

# **ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА**

**Кафедра общей и клинической  
патофизиологии КГМУ**

# РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ОТВЕТА МИОКАРДА НА НАРУШЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА (по Вија, 1998)



---

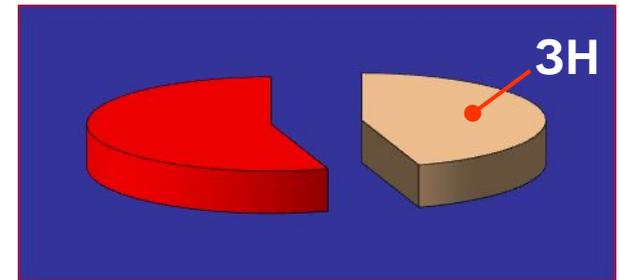
- Дисфункция при транзиторной ишемии (стенокардия)
- Станнирование
- Гибернация
- Ишемическое прекондиционирование
- Инфаркт миокарда
- Летальное реперфузионное повреждение
  - немедленное
  - отсроченное
- Ремоделирование
- Ишемическая кардиомиопатия

# ОТКРЫТИЕ ФЕНОМЕНА ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА

## Протокол эксперимента Murry и соавт., 1986

Контроль

Коронароокклюзия 40'



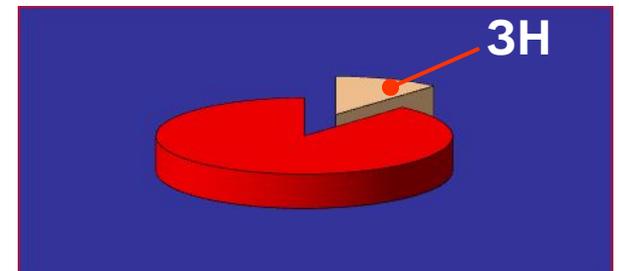
Относительный объем зоны некроза (ЗН) в контроле

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)

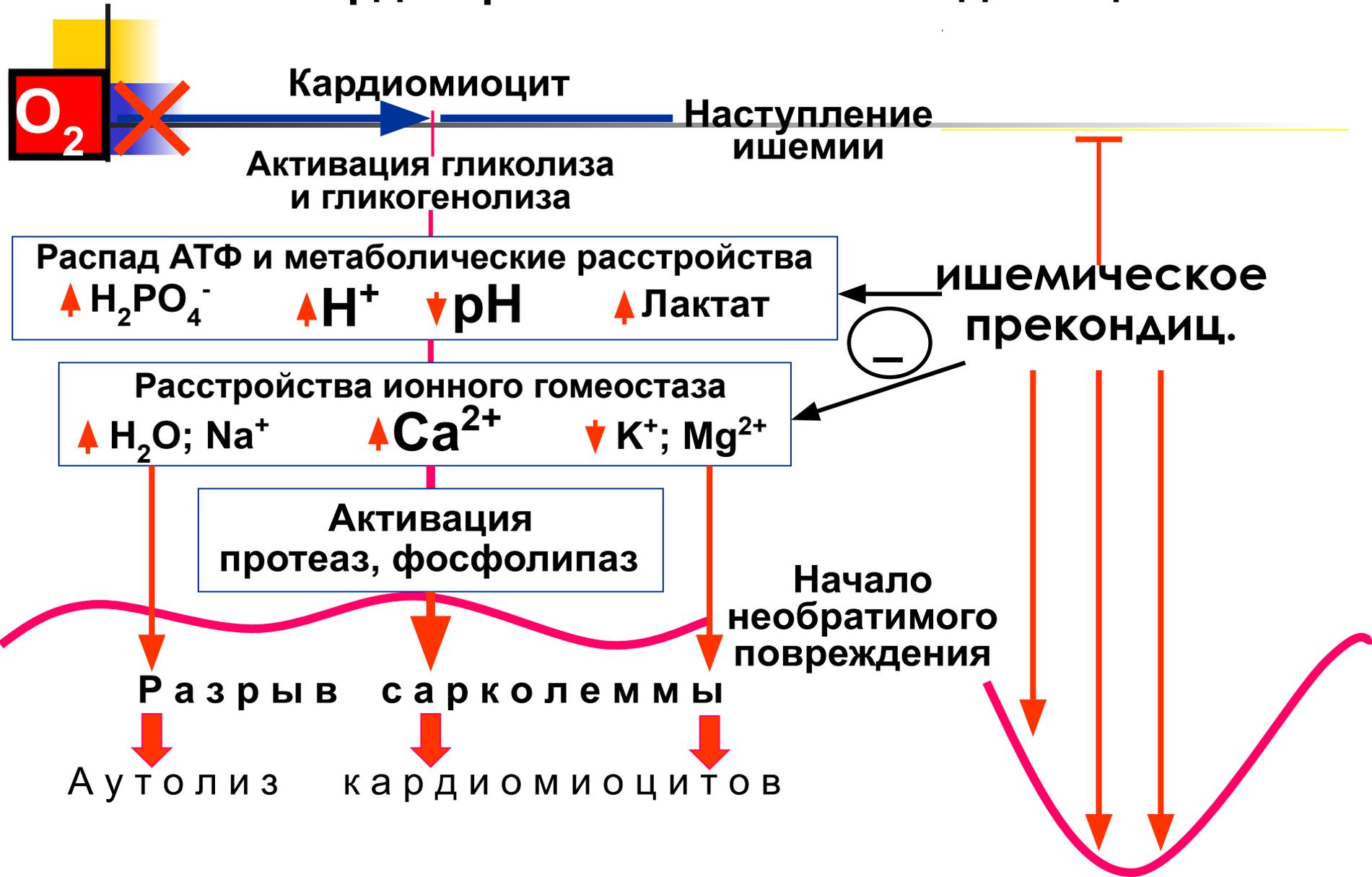
**Ишемическая предпосылка**

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

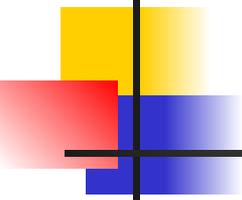
**Адаптация к ишемии**

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

# Патогенез необратимого ишемического повреждения миокарда – роль ишемической адаптации



# ОРГАНЫ, В КОТОРЫХ ПОКАЗАН ЭФФЕКТ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

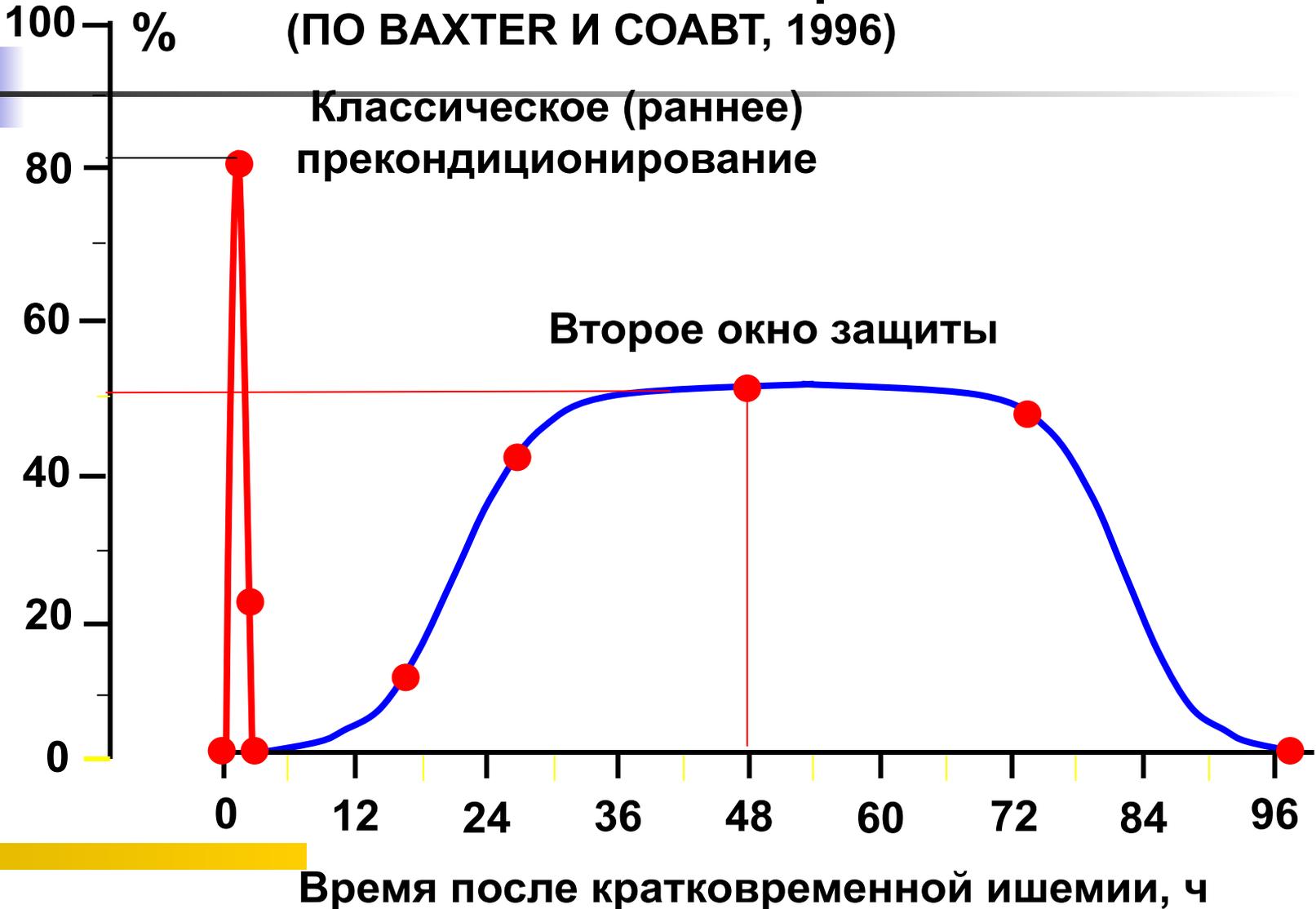


---

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

# КЛАССИЧЕСКОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ И “ВТОРОЕ ОКНО ЗАЩИТЫ”

(ПО ВАХТЕР И СОАВТ, 1996)



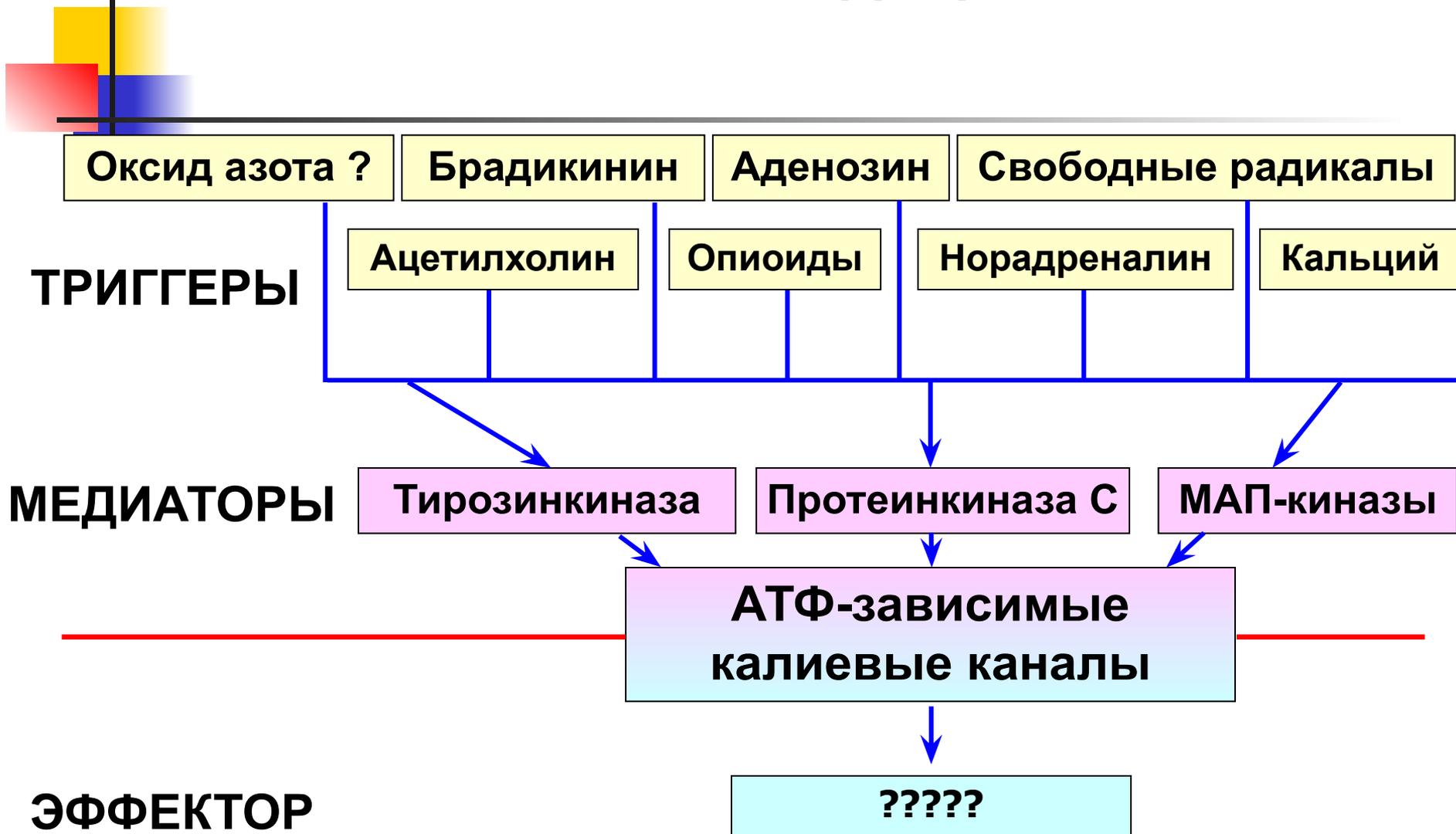
# ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТРИГГЕРЫ ФЕНОМЕНА ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА

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

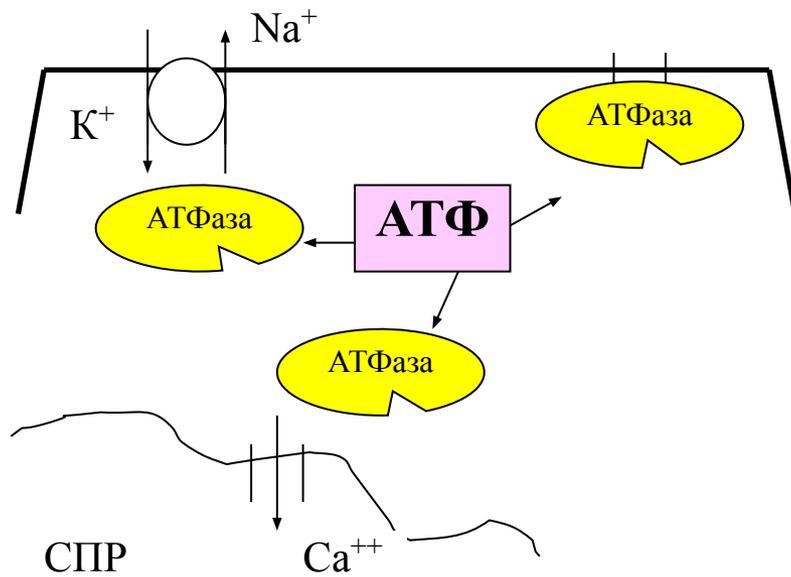
Рецептор-  
опосредованное  
действие

Действие, не  
связанное с  
рецептором

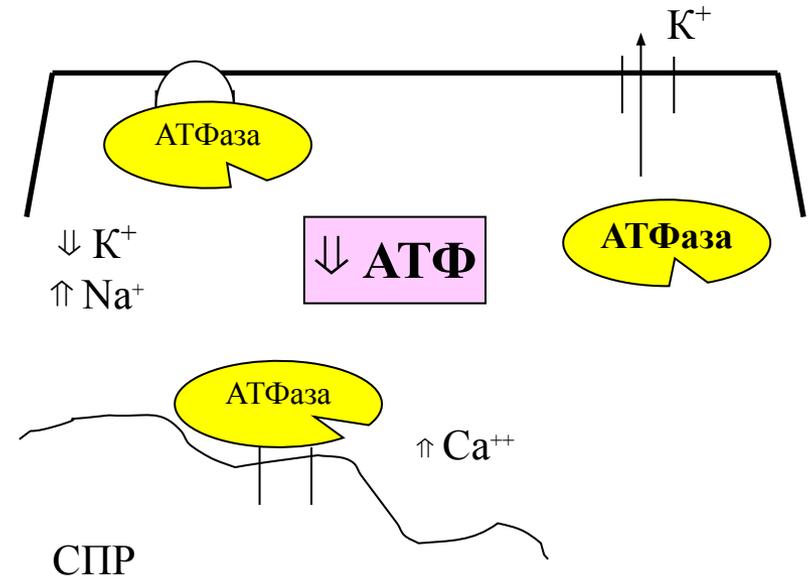
# МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФЕНОМЕНА ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ



# 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

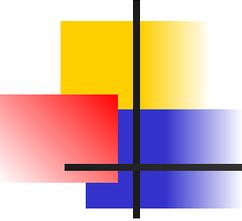


# ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ЭФФЕКТОРЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

---

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

# ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕМ



Повышенное потребление глюкозы

Ограничение развития ацидоза



Поддержание митохондриального дыхания



Преко́ндиционирующие триггеры



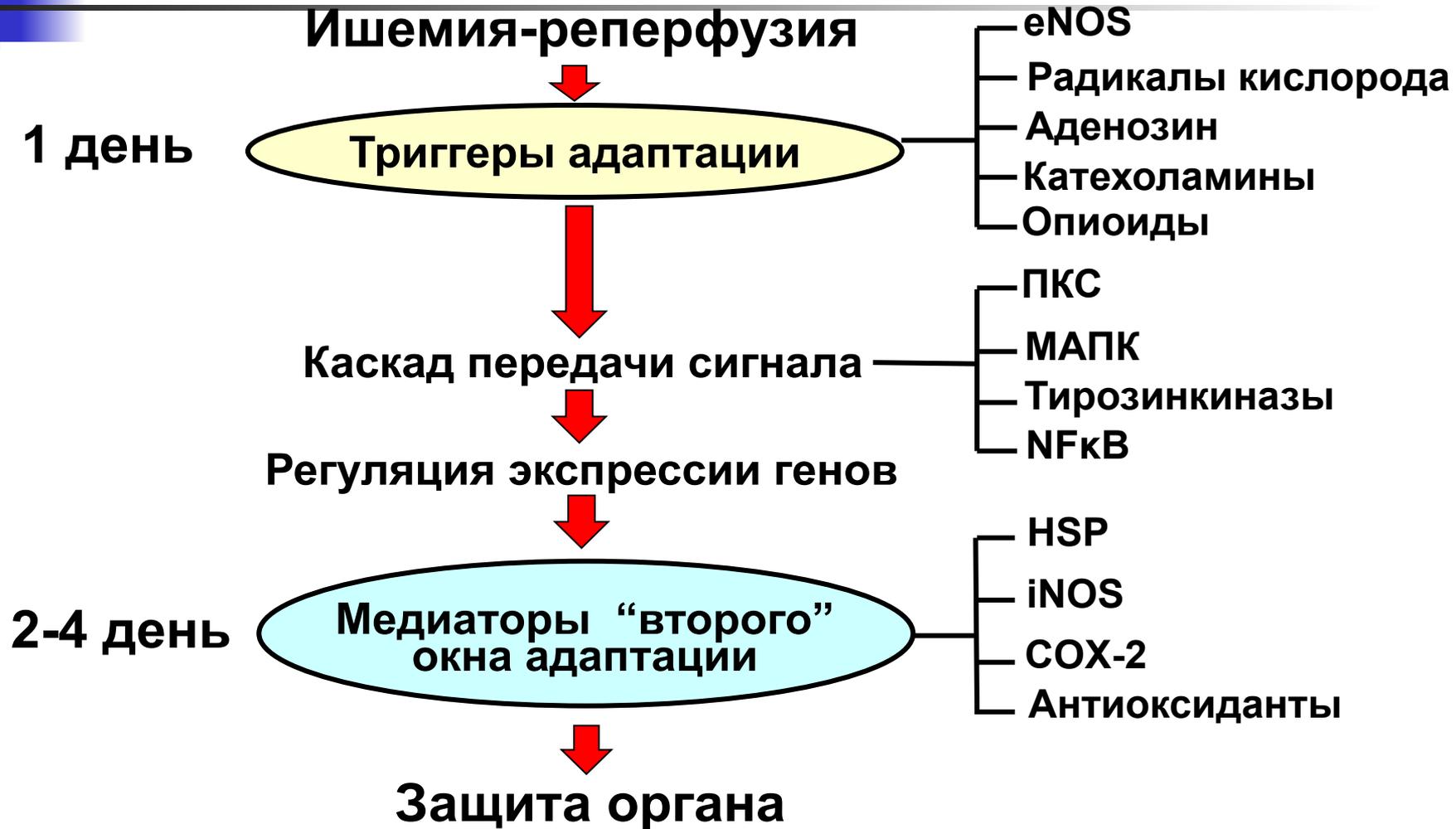
Длительная ишемия

Постишемическая реперфузия

# МЕХАНИЗМЫ ПОЗДНЕЙ СТАДИИ ИШЕМИЧЕСКОГО

## ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА

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



# МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ОКСИДА АЗОТА

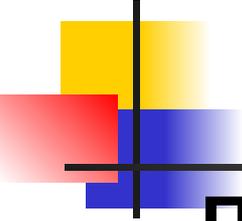
(по Bolli R. 2001, с сокращ.)

## 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)



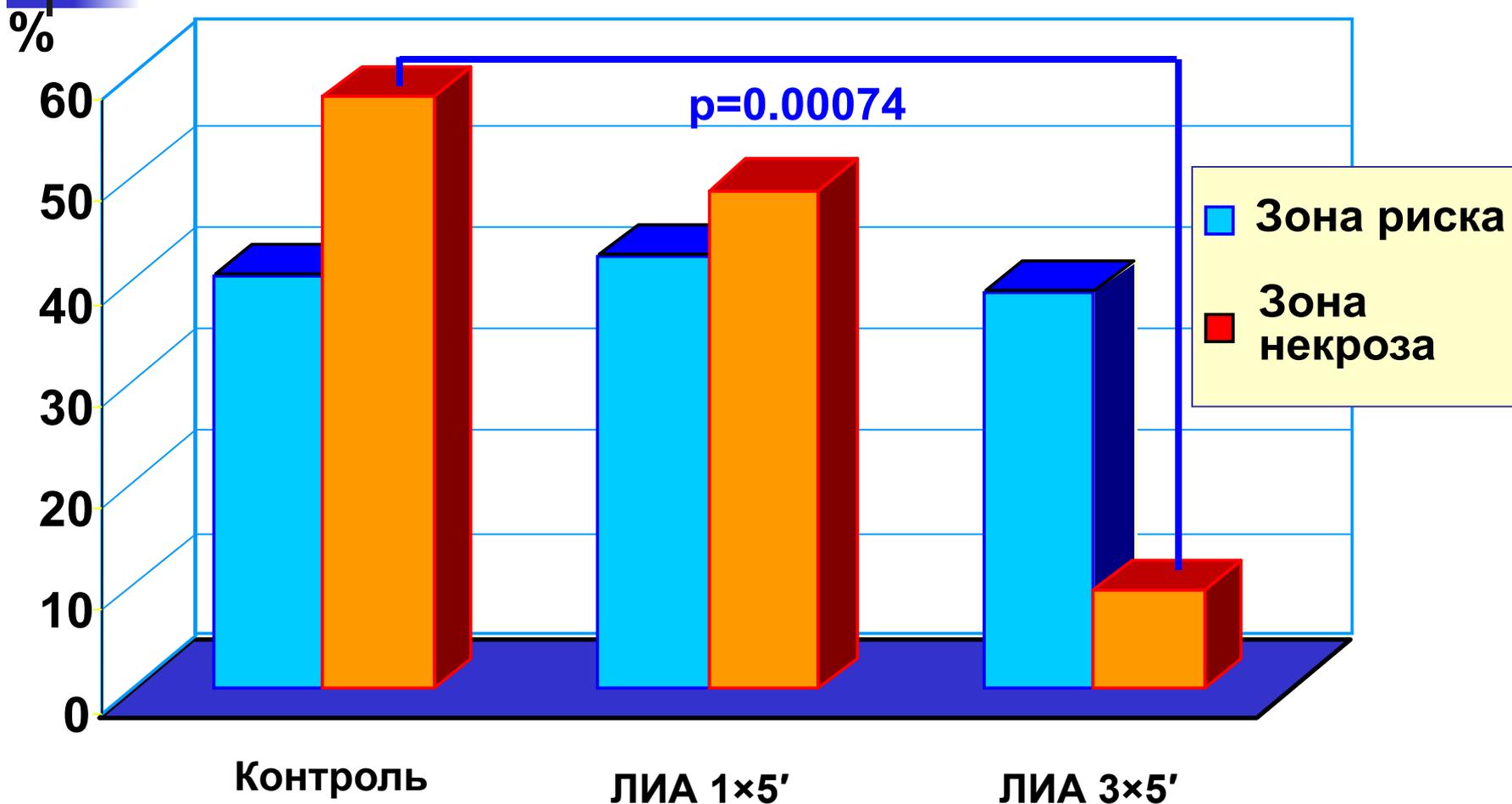
Зона  
некроза

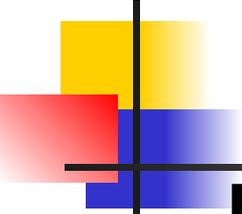
Жизнеспособная  
ткань в пределах  
зоны риска

Зона  
нормальной  
перфузии



# ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА РАЗМЕР ИНФАРКТА МИОКАРДА





# ПРЕКОНДИЦИОНИРУЮЩИЕ СТИМУЛЫ



**Ишемия**  
(локальная и  
дистантная)



**Физические**



**Химические**



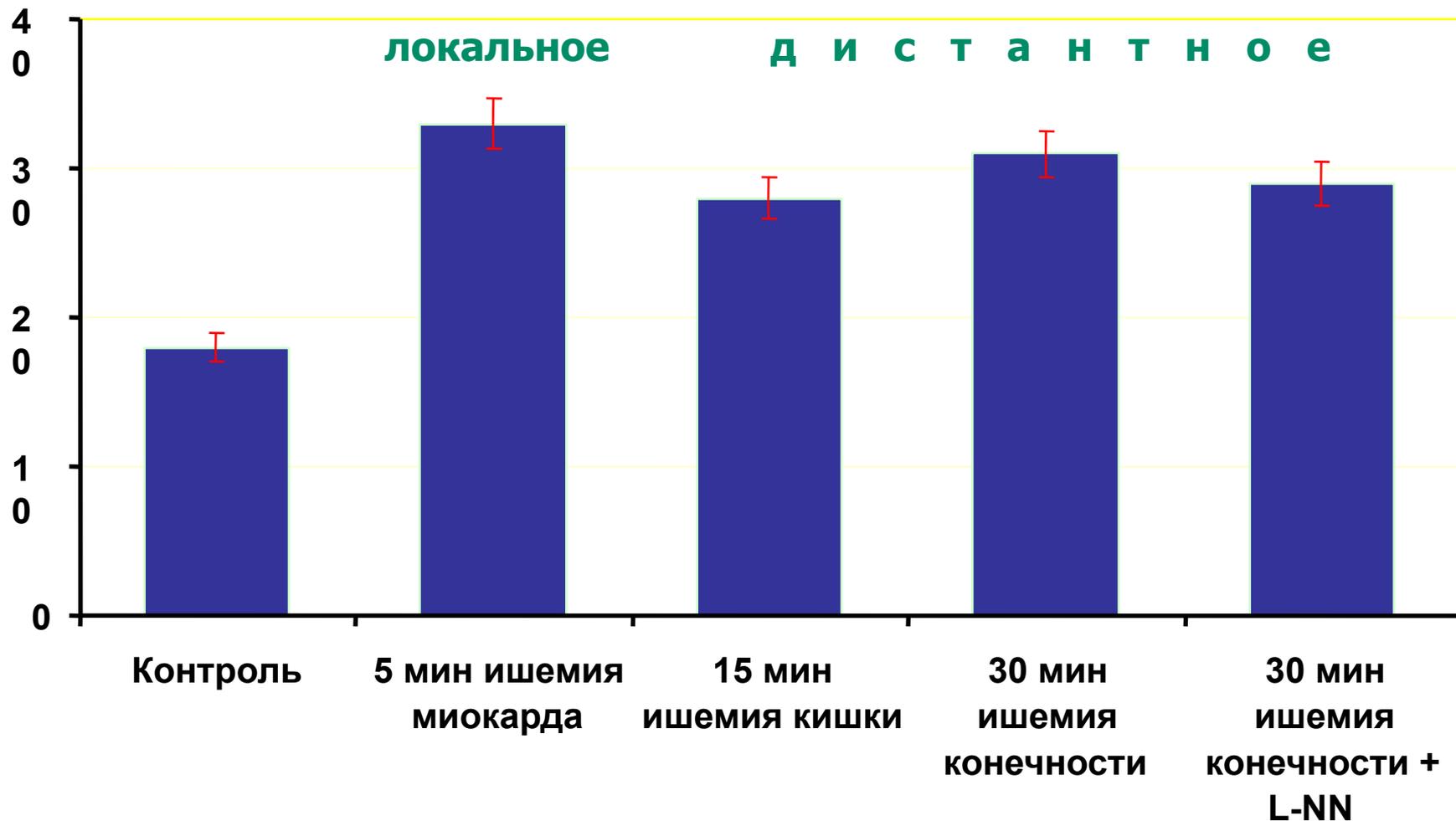
# ТКАНИ И ОРГАНЫ, ИШЕМИЯ КОТОРЫХ ВОСПРОИЗВОДИТ ДИСТАНТНОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА

---

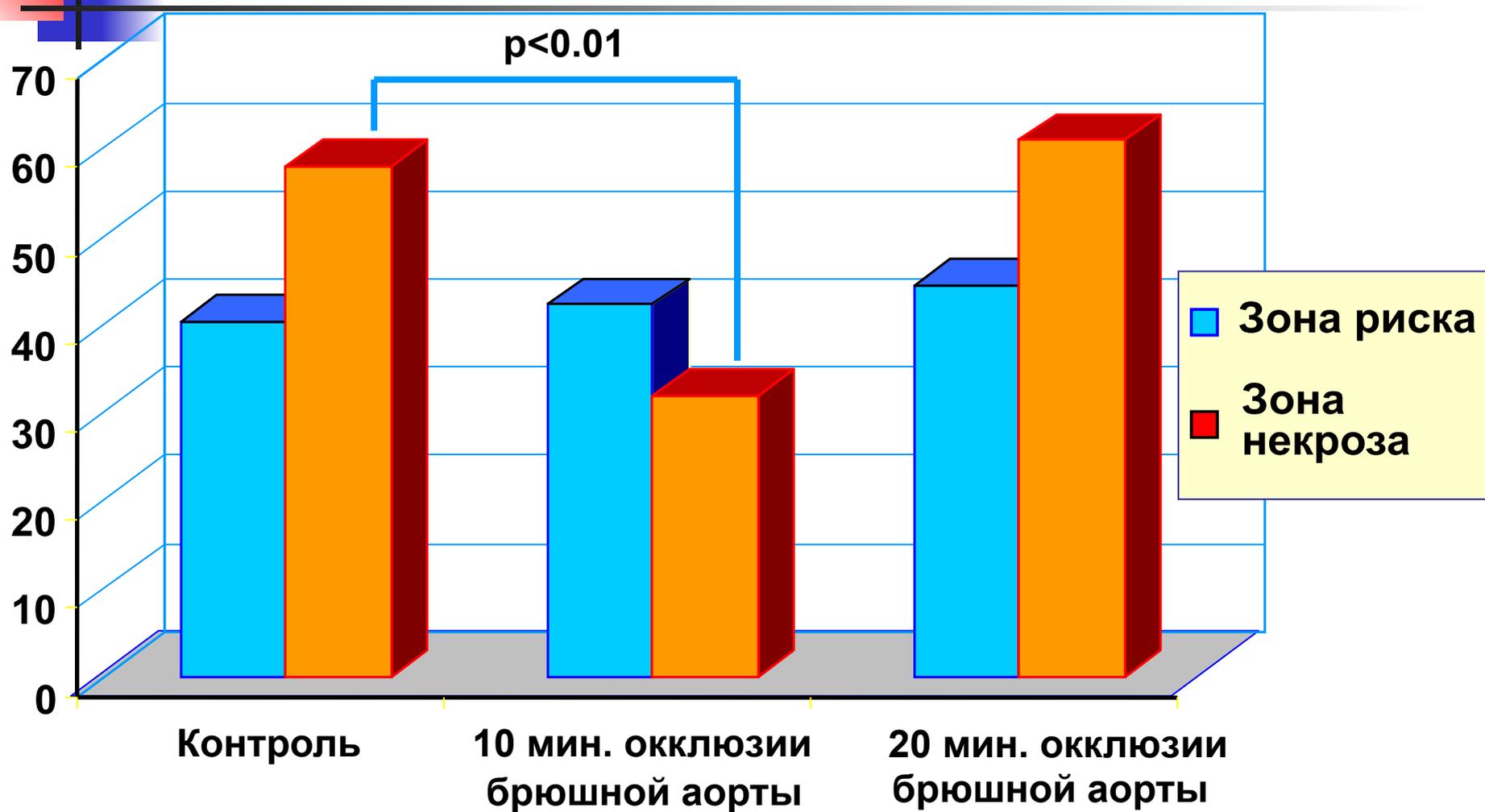
- **Миокард**
- **Скелетная мышца**
- **Почка**
- **Тонкая кишка**

# 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**

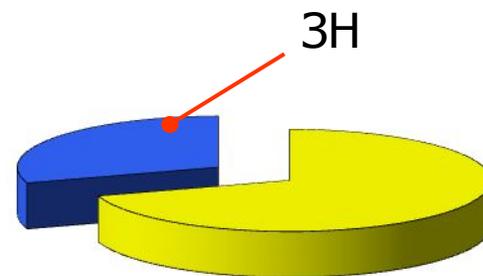
- **Роль предынфарктной стенокардии при оценке ближайшего и отдаленного прогноза у больных острым инфарктом миокарда.**
- **Адаптация к ишемии в ходе баллонной ангиопластики.**
- **Адаптация к стенокардии: явления “ходьбы через боль” (walk-through angina) и “разминки” (warm-up), при повторных велоэргометрических 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'



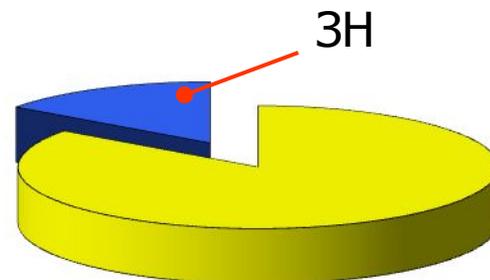
Относительный объем зоны некроза (ЗН) в контроле

Длительная ишемия

Коронароокклюзия 60'

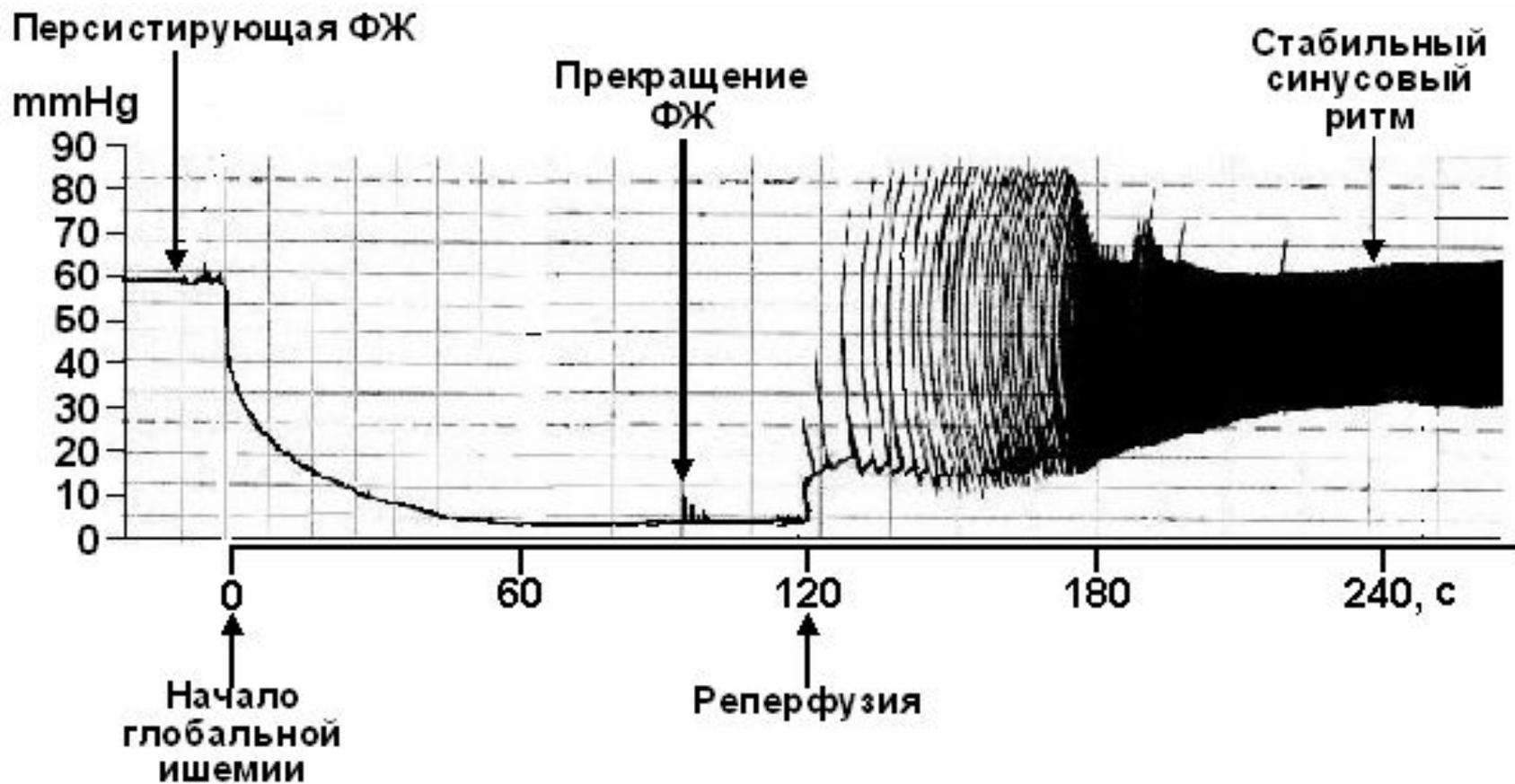


30 с

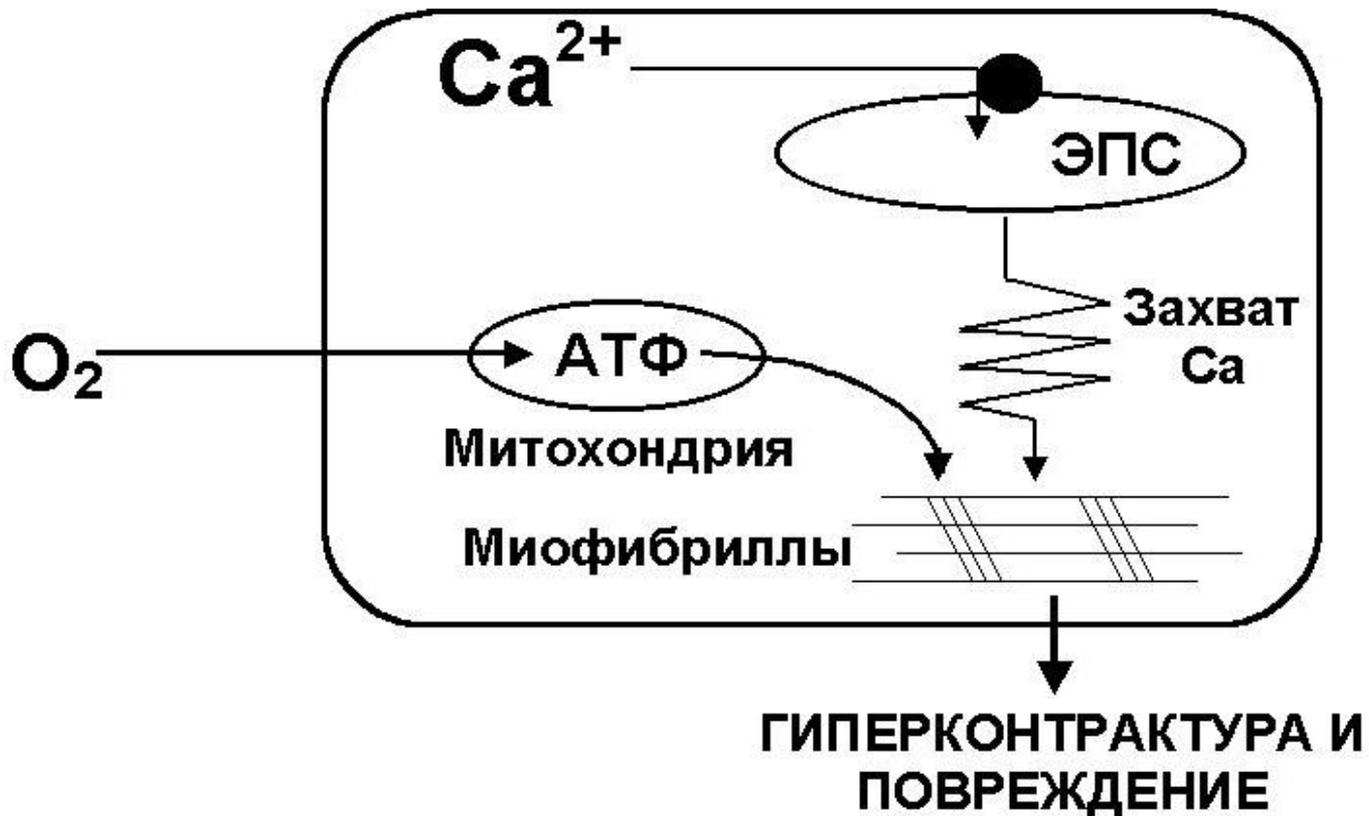


Уменьшение объема ЗН в 2 раза

# ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА КАК МЕТОД ЗАЩИТЫ ОТ РЕПЕРФУЗИОННЫХ АРИТМИЙ



# ГИПЕРКОНТРАКТУРА КАК ФАКТОР РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ





# БЫСТРОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ЗНАЧЕНИЯ pH КАК ФАКТОР РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

