

## **Etiologija i patogeneza ishemijske bolesti srca**

**Gordana Leposavić**

Institut za fiziologiju, Farmaceutski fakultet,  
Vojvode Stepe 450, Beograd

---

### **Kratak sadržaj**

Ishemijsku bolest srca karakteriše nedovoljno snabdevenje krvlju, odnosno kiseonikom, dela miokarda. Nastaje onda kada postoji nesklad između količine kiseonika koja se doprema cirkulacijom u miokard i njegovih potreba u kiseoniku. Najčešći uzrok smanjenog snabdevanja krvlju miokarda je aterosklerotska bolest jedne ili više epikardnih koronarnih arterija, koja sužava lumen i, sledstveno smanjuje. Iako su faktori rizika za razvoj ateroskleroze uglavnom poznati mehanizmi razvoja aterosklerotskih promena još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni. Poslednje decenije donele su niz novih saznanja, vezanih za ulogu disfunkcije endotela u inicijaciji i progresiji aterosklerotskih promena i posebno za ulogu ćelija imunskog sistema i imunskih mehanizama u patogenezi ovog oboljenja. Saznanja vezana za ulogu imunopatogenetskih mehanizama stvorila su značajnu osnovu za dizajniranje nove generacije lekova za terapiju ateroskleroze i time prevencu ishemijske bolesti srca.

**Ključne reči:** ishemija miokarda, ateroskleroza, disfunkcija endotela,  
Th1/Th2 balans, Th17/Treg balans

---

## Uvod

Ishemijsku bolest srca karakteriše insuficijentno snabdevanje krvlju, odnosno kiseonikom, dela miokarda. Nastaje onda kada postoji nesklad između količine kiseonika koja se doprema cirkulacijom u miokard i njegovih potreba u kiseoniku. Najčešći uzrok smanjenog snabdevanja krvlju (ishemije) miokarda je aterosklerotska bolest jedne ili više epikardnih koronarnih arterija, koja dovodi do smanjenja protoka krvi i neadekvatne perfizije tkiva koje taj ili ti krvni sudovi snabdevaju krvlju. Shodno tome, jasno je da je poznavanje etiologije i patogeneze aterosklerotske bolesti od ključnog značaja, ne samo za razumevanje uzroka i mehanizama nastanka ishemijske bolesti srca, već i za njenu prevenciju i terapiju. Razvoj ishemijske bolesti srca se povezuje dijetom bogatom mastima i kalorijama, pušenjem i nedovoljnom fizičkom aktivnosti. Gojaznost, insulinska rezistencija i šećana bolest tip II su takođe važni faktori rizika, tim pre što je njihova prevalenca u porastu. Uprkos brojnim saznanjima vezanim za uzroke i mehanizme nastanka aterosklerotske bolesti i, posledično ishemijske bolesti srca, njena etiopatogeneza još uvek nije u potpunosti razjašnjena, te je u još uvek u fokusu brojnih istraživanja.

## Patofiziologija ishemijske miokarda

U normalnim uslovima, bez obzira kolike su potrebe miokarda u kiseoniku, njegovo snabdevanje kiseonikom bogatom arterijskom krvlju je takvo da zadovoljava potrebe miocita. Kada su krvni sudovi zdravi, kada god se poveća aktivnost miokarda i potrošnja kiseonika, povećava se koronarni protok (aktivna hiperemija), proporcionalno povećanju potrošnje kiseonika (1, 2,3,4,5). Potrebe miokarda u kiseoniku (engl. myocardial oxygen demand,  $MVO_2$ ) zavise od: 1) frekvence srčanog rada, 2) kontraktilnosti miokarda i 3) napetosti zida miokarda. Adekvatno snabdevanje miokarda kiseonikom zahteva i: 1) optimalnu koncentraciju i funkciju hemoglobina u krvi, 2) optimalan parcijalni pritisak kiseonika u udahnutom vazduhu i 3) očuvanu funkciju pluća. Protok krvi kroz koronarne arterije je fazan; odvija se uglavnom tokom dijastole kad je srčani mišić relaksiran (1,2,3,4,5). On zavisi od: 1) razlike u pritiscima na koronarnim ušćima i desnoj pretkomori, 2) intramuralnog pritiska (zavisi od faze srčanog ciklusa) i 3) koronarnog otpora. Oko 75% ukupnog koronarnog otpora nastaje na nivou tri grupe arterijskih krvnih sudova: (1) velikih epikardnih arterija (rezistencija  $1 = R_1$ ), (2) preartreolskih krvnih sudova ( $R_2$ ) i (3) arteriola i kapilara u miokardu ( $R_3$ ). U odsustvu aterosklerotske obstrukcije koja značajno limitira protok krvi,  $R_1$  je zanemarljivo mali, odnosno glavni otpor čini  $R_2$  and  $R_3$ . Normalno, koronarni protok zavisi od potreba miokarda u kiseoniku. Naime, u zavisnosti od potreba u kiseoniku, vaskularni otpor (i

posledično koronarni protok) može značajno da se menja (promenom  $R_2$  i  $R_3$ ), dok miokard ekstrakuje visok i relativno konstantan procenat kiseonika (1,2,3,4). Tako na primer pri povećanju potreba u kiseoniku usled fizičkog napora ili emocionalnog stresa smanjuje se koronarni otpor vazodilatacijom i na taj način se obezbeđuje miokardu adekvatan dotok kiseonika i hranljivih materija (metabolička regulacija). Koronarni otpor se takođe adaptira na fiziološke promene krvnog pritiska kako bi se obezbedio nivo koji zadovoljava potrebe miokarda (autoregulacija) (1,2,3,4).

Ateroskleroza, sužavanjem lumena koronarnih arterija, onemogućava adekvatno povećanje perfuzije kada se povećaju potrebe miokarda u kiseoniku. U hroničnoj stabilnoj angini pectoris, kada je krvni sud sužen iznad kritične tačke (kada postoji kritična stenoza), nivo maksimalnog protoka krvi (engl. coronary flow reserve) je smanjen, tako da tkivo miokarda koje taj krvni sud snabdeva neće dobiti dovoljnu količinu kiseonika (onu koja je adekvatna njegovim potrebama) onda kada se povećaju njegove potrebe za kiseonikom (npr. prilikom fizičkog rada, emocionalnog stresa, obilnog obroka) (2,4,5). Ovaj oblik ishemije se u anglosaksonskoj literaturi označava kao “zahtevna ishemija” (engl. demand ischemia) (2,3,4,5). Ishemija miokarda se može javiti i onda kada su potrebe miokarda u kiseoniku jako povećane, a koronarni protok je limitiran iz razloga koji nisu vezani za aterosklerozu, kao npr. u jako izraženoj hipertrofiji leve komore usled aortne stenozе (2,3,4,5). U tom slučaju mogu se javiti kliničke manifestacije ishemije miokarda (angina) koje se ne razlikuju od onih koje izaziva subendokardna ishemija zbog koronarne ateroskleroze u stabilnoj angini pectoris. Smanjenje kapaciteta krvi za prenos kiseonika, kao npr. u jako izraženoj anemiji ili u prisustvu karboksihemoglobina, iako retko samo po sebi dovodi do ishemije, može da smanji prag za nastanak ishemije u osoba sa umerenom koronarnom obstrukcijom (2,3,4,5).

Pri jako izraženom suženju lumena (kao u nestabilnoj angini pectoris i infarktu miokarda), perfuzija miokarda je smanjena i u bazalnim uslovima, tj. u mirovanju (2,3,4,5). Nestabilna angina pectoris nastaje usled prolaznog formiranja krvnog ugruška (tromboze) izazvanog rupturom aterosklerotske ploče (ateroma) ili disfunkcijom endotela krvnog suda, koja rezultuje gubitkom sposobnosti ćelija endotela da sintetišu NO i prostacikline koji inhibišu agregaciju trombocita i formiranje krvnog ugruška. Kada se formira krvni ugrušak, smanjuje se protok krvi i nastaje disbalans između aktuelnog dotoka i potreba miokarda u kiseoniku (2,3,4,5). Ovaj tip ishemije se označava kao “dostavna ishemija” (engl. supply ischemia) (2,3,4,5). Ako krvni ugrušak kompletno blokira koronarnu arteriju u toku dužeg vremenskog perioda, miokard koji snabdeva taj krvni sud će biti ireverzibilno oštećen, odnosno

nastaje akutni infarkt miokarda ili naprasna smrt. Koronarni protok može da limitira i spazam glatkih mišića u zidu koronarnih krvnih sudova, kao u Prinzmetal-ovoj varijantnoj angini. Prinzmetal-ova angina nastaje usled prolaznog suženja koronarnih arterija koje smanjuje koronarni protok, odnosno dovodi do “dostavna ishemije” (2,3,4,5). Do razvoja ishemije miokarda, mada retko, usled smanjenja protoka krvi, mogu dovesti koronarni embolusi i suženja koronarnih ušća uzrokovana aortitisom (2,3,4,5). Neke kongenitalne abnormalnosti, kao npr. odvajanje leve prednje descendentne koronarne arterije od pulmonalne arterije, takođe mogu, istim mehanizmom (ograničenjem protoka krvi kroz koronarni krvni sud), da izazovu ishemiju i infarkt miokarda (uglavnom u dece, retko u odraslih) (2,3,4,5). Abnormalna konstrikcija ili nesposobnost normalne dilatacije koronarnih krvnih sudova otpora takođe može biti uzrok ishemije. Kliničke manifestacije ishemija miokarda koja je nastala iz ovog razloga označavaju se kao mikrovaskularna angina (2,3,4,5).

Na kraju, treba istaći da često koegzistiraju dva ili više uzroka ishemije, npr. povećana potreba za kiseonikom usled hipertrofije leve komore, nastale sekundarno, usled arterijske hipertenzije, i smanjen dotok kiseonika sekundarno, usled koronarne ateroskleroze i anemije. Drugi primer, je ishemija koja nastje kao rezultat vazokonstrikcije obolelog, stenotičnog segmenta koronarnog krvnog suda tokom fizičke aktivnosti (zdrave arterije se dilatiraju), a najverovatnije usled izostanka adekvatne sinteze NO i prostaciklina, koja bi “neutralisala” normalne simpatikusne efekte na  $\alpha$ -adrenergičke receptore u zidu krvnog suda (2,3,4,5). U ovim primerima postoji kombinacija “dostavne ishemije” i “zahtevne ishemije”.

I kod osoba koje nemaju simptome ishemije test opterećenja vežbanjem može pokazati postojanje ishemije miokarda, tzv. nema ishemija (engl. silent myocardial ischemia). Postmortem ispitivanja ovakvih pacijenata bez kliničkih manifestacija ishemije miokarda često pokazuju mikroskopske ožiljke usled infarkta miokarda (2,3,4,5). Prema populacionim istraživanjima, u ~25% pacijenata koji su preživeli infarkt miokarda, ova dijagnoza nikada nije bila postavljena (2,3,4,5).

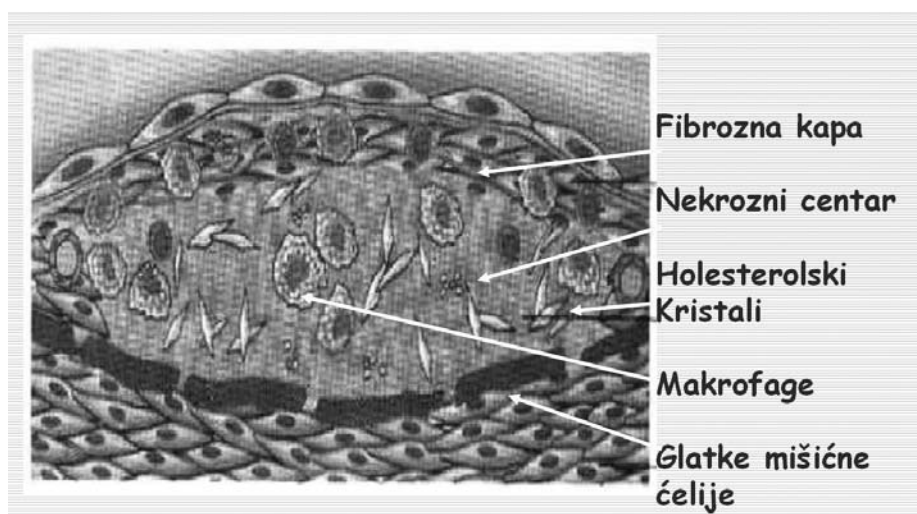
U osoba sa ishemijskom bolesti srca može se razviti kardiomegalija i insuficijencija leve komore usled ishemijskog oštećenja, a da prethodno osoba nije imala nikakve simptome (ishemijska kardiomiopatija (2,3,4,5,6).

## **Koronarna ateroskleroza**

Najčešći uzrok ishemije miokarda je aterosklerotska bolest epikardnih koronarnih arterija (koronarna arterijska bolest), koja menja strukturu i funkciju krvnih sudova i njene komplikacije.

Aterosklerotski proces dovodi do formiranja abnormalnih nakupina lipida u zidu velikih arterijskih krvnih sudova, kakve su epikardne koronarne arterije, do infiltracije vaskularnog zida leukocitima (makrofage) i razvoja inflamacije, proliferacije, migracije u intimu glatkih mišićnih ćelija i sinteze vezivnih vlakana sa sledstvenim formiranjem aterosklerotske ploče (fr. plaque), odnosno ateroma (Slika 1), i zadebljanja arterijskog zida (6,7,8,9). Ove promene dovode do suženja lumena (stenoze) krvnog suda, koje ograničava protok krvi. Predilekciona mesta za razvoj aterosklerotskih promena su mesta granjanja epikardnih arterija. Kada stenozna redukuje dijametar epikardne arterije za 50%, kroz takav krvni sud se ne može povećati protok krvi onda kada to miokard zahteva (6). Kada se dijametar smanji za ~80%, smanjuje se protok krvi u mirovanju, tako da svako dalje (i minorno), povećanje suženja može dovesti do dramatičnog smanjenja koronarnog protoka sa razvojem ishemije miokarda (6).

Glavni faktori rizika za razvoj ateroskleroze: visok nivo lipoproteina male gustine (LDL) u plazmi, nizak nivo lipoproteina visoke gustine (HDL) u plazmi, pušenje, hipertenzija i dijabetes mellitus (6,7,8,9).



**Slika1. Struktura ateroma**  
**Figure 1. Structure of atherosclerotic plaque**

## **Disfunkcija endotela**

Nastanku strukturnih aterosklerotskih promena mogu prethoditi subtilne, ali funkcijski značajne promene na nivou endotela (9,10). Disfunkcija endotela, osim u inicijalnoj, značajna je i u razvoju svih drugih faza ateroskleroze. Glavni faktori rizika za razvoj ateroskleroze predstavljaju i faktore rizika za razvoj disfunkcije vaskularnog endotela. Funkcije endotela su: 1) kontrola lokalnog vaskularnog tonusa, 2) obezbeđivanje antitrombotskih svojstava površine endotela, 3) onemogućavanje adhezije proinflamacijskih ćelija i njihove dijapedeze (9). Gubitak ovih funkcija dovodi do: 1) koronarnog vazospazma i poremećaja relaksacije glatkih mišića zida krvnih sudova, 2) abnormalne interakcije ćelija endotela i leukocita (pre svega monocita) i trombocita, 3) inhibiše proliferaciju glatkih mišićnih ćelija i 4) formiranja tromba na luminalnoj površini krvnog suda (9).

### ***Endotel i vaskularni tonus***

Vaskularni tonus zavisi od sinteze i oslobađanja različitih vazokonstriktornih (endotelin) i vazodilatatornih substanci (u prvom redu NO, koji se smatra glavnim medijatorom vazodilatacije koji stvara endotel) (11,12). Sintezu NO u ćelijama endotela kontroliše enzim NO sintaza (eNOS ili NOSIII) (9,11,13). Aktivnost ovog enzima stimuliše protok krvi preko površine endotela (engl. shear stress) i delovanje hemijskih medijatora, kao što je acetilholin (9,11,13). NO difunduje do glatkih mišićnih ćelija, i u njima stimuliše sintezu cGMP, koji dovodi do relaksacije mišića i vazodilatacije. NO difunduje i u krv, i u trombocitima povećava nivo cGMP inhibišući njihovu adheziju i agregaciju (9,11,12,13).

Brojne studije ukazuju na promene vazodilatatorne uloge endotela u prisustvu faktora rizika za razvoj ateroskleroze. Pokazano je da, u prisustvu ovih faktora, dolazi do smanjenog vazodilatatornog delovanja NO, posredstvom brojnih mehanizama (uključujući i oksidativni stres) koji dovode ili do smanjenog stvaranja, ili do deaktivacije NO, čime se stvaju uslovi za razvoj aterosklerotskih promena (9,11). Visok nivo holesterola dovodi do stvaranja slobodnih radikala kiseonika koji mogu inaktivirati NO (9,11). U pacijenata sa hiperholesterolemijom i dijabetesom nađen je povećan nivo asimetričnog dimetilarginina (ADMA), endogenog kompetitivnog inhibitora sintaze NO, što takođe može da smanji raspoloživost NO. Oksidisani LDL (oxLDL), koji ima ključnu ulogu u razvoju aterosklerotske lezije, dovodi do povećanog stvaranja ADMA u ćelijama endotela i njegove smanjene enzimske degradacije (14,15). Visok nivo LDL može dovesti do smanjenja aktivnosti sintaze NO i tako smanjiti njegovo stvaranje (14,15). Intravenska infuzija HDL poboljšava

vazodilataciju koja je posredovana endotelom, kroz povećanje raspoloživosti NO (9).

Pokazano je da ponavljane infekcije, koje izaziva *Chlamydia pneumoniae* (jedan od relativno skorije utvrđenih faktora za razvoj ateroskleroze) dovode do disfunkcije endotela sa smanjenjem raspoloživosti NO (16).

Normalno, sa starenjem, smanjuje se endotelom posredovana vazodilatacija (koja takođe predstavlja faktor rizika za aterosklerozu) i što se povezuje sa povećanjem sinteze endotelina koji je potentan vazokonstriktor (17).

Generalno, smanjenje vazodilatatornog kapaciteta endotela, bez obzira na uzroke i mehanizme nastanka, favorizuje razvoj koronarne ishemije (18).

### ***Interakcija endotela i krvnih ćelija***

Normalno, ćelije endotela ne interreaguju sa proinflamacijskim ćelijama (9,19). Ove ćelije ekspimiraju adhezione molekule tek nakon stimulacije sa medijatorima inflamacije (9,19). Inflammacijski odgovor započinje u zidu krvnog suda nakon "invazije" patogenih lipoproteina (9,19). Prisustvo lipoproteina u intimi, posebno oxLDL, dovodi do ekspresije adhezivnih molekula, kao što su adhezivni molekuli vaskularnih ćelija (vascular cell adhesion molecules, VCAMs) na luminalnoj površini endotelnih ćelija dovodeći do adherence monocita (9,20). Ekspresija adhezivnih molekula na ćelijama endotela i regrutacija monocita može se smatrati rezultatom disfunkcije endotela budući da se događa i u odsustvu morfoloških promena na krvnim sudovima (9,19,20).

Nastanak aterosklerotske lezije inicira nastanak oxLDL nakon prodora LDL u intimu, gde ove čestice bivaju kaptirane vezivanjem za komponente ekstracelularnog matriksa i fizički, endotelom odvojene od zaštitnih antioksidacijskih sistema prisutnih u plazmi. OxLDL, posredstvom nuklearnog faktora (NF) B, dovodi, u ćelijama endotela, do aktivacije gena koji kontrolišu ekspresiju adhezivnih molekula (9,19). Selektini zadržavaju monocite i druge leukocite na površini endotela, a VCAM-1 i intracelularni adhezivni molekul-1 (ICAM-1) omogućavaju njihovo čvrsto vezivanje za endotel (9,19). Ox LDL takođe povećavaju ekspresiju i monocitnog hemoatraktantnog proteina-1 (engl. monocyte chemoattractant protein, MCP-1) i faktora stimulacije makrofagnih kolonija (engl. macrophage colony stimulating factor, M-CSF). MCP-1 posreduje u hemotaksi monocita i leukocita i olakšava njihovu diapedezu kroz endotel u intimu (9,21). M-CSF ima važnu ulogu u transformaciji monocita u makrofagne penaste ćelije (9). Transformacija makrofaga u penaste ćelije podrazumeva ekspresiju receptora čistača (engl. scavenger receptors) i internalizuju oxLDL (9,22,23).

### ***Endotel i vaskularni rast***

Iako glatke mišićne ćelije imaju primarno ulogu u modulaciji vaskularnog tonusa, njima se pripisuje uloga i u sintezi proinflamacijskih medijatora, kao što je VCAMs -1 i MCP, pa sledstveno tome i u ranim fazama ateroskleroze (9). Osim toga, budući da se one su uključene i u kontrolu stvaranja i degradacije ekstracelularnog matriksa posredstvom sinteze različitih medijatora, kao što su proteaze, inhibitori proteaza, proteini matriksa i integrini, jasno je da imaju ulogu i u kasnijim fazama razvoja ateroskleroze (9). Značajna uloga glatkih mišićnih ćelija u kontroli sinteze molekula ćelijskog matriksa vidljiva je i na kliničkom nivou (9,24). Ove ćelije stvaraju fibroznu “kapu” ateroma koja obezbeđuje njegovu stabilnost i inhibiše njegovu rupturu i ulceraciju (6,7,8,9). Pokazano je apoptoza glatke mišićne ćelije, posebno onih koje su locirane na krajevima “kape” može da dovede do njene nestabilnosti. S druge strane, glatke mišićne ćelije, kao i fibroblasti, imaju značajnu ulogu u stabilizaciji ateroma kroz modulaciju ekstraćelijske kalcifikacije i formiranje fibrokalcifikovanog ateroma (6,7,8,9).

Normalni endotel inhibiše proliferaciju glatkih mišića u zidu krvnog suda. Proliferacija glatkih mišićnih ćelija je vezana za inflamaciju (24). Smanjena bioraspodivnost NO usled inflamacije doprinosi povećanju proliferacije glatkih mišićnih ćelija. S druge strane, pokazano je da prekomerna ekspresija sintaze NO dovodi do smanjenja aterosklerotskih lezija u zeca (24).

### ***Endotel i tromboza***

Ćelije endotela normalno stvaraju brojne substance sa antitromboznim delovanjem, od kojih se neke oslobađaju u krv, a druge se ispoljavaju na površini neaktivisanih ćelija endotela (9). Ove substance saispoljavaju antitrombocitna, antikoagulantna i profibrinolitička svojstva i delujući kordinirano, u normalnim uslovima, obezbeđuju fluidnost krvi (9). Akutna aktivacija ćelija endotela, kao i hronična disfunkcija ćelija endotela menja ovaj homeostatski balans, transformišući čime ove predominantno antitrombozne ćelije u protrombotske ćelije (9).

Ćelije endotela sintetišu nekoliko antitrombocitnih substance (9,25). One konstitutivno sintetišu NO koji se oslobađa i inhibiše adheziju i agregaciju trombocita povećanjem nivoa c GMP u ovim ćelijama. Slično delovanje ima i CO (nastaje kao produkt katabolizma hema pod uticajem oksigenaze hema) (9,25). Prostaciklin I<sub>2</sub>, koji takođe oslobađaju ćelije endotela u bazalnim uslovima sprečava agregaciju trombocita, povećavajući nivo cAMP u ćelijama endotela (9,25).



Ćelije endotela modulišu aktivnost trombina. U prisustvu intaktnog i funkcijski očuvanog endotela, protrombotska aktivnost trombina je "prigušena" i antitrombotsko delovanje enzima dominira (9,25). Trombin se vezuje za trombomodulin, integralni protein membrane ćelija endotela i aktivira protein C u prisustvu jednog drugog proteina - receptora za protein C (9). Aktivisani protein C, zajedno sa njegovim kofaktorom, proteinom S, ima antikoagulantna i profibrinolitička svojstva. On dovodi do proteolizne digestije faktora Va i VIIIa i inaktivira inhibitor aktivatora plazminogena (engl. plasminogen activator inhibitor, PAI-1) (9). Simultano, vezivanjem se za trombomodulin, enzimski aktivan prokoagulant trombin se uklanja iz cirkulacije. Disfunkcija endotela dovodi do gubitka aktivnosti trombomodulina na vaskularnoj površini (9,25). Pored uloge trombomodulina u odstranjivanju trombina iz cirkulacije, ćelije endotela blokiraju prokoagulantnu aktivnost trombina, normalno, delovanjem antitrombina, koji se vezuje za heparinu slične glikozaminoglikane na njihovoj luminalnoj površini (9,25). Sa razvojem disfunkcije endotela, slični delovanju trombomodulina, gubi se i ovo neutrališuće delovanje heparan sulfat glikozaminoglikana na trombin (9,25).

Intaktan endotel pokazuje i fibrinolitička svojstva. On sintetiše i oslobađa tkivni tip aktivatora plazminogena (t-PA) i poseduje vezujuća mesta za t-PA i plazminogen, što omogućava stvaranje fibrinolitičkog kompleksa i lokalno stvaranje plazmina (9,25). U uslovima disfunkcije endotela, ovo profibrinolitičko svojstvo ćelija endotela se konvertuje u antifibrinolitičko (9,25). Naime, u aktivisanom endotelu ili pri disfunkciji endotela dolazi do indukcije gena koji kodira PAI-1, s jedne strane, a do gubitka normalnih profibrinolitičkih svojstava endotela, s druge strane.

### **Imunski mehanizmi razvoja ateroskleroze**

Iako molekularni mehanizmi razvoja ateroskleroze nisu potpuno razjašnjeni, jasno je da ćelije imunskog sistema imaju ključnu ulogu u razvoju aterosklerotske lezije i njenih komplikacija, te se, danas, ateroskleroza ubraja u grupu hroničnih inflamacijskih bolesti (26). Osnovna karakteristika aterosklerotskog procesa je hronična akumulacija monocita/makrofaga, glatkih mišićnih ćelija i T limfocita u odgovoru na oslobađanje proinflamacijskih medijatora unutar arterijskog zida sa sledstvenim remodelovanjem ove strukture usled formiranja jednog sloja koji se naziva neointima (5,6,7). Delovanje brojnih antigenskih stimulusa se povezuje sa patogeneom ateroskleroze (26). Većina tih stimulusa potiče od modifikovanih sopstvenih molekula, kao što su oxLDL, beta2-glikoprotein1 ( $\beta$ 2-GP1), lipoprotein a (LP(a)), proteini toplotnog šoka (engl. heat shock proteins, HSPs), i neezimskom glikozilacijom modifikovani proteini ekstracelularnog matriksa (26,27,28). S obzirom da se

smatra da ulogu u razvoju aterosklerotskog procesa imaju sopstveni antigeni (autoantigeni), i da je pokazano, da u mnogim slučajevima, nivo antitela u cirkulaciji protiv ovih antigena korelira sa kliničkim ishodom, aterosklerotskoj bolesti se pripisuje i autoimunska komponenta (26). Međutim, nekoliko stranih antigena (čije je prisustvo dokazano u aterosklerotskoj leziji), uključujući one koji potiču iz bakterija (*Porphyromonas gingivalis* i *Chlamydia pneumoniae*) i virusa (enterovirus i cytomegalovirus) se takođe povezuje sa razvojem ateroskleroze (28,29). Pretpostavlja se da interakcija između limfocita i antigen prezentujućih ćelija (makrofage i dendritične ćelije) koje preuzimaju, procesuju i u sklopu MHC II klase prezentuju egzogene i endogene antigene prisutne u neointimi omogućava razvoj lokalnog imunskog odgovora, koji dovodi do ćelijske apoptoze i akumulacije holesterola doprinoseći stvaranju lipidnog središta aterosklerotske ploče (26,30).

Aktivacija naivnih CD4<sup>+</sup> T limfocita dovodi do diferentovanja ovih ćelija u pravcu jednog od dva funkcijski različita tipa efektorskih ćelija: pomoćničkih T limfocita tipa 1 (engl. T-helper1, Th1) ili pomoćničkih T limfocita tipa 2 (Th2). U aterosklerotskoj leziji su prevashodno prisutni Th1 limfociti, koji obezbeđuju proinflamatorni imunski odgovor (26,31). Ove ćelije sekretuju IFN- $\gamma$ , IL-12 and TNF- $\alpha$ , koji u procesu ateroskleroze dovode do aktivacije makrofaga (26,31). Pokazano je da veličina aterosklerotske ploče korelira sa brojem Th1 ćelija u aterosklerotskoj leziji (26,31). Miševi C57BL/6 soja, koji su više skloni razvoju Th1 imunskog odgovora, su skloniji razvoju ateroskleroze (32). Treatment hiperholesteremičnih miševa IFN- $\gamma$  ubrzava razvoj aterosklerotskih promena, i ovaj efekat je moguće sprečiti davanjem pentoksifilina, potentnog blokatora Th1 imunskog odgovora (34). Th2 limfociti obezbeđuju anti-inflamacijski odgovor budući da sekretuju IL-10 (inhibiše diferentovanje Th1 ćelija) i druge citokine koji učestvuju u aktivaciji i diferentovanju B ćelija. Miševi soja BALB/c su više skloni razvoju Th2 imunskog odgovora i posledično su aterorezistentni (32). Pokazano je da delecija STAT6, transkripcionog faktora, koji je potreban za aktivaciju Th2 odgovora, čini BALB/c miševe sklonim ateroklerozi (35).

Međutim, treba reći da u uznapredovalim fazama aterosklerotskog odgovora dolazi do otklona ka Th2 imunskom odgovoru, što se tumači kao pokušaj imunskog sistema da spreči dalje proinflamatorno oštećenje (36). Do usmeravanja imunskog odgovora ka Th2 tipu dovodi ekspresija anti-inflamacijskog citokina IL-10, koji suprimira efekte proinflamatornih citokina IL-12 i IFN- $\gamma$ . Ateroprotektivni efekat IL-10 registrovan je u miševa koji su bili izloženi dijeti bogatoj mastima (37).

Regulacija balansa između Th1 i Th2 imunskog odgovora se ostvaruje posredstvom jedne subpopulacije T limfocita koja se naziva regulatornom

populacijom (Treg). Pokazano je da se u pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (podrazumeva spektar stanja koji uključuje nestabilnu anginu, infarkt miokarda bez ST elevacije i infarkt miokarda s ST elevacijom na EKG) značajno smanjuje broj Treg ćelija, nivo citokina koji sekretuju ove ćelije (IL-10 and TGF- $\beta$ 1), u poređenju sa pacijentima sa stabilnom anginom, te se promene na nivou ovih ćelija povezuju s patogenezom ateroskleroze (39).

Nedavno je pokazano da bi Th17 limfociti, koje karakteriše ekspresija IL-17 (ili IL-17A), IL-17F, IL-6, TNF- $\alpha$ , i IL-22, mogli imati ulogu u razvoju inflamacije i autoimuniteta, pa se spekulira da bi oni mogli imati važnu ulogu i u patogenezi kardiovaskularnih oboljenja (39,40). Zapravo, pretpostavlja se da bi Th17/Treg balans mogao biti značajan u kontroli inflamacije, destabilizacije ateroma, i razvoja akutnog koronarnog sindroma (38).

Prethodno navedeni nalazi jasno ukazuju na potencijalni terapijski značaj imunskih intervencija u terapiji ateroskleroze.

### **Posledice i komplikacije ateroskleroze**

Atersklerotska ploča koja dovodi do segmentnog suženja lumena epikardne koronarne arterije može da rupturira ili pak može doći do erozije fibrozne kape koja razdvaja unutrašnjost ateroma od krvi. Kontakt između lipidnog sadržaja ateroma i krvi može da dovede do: 1) aktivacije i agregacije trombocita i 2) aktivacije koagulacione kaskade sa sledstvenim stvaranjem depozita fibrinskih vlakana (6,7,8,18). Tromb sazdan od agregiranih trombocita i fibrinskih vlakana zadržava eritrocite i može redukovati koronarni protok uslovljavajući pojavu kliničkih manifestacija ishemije miokarda (angina, infarkt miokarda ili iznenadna srčana smrt) (6,7,8,18).

Veličina miokarda koji je zahvaćen ishemijom i, sledstveno, težina kliničkih manifestacija zavisi od lokalizacije obstrukcije. Kritična obstrukcija glavne leve koronarne arterije i proksimalnog dela leve prednje descendentne arterije su posebno opasne. Izraženo suženje koronarnih krvnih sudova i ishemija miokarda su često praćeni razvojem kolateralnih krvnih sudova, posebno ako se suženje razvija postepeno (3,4,5,18). Kada se ovi krvni sudovi formiraju, oni mogu da obezbede dovoljan protok krvi da održe vijabilnost miokarda u mirovanju, ali ne i da obezbede adekvatan protok u uslovima povećanih potreba za kiseonikom (3,4,5,18).

Sa progresijom stenozе proksimalnih epikardnih arterija, distalni krvni sudovi otpora (ako je njihova funkcija očuvana) se dilatiraju, čime se redukuje vaskularni otpor i obezbeđuje održavanje koronarnog protoka krvi. Kada su krvni sudovi otpora maksimalno dilatirani, protok krvi kroz miokard zavisi od pritiska u koronarnim arterijama distalno od obstrukcije (3,4,5). U tim

uslovima, ishemiju, koja se klinički manifestuje klinički anginoznim bolom i elektrokardiografski devijacijom ST segmenta, može da provocira povećanje potreba miokarda za kiseonikom usled fizičke aktivnosti, emocionalnog stresa i/ili tahikardije (3,4,5). Svaka promena prečnika lumena stenozirane koronarne arterije, uključujući one koje nastaju fiziološki, gubitak endotelne kontrole dilatacije (npr. u dijabetesu melitusu), patološki spazam (u Prinzmetal-ovoj angini), ili mali trombocitima bogati ugrušci, mogu takođe poremetiti ravnotežu između aktuelnog dotoka i potreba miokarda u kiseoniku, te tako uzrokovati ishemiju (3,4,5).

### **Posledice ishemije miokarda**

Tokom perioda neadekvatne perfuzije usled koronarne ateroskleroze, parcijalni pritisak kiseonika u miokardu se smanjuje, što može dovesti do prolaznih poremećaja mehaničkih, biohemijskih i električnih funkcija miokarda. Koronarna ateroskleroza je fokalni process koji, po pravilu, dovodi do neuniformne ishemije. Regionalni poremećaji u kontraktilnosti komora dovode do segmentne akinezije ili, u teškim slučajevima do ispupčenja zida (diskinezija), sa posledičnim smanjenjem funkcije miokardne pumpe (3,4,5).

Iznenadni nastanak teške ishemije usled subtotalne ili totalne okluzije koronarnih arterija, dovodi do skoro trenutnog gubitka sposobnosti miokarda da se kotrakuje i relaksira (3,4,5). Ishemija velikog dela miokarda dovodi do prolazne insuficijencije leve komore, a ako su ishemijom zahvaćeni papilarni mišići može nastati i mitralna regurgitacija. Prolazna ishemija može dovesti do angine pektoris, dok prolongirana ishemija dovodi do nekroze miokarda i oživljavanja sa ili bez razvoja kliničke slike akutnog infarkta miokarda (3,4,5).

Čitav niz abnormalnosti metabolizma, funkcije i strukture ćelija miokarda stoji u osnovi mehaničkih poremećaja u ishemiji. Normalno, ćelije miokarda zadovoljavaju svoje energetske potrebe metabolišući masne kiseline i glukozu do ugljen dioksida i vode. U uslovima nedostatka kiseonika, masne kiseline se ne mogu oksidisati, a glukoza se razlaže do laktata (pri čemu nastaje znatno manja količina ATP-a nego razlaganjem iste količine glukoze u aerobnim uslovima) usled čega se značajno smanjuju miokardne zalihe energijom bogatih fosfata (ATP, kreatinin fosfat), kao i intracelularni pH (3,4,5). Oštećenje membranske funkcije miocita uzrokuje izlazak kaljuma iz ćelije, a zadržavanje natrijuma i, posebno važno kalcijuma koji dovodi do pogubne aktivacije čitavog niza enzima u ćeliji. Težina i dužina trajanja poremećaja ravnoteže između aktuelnog dotoka i potreba miokarda u kiseoniku određuje da li će oštećenje biti reverzibilno (< od 20 min pri totalnoj okluziji bez razvijenih kolaterala) ili permanentno sa posledičnom nekrozom miokarda (>20 min) (3,4,5).

Ishemija takođe dovodi do karakterističnih promena u elektrokardiogramu (ECG), kao što su poremećaji repolarizacije, što se ogleda u inverziji T talasa, odnosno, kada je ishemija teža, do promena na nivou ST segmenta (3,4,5). Druga, važna posledica ishemije miokarda je električna nestabilnost, koja može da dovede do izolovanih ventrikularnih ekstrasistola, ili ventrikularne tahikardije ili fibrilacije (3,4,5). Većina pacijenata koja iznenada umire zbog ishemijske bolesti srca umire zapravo zbog ventrikularnih tahiaritmija izazvanih ishemijom.

## **Zaključak**

Saznanja vezana za patogenezu aterosklerotske bolesti, a posebno ona koja se odnose na ulogu imunopatogenetskih mehanizana u ovom procesu, mogla bi da predstavljaju značajnu bazu za dizajniranje nove generacije lekova za terapiju ove bolesti, koja je najčešći uzrok ishemije miokarda, i tako, moguće, spreče nastanak njenih za ljudski rod devastirajućih posledica.

## Literatura

1. Loscalzo J, Libby P, Braunwald E. Basic Biology of the Cardiovascular System, Chapter 217. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine Online*, 17th Edition. The McGraw-Hill, 2008.
2. Klabunde RE, ed. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
3. Braunwald E. *Harrison's advances in cardiology*. The McGraw-Hill, 2002.
4. Canty J M, Jr. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia, Chapter 48. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow R, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* Saunders, 2007
5. Antman EM, Selwyn AP, Braunwald E, Loscalzo J. Ischemic Heart Disease, Chapter 237. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine Online*, 17th Edition. The McGraw-Hill, 2008.
6. Libby P. The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis. Chapter 237. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine Online*, 17th Edition. The McGraw-Hill, 2008.
7. Ross R. Mechanisms of disease - Atherosclerosis - An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
8. Goldschmidt-Clermont PJ, Creager MA, Lorusso DW, Lam GK, Wassef M, Dzau VJ. Atherosclerosis 2005: Recent discoveries and novel hypotheses. *Circulation* 2005; 112:3348-3353.
9. Mohler ER III, Schafer AI. Atherothrombosis: Disease Initiation, Progression, and Treatment, Chapter 126. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*, 7th Edition. The McGraw-Hill, 2006.
10. Kinlay S, Plutzky J. Effect of lipid-lowering therapy on vasomotion and endothelial function. *Curr Cardiol Rep* 1999;1:238-245.
11. Harrison DG, Cai H. Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production. *Cardiol Clin* 2003;21:289-235.
12. Anderson TJ. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart Fail Rev* 2003;8:71-84.
13. Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992;90:1248-1253.
14. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2032-2037.

15. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999;99:3092-3095.
16. Liuba P, Karnani P, Pesonen E, Paakkari I, Forslid A, Johansson L, Persson K, Wadstrom T, Laurini R. Endothelial dysfunction after repeated *Chlamydia pneumoniae* infection in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2000;102:1039-1044.
17. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471-476.
18. Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003;115(suppl 8A):99S.
19. Passerini AG, Polacek DC, Shi C, Francesco NM, Manduchi E, Grant GR, Pritchard WF, Powell S, Chang GY, Stoeckert CJ, Davies PF. Coexisting proinflammatory and antioxidative endothelial transcription profiles in a disturbed flow region of the adult porcine aorta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:2482-2487.
20. Dansky HM, Barlow CB, Lominska C, Sikes JL, Kao C, Weinsaft J, Cybulsky MI, Smith JD. Adhesion of monocytes to arterial endothelium and initiation of atherosclerosis are critically dependent on vascular cell adhesion molecule-1 gene dosage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1662-1667.
21. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, Rollins BJ. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998;2:275-281.
22. Babior BM: Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 2000;109:33-44.
23. Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, Kamada N, Kataoka M, Jishage K, Ueda O, Sakaguchi H, Higashi T, Suzuki T, Takashima Y, Kawabe Y, Cynshi O, Wada Y, Honda M, Kurihara H, Aburatani H, Doi T, Matsumoto A, Azuma S, Noda T, Toyoda Y, Itakura H, Yazaki Y, Horiuchi S, Takahashi K, Kruijt JK, vanBerkel TJC, Steinbrecher UP, Ishibashi S, Maeda N, Gordon S, Kodama T, Takeya M. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature* 1997;386:292-296.
24. Dzau VJ, Braun-Dullaeus RC, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis: New perspectives and therapeutic strategies. *Nat Med* 2002;8:1249-1256.
25. Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother* 2000;54:107-111.
26. Milioti N, Bermudez-Fajardo A, Penichet ML, Oviedo-Orta E. Antigen-Induced Immunomodulation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Clin Dev Immunol*. 2008; 723539.
27. George J, Shoenfeld Y, Harats D. The involvement of  $\beta$ 2-glycoprotein I ( $\beta$ 2-GPI) in human and murine atherosclerosis. *J Autoimmun*, 1999;13:57-60.

28. Ludewig B, Krebs P, Scandella E. Immunopathogenesis of atherosclerosis. *J Leukocyte Biol*, 2004;76:300-306.
29. Xu Q. Infections, heat shock proteins, and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol*, 2003;18:245-252.
30. Hörkkö S, Binder CJ, Shaw PX, Chang MK, Silverman G, Palinski W, Witztum JL. Immunological responses to oxidized LDL. *Free Radical Biol Med* 2000;28:1771-1779.
31. Groyer E, Caligiuri G, Laschet-Khallou J, Nicoletti A. Immunological aspects of atherosclerosis. *La Presse Medicale*, 2006;35:475-486.
32. Paigen B, Morrow A, Brandon C, Mitchell D, Holmes P. Variation in susceptibility to atherosclerosis among inbred strains of mice. *Atherosclerosis* 1985;57:65-73.
33. Whitman SC, Ravisankar P, Elam H, Daugherty A. Exogenous interferon- $\gamma$  enhances atherosclerosis in apolipoprotein E $^{-/-}$  mice. *Amer J Pathol* 2000;157:1819-1824.
34. Laurat E, Poirier B, Tupin E, Caligiuri G, Hansson GK, Bariety J, Nicoletti A. In vivo downregulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2001;104:197-202.
35. Huber SA, Sakkinen P, David C, Newell MK, Tracy RP. T helper-cell phenotype regulates atherosclerosis in mice under conditions of mild hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:2610-2616.
36. Nilsson J, Hansson GK, Shah PK. Immunomodulation of atherosclerosis: implications for vaccine development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:18-28.
37. Oslund LJP, Hedrick CC, Olvera T, Hagenbaugh A, Territo M, Berliner JA, Fyfe AI. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 2847-2853.
38. Cheng X, Yu X, Ding Y, Fu QQ, Xie JJ, Tang TT, Yao R, Chen Y, Liao YH. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol* 2008;127:89-97.
39. Bi Y, Liu G, Yang R. Th17 cell induction and immune regulatory effects. *J Cell Physiol*. 2007;211:273-278.
40. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*, 2007;148:32-46.



# **Etiology and pathogenesis of ischemic heart disease**

**Gordana Leposavić**

Institut za fiziologiju, Farmaceutski fakultet,  
Vojvode Stepe 450, Beograd

---

## **Summary**

*Ischemic heart disease* (IHD) is a condition in which there is an inadequate supply of blood and oxygen to a portion of the myocardium; it typically occurs when there is an imbalance between myocardial oxygen supply and demand. The most common cause of myocardial ischemia is atherosclerotic disease of an epicardial coronary artery (or arteries) sufficient to cause a regional reduction in myocardial blood flow and inadequate perfusion of the myocardium supplied by the involved coronary artery. Although risk factors for atherosclerosis development are largely known, the pathogenesis of disease is still matter of discussion. The investigation during the last decades have provided new data related to the role of endothelial dysfunction, and particularly role of immune cell-mediated mechanisms in pathogenesis of the disease. The data elucidating role of immunopathogenetic mechanisms in the development of atherosclerotic lesions and their complications provided a strong basis for designing a new generation of drugs to combat atherosclerosis, and thereby to prevent ischemic heart disease.

**Key word:** myocardial ischemia; atherosclerosis; endothelial dysfunction;  
Th1/Th2 balans; Th17/Treg balans

---