



ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА

**Кафедра общей и клинической
патофизиологии КГМУ**

РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ОТВЕТА МИОКАРДА НА НАРУШЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВотоКА

(по Вија, 1998)

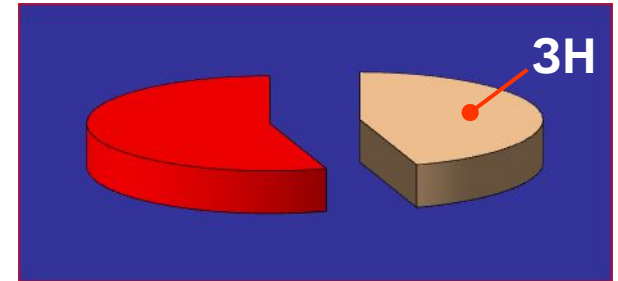
- Дисфункция при транзиторной ишемии (стенокардия)
- Станнирование
- Гибернация
- Ишемическое прекондиционирование
- Инфаркт миокарда
- Летальное реперфузионное повреждение
 - немедленное
 - отсроченное
- Ремоделирование
- Ишемическая кардиомиопатия

ОТКРЫТИЕ ФЕНОМЕНА ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА

Протокол эксперимента Murry и соавт., 1986

Контроль

Коронароокклюзия 40'

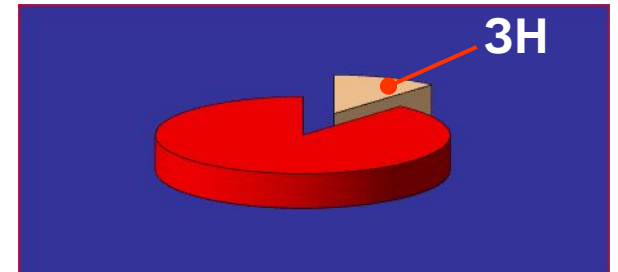


Относительный объем зоны некроза (ЗН) в контроле

Ишемическая предпосылка

5' 5'

Коронароокклюзия 40'



Уменьшение объема ЗН в 4 раза



***Ишемическое
прекондиционирование –***

**феномен повышения устойчивости
клеток органа к ишемии, возникающий
после одного или нескольких
кратковременных эпизодов
ишемии/реперфузии**

ТЕРМИНОЛОГИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМАЯ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЕ

Феномен прерывистой ишемии

(Сидоренко Г.И. и соавт. Кардиология 1997, №10)

Аутоиндуцированная толерантность к ишемии

(Кулешова Е.В., Казеннов П.А. Физ.Ж. им. Сеченова 1997, 11-12)

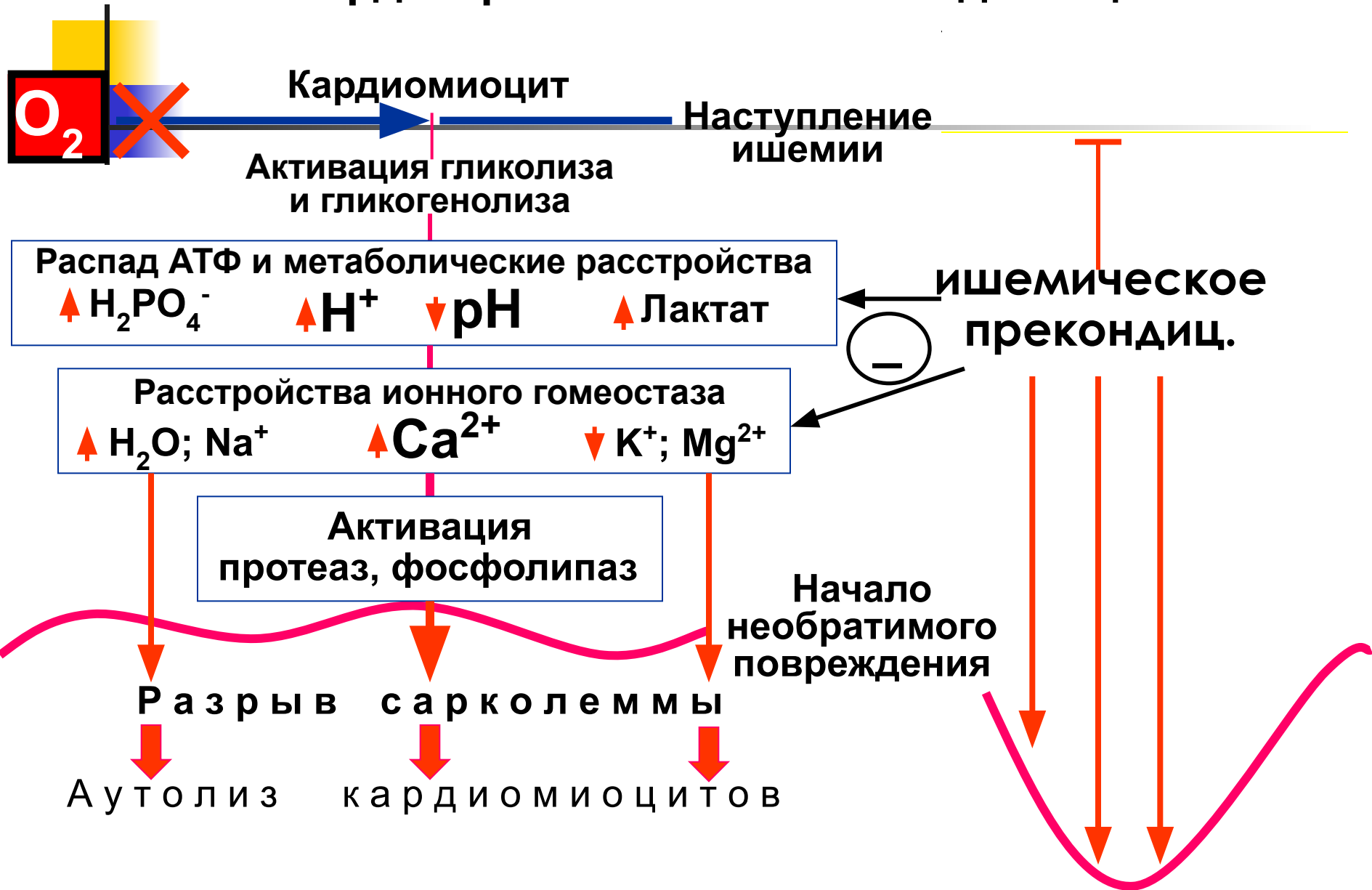
Ишемическая предпосылка

(Хаткевич А.Н. и соавт. Кардиология 1998, №5)

Адаптация к ишемии

(Каган-Пономарев М.Я. и соавт. Кардиология 1998, №9)

Патогенез необратимого ишемического повреждения миокарда – роль ишемической адаптации



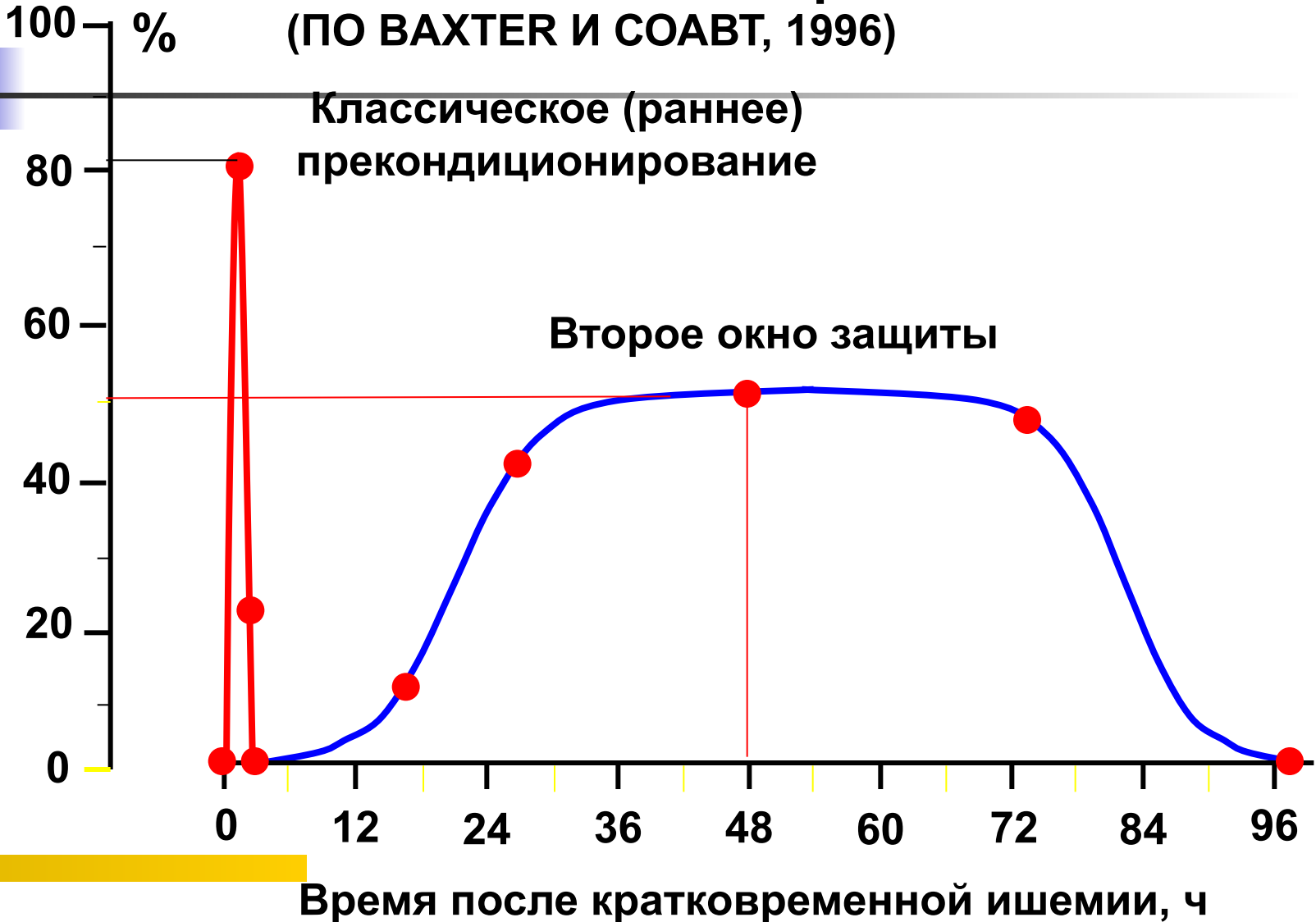
ОРГАНЫ, В КОТОРЫХ ПОКАЗАН ЭФФЕКТ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ



- Сердце
- Легкие
- Головной мозг
- Тонкая кишка
- Желудок
- Печень
- Почка
- Скелетная мышца
- Кожа

КЛАССИЧЕСКОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ И “ВТОРОЕ ОКНО ЗАЩИТЫ”

(ПО ВАХТЕР И СОАВТ, 1996)



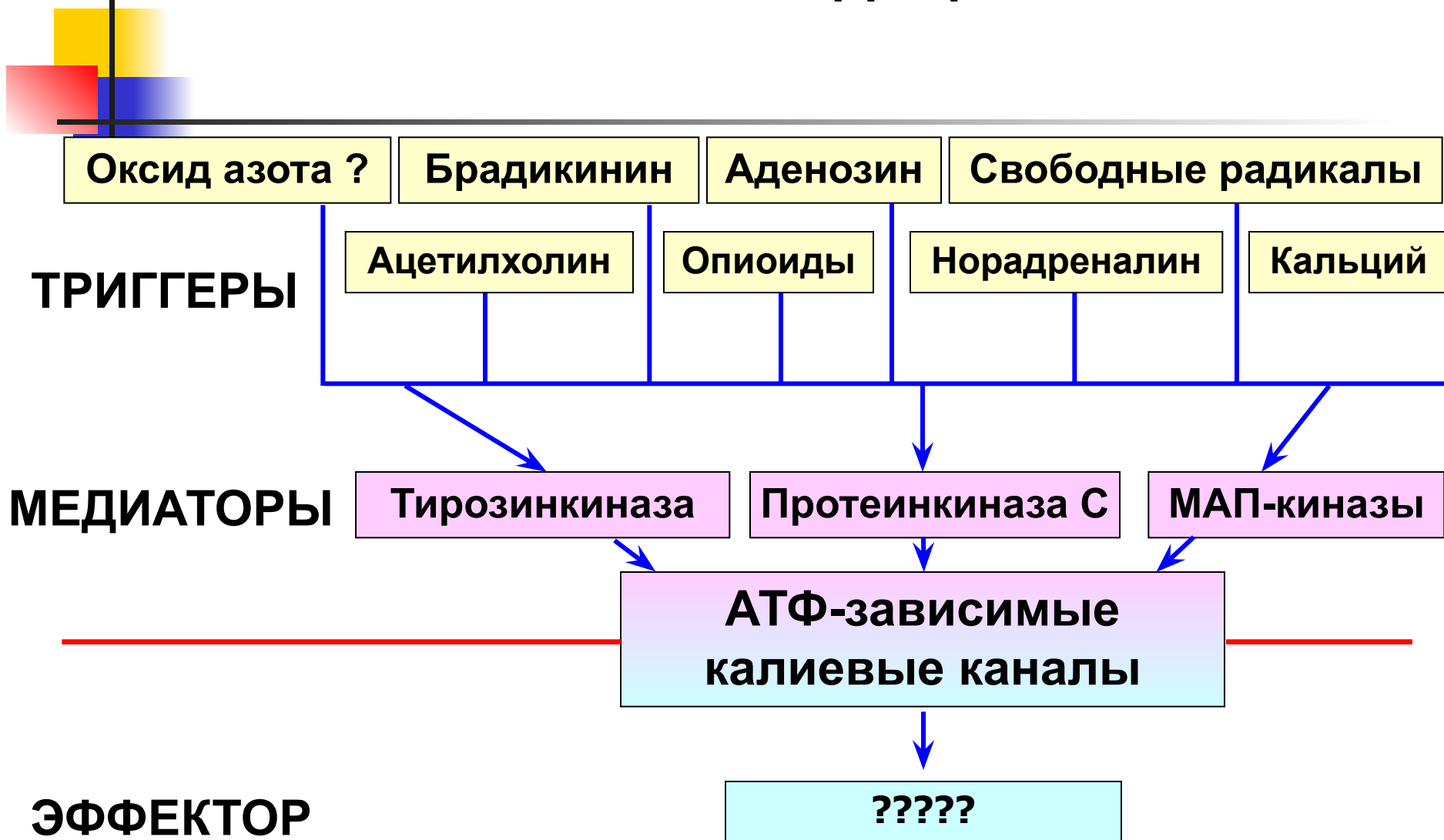
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТРИГГЕРЫ ФЕНОМЕНА ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА

- **Ацетилхолин**
- **Брадикинин**
- **Аденозин**
- **Норадреналин**
- **Опиоиды**
- **Свободные радикалы**
- **Кальций**
- **Оксид азота ?**

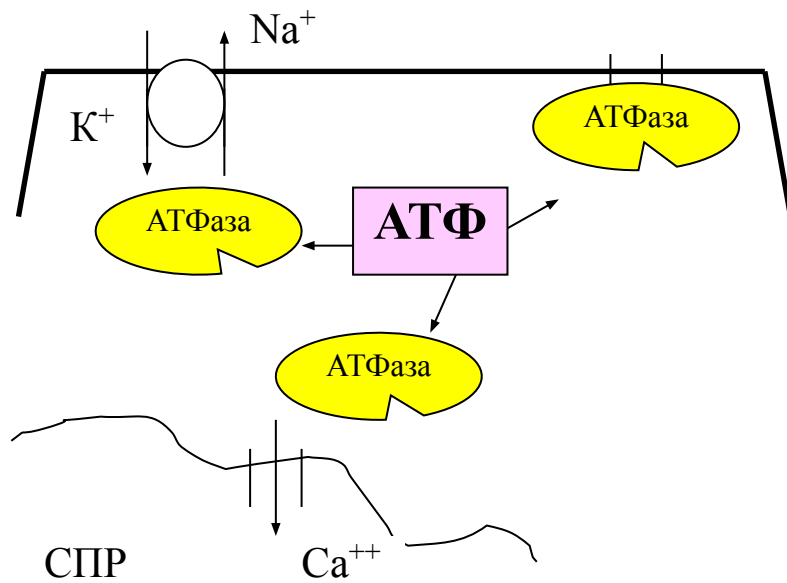
Рецептор-
опосредованное
действие

Действие, не
связанное с
рецептором

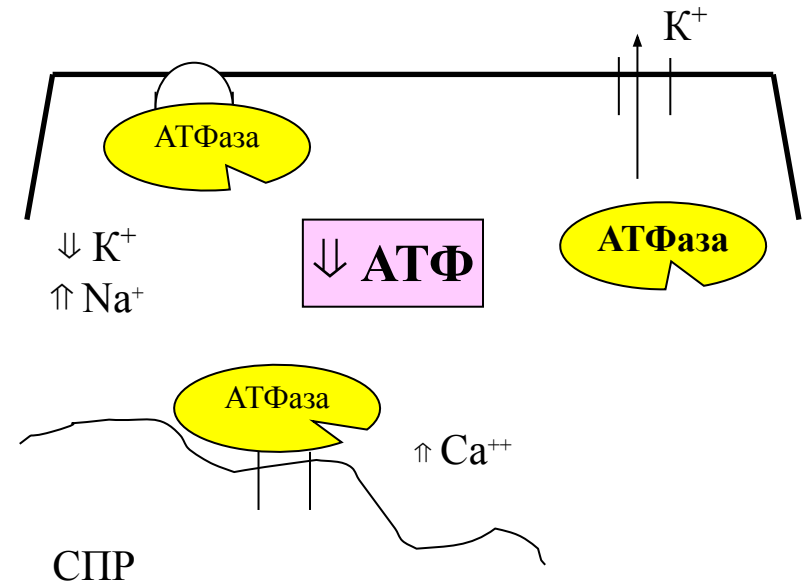
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФЕНОМЕНА ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ



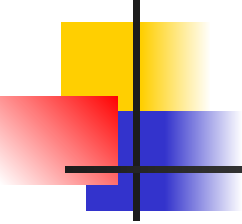
ИОННЫЙ ТРАНСПОРТ В КАРДИОМИОЦИТЕ В НОРМЕ И ПРИ ИШЕМИИ



Норма



Ишемия



Основные эффекты активации двух основных популяций АТФ-чувствительных калиевых каналов

Сарколеммальные

- Укорочение фазы плато потенциала действия.
- Гиперполяризация мембраны.
- Ограничение поступления кальция через каналы L-типа.
- Сохранение АТФ.

Митохондриальные

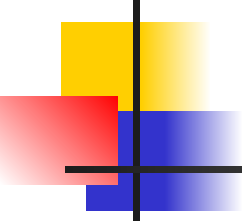
- Деполяризация мембраны.
- Отек матрикса.
- Усиление тканевого дыхания.
- Ограничение кальциевой перегрузки



ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ЭФФЕКТОРЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ


- ▣ Прямой метаболический эффект ?**
- ▣ Открытие анионных каналов ?**
- ▣ Активация Na^+ / H^+ обменника ?**
- ▣ Стабилизация межклеточных контактов ?**
- ▣ Угнетение образования TNF ?**

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕМ

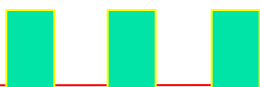


Повышенное
потребление
глюкозы

Ограничение
развития
ацидоза



Поддержание
митохондриального
дыхания



Преко^ндицио^н
нирующе^е
триггеры



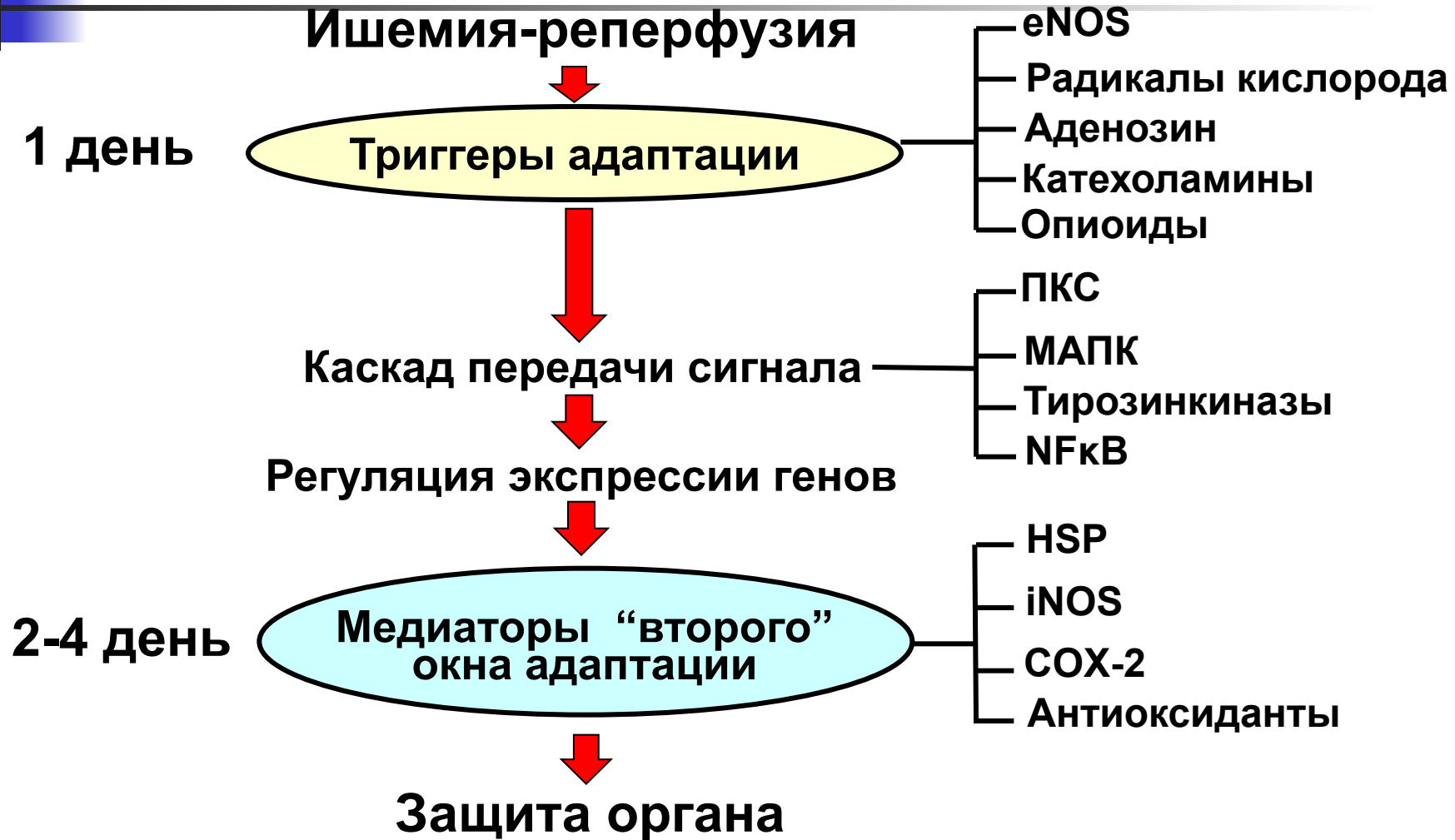
Длительная
ишемия

Постишемическая
реперфузия

МЕХАНИЗМЫ ПОЗДНЕЙ СТАДИИ ИШЕМИЧЕСКОГО

ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА

(по Bolli R. и соавт. 2000 с дополнениями)



МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ОКСИДА АЗОТА

(по Bolli R. 2001, с сокращ.)

Более вероятные

- Открытие K_{ATP} каналов
- Уменьшение кальциевой перегрузки клеток
- Угнетение адренергической стимуляции
- Угнетение сократимости
- Антиоксидантное действие (уменьш. эффектов O_2^- и $ONOO^-$)
- Активация COX-2

Менее вероятные


- Сохранение эндотелий-зависимой вазодилатации
- Уменьшение «no-reflow»
- Угнетение экспрессии VCAM-1 и адгезии лейкоцитов
- Угнетение высвобождения цитокинов



ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА




**ЦИТОПРОТЕКТИВНЫЙ
ЭФФЕКТ**




**Ускорение
постишемического
восстановления
сократимости**



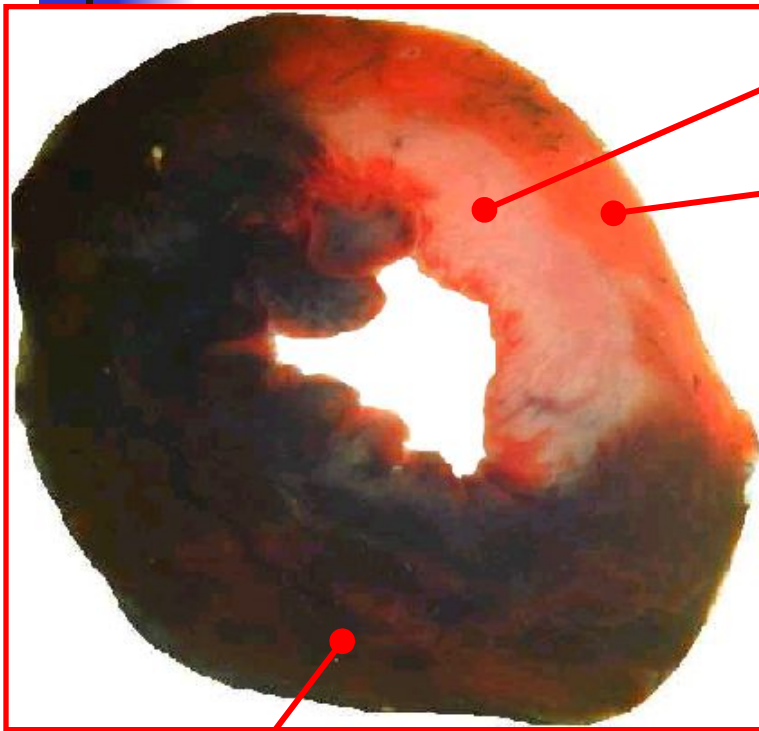
**АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ
ЭФФЕКТ**



**Эндотелий-
протективный
эффект**



МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗМЕРА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА (метод двойного окрашивания)



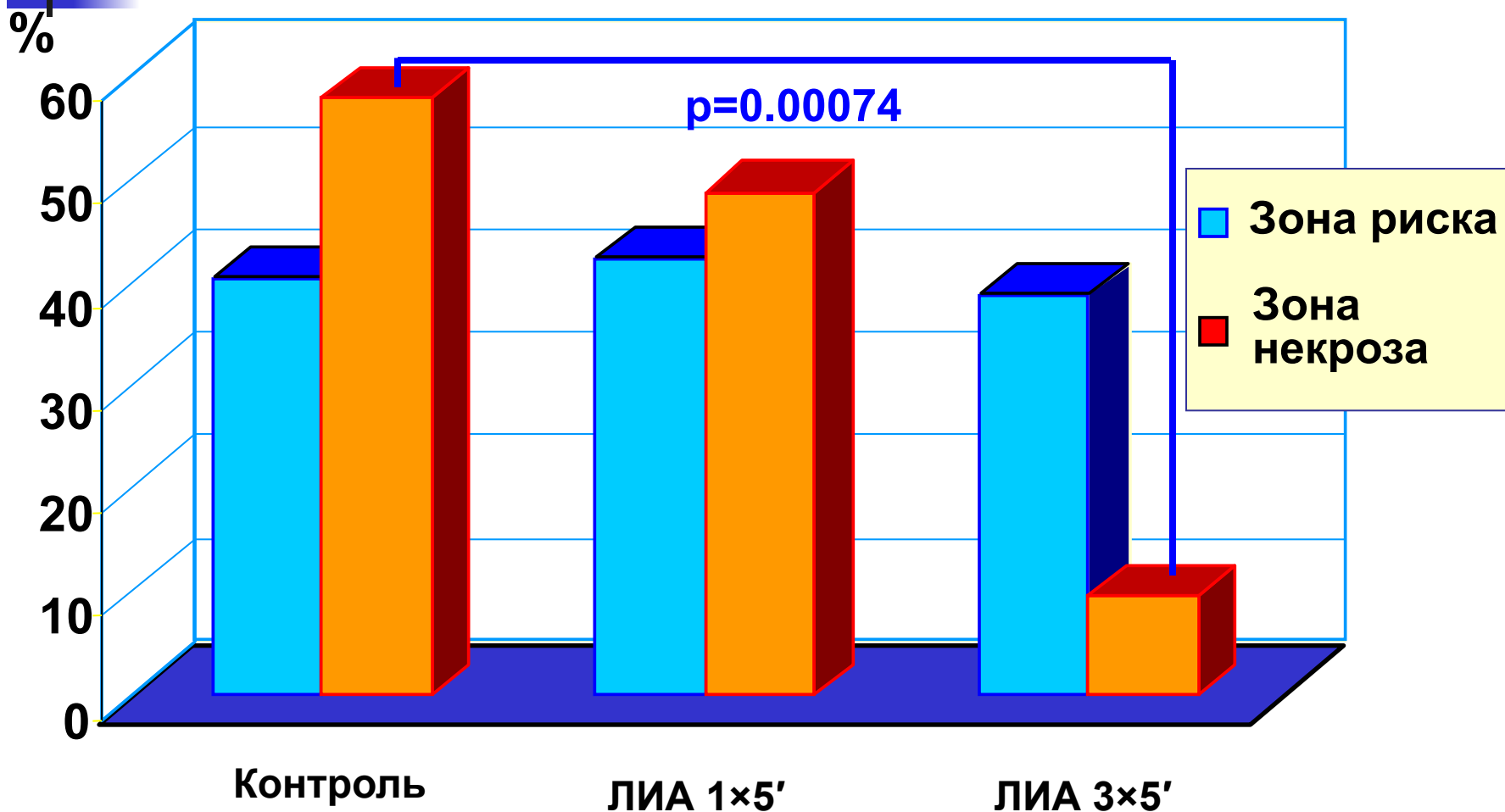
Зона
некроза

Жизнеспособная
ткань в пределах
зоны риска

Зона
нормальной
перфузии




ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА РАЗМЕР ИНФАРКТА МИОКАРДА





ПРЕКОНДИЦИОНИРУЮЩИЕ СТИМУЛЫ



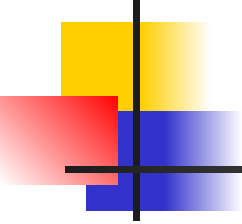
Ишемия
(локальная и
дистантная)



Физические



Химические



ТКАНИ И ОРГАНЫ, ИШЕМИЯ КОТОРЫХ ВОСПРОИЗВОДИТ ДИСТАНТНОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА

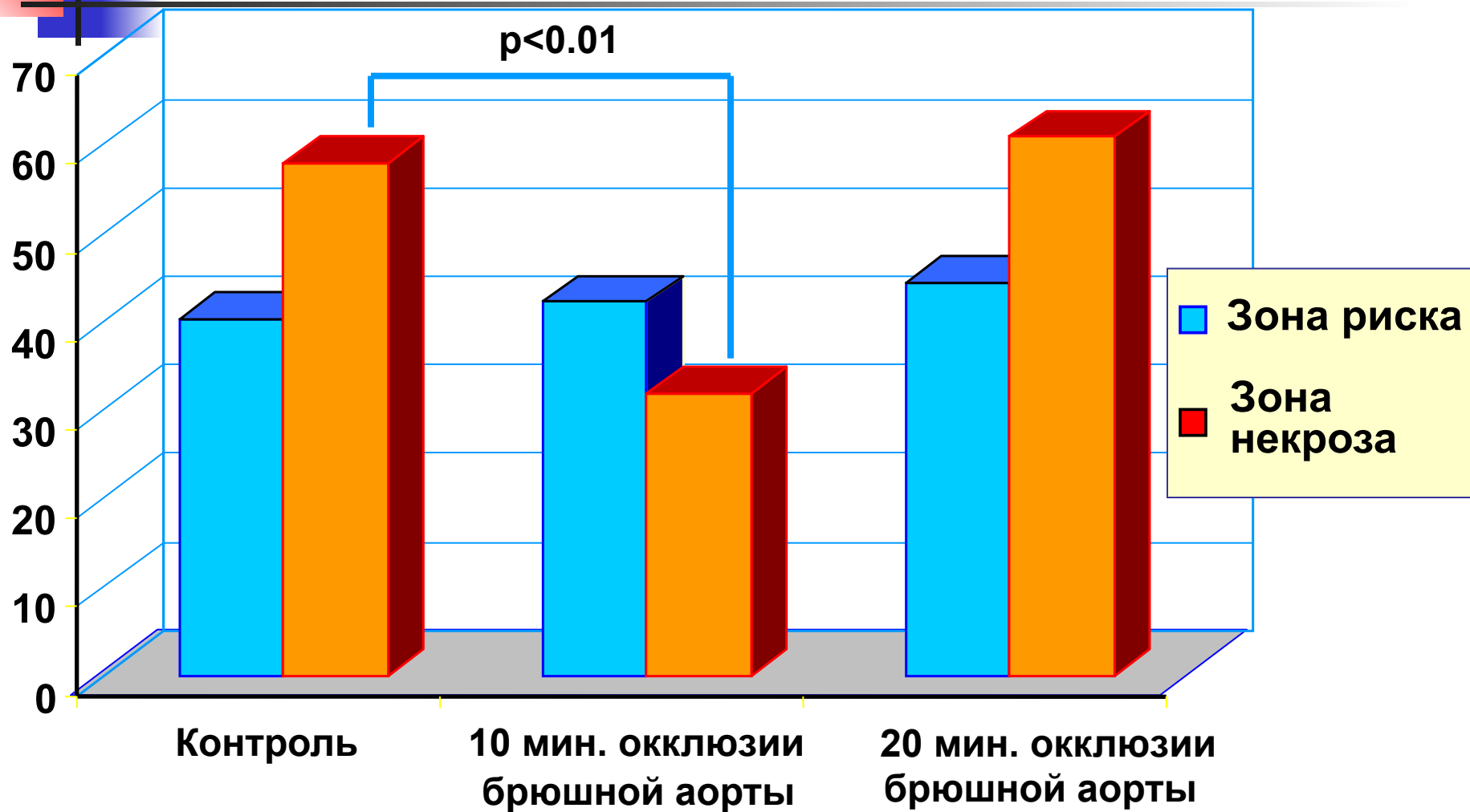
- **Миокард**
- **Скелетная мышца**
- **Почка**
- **Тонкая кишка**

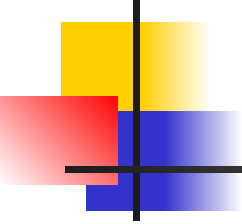
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПО АКТИВНОСТИ ЛДГ

Активность фермента в ишемической зоне



ВЛИЯНИЕ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА РАЗМЕР ИНФАРКТА МИОКАРДА





ТРИГГЕРЫ ДИСТАНТНОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА

- **Аденозин**
- **Брадикинин**
- **Опиоиды**
- **Катехоламины**
- **Стимуляция капсаицин-чувствительных нервных волокон**
 - Оксид азота (-)
 - Радикалы кислорода (-)

ПРЕКОНДИЦИОНИРУЮЩИЕ ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

- **ГИПОКСИЯ**
- **ГИПЕРОКСИЯ**
- **ГИПОТЕРМИЯ**
- **ГИПЕРТЕРМИЯ**
- **НИЛИ**



ПРЕКОНДИЦИОНИРУЮЩИЕ ХИМИЧЕСКИЕ (ЛЕКАРСТВЕННЫЕ) ВЕЩЕСТВА

- **агонисты аденозиновых рец.**
- **агонисты опиатных рец.**
- **агонисты кининовых рец.**
- **изофлюран**
- **ингибиторы АПФ ?**

КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ С НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНОЙ ВОВЛЕЧЕННОСТЬЮ ФЕНОМЕНА ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

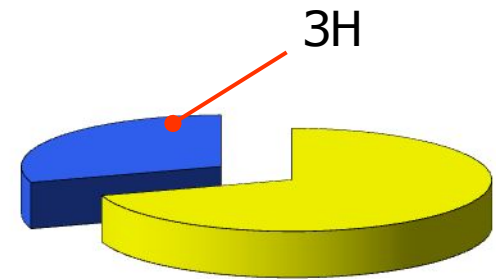
- **Роль предынфарктной стенокардии при оценке ближайшего и отдаленного прогноза у больных острым инфарктом миокарда.**
- **Адаптация к ишемии в ходе баллонной ангиопластики.**
- **Адаптация к стенокардии: явления “ходьбы через боль” (walk-through angina) и “разминки” (warm-up), при повторных велоэргометрических пробах.**
- **Кардиохирургия: защита сердца перед подключением аппарата искусственного кровообращения путем кратковременного пережатия аорты.**
- **Трансплантология?**
- **Кардиопротекция путем воспроизведения ишемии-реперфузии конечности?**

ОТКРЫТИЕ ФЕНОМЕНА ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА

Zhao и соавт., 2003

Контроль

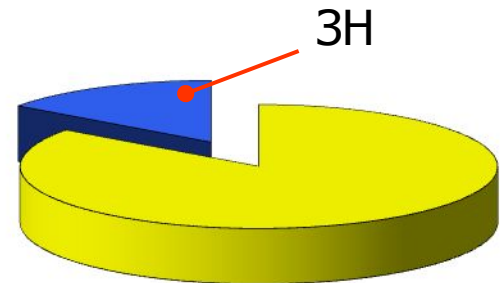
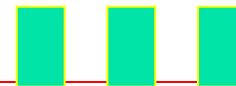
Коронароокклюзия 60'



Относительный объем зоны некроза (ЗН) в контроле

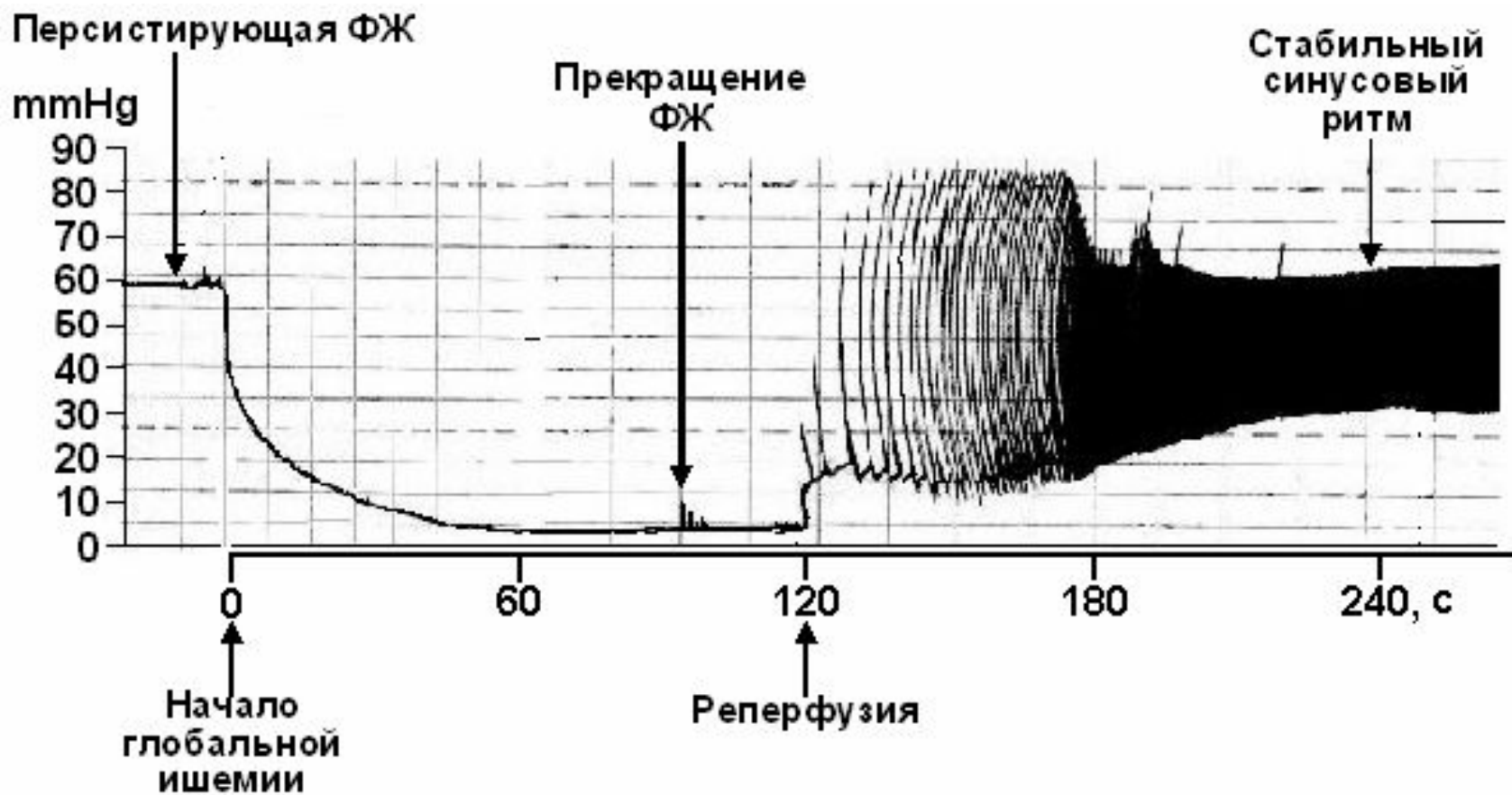
Длительная ишемия

Коронароокклюзия 60'

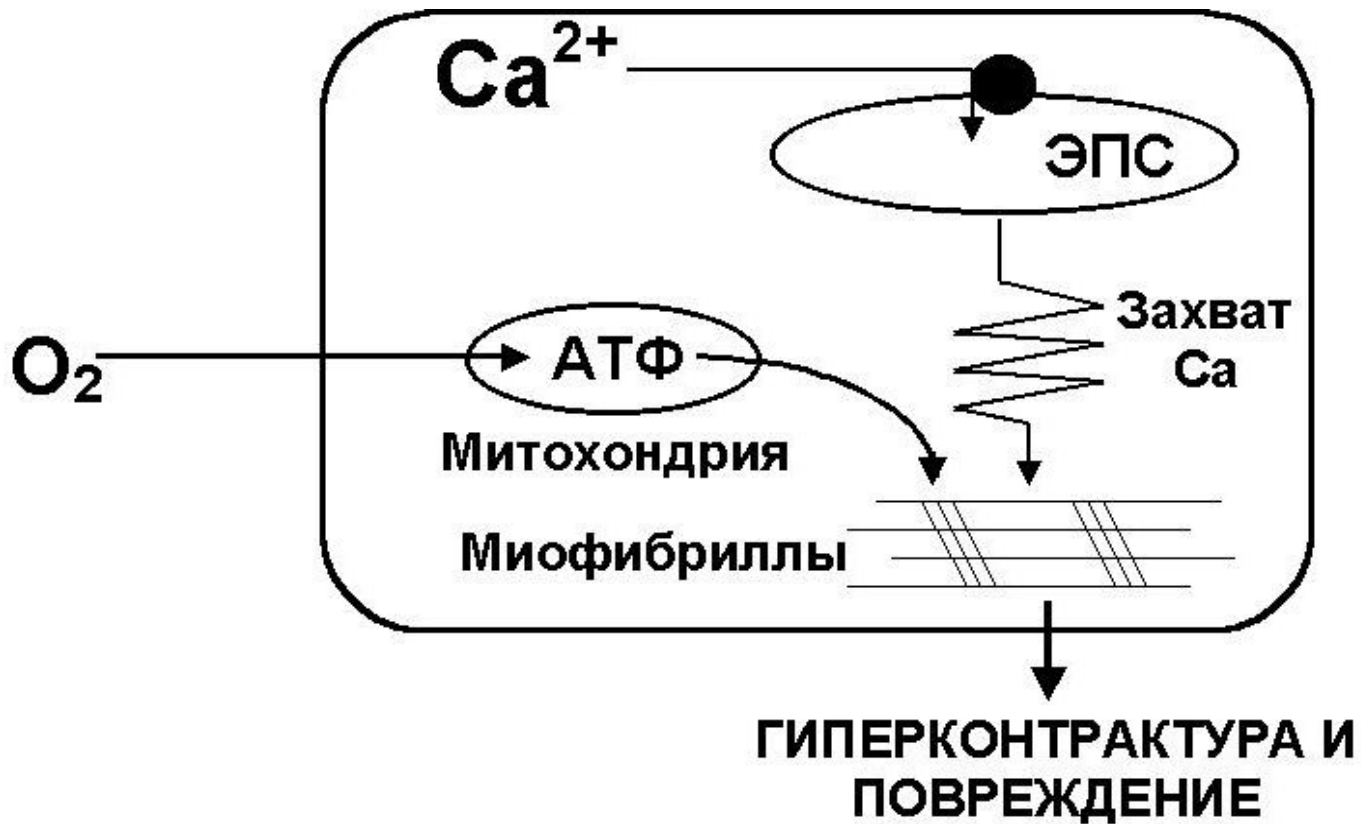


Уменьшение объема ЗН в 2 раза

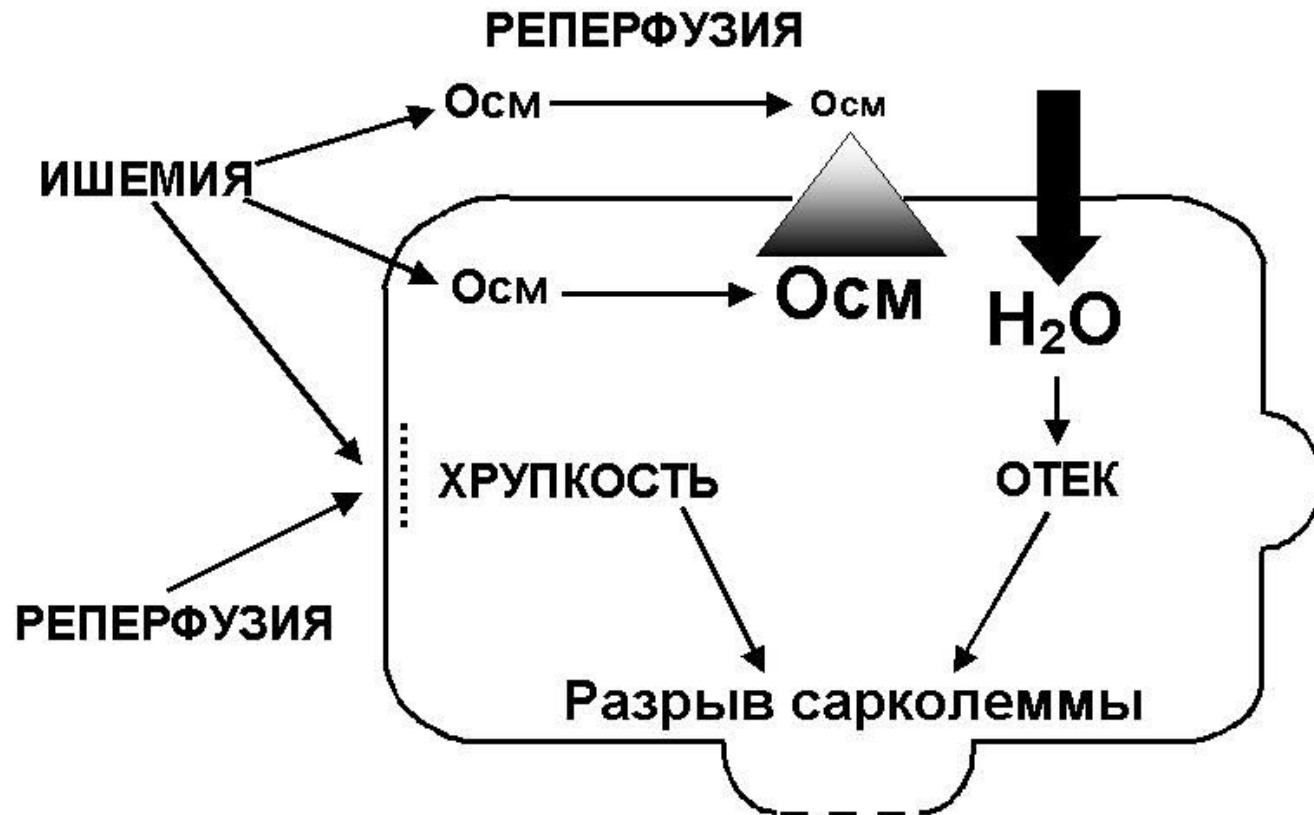
ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА КАК МЕТОД ЗАЩИТЫ ОТ РЕПЕРФУЗИОННЫХ АРИТМИЙ



ГИПЕРКОНТРАКТУРА КАК ФАКТОР РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ



БЫСТРАЯ НОРМАЛИЗАЦИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ОСМОЛЯРНОСТИ КАК ФАКТОР РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ



БЫСТРОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ЗНАЧЕНИЯ pH КАК ФАКТОР РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

