дослідження CARDIA.

Збільшення маси жиру в організмі викликає гемодинамічні, метаболічні, запальні та гормональні порушення, які впливають на ендотелій судин і серце [44]. Ожиріння є основним компонентом HFpEF через ініціювання системного прозапального середовища, індукції утворення ендотелієм ROS та зниження біодоступності NO, що особливо впливає на коронарну мікроциркуляцію та сусідні кардіоміоцити [45, 46]. На додаток, кардіоміоцити не мають здатності до зберігання ліпідів, їх експозиція до надлишків ліпідів крові, яка зазвичай відбувається в пацієнтів з ожирінням, може призвести до стеатозу кардіоміоцитів і гальмування їх функції.

Більш ранні дослідження показали, що симптоми в пацієнтів із HFpEF та ожирінням пов'язані просто з надлишковою масою тіла, а не з серцевими аномаліями. Однак останні па-

радигми хвороби включили ожиріння в патофізіологію HFpEF [41]. Ожиріння та пов'язані з ним серцево-метаболичні ознаки також сильніше асоційовані з ризиком майбутньої HFpEF ніж HFrEF. Це свідчить про те, що пов'язана з ожирінням HFpEF представляє окремих клінічний фенотип у широкому спектрі HFpEF [41]. Відповідно, пацієнтів із HFpEF можна додатково класифікувати на фенотипи без ожиріння та з ожирінням. Останній характеризується високим ІМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, нижчими рівнями NUP та вищим співвідношенням маси LV до об'єму, порівняно з фенотипом без ожиріння, який частіше зустрічається в людей похилого віку [41].

Пацієнти HFpEF з ожирінням мають аномальний склад серця та скелетних м'язів з інфільтрацією жирової тканини [47]. Крім того, порівняно з пацієнтами без ожиріння пацієнти HFpEF з ожирінням мають унікальні патофізіологічні особливості, включаючи більш об'ємне перевантаження, аномальне з'єднання між правим шлуночком і легеневою артерією, гіршу фізичну здатність, незначні порушення гемодинаміки, збільшення маси ЕАТ, вищий тиск наповнення LV і посилення бівентрикулярного ремоделювання.

Підвищення двошлуночкового тиску можна пояснити більшою залежністю від розширення об'єму плазми та посиленою взаємодією шлуночків, і він ще більше посилюється зі збільшенням тиску в легенях [41]. Підвищення тиску в легенях є наслідком порушення легеневої вазодилатації, що може бути пов'язано з адипокінами, які знижують біодоступність NO [48]. Однак у пацієнтів з ожирінням також може розвинутися значне збільшення ЕАТ, що може бути додатковим фактором у гемодинамічних характеристиках HFpEF через зростання обмеження перикарда.

Легке ожиріння пролонгує розслаблення LV, тоді як важке ожиріння пов'язане з високим тиском наповнення LV, діастолічною дисфункцією та збільшенням маси LV за відсутності АГ і ЦД. Нарешті, суб'єкти з ожирінням можуть демонструвати діастолічну дисфункцію LV, навіть якщо вони метаболічно здорові [35, 49].

Дослідження на моделях мишей підкреслили зв'язок між ожирінням, діастолічною дисфункцією та HFpEF. Підвищене ожиріння та метаболічні зміни при ожирінні були пов'язані зі структурним ремоделюванням серця та діастолічною

дисфункцією в мишей і щурів та індукують HFpEF [50]. Проте не існує жодної тваринної моделі, яка могла б повністю імітувати захворювання людини, частково тому, що HFpEF людини гетерогенна й охоплює широкий діапазон ознак, симптомів і проявів захворювання [51].

*Системне запалення низького рівня.* Характерною ознакою жирової тканини при ожирінні є хронічне системне запалення низького рівня [52, 53]. Збільшення ІМТ корелює з рівнями в циркуляції С-реактивного білка, ІЛ-6, Р-селектину, молекули адгезії клітин судин-1, інгібітора активатора плазміногену-1 та TNF- $\alpha$ . У худих осіб АТ експресує протизапальні цитокіни, а при ожирінні АТ експресує прозапальні цитокіни [52]. Постійне розростання вісцеральної жирової тканини (visceral adipose tissue, VAT) призводить до розрідження капілярів, мікросудинної ED, локальної гіпоксії та дисфункції мітохондрій, що сприяє некрозу адипоцитів і формуванню короноподібних структур [54, 55].

На мишачих моделях ожиріння показано, що макрофаги є найпоширенішими імунними клітинами в АТ, де вони переходять від альтернативного (M2) до класичного (M1) фенотипу. Інфільтрація макрофагами більша у VAT, ніж у підшкірній АТ. Запальна VAT опосередковує вироблення ROS та NO, які індукують мітохондріальну дисфункцію та активують NLRP3 інфламасоми [56]. Слід зазначити, що Т-клітини можуть відігравати більшу роль ніж макрофаги в запальній реакції АТ на перевантаження поживними речовинами при ожирінні людини [35].

Вивільнення з VAT прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ ) та адипокінів (резистину, лептину, ретинолзв'язуючого протеїну-4 та ліпокаліну-2) опосередковує підвищений ризик ССЗ у пацієнтів з ожирінням та концентричним ремоделюванням LV. Саме підвищені циркулюючі рівні TNF- $\alpha$  та ІЛ-6, а не підвищений артеріальний тиск, сильно асоційовані з концентричним ремоделюванням LV [57].

Системне запалення низького рівня є поширеним при HFpEF, а посилене системне запалення сприяє клінічному погіршенню хвороби. Циркулюючі рівні запальних цитокінів у пацієнтів із HFpEF більш ніж у 2 рази вищі, ніж при HFrEF [58]. Кількість ІЛ-6 і С-реактивного білка в крові незалежно передбачили частоту HF у дослідженні MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), де більшість пацієнтів, у яких

## Огляди

розвинулася HF, мали LVEF >50%. Протеомний профіль ідентифікував зв'язок між білками, що беруть участь у запаленні, і HF у людей похилого віку. Здорові моноцити переважно набувають профіброзного фенотипу макрофагів під впливом сироватки крові пацієнтів із HFpEF. Запалення впливає на ремоделювання LV у HFpEF за допомогою кількох механізмів. Експериментальне видалення сигналу IL-6 послаблює гіпертрофію, спричинену надмірним тиском, після поперечного звуження аорти. Інфільтрація міокарда моноцитами з хемокіновими рецепторами CCR2+ і їх диференціація в макрофаги активують фіброз серця через індукцію IL-10 і остеопонтину. Запалення серця та трансформуючий фактор росту  $\beta 1$  індукують синтез колагену, сприяють інтерстиціальному фіброзу та порушують діастолічну функцію LV у пацієнтів із HFpEF [35, 58].

*Ожиріння та затримка натрію.* Ожиріння призводить до HFpEF шляхом збільшення реабсорбції натрію в ниркових каналцях і збільшення об'єму плазми [41]. Надмірне вироблення альдостерону при ожирінні відбувається двома шляхами: активація ренін-ангіотензинової системи стимулює секрецію альдостерону з кори надниркових залоз і адипоцитів, а лептин безпосередньо стимулює клітини кори надниркових залоз [59]. NUP знижують рівень альдостерону, але при ожирінні підвищується активність неприлізину, що зменшує їх вплив на зниження секреції альдостерону. Гіперальдостеронізм також стимулює накопичення та запалення EAT, що призводить до посилення регіонарного та системного запалення [60, 61].

*Дисфункція адипоцитів і HFpEF.* Гомеостаз адипоцитів підтримується шляхом модуляції прозапальних і протизапальних цитокінів. Ожиріння призводить до надлишку прозапальних цитокінів і дерегуляції адипокінів. Жирова тканина здійснює ендокринну функцію через адипокіни. Дисфункція адипоцитів, викликана ожирінням, призводить до зміни рівнів адипокінів, що сприяє ремоделюванню LV і, зрештою, HFpEF [47]. Підвищений рівень лептину при ожирінні пов'язаний із серцевим фіброзом [62], підвищеним виробленням альдостерону та затримкою натрію. Низькі рівні адипонектину при ожирінні сприяють збільшенню ризику ССЗ. Рівні адипонектину знижені при HFpEF і підвищені при HFrEF. *In vitro* адипонектин здійснює

численні позитивні ефекти, такі як стимуляція сигналіну AMPK та ERK у серцевих міоцитах і ендотеліальних клітинах. Адипонектин зменшує гіпертрофію LV і фіброз, активує ендотеліальну синтазу оксиду азоту та збільшує вироблення NO. Ці сприятливі ефекти призвели до збільшення інтересу до адипонектину як терапевтичної мішені [2, 63].

Резистин – це адипоцитокін, який виділяється в макрофагах під дією прозапальних цитокінів [64]. Підвищення рівня резистину сприяє мікросудинному запаленню, ED та проліферації гладкої мускулатури судин [65]. У літніх пацієнтів без HF рівні резистину в сироватці крові прогнозують розвиток HFpEF і HFrEF. Рівні резистину підвищені в пацієнтів із HF, але це не є незалежним прогнозом несприятливого результату [66]. Роль вісфатину, оментину та інших адипоцитокінів менш вивчена і є областю активних досліджень.

*Парадокс ожиріння.* Попри те, що ожиріння пов'язане з розвитком HF і асоціюється з аномальною гемодинамікою та несприятливим ремоделюванням серця при HFpEF [67], в епідеміологічних дослідженнях спостерігали, що легкий або помірний статус надлишкової ваги або ожиріння (ІМТ – 30 – 34,9) має захисний ефект у пацієнтів із HF. Це явище було названо «парадоксом ожиріння» [68] і підтверджено в пацієнтів як із HFrEF, так і з HFpEF [42]. Однак деякі дослідження не підтвердили цей парадокс при HFpEF [69] і, отже, причинно-наслідковий зв'язок між цим спостереженням та його клінічними наслідками обмежений. Були запропоновані пояснення парадокса ожиріння при HF: нецілеспрямована втрата ваги свідчить про кахексію; більші метаболічні резерви; корисні зміни в рівнях цитокінів або адипокінів; протизапальна дія підвищених ліпопротеїдів; рання презентація внаслідок посилення симптомів ожиріння; ослаблена відповідь на РААС; вищий артеріальний тиск призводить до використання більш оптимізованих кардіопротекторних препаратів; диференційна етіологія HF; збільшення м'язової маси та м'язової сили в людей із високим ІМТ; низька кардіореспіраторна пристосованість; наявність стовбурових клітин жирового походження [68].

*Серцеві NUP та ожиріння при HFpEF.* Серцеві NUP в основному виділяються тканинами серця у відповідь на міокардальний стрес і відіграють

ключову роль у серцево-судинному гомеостазі [15, 17, 70]. Нещодавно було показано, що сигналінг серцевого NUP при HFpEF спричиняє зміни у витраті енергії та метаболізмі, а також сприяє появі в депо білої жирової тканини властивостей, характерних для коричневого жиру [71]. Передача сигналу NUP опосередковується переважно через зв'язування з рецептором A NUP, який володіє внутрішньою активністю гуанілатциклази. І навпаки, рецептор C NUP служить головним чином як рецептор кліренсу, виводячи NUP із кровообігу для інтерналізації та подальшої деградації. Після зв'язування NUP із рецептором A в адипоцитах активується гуанілатциклаза рецептора, продукуючи cGMP, який потім активує протеїнкіназу G (protein kinase G, PKG) [72]. PKG фосфорилує кілька ліполітичних білків, включаючи гормоночутливу ліпазу, периліпін і ліпазу, яка гідролізує тригліцериди, що призводить до розщеплення запасених ліпідів до вільних жирних кислот.

Паралельно PKG фосфорилує p38MAPK, яка модулює термогенну програму коричневого жиру шляхом збільшення транскрипції білків, таких як UCP-1 (uncoupling protein-1) і PGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha) [71]. UCP-1 відповідає за роз'єднання окисного фосфорилування, а PGC-1 $\alpha$  є ключовим регулятором окисного метаболізму. UCP-1 і PGC-1 $\alpha$  сприяють мітохондріальному біогенезу та диханню, що призводить до збільшення витрат енергії та обмеження розростання жирової тканини [70]. Сигналінг NUP у жировій тканині має аналогічну активність і подібну потенцію як і симпатична активація через  $\beta$ -адренергічні рецептори.

Метаболічні розлади, такі як ожиріння та ЦД2, пов'язані з порушенням регуляції системи NUP. Співвідношення рецепторів NUP у жировій тканині було зворотно пов'язане з ожирінням, непереносністю глюкози та резистентністю до інсуліну в крос-секційному аналізі осіб із широким діапазоном ІМТ і толерантності до глюкози [73]. Інсулін має сильний ліпогенний ефект, а також є важливим регулятором активності NUP. Стан із низьким вмістом інсуліну на тлі призводить до збільшення кількості мРНК рецептора A NUP та зниження мРНК рецептора C NUP. Рівні мРНК рецептора A NUP нижчі в адипоцитах людини, отриманих від осіб із переддіабетом і ЦД2. Лікування мозковим NUP

також збільшує поглинання глюкози в жировій тканині незалежно від рівня інсуліну. Це відбувається через фосфорилування Akt та активацію mTORC1/2, що призводить до транслокації транспортера глюкози 4 на клітинну мембрану [74].

Інсулін пригнічує NUP, тоді як NUP підвищує чутливість до інсуліну та допомагають контролювати рівень глюкози в крові. Існує також взаємодія між NUP, що вивільняються з тканин серця, і адипокінами, що секретуються жировою тканиною. Передсердний NUP знижує секрецію лептину в культивованій підшкірній жировій тканині людини та ізольованих адипоцитах людини від людей з ожирінням [51].

### **Роль ЕАТ при ожирінні або в пацієнтів із ЦД з HFpEF**

ЕАТ – це депо вісцерального жиру серця. У дорослої людини ЕАТ фізіологічно знаходиться в передсердно-шлуночкових і міжшлуночкових борознах серця. Пацієнти з HFpEF мають на 20–50% більшу масу ЕАТ порівняно як із пацієнтами з HFpEF без ожиріння, так і з контрольною групою з подібним ІМТ [41]. Розростання ЕАТ включає інтенсифікацію активності периваскулярного жиру, що викликає запалення коронарних судин, прискорений атеросклероз і призводить до жорсткості міокарда та фіброзу [62]. ЕАТ безпосередньо метаболічно та механічно взаємодіє з серцем [41]. Оскільки між ЕАТ і міокардом немає м'язової фасції, дві тканини залежать від однієї мікроциркуляції й можуть взаємодіяти безпосередньо через паракринні та вазокринні виділення. У пацієнтів з ожирінням ЕАТ виділяє кілька прозапальних хемокинів і цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , моноцитарний хемоаттрактантний білок-1, IL-6, IL-1 $\beta$ , інгібітор активатора плазміногену-1, резистин, S100A9 та ін. [75]. Усе це разом створює прозапальний стан у міокарді, пов'язаний із ригідністю кардіоцитів, коронарною ED та фіброзом, які беруть участь у розвитку HFpEF [41].

У ЕАТ, отриманого від пацієнтів з ожирінням і ішемічною хворобою серця знайшли значну кількість активованих макрофагів. До того ж ЕАТ виробляє високі рівні ROS, які викликають окислювальний стрес у міокарді та коронарній судинній системі. Крім того, ЕАТ є джерелом ангіотензину II, який провокує коронарну вазоконстрикцію, посилюючи ішемію через супутні

## Огляди

васкулопатії, особливо в пацієнтів із ЦД. Крім того, транскриптом ЕАТ сприяє розвитку ішемічної хвороби серця через вищі рівні ретинолзв'язувального білка 4 і нижчі рівні транспортера глюкози-4, що призводить до несприятливого метаболічного профілю ліпідів і глюкози, посиленого прозапальним секретом. З погляду метаболізму розширення ЕАТ пов'язане з інтраміокардіальним накопиченням тригліцеридів, що спричиняє стеатоз серця. Було показано, що вміст тригліцеридів у міокарді незалежно асоціюється зі зниженою помповою функцією і порушенням параметрів деформації шлуночків [44].

Стеатоз серця індукує транскрипцію фетальних генів, що сприяє використанню міокардом глюкози замість вільних жирних кислот у фізіологічних умовах, що ще більше посилює накопичення ліпідів. Механічно ЕАТ займає місце в серцевій ямці. У пацієнтів з ожирінням велика маса ЕАТ викликає підвищення внутрішньосерцевого тиску, особливо під час фізичних вправ. У пацієнтів із НФрЕФ розширення об'єму ЕАТ зазвичай спостерігається разом із бівентрикулярною гіпертрофією, однак перикард не розширюється в тій же пропорції [41]. Таким чином, перикард чинить компресивну контактну силу на серце і, як наслідок, посилює перикардальний тиск та взаємодію шлуночків.

Аномальна механічна взаємодія між серцем і перикардом викликає підвищення тиску в перикарді та кінцевого діастолічного тиску LV, а також зниження трансмурального тиску LV і кінцевого діастолічного діаметра LV, що разом підвищує гідростатичний тиск у легеневих капілярах, сприяючи задишці. Подальші дослідження підтвердили шкідливий вплив експансії ЕАТ на функцію серцевого м'яза, включаючи аномалії розтягування [44].

У дослідженні з використанням 2-вимірної speckle tracking-ехокардіографії було показано, що об'єм ЕАТ є визначальним фактором глобальної поздовжньої деформації [76]. Накопичення вісцерального жиру є фундаментальним елементом ЦД2. Пацієнти з НФрЕФ та ЦД 2 типу мають вищу масу ЕАТ порівняно з пацієнтами без ЦД при подібному ІМТ [75]. Бувши маркером вісцерального ожиріння, ЕАТ є фактором ризику щодо розвитку ЦД2, серцево-судинних ускладнень і метаболічного синдрому. У діабетиків транскриптом ЕАТ багатий прозапальними генами та генами вродженого імуні-

тету, такими як пентраксин 3 й ендотеліальна ліпаза G, порівняно з підшкірним жиром тих самих пацієнтів. Було помічено, що в пацієнтів із НФ креатинкіназа-МВ, тропонін Т і глікований гемоглобін позитивно корелюють з об'ємом ЕАТ [75]. Схоже, що розширення ЕАТ пов'язане з ЦД, однак, чи існує причинно-наслідковий зв'язок між двома розладами, ще не ясно.

### Діабетична кардіоміопатія з фенотипом НФрЕФ

Як і ожиріння, ЦД2 відіграє фундаментальну роль у патофізіології НФрЕФ через специфічні для ЦД механізми, які завершуються змінами матриксу, ED і жорсткістю міокарда відповідно [35, 77, 78]. Приблизно в 45% пацієнтів із ЦД2 розвивається НФрЕФ [79]. У пацієнтів із НФрЕФ ЦД 2 типу пов'язаний із поганим прогнозом, що проявляється в підвищеному ризику госпіталізації через погіршення НФ та смерті, пов'язаної з нею. Порівняно з недіабетиками, захворюваність і смертність від ССЗ і НФ значно вищі в пацієнтів із ЦД2. ЦД2, пов'язаний з ожирінням, охоплює від 90% до 95% усіх дорослих пацієнтів із діагнозом ЦД [80].

У хворих на ЦД2 з ожирінням метаболічні порушення, включаючи гіперглікемію, ліпотоксичність, велику кількість кінцевих продуктів глікації (advanced glycation end products, AGE) і гіперінсулінемію, провокують коронарну мікросудинну дисфункцію та розвиток НФрЕФ [80-82]. Утворення AGE призводить до накопичення ROS, запалення, пошкодження мітохондрій і апоптозу. Гіперглікемія викликає ED та підвищення рівня холестерину в сироватці крові, що призводить до дисфункції міокарда та шлуночково-судинного роз'єднання [83].

Інсулінорезистентність і гіперглікемія пов'язані з концентричним ремоделюванням LV у чоловіків, про що свідчить збільшення маси шлуночка. ЦД2 із НФрЕФ характеризується діастолічною дисфункцією LV, зменшенням порожнини шлуночка та підвищеним тиском наповнення LV, а також ендотеліальною та коронарною мікросудинною дисфункцією [82]. Гіперглікемія порушує утворення ендотеліального NO та знижує вироблення cGMP, що, своєю чергою, знижує активність PKG у кардіоміоцитах і, як наслідок, впливає на функцію білка тайтину та здатність до розслаблення в діастолі [81].

Подібним чином AGE порушують вироблення ендотеліального NO і сприяють концентрич-

ному ремоделюванню LV і жорсткості міокарда, що спостерігається в пацієнтів із діабетичною кардіоміопатією з HFpEF. Гіперінсулінемія сприяє гіпертрофії кардіоміоцитів через стимуляцію сигнального шляху фосфоінозитид 3-кіназа/Akt і фосфорилування низхідних факторів росту. Серцевий фіброз, пов'язаний із ЦД, включає активацію багатьох факторів, включаючи нейрогуморальні (ангіотензин II, ендотелін 2, трансформуючий фактор росту  $\beta 1$ ), прозапальні цитокіни та хемокіни, окислювальний стрес, AGE, тромбоспондини та мікроРНК [35].

Крім того, при ЦД2 спостерігається посилення автоокислення глюкози та підвищення концентрації вільних жирних кислот, що створює окислювальний стрес у міокарді та подальше ремоделювання шлуночка. Було визнано пов'язану з ЦД2 HFpEF – унікальним фенотипом діабетичної кардіоміопатії, який можна визначити за наявністю діастолічної дисфункції LV у хворих на ЦД без ішемічної хвороби серця, АГ чи іншої потенційної етіології. Цей фенотип відрізняється від загальноприйнятих визначень діабетичної кардіоміопатії, де дилатація LV, зниження EF і систолічна дисфункція є основними характеристиками [44, 81]. Нарешті, ЦД пов'язаний з ЕД, яка посилює опосередковану ожирінням мікросудинну дисфункцію та жорсткість кардіоміоцитів [82]. Загальні механізми HFpEF, пов'язані з ожирінням і ЦД2, включають: системне запалення; розростання епікардіальної жирової тканини; стеатоз серця; серцевий фіброз; підвищену продукцію ендотелієм ROS; порушення продукції ендотеліального NO; підвищену жорсткість міоцитів.

Подібно до ожиріння, у пацієнтів із ЦД2 може розвинути розширення ЕАТ, що сприяє патогенезу HFpEF за кількома механізмами.

Слід зазначити, що втрата VAT покращує функцію ендотелію судин у пацієнтів із переддіабетом [35].

*Молекулярні механізми HFpEF при ЦД2.* У хворих на ЦД2 було виявлено зниження діастолічної функції, що супроводжувалося змінною експресії білків, що регулюють релаксацію. Метаболічні порушення при ЦД2 відіграють важливу роль у поєднанні з гіперглікемією, прозапальними реакціями та ліпотоксичністю. Такі фактори, як інтерстиціальний фіброз, пошкодження судин, дисрегуляція NO та cGMP, також можуть сприяти етіології HFpEF. Наприклад,

переривання трансдукції сигналу cGMP/PKG і підвищення активності протеїнкінази С альфа вважаються ключовими регуляторними факторами жорсткості кардіоміоцитів при діабетичній кардіоміопатії. Гіпертрофія LV є основною ознакою HFpEF і основною причиною підвищення діастолічного тиску наповнення та діастолічної дисфункції. Міокардіальний фіброз, порушення обміну  $\text{Ca}^{2+}$ , окислювальний стрес, мітохондріальна дисфункція та метаболічне перепрограмування є ключовими компонентами патологічної гіпертрофії серця [84, 85]. Ключовими молекулярними факторами, що сприяють цій патологічній гіпертрофії при ЦД2 з HFpEF, є G-білкові рецептори, ліганди гормонів стресу та сигнальні кінази [86].

Співвідношення НАД<sup>+</sup>, необхідного для метаболічного окислення, до НАДН зменшувалося в серцях пацієнтів із ЦД2 [87]. Ці дані свідчать про можливу участь зміненого енергетичного метаболізму в патологічній гіпертрофії. Інтерстиціальний фіброз зазвичай спостерігається при HF, що супроводжується змінами в широкому спектрі клітинних сигнальних каскадів і білків позаклітинного матриксу, зокрема й утворення нерозчинних AGE [88]. Крім того, було показано, що аномальна активація протеїнкіназ, таких як кальцій/кальмодулінзалежна протеїнкіназа II типу субодинаця  $\beta$ , сприяє дефектам сполучення збудження-скорочення при ЦД2. Вона може активуватися комплексом  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулін, cAMP і ROS. За надмірної активації протеїнкіназа фосфорилує субстратні білки, що регулюють обмін  $\text{Ca}^{2+}$ , і сприяє розвитку гіпертрофії LV, пошкодження мітохондрій, запалення та аритмію [89].

Вважається, що канали з транзиторним рецепторним потенціалом 3 і 6 можуть служити тригерами для гіперактивації  $\text{Ca}^{2+}$ /кальмодулінзалежної протеїнкінази II типу. Це підтверджується спостереженням, що абляція цих каналів пом'якшує дезадаптивну гіпертрофію, викликану надмірним тиском. Серед різних потенційних регуляторів каналів з транзиторним рецепторним потенціалом, вважається, що стимуляція кальциневрином/ядерним фактором активованих T-клітин забезпечує прямий зв'язок між експресією генів і внутрішньоклітинним сигналігом  $\text{Ca}^{2+}$  [79].

Діастолічна функція означає здатність міокарда до розслаблення після нормального сер-

## Огляди

цебиття. Період релаксації включає активну та пасивну фази як на клітинному, так і на тканинному рівнях. Зниження податливості міокарда спричиняє пригнічення сGMP-залежної PKG та гіпофосфорилування тайтину (титин, коннектин) [90]. Відомо, що сGMP і його споріднена кіназа, PKG, підтримують функцію судин і ендотелію. Отже, камера LV в діастолу стає менш податливою і не розширюється належним чином завдяки гіпофосфорилуванню тайтину. Таким чином, активація PKG або протеїнкінази A, активованої сAMP і, можливо, незалежної від PKG, може виправити ці порушення та відновити податливість камери LV [79].

Гіперглікемія, характерна ознака ЦД2, є однією з ключових причин ED [53, 88]. Вплив високого вмісту глюкози на ендотеліальні клітини призводить до утворення ROS, тоді як глікозилювання пригнічує активацію eNOS, ангиогенез і функцію мітохондрій. Пригашення NO за допомогою AGE відіграє ключову роль у порушенні дилатації судин при ЦД2. Зменшення кількості НАДФН і надмірне утворення AGE може призвести до підвищеної проникності ендотеліальних клітин, пригнічення активності eNOS, впливу на систему згортання крові та активації НАДФН-оксидази і ядерного фактора-кВ. Характерною ознакою ЦД2 є понижений сигналінг інсуліну. Також відбуваються інші зміни в сигнальних каскадах, зокрема послаблення сигналінгу аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази, посилений сигналінг протеїнкінази С і мітоген-активованої протеїнкінази з небажаними наслідками [91]. Пригнічення активності PGC1 $\alpha$  при ЦД2, викликає зміну окислювальної функції мітохондрій. У плазмі пацієнтів із HFpEF метаболічний профіль показав змінений рівні  $\beta$ -окислення [92].

Знижений окислювальний метаболізм мітохондрій супроводжується посиленням гліколізу, хоча така зміна може призвести до вищого поглинання глюкози через гліколіз від окислення пірувату. Порушений сигналінг інсуліну пригнічує окислення глюкози шляхом регуляції за типом негативного зворотного зв'язку через цикл Рендла (глюкозо-жирнокислотний цикл). Мікросудинне захворювання також є типовою ознакою ЦД2 [93]. Механізми включають пригнічення сигналінгу NO, підвищення окислювального стресу і запалення, порушення ангиогенезу та інші аномалії. Назагал, основним фак-

тором є НАД-залежна білкова деацетилаза сіртуїн-3. Нокдаун деацетилази в ендотеліальних клітинах мишей порушує гліколіз і ангиогенез, пов'язаний із діастолічною дисфункцією. Однак роль сіртуїну-3 в пацієнтів із HFpEF неясна. Порівняно зі здоровими особами в контролі, пацієнти з HFpEF демонструють більший кінцевий систолічний тиск та ударний об'єм, міокардіальний кровотік та споживання кисню міокардом. Ці зміни вказують на дисбаланс між потребою і постачанням при посиленій роботі серця з  $\beta$ -адренергічною стимуляцією при HFpEF.

Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-like factor 2) є основним регулятором окисного стресу з життєво важливою роллю в розвитку ХХН [94, 95]. У безстресових умовах Nrf2 убиквітинується та розкладається протеасомами за допомогою Keap1. Під час окисного стресу Keap1 піддається різним хімічним модифікаціям, які зменшують його спорідненість із Nrf2 і пригнічують розпад останнього [94]. Бардоксолон метил є синтетичним тритерпеноїдом, який не тільки підвищує регуляцію Nrf2, але й уповільнює запалення, можливо, завдяки додатковій дії на ядерний фактор-кВ. Наразі бардоксолон метил проходить клінічні випробування для діабетичної нефропатії 1-го типу.

### Роль ХХН у HFpEF

Майже 50% пацієнтів із HFpEF мають ХХН. Етіологія ХХН при HFpEF є багатофакторною [2, 96]. Супутні захворювання та HF сприяють мікросудинній дисфункції, яка викликає та підтримує як ниркову дисфункцію, так і ремоделювання LV [88]. ХХН пов'язана з передчасним старінням судин, що призводить до макро- та мікросудинної дисфункції. Розвинутий атеросклероз і артеріосклероз погіршують АГ, що збільшує навантаження на LV і загострює гіпертрофію LV і діастолічну дисфункцію LV. Артеріосклероз також призводить до пульсації коронарного мікросудинного русла, що сприяє мікросудинному руйнуванню та кортиккомедулярній диференціації [96]. На молекулярному рівні ХХН посилює вищезгадані прозапальні шляхи, що призводить до збільшення продукції ROS, зниження локальної доступності NO та кортиккомедулярної диференціації [2].

Ожиріння призводить до гломерулопатії, яка характеризується неадаптивною гіпертрофією клубочків і фокальним сегментарним гло-

мерулосклерозом. Інші шляхи розвитку ХХН, пов'язані з ожирінням, включають зміну адипокінів, активацію РААС та ектопічне накопичення ліпідів у нирках [97].

Лікування ХХН у пацієнтів з ожирінням і НФрЕФ є складним завданням. Таргетування РААС виявилось перспективним у ретроспективних дослідженнях із більшим зниженням протеїнурії в осіб з ожирінням, ніж у людей без ожиріння. Проте все ще існує засторога щодо призначення інгібіторів РААС через можливість подальшого прогресування ХХН і гіперкаліємії. Втрата ваги покращує протеїнурію та сприятливо впливає на розрахункову швидкість клубочкової фільтрації. Баріатрична хірургія помітно зменшує протеїнурію. Однак баріатрична хірургія пов'язана з довгостроковими нирковими ускладненнями, такими як нефролітіаз і оксалатна нефропатія [2].

### Висновок і перспективи

НФрЕФ є епідемією, яка зростає. При НФрЕФ стінка LV потовщується, що призводить до концентричної гіпертрофії з порушенням розслаблення міокарда і збільшенням жорсткості, що спричиняє діастолічну дисфункцію LV і, зрештою, НФрЕФ. НФрЕФ – це різнопланове захворювання, яке виникає внаслідок широкого спектра супутніх захворювань. Вік, ожиріння, ЦД, АГ та ХХН сприяють концентричному ремодельованню LV. Ожиріння та ЦД є основними факторами формування НФрЕФ внаслідок збільшення об'єму ЕАТ. Немедикаментозні заходи по зміні способу життя, гіполіпідемічна терапія та антидіабетичні засоби, що здійснюють модулюючий ефект на жир, такі як метформін, інші цукрознижувальні препарати, які здатні викликати регресію ЕАТ, можуть бути особливо ефективними для цієї підгрупи пацієнтів.

### Список використаної літератури

- 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. doi: 10.2174/1573403X17666210831144651.
- 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. doi: 10.3389/fphys.2021.785879.
- Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Sep;17(9):559-73. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2.
- Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res.* 2023 Feb 3;118(18):3434-50. doi: 10.1093/cvr/cvac120.
- Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review. *JAMA.* 2023 Mar 14;329(10):827-38. doi: 10.1001/jama.2023.2020.
- Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Jun;18(6):400-23. doi: 10.1038/s41569-020-00480-6.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971 Dec 23;285(26):1441-6. doi: 10.1056/NEJM197112232852601.
- Adamo M, Gardner RS, McDonagh TA, Metra M. The 'Ten Commandments' of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2022 Feb 10;43(6):440-1. doi: 10.1093/eurheartj/ehab853.
- Parra-Lucareas A, Romero-Hernández E, Villa E, Weitz-Muñoz S, Vizcarra G, Reyes M, et al. New Opportunities in heart failure with preserved ejection fraction: from bench to bedside ... and back. *Biomedicines.* 2022 Dec 27; 11(1):70. doi: 10.3390/biomedicines11010070.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun, Colvin MM, et al. 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 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- Kessler EL, Oerlemans MI, Hoogen PVD, Yap C, Sluijter JP, de Jager SC. Immunomodulation in heart failure with preserved ejection fraction: current state and future perspectives. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2021 Feb;14(1):63-74. doi: 10.1007/s12265-020-10026-3.
- Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: Mirage or miracle? *EMBO Mol. Med.* 2020 Oct 7;12(10):e10865. doi: 10.15252/emmm.201910865.
- Frisk M, Le C, Shen X, Roe ÅT, Hou Y, Manfra O, et al. Etiology-dependent impairment of diastolic cardiomyocyte calcium homeostasis in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 2;77(4):405-19. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.044.
- Frljak S, Poglajen G, Vrtovec B. Cell therapy in heart failure with preserved ejection fraction. *Card Fail Rev.* 2022 Mar 21;8:e08. doi: 10.15420/cfr.2021.21.
- Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Pushkarev VV, Furmanova OV, Cherviakova SA, et al. NT-proBNP blood levels in patients with type 2 diabetes mellitus with anemia and after the dapagliflozin treatment. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2018;(11):91-5. doi: 10.15407/dopovidi2018.11.091.
- Chowdhury MA, Moukarbel GV, Gupta R, Frank SM, Anderson AM, Liu LC, et al. Endothelin 1 is associated with heart failure hospitalization and long-term mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension. *Cardiology.* 2019;143(3-4):124-33. doi: 10.1159/000501100.
- Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakova SA, Vatsaba TS, Kovzun OI, et al. The effect of metformin treatment on the level of GLP-1, NT-proBNP and endothelin-1 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2020;16(8):616-21. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222882.
- Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakova SA, Vatsaba TS, Kovzun OI, et al. The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, treated with hypoglycemic drugs. *Endokrynologia.* 2020;25(3):201-6. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.201.
- Patel RB, Alenezi F, Sun JL, Alhanti B, Vaduganathan M, Oh JK, et al. Biomarker profile of left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *J Card Fail.* 2020 Mar;26(3):270-5. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.12.001.

## Огляди

20. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Chervyakova SA, Vatsaba TS, Kovzun OI, et al. The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, depending on the characteristics of the disease. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2020;16(3):204-8. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205267.
21. Лучицький ЄВ, Лучицький ВЄ, Соколова ЛК, Бельчина ЮБ, Пушкарєв ВВ, Червякова СА, та ін. Рівні ендотеліну-1 та тестостерону в крові хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів. *Ендокринологія*. 2020;25(4):336-41 (Luchytskyi EV, Luchytskyi VE, Sokolova LK, Belchyna YuB, Pushkarev VV, Chervyakova SA, Levels of endothelin-1 and testosterone in the blood of patients with of type 1 and 2 diabetes. *Endokrynologia*. 2020;25(4):336-41. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.291.
22. Piatek K, Feuerstein A, Zach V, Rozados da Conceicao C, Beblo A, Belyavskiy E, et al. Nitric oxide metabolites: associations with cardiovascular biomarkers and clinical parameters in patients with HFpEF. *ESC Heart Fail*. 2022 Dec;9(6):3961-72. doi: 10.1002/ehf2.14116.
23. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail Rev*. 2014 Sep;19(5):681-94. doi: 10.1007/s10741-013-9405-8.
24. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011 Jan;4(1):44-52. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
25. Fernandez ABM, Ferrero-Gregori A, Garcia-Osuna A, Mirabet-Perez S, Pirla-Buxo MJ, Cinca-Cuscullola J, et al. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2020 Oct;7(5):2223-9. doi: 10.1002/ehf2.12621.
26. Abernethy A, Raza S, Sun JL, Anstrom KJ, Tracy R, Steiner J, et al. Pro-inflammatory biomarkers in stable versus acutely decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018 Apr 12;7(8):e007385. doi: 10.1161/JAHA.117.007385.
27. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res*. 2021 Jan 21;117(2):423-34. doi: 10.1093/cvr/cvaa217.
28. Glezeva N, Voon V, Watson C, Horgan S, McDonald K, Ledwidge M, et al. Exaggerated inflammation and monocytosis associate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: evidence of M2 macrophage activation in disease pathogenesis. *J Card Fail*. 2015 Feb;21(2):167-77. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.11.004.
29. Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020 Dec;34(6):849-63. doi: 10.1007/s10557-020-07071-0.
30. Sun Y, Ding S. NLRP3 Inflammasome in diabetic cardiomyopathy and exercise intervention. *Int J Mol Sci* (2021) 22(24):13328. doi: 10.3390/ijms222413228.
31. Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The role of endoplasmic reticulum stress and NLRP3 inflammasomes in the development of atherosclerosis. *Cytol Genet*. 2021;55(4):331-9. doi: 10.3103/S0095452721040113.
32. Peng ML, Fu Y, Wu CW, Zhang Y, Ren H, Zhou SS. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 15;13:907757. doi: 10.3389/fendo.2022.907757.
33. Nwabuo CC, Vasan RS. Pathophysiology of hypertensive heart disease: beyond left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22:11. doi: 10.1007/s11906-020-1017-9.
34. Gibb AA, Hill BG. Metabolic coordination of physiological and pathological cardiac remodeling. *Circ Res*. 2018 Jun 22;123(1):107-28. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312017.
35. Samson R, Le Jemtel TH. Therapeutic stalemate in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jun 15;10(12):e021120. doi: 10.1161/JAHA.121.021120.
36. Ekmekcioglu C, Blasche G, Dorner TE. Too much salt and how we can get rid of it. *Forsch Komplementmed* 2013;20(6):454-60. doi: 10.1159/000357413.
37. Chen XH, Ruan CC, Ge Q, Ma Y, Xu JZ, Zhang ZB, et al. Deficiency of complement C3a and C5a receptors prevents angiotensin II-induced hypertension via regulatory T cells. *Circ Res*. 2018 Mar 30;122(7):970-83. doi: 10.1161/circresaha.117.312153.
38. Zhang YL, Geng C, Yang J, Fang J, Yan X, Li PB, et al. Chronic inhibition of chemokine receptor CXCR2 attenuates cardiac remodeling and dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019 Dec 1;1865(12):165551. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.165551.
39. 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. doi: 10.1007/s10741-021-10156-z.
40. Yang GH, Zhou X, Ji WJ, Liu JX, Sun J, Dong Y. VEGF-C-mediated cardiac lymphangiogenesis in high salt intake accelerated progression of left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(8):740-7. doi: 10.1080/10641963.2017.1324478.
41. Obokata M, Reddy YNV, Pisluru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017 Jul 4;136(1):6-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
42. Powell-Wiley TM, Ngwa J, Kebede S, Lu D, Schulte PJ, Bhatt DL, et al. Impact of body mass index on heart failure by race/ethnicity from the Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) registry. *JACC Heart Fail*. 2018 Mar;6(3):233-42. doi: 10.1016/j.jchf.2017.11.011.
43. Reddy YNV, Lewis GD, Shah SJ, Obokata M, Abou-Ezzedine OF, Fudim M, et al. Characterization of the obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jul;94(7):1199-209. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.11.037.
44. Elsanhoury A, Nelki V, Kelle S, Van Linthout S, Tschöpe C. Epicardial fat expansion in diabetic and obese patients with heart failure and preserved ejection fraction – a specific HFpEF phenotype. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Sep 17;8:720690. doi: 10.3389/fcvm.2021.720690.
45. Camici PG, Tschöpe C, Di Carli MF, Rimoldi O, Van Linthout S. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2020 Mar 1;116(4):806-16. doi: 10.1093/cvr/cvaa023.
46. Van Linthout S, Rimoldi O, Tschöpe C, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction – adding new pieces to the jigsaw puzzle. *Eur J Heart Fail*. 2020 Mar;22(3):442-4. doi: 10.1002/ehfj.1720.
47. Berezin AE, Berezin AA, Lichtenauer M. Emerging role of adipocyte dysfunction in inducing heart failure among obese patients with prediabetes and known diabetes mellitus. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Nov 2;7:583175. doi: 10.3389/fcvm.2020.583175.
48. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):16-37. doi: 10.1002/ehfj.1029.
49. Rozenbaum Z, Topilsky Y, Khoury S, Pereg D, Laufer-Perl M. Association of body mass index and diastolic function in metabolically healthy obese with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2019 Feb 15;277:147-52. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.008.
50. Alex L, Russo I, Holoborodko V, Frangogiannis NG. Characterization of a mouse model of obesity-related fibrotic cardiomyopathy that recapitulates features of human heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Oct 1;315(4):H934-49. doi: 10.1152/ajpheart.00238.2018

51. Oh A, Okazaki R, Sam F, Valero-Muñoz M. Heart failure with preserved ejection fraction and adipose tissue: a story of two tales. *Front Cardiovasc Med*. 2019 Aug 2;6:110. doi: 10.3389/fcvm.2019.00110.
52. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016 May 27;118(11):1786-807. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885.
53. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. Kyiv: Vydavnychyy dim Medknyha; 2018. 264 p. Ukrainian.
54. Lefranc C, Friederich-Persson M, Braud L, Palacios-Ramirez R, Karlsson S, Boujardine N, et al. MR (mineralocorticoid receptor) induces adipose tissue senescence and mitochondrial dysfunction leading to vascular dysfunction in obesity. *Hypertension*. 2019 Feb;73(2):458-68. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11873.
55. Virdis 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 Feb 1;104(2):341-8. doi: 10.1210/jc.2018-00512.
56. Abad-Jiménez Z, López-Domènech S, Díaz-Rúa R, Iannantuoni F, Gómez-Abril SÁ, Periañez-Gómez, et al. Systemic oxidative stress and visceral adipose tissue mediators of NLRP3 inflammasome and autophagy are reduced in obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Sep 21;9(9):892. doi: 10.3390/antiox9090892.
57. Norton GR, Peterson VR, Robinson C, Norman G, Libhaber CD, Libhaber E, et al. Independent of left ventricular mass, circulating inflammatory markers rather than pressure load are associated with concentric left ventricular remodeling. *Int J Cardiol*. 2019 Jan 1;274:342-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.059.
58. DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, Thorp EB. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *Trends Mol Med*. 2019 Apr;25(4):328-40. doi: 10.1016/j.molmed.2019.01.002.
59. Faulkner JL, Bruder-Nascimento T, Belin de Chantemele EJ. The regulation of aldosterone secretion by leptin: implications in obesity-related cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018 Mar; 27(2):63-9. doi: 10.1097/MNH.0000000000000384.
60. Iacobellis G, Petramala L, Marinelli C, Calvieri C, Zinamosca L, Concistre A. Epicardial fat thickness and primary aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2016 Apr;48(4):238-41. doi: 10.1055/s-0035-1559769.
61. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 22;71(20):2360-72. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.509.
62. Packer M. Are the effects of drugs to prevent and to treat heart failure always concordant? The statin paradox and its implications for understanding the actions of antidiabetic medications. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jul;20(7):1100-5. doi: 10.1002/ejhf.1183.
63. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 21;18(6):1321. doi: 10.3390/ijms18061321.
64. Lau WB, Ohashi K, Wang Y, Ogawa H, Murohara T, Ma XL. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Circ J*. 2017 Jun 23;81(7):920-8. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0458.
65. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P. Resistin: a reappraisal. *Mech Ageing Dev*. 2019 Mar;178:46-63. doi: 10.1016/j.mad.2019.01.004.
66. Brankovic M, Akkerhuis KM, Mouthaan H, Brugts JJ, Manintveld OC, van Ramshorst J. Cardiometabolic biomarkers and their temporal patterns predict poor outcome in chronic heart failure (Bio-SHiFT Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1;103(11):3954-64. doi: 10.1210/jc.2018-01241.
67. Prenner SB, Mather PJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: a growing problem. *Trends Cardiovasc Med*. 2018 Jul;28(5):322-7. doi: 10.1016/j.tcm.2017.12.003.
68. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jul-Aug;61(2):151-6. doi: 10.1016/j.pcad.2018.05.005.
69. Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, Karatzidou K, Ovalle F, White M, et al. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail*. 2011 Feb;13(2):200-6. doi: 10.1093/eurjhf/hfq159.
70. Gruden G, Landi A, Bruno G. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research. *Diabetes Care*. 2014 Nov;37(11):2899-908. doi: 10.2337/dc14-0669.
71. Valero-Muñoz M, Li S, Wilson RM, Hulsmans M, Aprahamian T, Fuster JJ, et al. Heart failure with preserved ejection fraction induces beiging in adipose tissue. *Circ Heart Fail*. 2016 Jan;9(1):e002724. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002724.
72. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev*. 2006 Feb;27(1):47-72. doi: 10.1210/er.2005-0014.
73. Kovacova Z, Tharp WG, Liu D, Wei W, Xie H, Collins S, et al. Adipose tissue natriuretic peptide receptor expression is related to insulin sensitivity in obesity and diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Apr;24(4):820-8. doi: 10.1002/oby.21418.
74. Coué M, Barquissau V, Morigny P, Louche K, Lefort C, Mairal A, et al. Natriuretic peptides promote glucose uptake in a cGMP-dependent manner in human adipocytes. *Sci Rep*. 2018 Jan 18;8(1):1097. doi: 10.1038/s41598-018-19619-0.
75. Van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, Willems TP, van Veldhuisen DJ, Rienstra M. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018 Nov;20(11):1559-66. doi: 10.1002/ejhf.1283.
76. Maimaituxun G, Kusunose K, Yamada H, Fukuda D, Yagi S, Torii Y, et al. Deleterious effects of epicardial adipose tissue volume on global longitudinal strain in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jan 15;7:607825. doi: 10.3389/fcvm.2020.607825.
77. Lalic NM. Interdisciplinary assessment and diagnostic algorithm: the role of the diabetologist. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jun;176:108850. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108850.
78. Tadic M, Sala C, Saeed S, Grassi G, Mancina G, Rottbauer W, et al. New antidiabetic therapy and HFpEF: light at the end of tunnel? *Heart Fail Rev*. 2022 Jul;27(4):1137-1146. doi: 10.1007/s10741-021-10106-9.
79. Abudureyimu M, Luo X, Wang X, Sowers JR, Wang W, Ge J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics. *J Mol Cell Biol*. 2022 Sep 12; doi: 10.1093/jmcb/mjac028.
80. Yap J, Tay WT, Teng T-H, Anand I, Richards AM, Ling LH, et al. Association of diabetes mellitus on cardiac remodeling, quality of life, and clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019 Sep 3;8(17):e013114. doi: 10.1161/JAHA.119.013114.
81. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015 Jul 14;36(27):1718-27, 1727a-1727c. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.
82. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2018 Jan; 6(1):1-7. doi: 10.1016/j.jchf.2017.07.012.
83. Meza CA, La Favor JD, Kim DH, Hickner RC. Endothelial dysfunction: is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 2;20(15):3775. doi: 10.3390/ijms20153775.
84. Liang T, Gao F, Chen J. Role of PTEN-less in cardiac injury, hypertrophy and regeneration. *Cell Regen*. 2021 Aug 2;10(1):25. doi: 10.1186/s13619-021-00087-3.
85. Ren J, Wu NN, Wang S, Sowers JR, Zhang Y. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic

## Огляди

- implications. *Physiol Rev.* 2021 Oct 1;101(4):1745-807. doi: 10.1152/physrev.00030.2020.
86. Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *J. Physiol.* 2020 Jul;598(14):2977-93. doi: 10.1113/JP276747.
  87. Atila Uslu G, Uslu H. Evaluating the effects of *Juglans regia* L. extract on hyperglycaemia and insulin sensitivity in experimental type 2 diabetes in rat. *Arch Physiol Biochem.* 2022 Feb;128(1):121-5. doi: 10.1080/13813455.2019.1668018.
  88. Tayanloo-Beik A, Roudsari PP, Rezaei-Tavirani M, Biglar M, Tabatabaei-Malazy O, Arjmand B, et al. Diabetes and heart failure: multi-omics approaches. *Front. Physiol.* 2021 Aug 6;12:705424. doi: 10.3389/fphys.2021.705424.
  89. Hegyi B, Bers DM, Bossuyt J. CaMKII signaling in heart diseases: emerging role in diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2019 Feb;127:246-59. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.01.001.
  90. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Jan;13(1 Pt 2):245-57. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034.
  91. Dillmann WH. Diabetic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2019 Apr 12;124(8):1160-2. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665.
  92. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, Mahadevan G, Ahmed I, Williams L, et al. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jul 28;54(5):402-9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.012.
  93. Zhou H, Wang S, Zhu P, Hu S, Chen Y, Ren J. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox Biol.* 2018 May;15:335-46. doi: 10.1016/j.redox.2017.12.019.
  94. Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, Hayashi M, Sekine H, et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. *Nat Commun.* 2016 May 23;7:11624. doi: 10.1038/ncomms11624.
  95. Sakashita M, Tanaka T, Inagi R. Metabolic changes and oxidative stress in diabetic kidney disease. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jul 19;10(7):1143. doi: 10.3390/antiox10071143.
  96. Van de Wouw J, Broekhuizen M, Sorop O, Joles JA, Verhaar MC, Duncker DJ, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for heart failure with preserved ejection fraction: a focus on microcirculatory factors and therapeutic targets. *Front Physiol.* 2019 Sep 4;10:1108. doi: 10.3389/fphys.2019.01108.
  97. Escasany E, Izquierdo-Lahuerta A, Medina-Gomez G. Underlying mechanisms of renal lipotoxicity in obesity. *Nephron.* 2019;143(1):28-32. doi: 10.1159/000494694.

## Список скорочень

**АГ** – артеріальна гіпертензія  
**ІМТ** – індекс маси тіла  
**NUP** – натрійуретичний пептид (natriuretic peptide)  
**РААС** – система ренін-ангіотензин-альдостерон  
**ХХН** – хронічна хвороба нирок  
**AGE** – кінцеві продукти глікації (advanced glycation end products)  
**EAT** – епікардіальний жир (epicardial adipose tissue)  
**ASC** – крапчастий білок, асоційований з апоптозом (apoptosis-associated specklike protein)  
**АТ** – жирова тканина (adipose tissue)  
**ED** – ендотеліальна дисфункція (endothelial dysfunction)  
**HF** – серцева недостатність (heart failure)  
**HFrEF** – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (heart failure with reduced ejection fraction)

**HFpEF** – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (heart failure with preserved ejection fraction)

**IL** – інтерлейкін (interleukin)

**LA** – ліве передсердя (left atrium)

**LV** – лівий шлуночок (left ventricle);

**LVEF** – фракція викиду лівого шлуночка (left ventricular ejection fraction)

**NLRP** – нуклеотидзв'язуючі олігомеризаційні доменоподібні рецепторні білки (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor proteins)

**NO** – оксид азоту (nitric oxide)

**Nrf2** – nuclear factor erythroid 2-like factor 2

**PKG** – протеїнкіназа G (protein kinase G; cGMP-dependent protein kinase)

**PGC-1 $\alpha$**  – peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha

**ROS** – активні форми кисню (reactive oxygen species)

**ST2** – придушення пухлиногенності 2 (suppression of tumorigenicity 2)

**TNF- $\alpha$**  – фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (tumor necrosis factor)

**TonEBP** – tonicity-responsive enhancer binding protein

**UCP-1** – роз'єднуючий білок-1 (uncoupling protein-1)

**VAT** – вісцеральна жирова тканина (visceral adipose tissue)

## Heart failure with preserved ejection fraction and the metabolic syndrome. The main factors of development, the role of epicardial fat

**A.M. Sokolova<sup>1</sup>, V.V. Pushkarev<sup>2</sup>, L.K. Sokolova<sup>2</sup>, V.M. Pushkarev<sup>2</sup>, O.I. Kovzun<sup>2</sup>, M.D. Tronko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University

<sup>2</sup>State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a multifaceted disease resulting from a wide range of comorbidities. Obesity and diabetes are the main factors in the formation of HFpEF due to increased epicardial adipose tissue (EAT) volume. Stratification of HFpEF patients based on phenotypes leads to new classifications, including HFpEF phenotypes with obesity and DM. There is a close relationship between EAT volume and HFpEF. Patients with HFpEF can be further classified according to EAT volume using advanced imaging techniques, including cardiovascular magnetic resonance and computed tomography. EAT functions as an endocrine tissue that promotes myocardial inflammation. In addition, EAT dilatation acts as a space-occupying lesion, resulting in decreased functional pericardial volume, increased ventricular filling pressure, and increased ventricular coupling (interaction). Nonpharmacological lifestyle interventions, lipid-lowering therapy, and fat-modulating antidiabetic agents such as metformin, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, or glucagon-like peptide 1 agonists are capable of inducing EAT regression may be particularly effective for this subgroup of patients. The direct effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, and glucagon-like peptide-1 agonist on HFpEF are currently under clinical investigation. Clinical trial data indicate that morbidity and long-term mortality rates in type 2 diabetes patients

with HFpEF are higher than in patients without diabetes. One of the major obstacles to the clinical therapy for HFpEF is the poorly understood pathophysiology of HFpEF, making drug development a challenging task. Several potential therapeutic targets have currently been identified. Thus, upcoming drug development requires a more comprehensive approach not only for the comorbidities of HFpEF, but also for its classification and phenotypic identification.

**Keywords:** heart failure with preserved ejection fraction, arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, inflammatory processes, chronic kidney disease.

**Для цитування:** Соколова АМ, Пушкар'єв ВВ, Соколова ЛК, Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду та метаболічний синдром. Основні фактори розвитку, роль епікардіального жиру. Ендокринологія. 2024;29(1):42-57. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.42.

**Адреса для листування:** Соколова Любов Костянтинівна; liubov\_sokolova@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Соколова Анастасія Максимівна, старша лаборантка кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; аспірантка кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ORCID: 0009-0006-5334-7333; Пушкар'єв Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-5940-5510; Соколова Любов Костянтинівна, д-рка мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкар'єв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0347-7771; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора з наукових питань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-8164-7671; Тронько Микола Дмитрович – д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Особистий внесок:** Тронько М.Д. – ідея роботи й консультації під час редагування статті; Соколова А.М., Пушкар'єв В.В. Соколова Л.К., Пушкар'єв В.М., Ковзун О.І. – аналіз літературних джерел, написання тексту, підготовка до друку і переклад резюме.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття: надійшла до редакції** 20.11.2023 р.; перероблена 19.02.2024 р.; прийнята до друку 08.03.2024 р.; надрукована 30.03.2024 р.

**For citation:** Sokolova AM, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Heart failure with preserved ejection fraction and the metabolic syndrome. The main factors of development, the role of epicardial fat. *Endokrynologia*. 2024;29(1):42-57. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.42.

**Correspondence address:** Sokolova Liubov Kostyantynivna, liubov\_sokolova@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Sokolova Anastasiia Maksymivna, Senior Laboratory Assistant of the Endocrinology Department of the Bogomolets National Medical University; PhD Student of the Endocrinology Department of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, ORCID: 0009-0006-5334-7333; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-5940-5510; Sokolova Lyubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Diabetology Department, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0011-0106; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0347-7771; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Scientific Affairs, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-8164-7671; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Personal contribution:** Tronko M.D. – idea of work and consultations when editing an article; Sokolova A.M. Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Kovzun O.I. – analysis of literary sources and text writing, preparation for publishing and translation of resume.

**Funding:** The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

**Declaration of ethics:** The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

**Article:** received November 20, 2023; revised February 19, 2024; accepted March 08, 2024; published March 30, 2024.