ПАТОФІЗІОЛОГІЯ СЕРЦЯ II

Лектор – Досенко Віктор Євгенович,
д.м.н., професор,
провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіолоії ім. О.О.Богомольця НАН України

НЕДОСТАТНІСТЬ СЕРЦЯ – неспроможність органу забезпечувати нормальний хвилинний об`єм крові

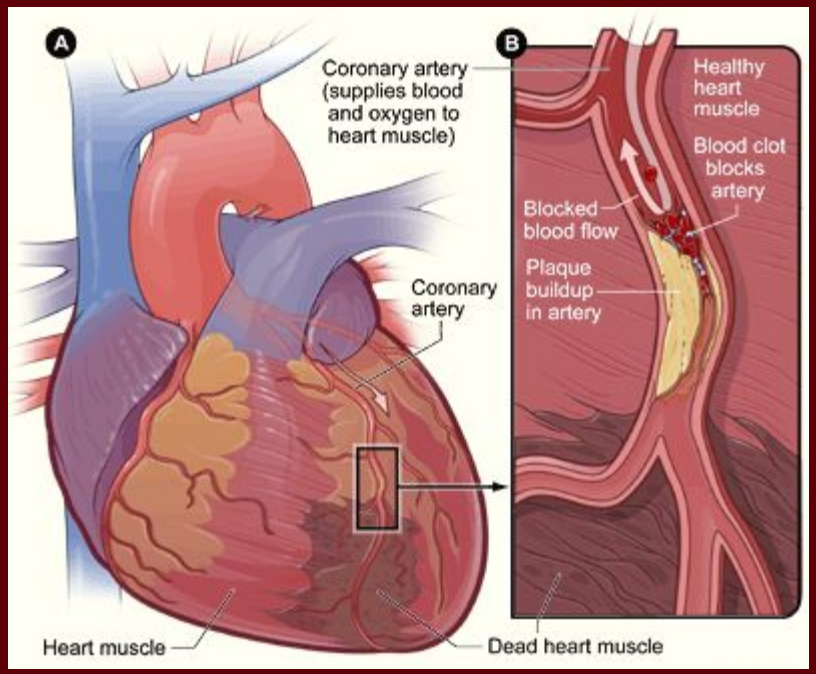
1. Недостатність серця від перевантаження

2. Недостатність серця через ушкодження міокарда

3. Змішана

УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

Коронарогенні



АТЕРОСКЛЕРОЗ ВІНЦЕВИХ АРТЕРІЙ

Некоронарогенні

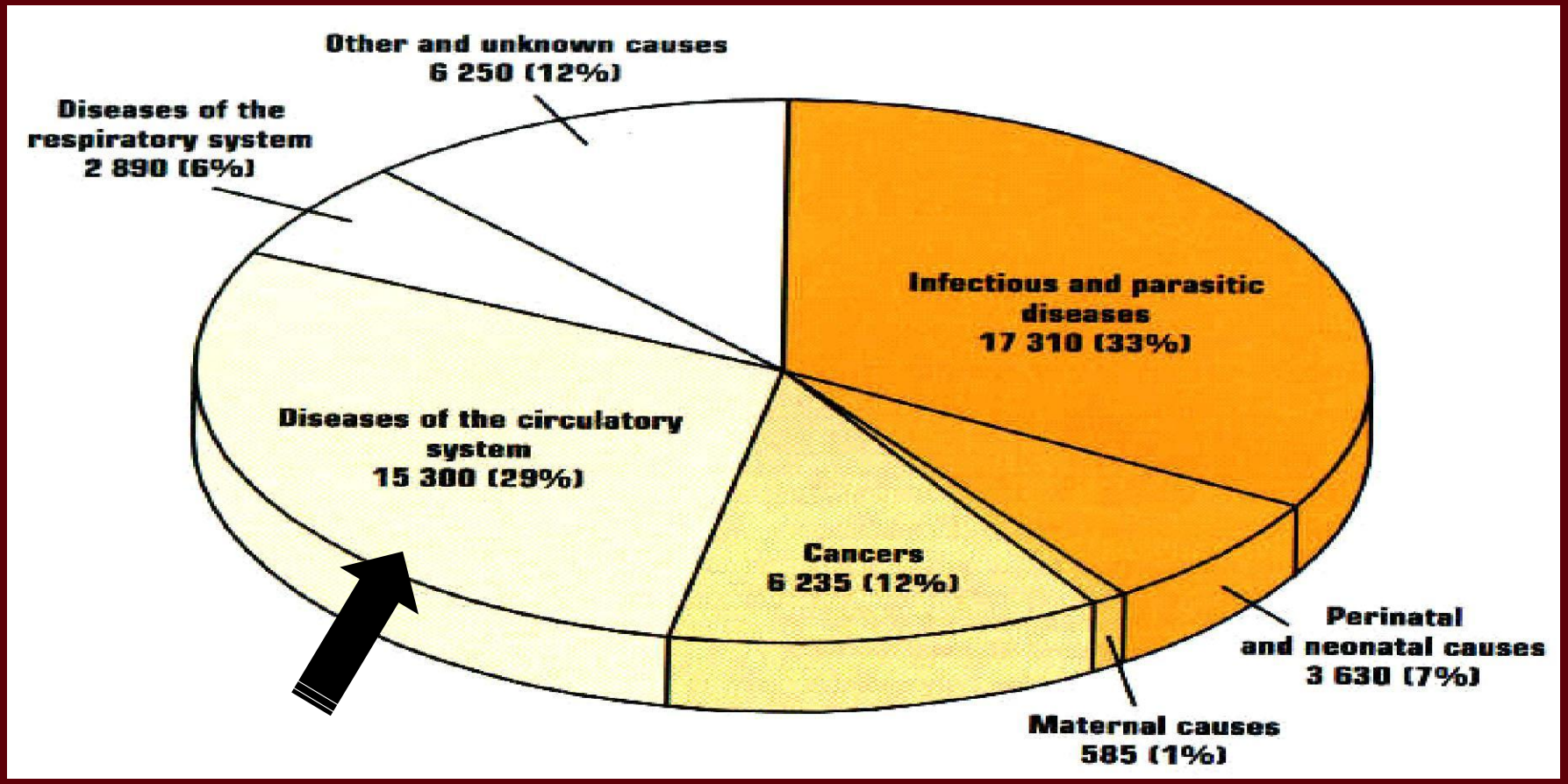
- гіпоксичний некроз
- електролітно-стероїдна кардіопатія
- аутоімунне ушкодження
- інфекційний міокардит

та інші

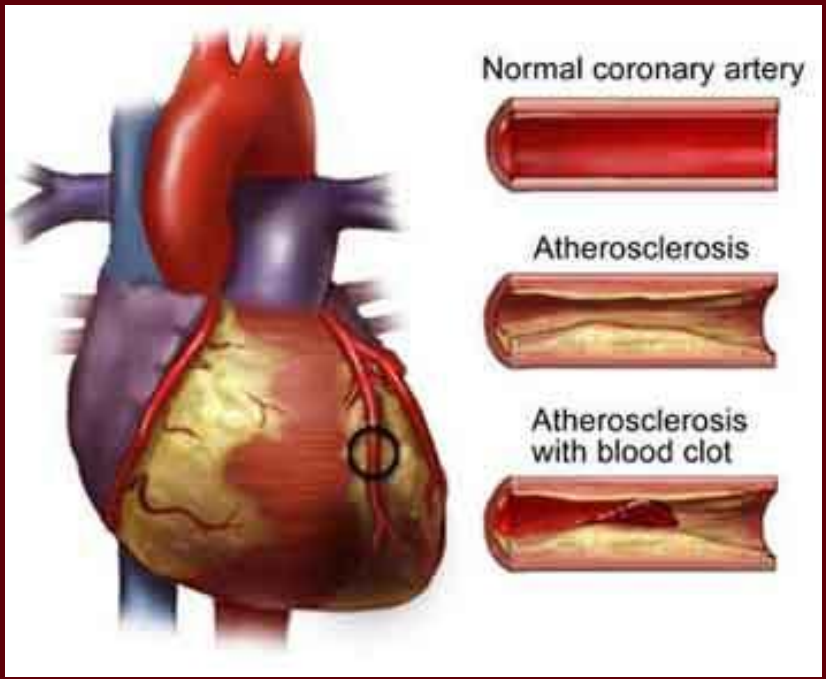
АТЕРОСКЛЕРОЗ -

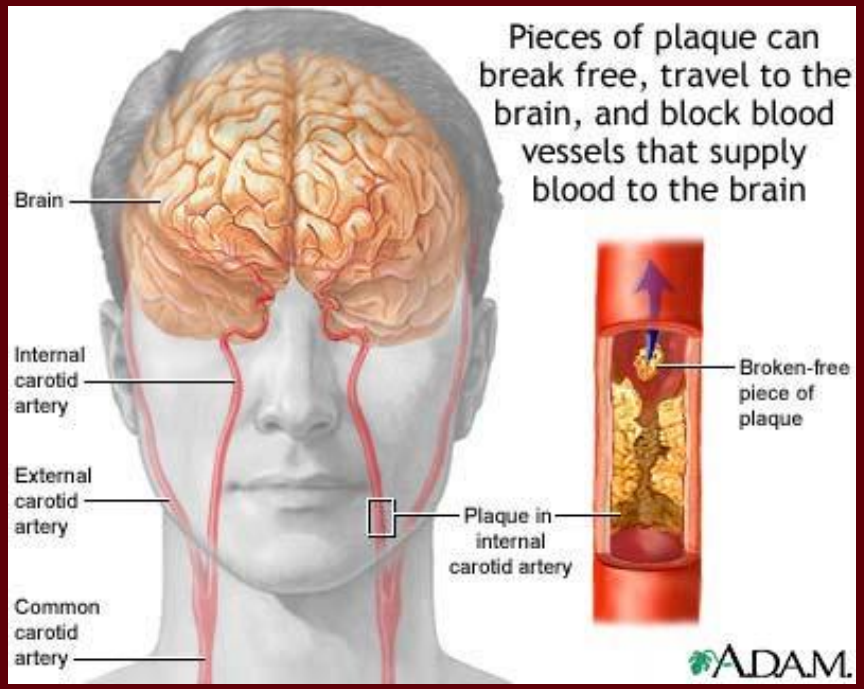
ГОЛОВНИЙ ВБИВЦЯ НА ПЛАНЕТІ

ОСНОВНІ ПРИЧИНИ СМЕРТНОСТІ



- 15 міліонів людей гине від серцево-судинних захворювань щороку

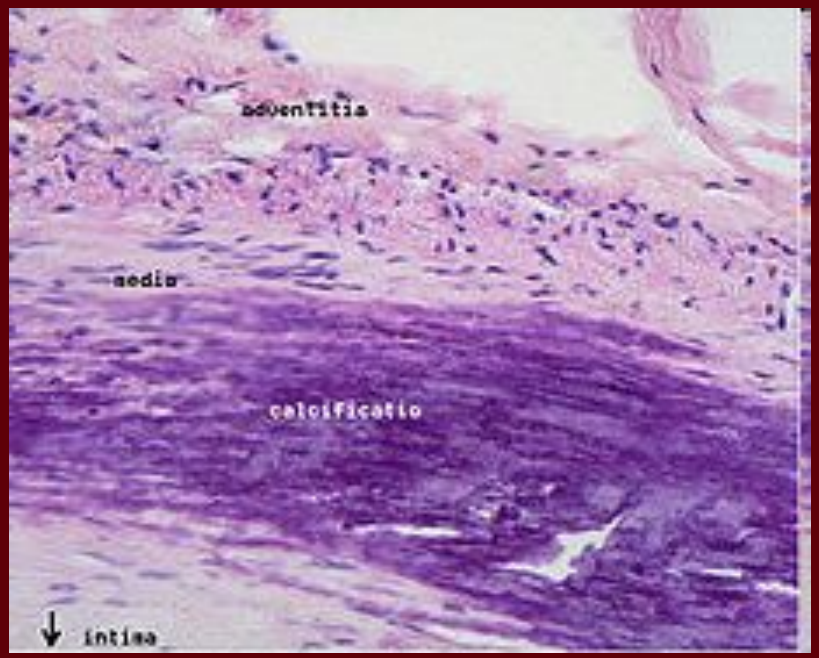

Normal coronary artery
Atherosclerosis
Atherosclerosis with blood clot


Pieces of plaque can break free, travel to the brain, and block blood vessels that supply blood to the brain
Brain
Internal carotid artery
External carotid artery
Common carotid artery
Plaque in internal carotid artery
Broken-free piece of plaque
ADAM.

АРТЕРІОСКЛЕРОЗ – патологічний процес, що характерізується втратою еластичності артеріальних судин

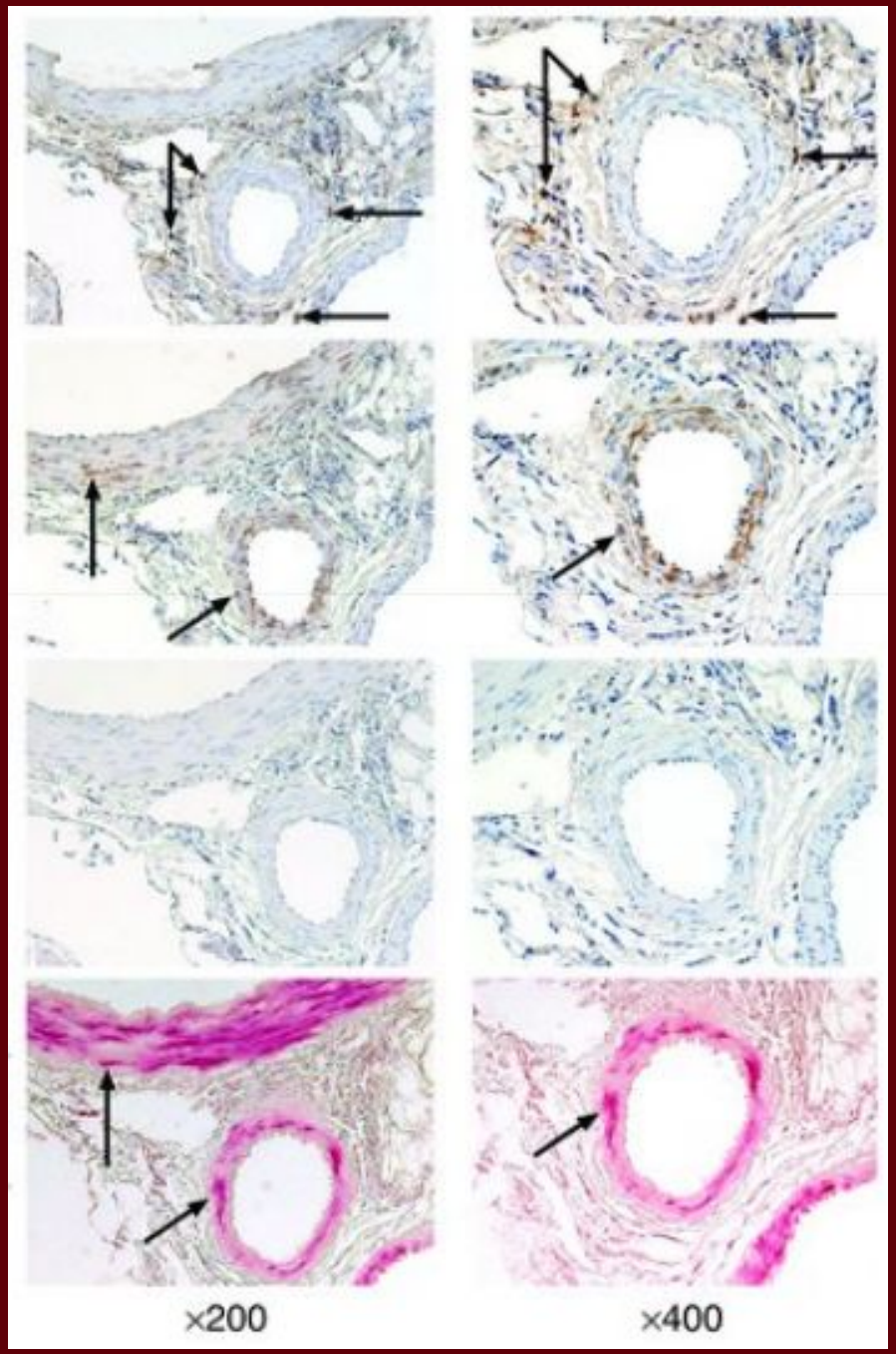
Артеріосклероз Менкеберга (1903)

Атеросклероз (Marchand F.J., 1904)



(медіанекроз, медіасклероз, медіакальциноз)

(відкладання в інтимі)



БИЦЬ
Юрій Вікторович –
створив експериментальну модель
артеріосклерозу Менкеберга

СТАДІЇ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

Ініціальне ушкодження

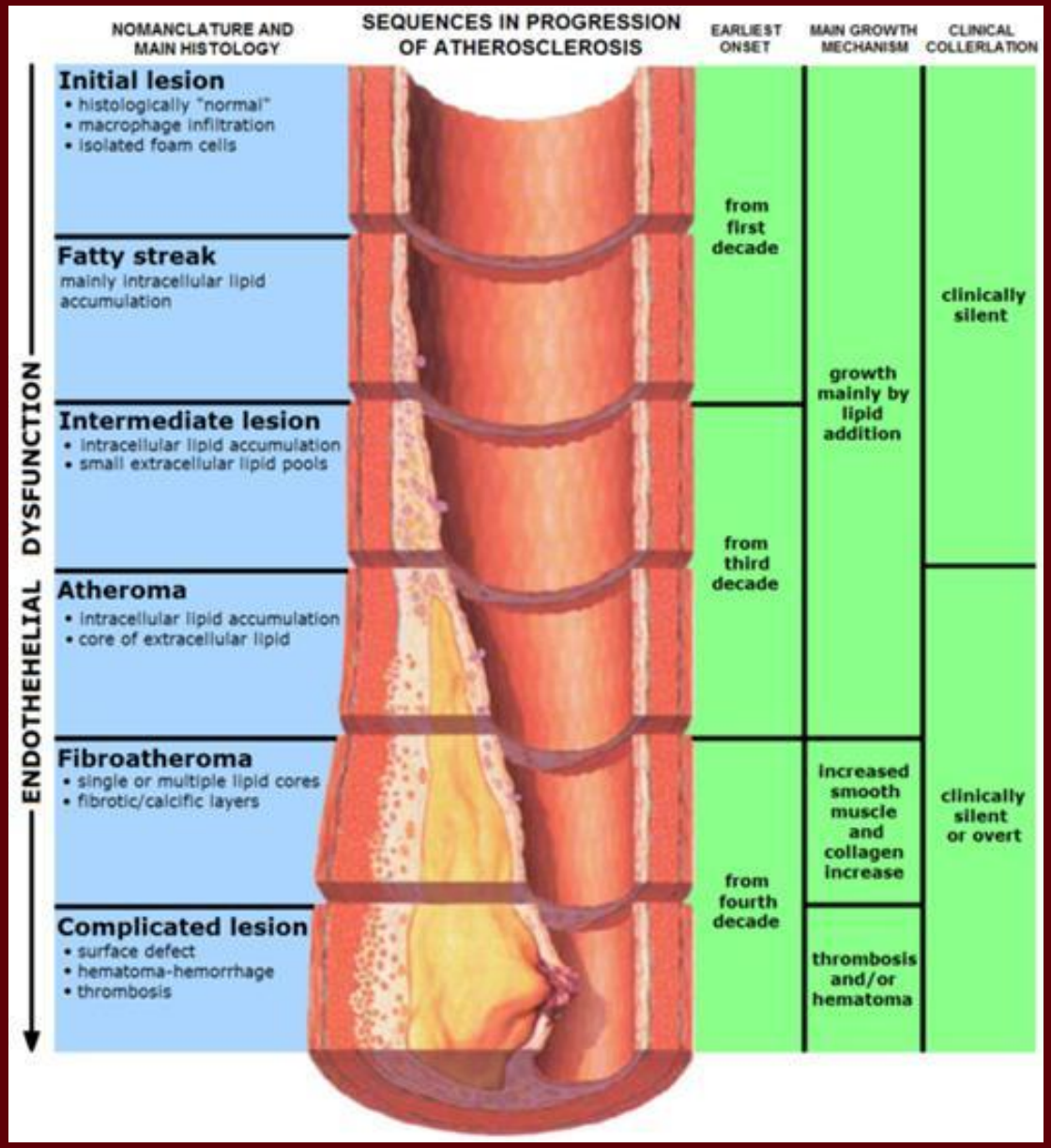
Жирова смужка

Проміжне ушкодження

Атерома

Фіброатерома

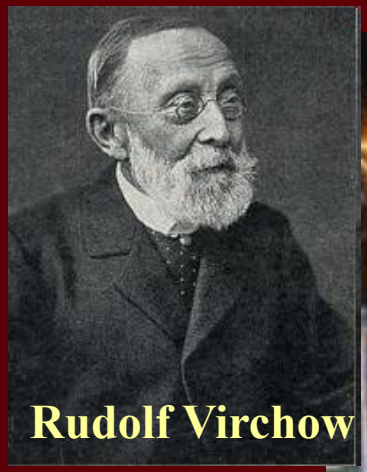
Ускладнене ушкодження



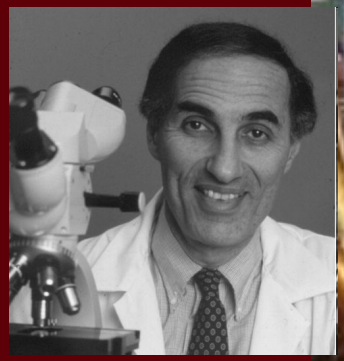
Що первинно при атеросклерозі?

Ушкодження судинної стінки

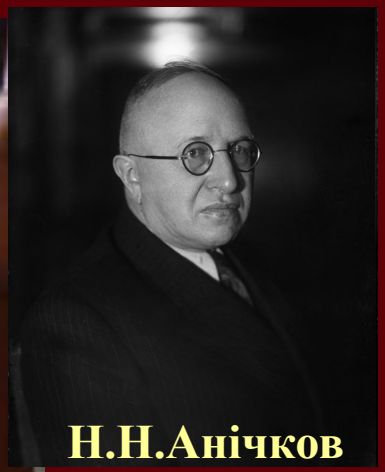
Порушення ліпідного спектру крові



Rudolf Virchow



Ross R., Glomset J.A. та ін.



Н.Н.Анічков

M.S. Brown

J.L. Goldstein

МЕХАНІЗМИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ:

КОНЦЕПЦІЯ *“ВІДПОВІДЬ НА УШКОДЖЕННЯ”*

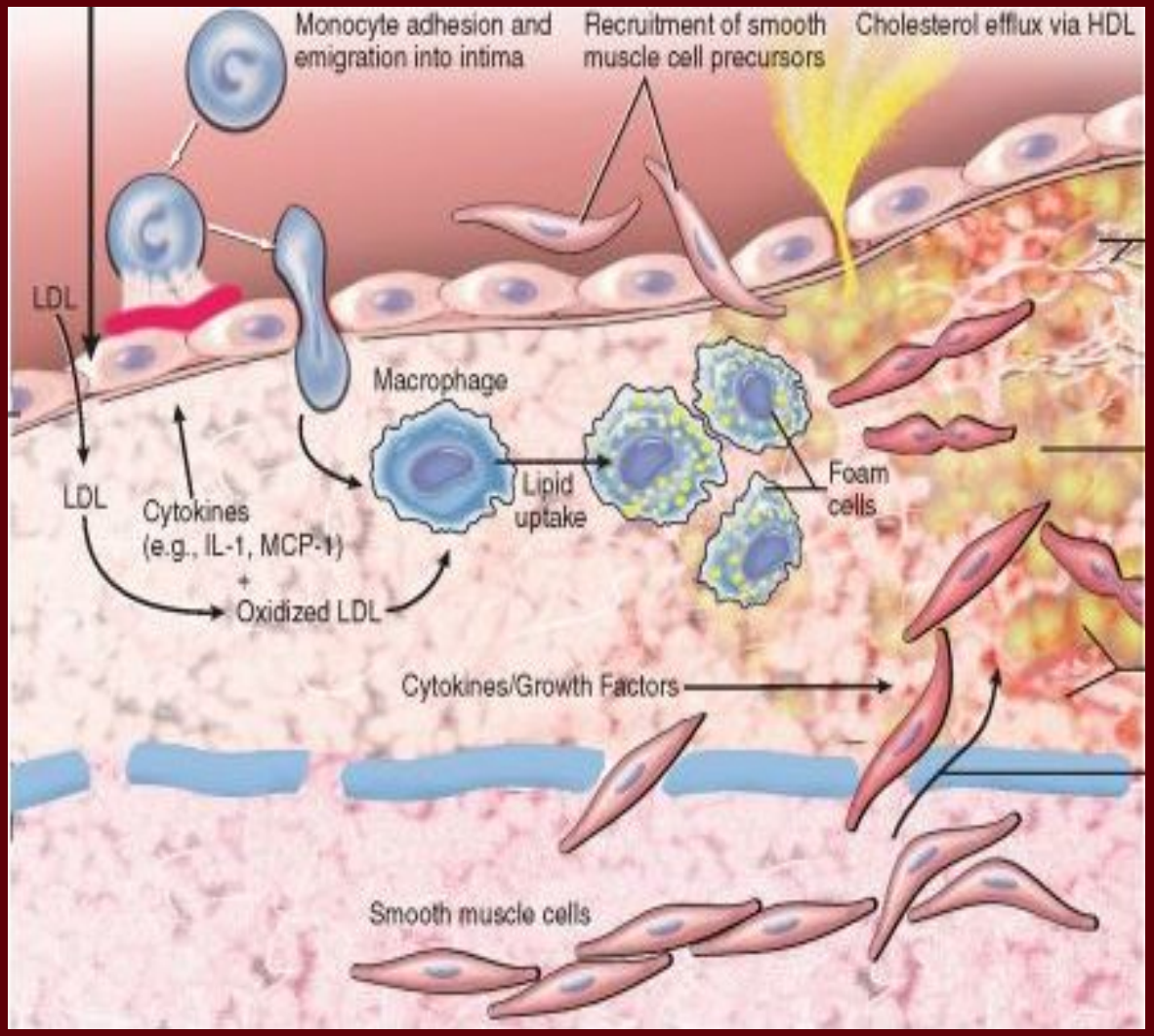
ФАКТОРИ УШКОДЖЕННЯ

ЕКЗОГЕННІ:

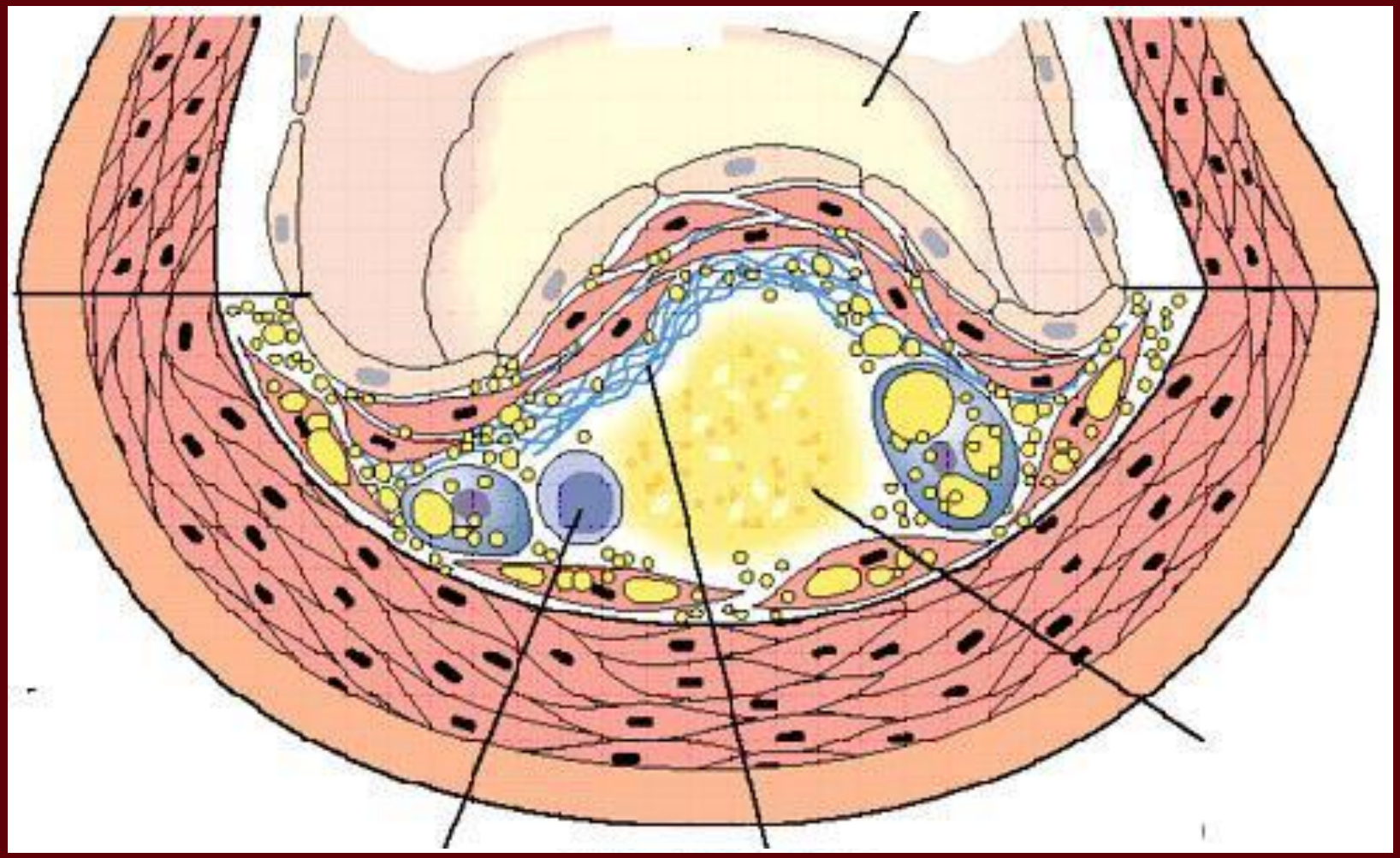
- токсичні впливи (паління);
- хронічні інфекції (вірус герпесу I типу, цитомегаловірус, хелікобактер пілорі, хламідії та ін.);
- іонізуюче випромінювання та ін.

ЕНДОГЕННІ:

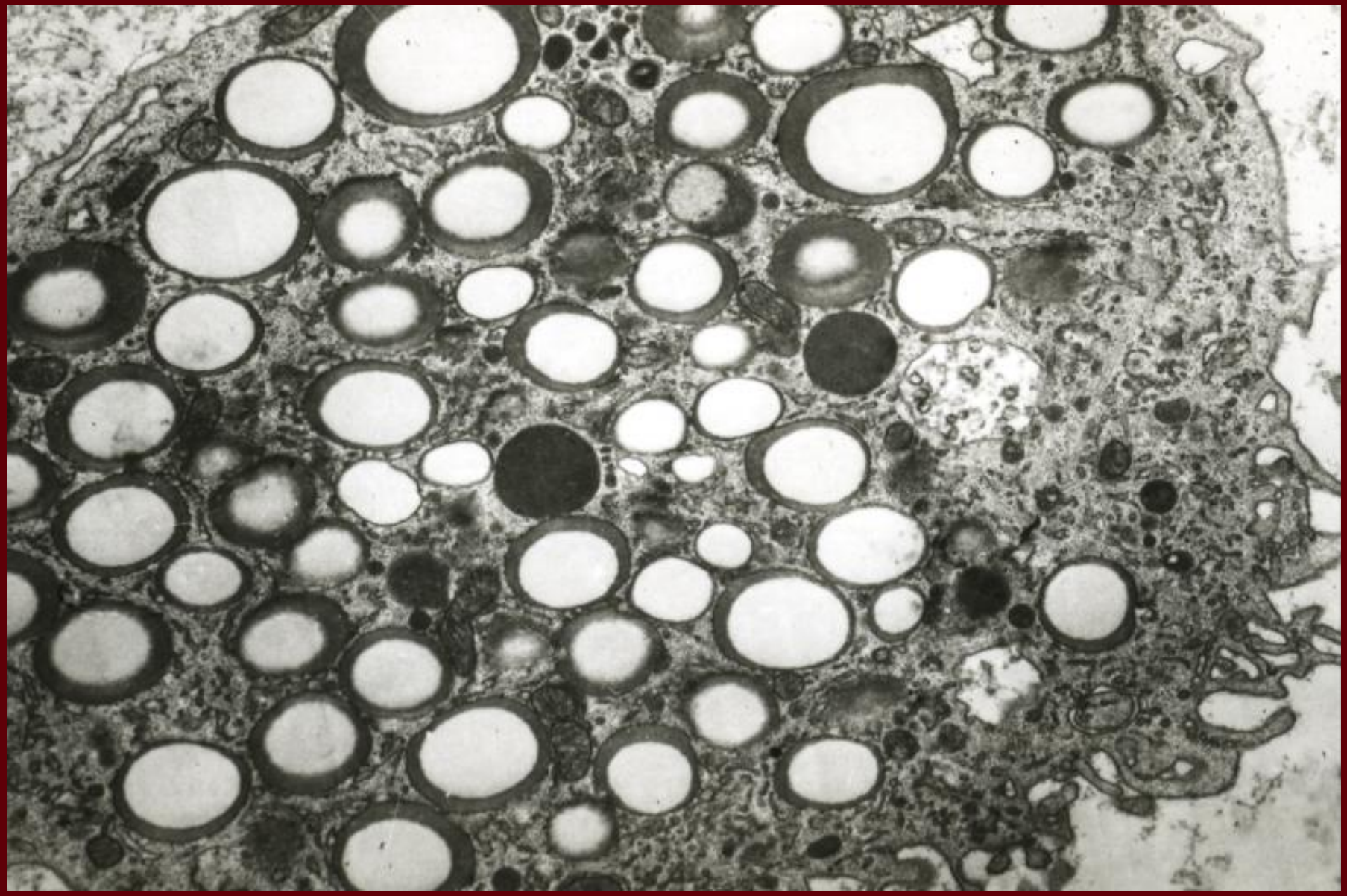
- гідростатичний тиск (тиск зсуву);
- гіперліпідемія,
- модифіковані ліпопротеїни;
- вільні радикали;
- гіперглікемія та ін.

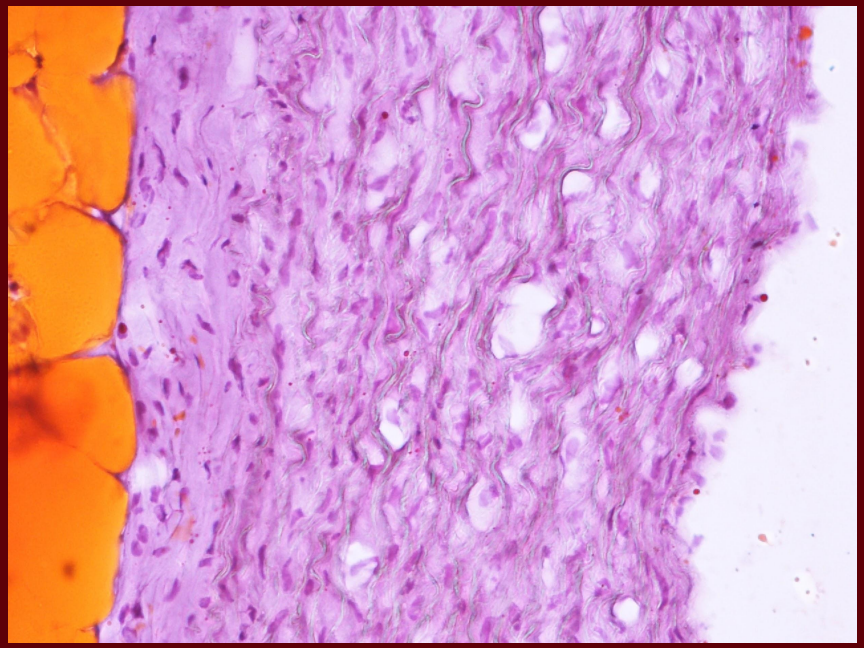


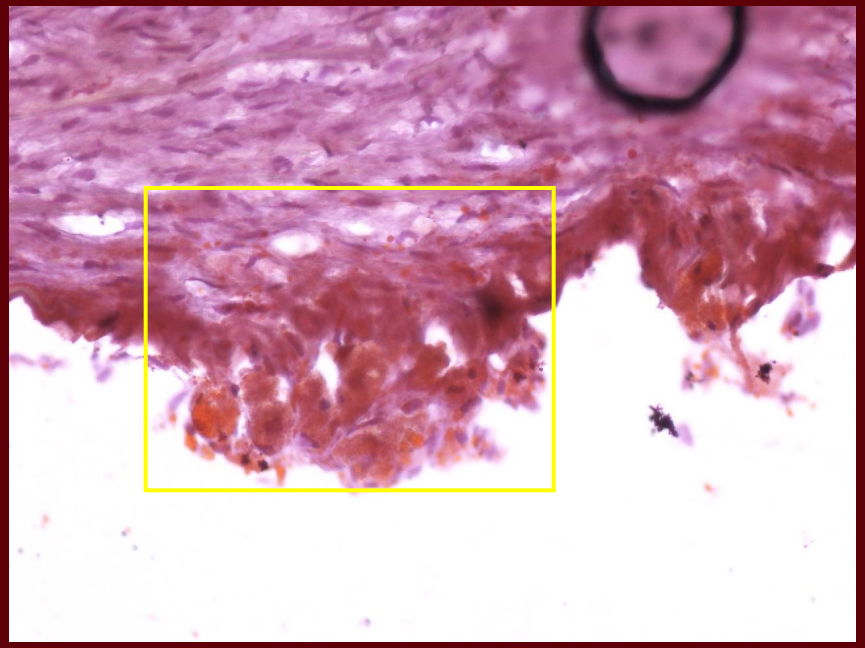
ВІДПОВІДЬ НА УШКОДЖЕННЯ: КРОК ЗА КРОКОМ

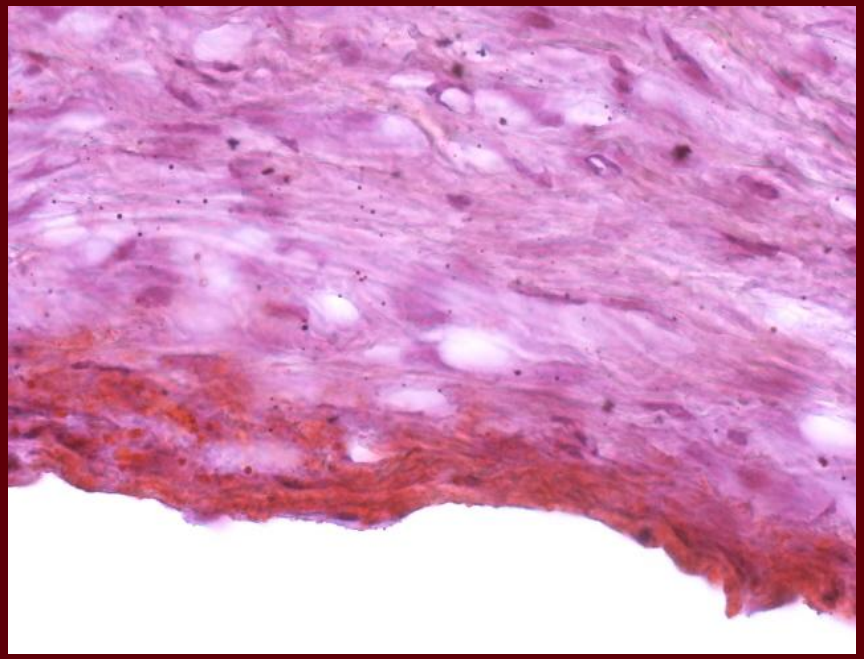


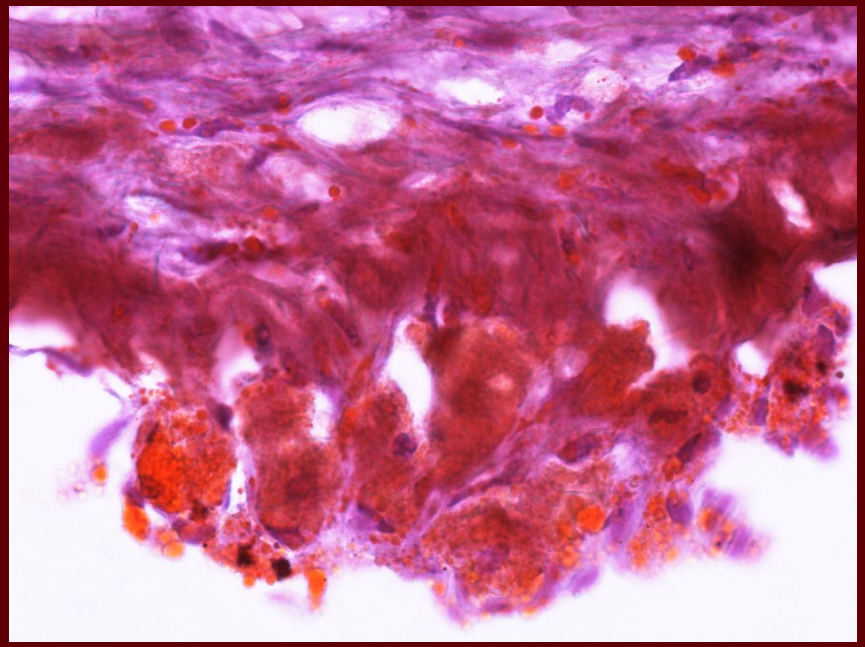
ПІНІСТА КЛІТИНА ПІД ЕЛЕКТРОННИМ МІКРОСКОПОМ





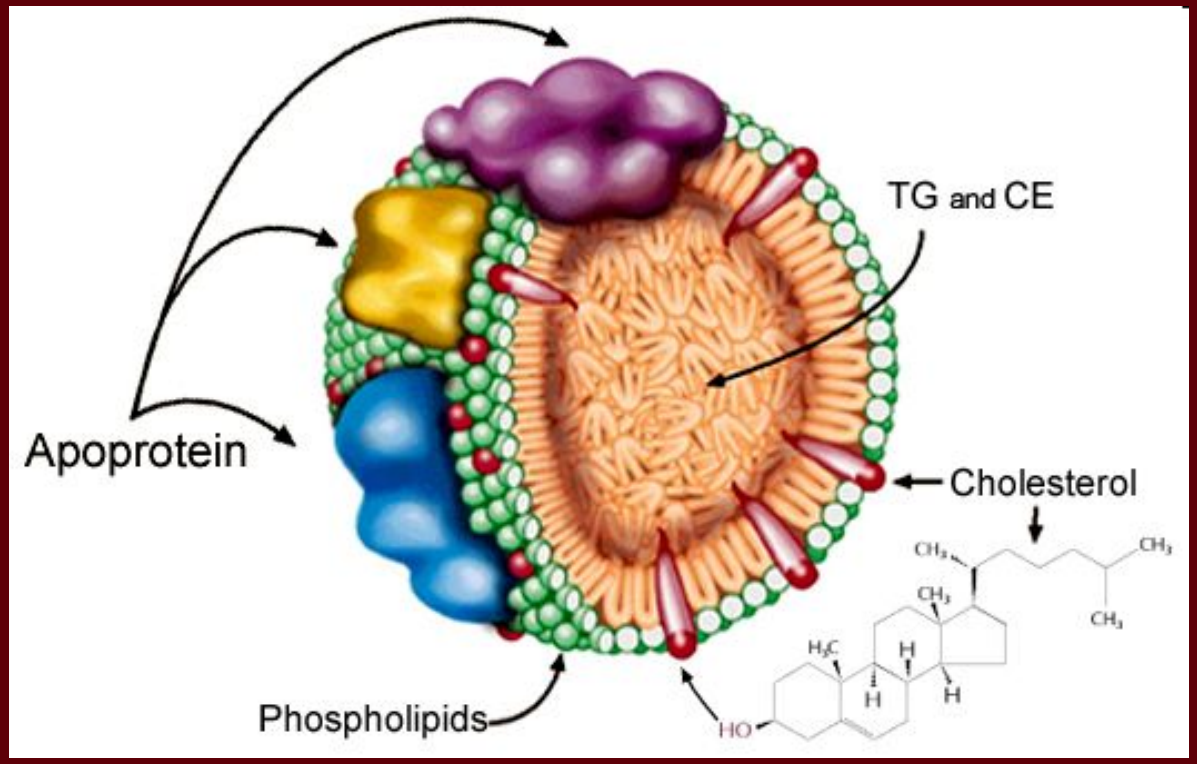






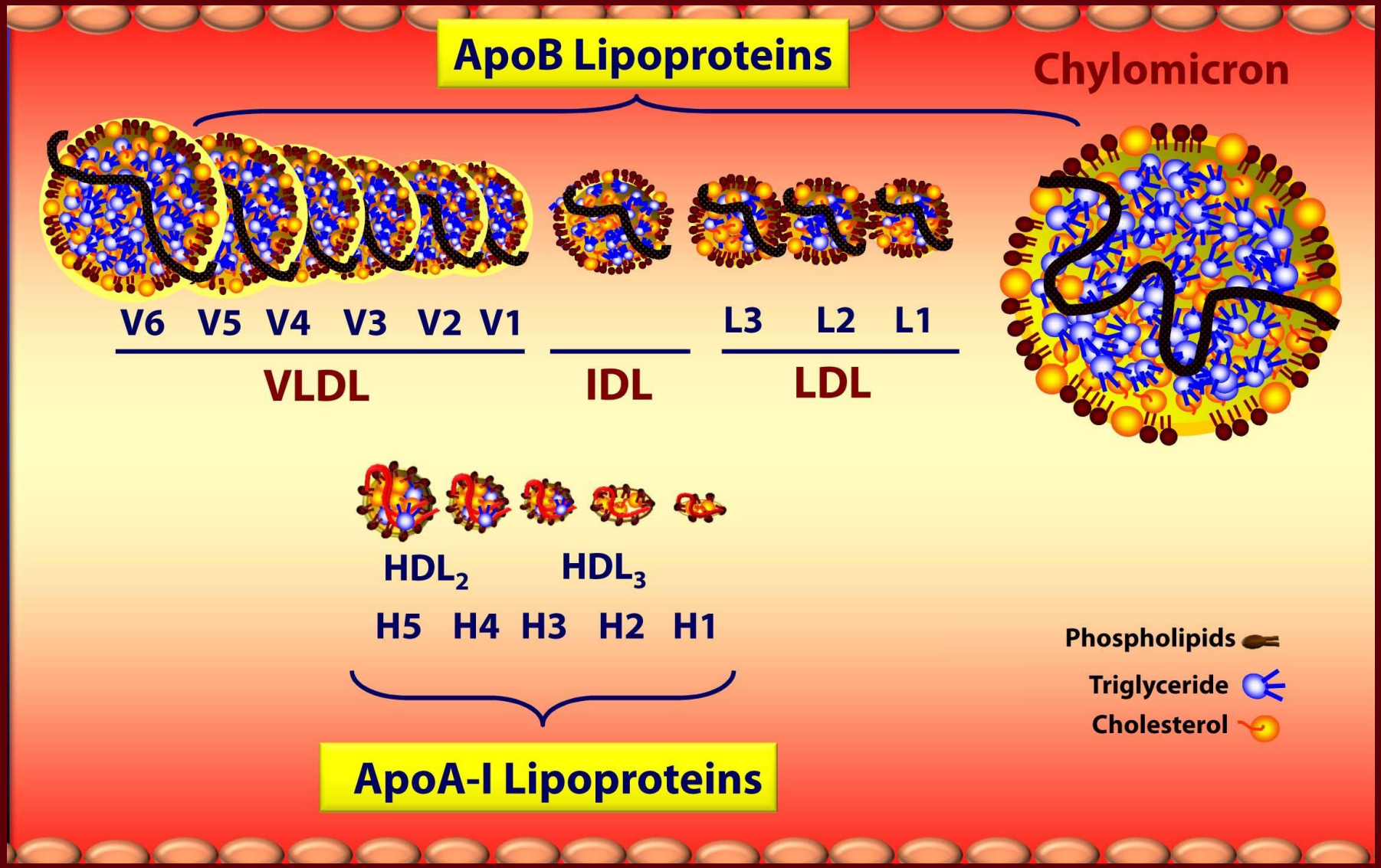
МЕХАНІЗМИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ:

“ЛІПІДНА” КОНЦЕПЦІЯ

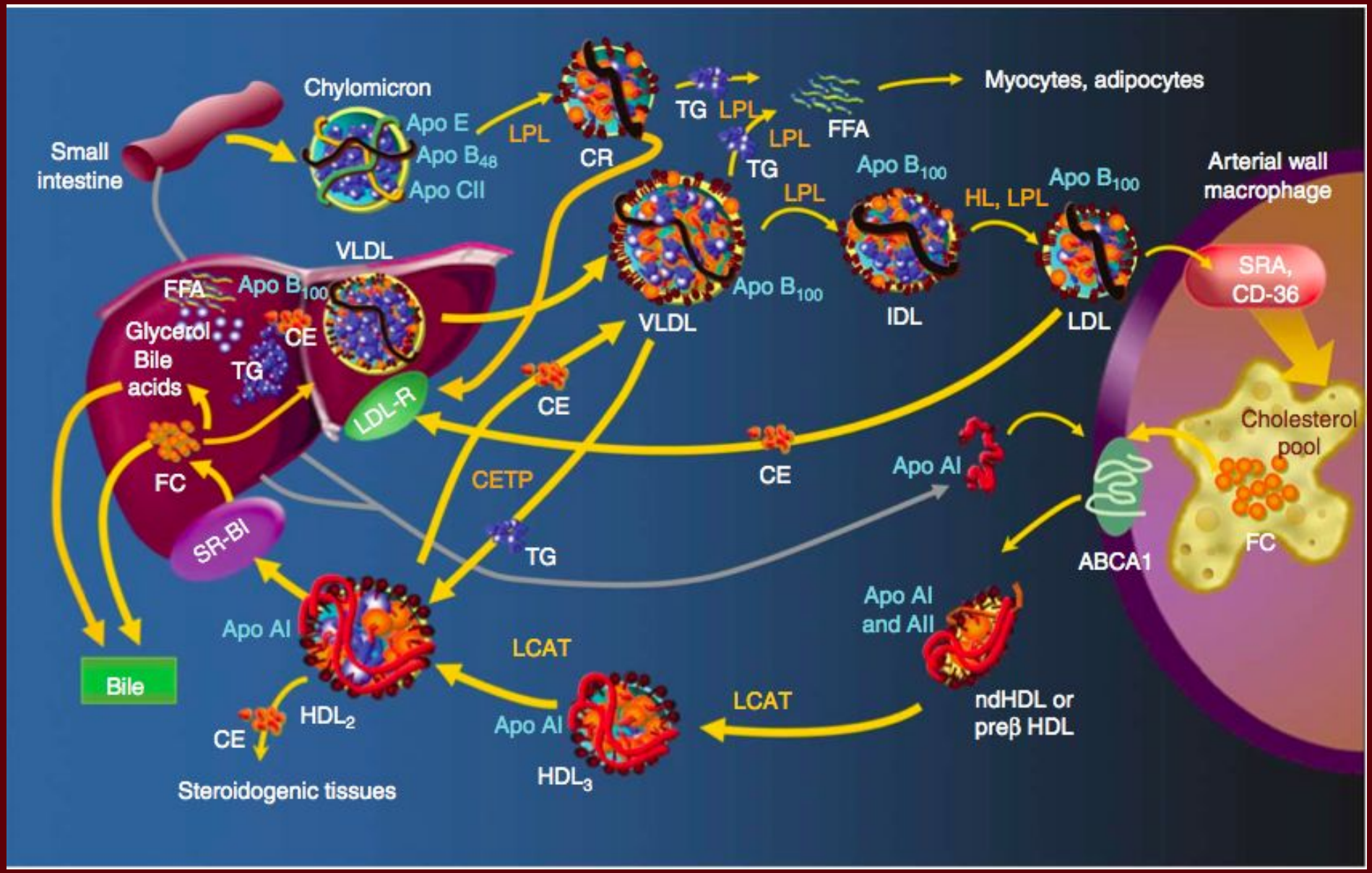


МЕХАНІЗМИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ:

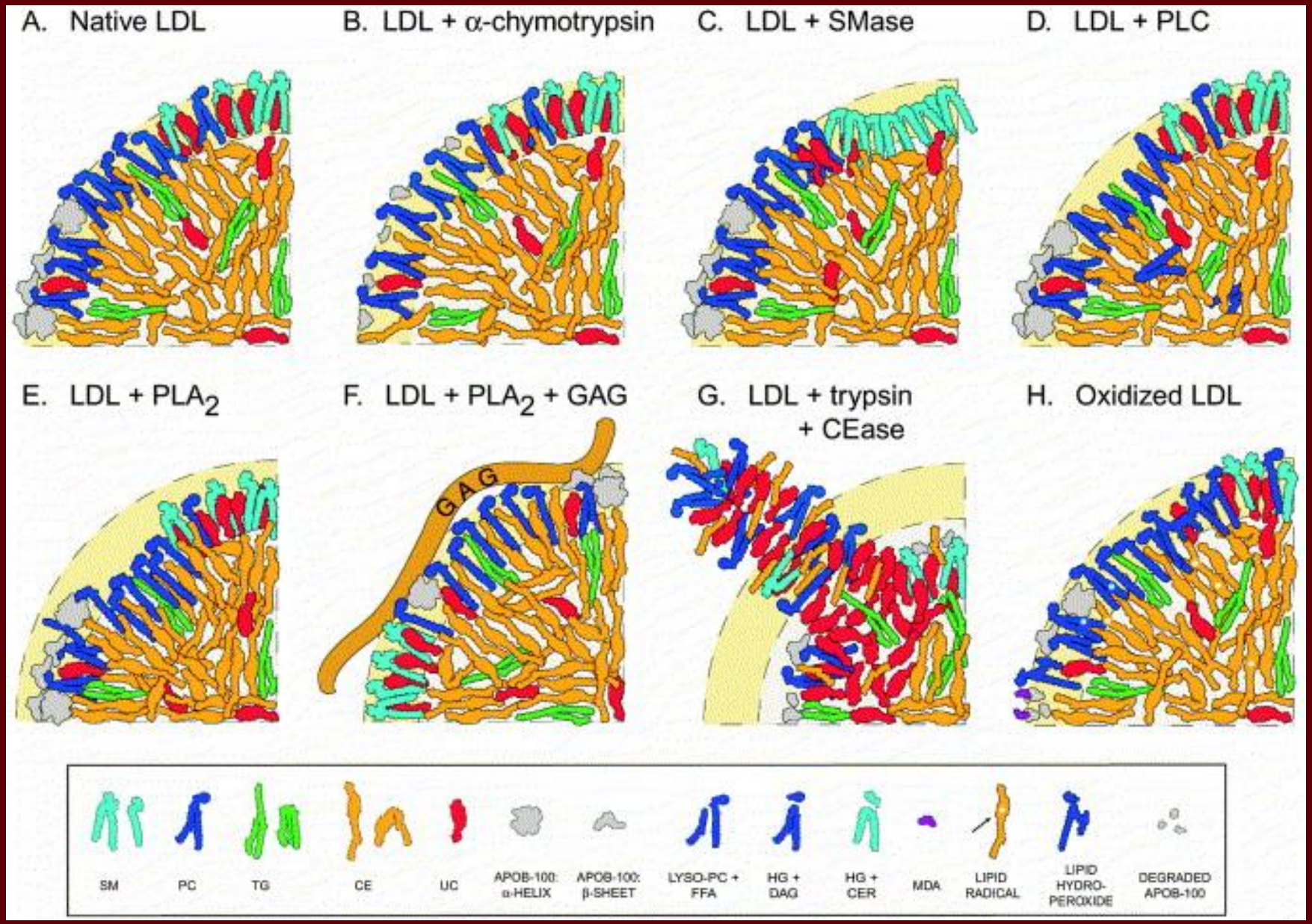
“ЛІПІДНА” КОНЦЕПЦІЯ



ЛІПОПРОТЕЇНОВИЙ ОБМІН



МОДИФІКОВАНІ ЛІПОПРОТЕЇНИ



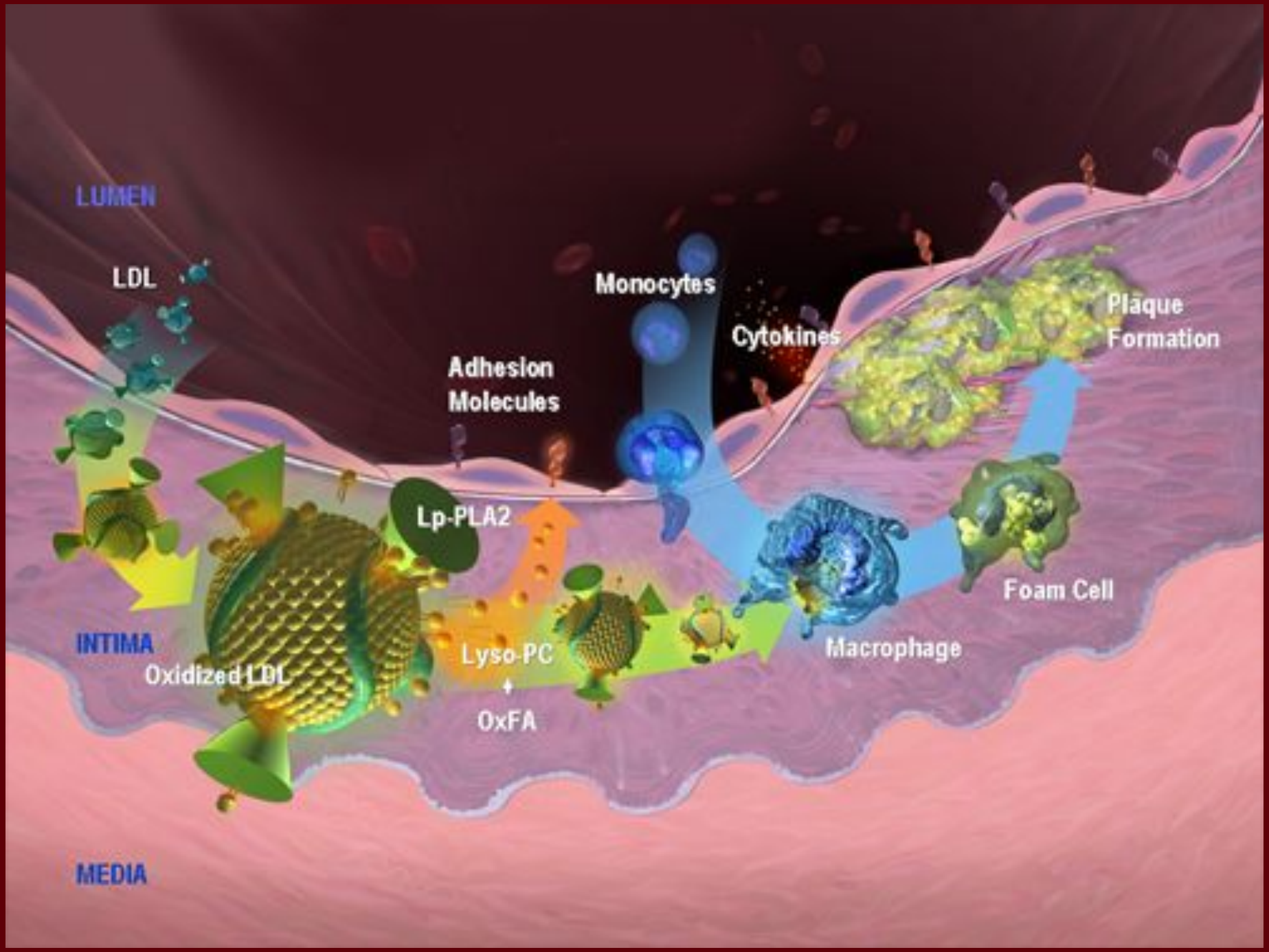
ЕВОЛЮЦІЯ ПОГЛЯДІВ НА РОЛЬ ЛІПІДІВ В ПАТОГЕНЕЗІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

1. Гіперхолестеринемія спричинює відкладення ліпіді в інтимі артеріальних судин та розвиток атеросклерозу (Анічков, Халатов, 1912)

2. Підвищення ліпопротеїнів низької щільності в крові та порушення їх рецепції спричинює розвиток атеросклерозу

3. Підвищення <u>модифікованих</u> (окиснених, глікозильованих, змінених в результаті протеолізу, тощо) ліпопротеїнів низької щільності в крові спричинює розвиток атеросклерозу

4. Модифікація ліпопротеїнів в ушкодженій судинній стінці спричинює розвиток атеросклерозу


LUMEN
LDL
Monocytes
Cytokines
Plaque
Formation
Adhesion
Molecules
Lp-PLA2
Foam Cell
INTIMA
Oxidized LDL
Lyso-PC
+
OxFA
Macrophage
MEDIA

Атеросклероз та артеріальна гіпертензія – circulus vitiosus судинної патології

Хронічне ушкодження судинної стінки

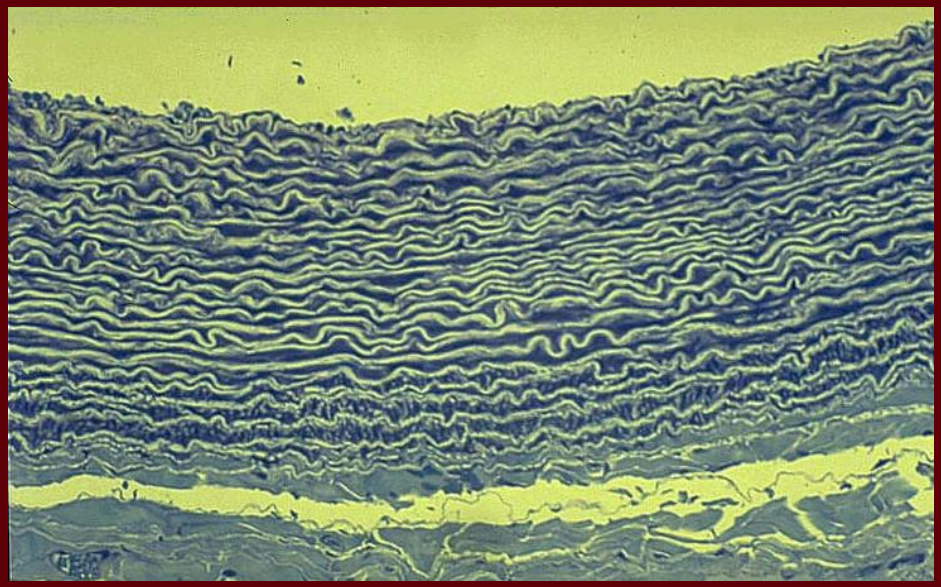
Розвиток атеросклерозу

Ендотеліальна дисфункція

Порушення регуляції судинного тонусу

Підвищення артеріального тиску

ЕЛАСТОЛІТИЧНА КОНЦЕПЦІЯ АРТЕРІОСКЛЕРОЗУ

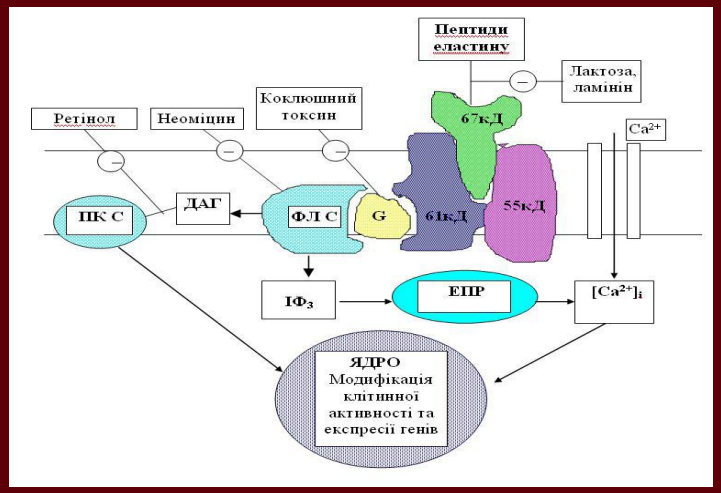


Thoma R. (1921): при атеросклерозі первинно уражується еластичні компоненти судин

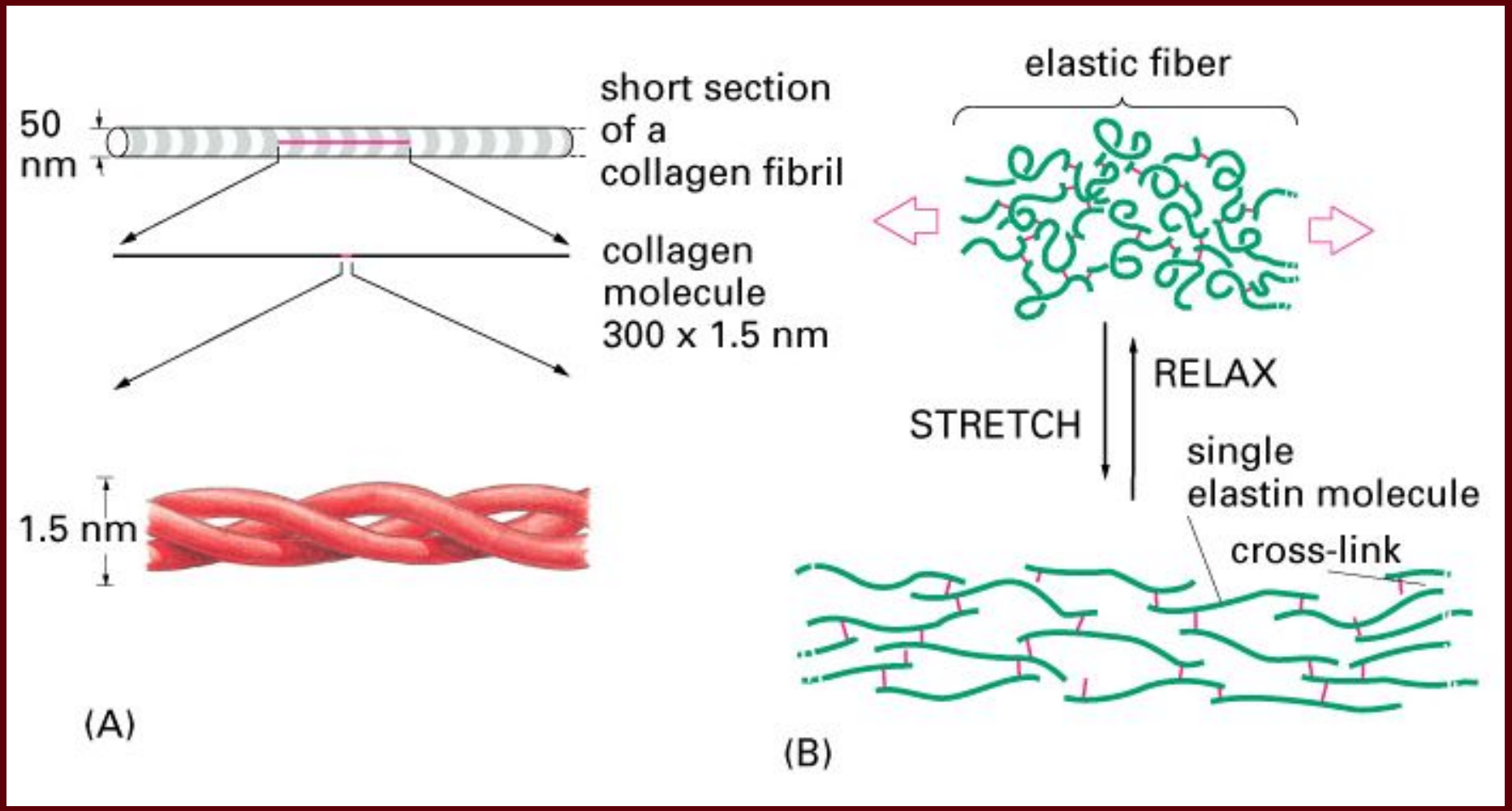
Balo J. та Banga I.: екстракти підшлункової залози найбільшою мірою здатні руйнувати еластичні волокна судинної стінки, виділення еластази

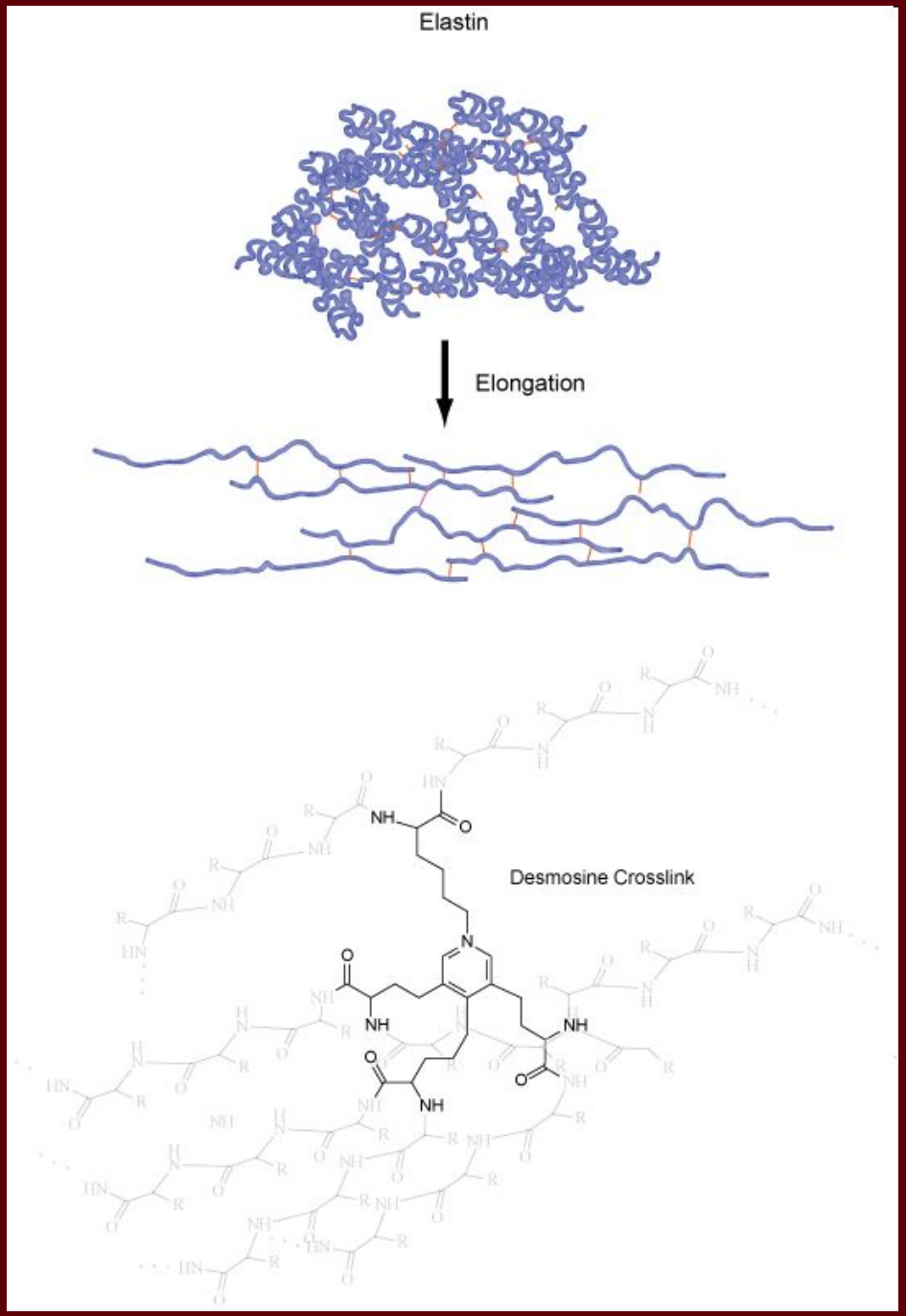
Robert L. із співавторами (1989): відкриття еластинових рецепторів

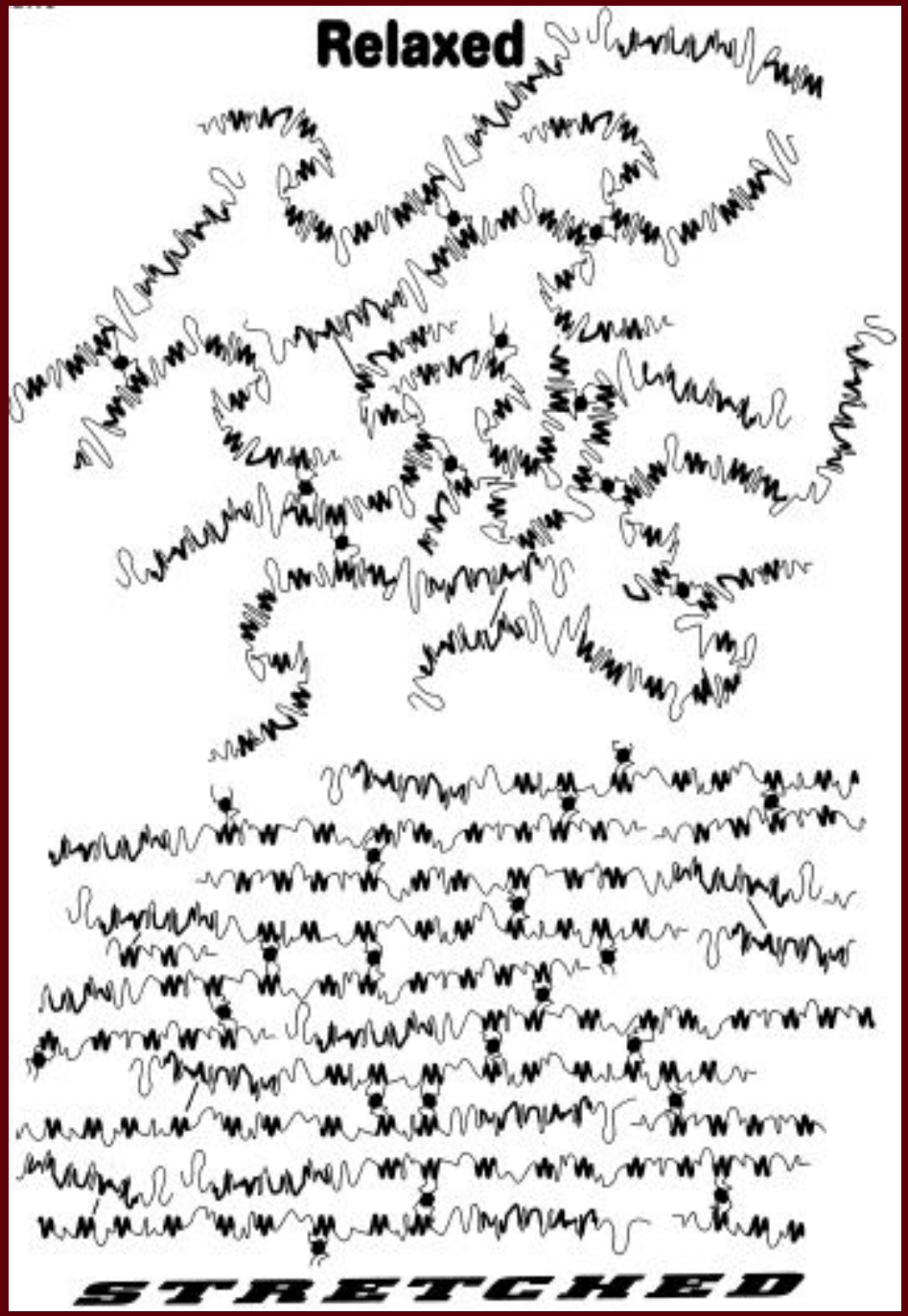
Биць Ю.В., Веремєєнко К.М., Досенко В.Є. (1998): порушення балансу між еластазою та її інгібіторами при моделюванні артеріо-атеросклерозу



ПОРІВНЯЛЬНА СТРУКТУРА КОЛАГЕНУ ТА ЕЛАСТИНУ



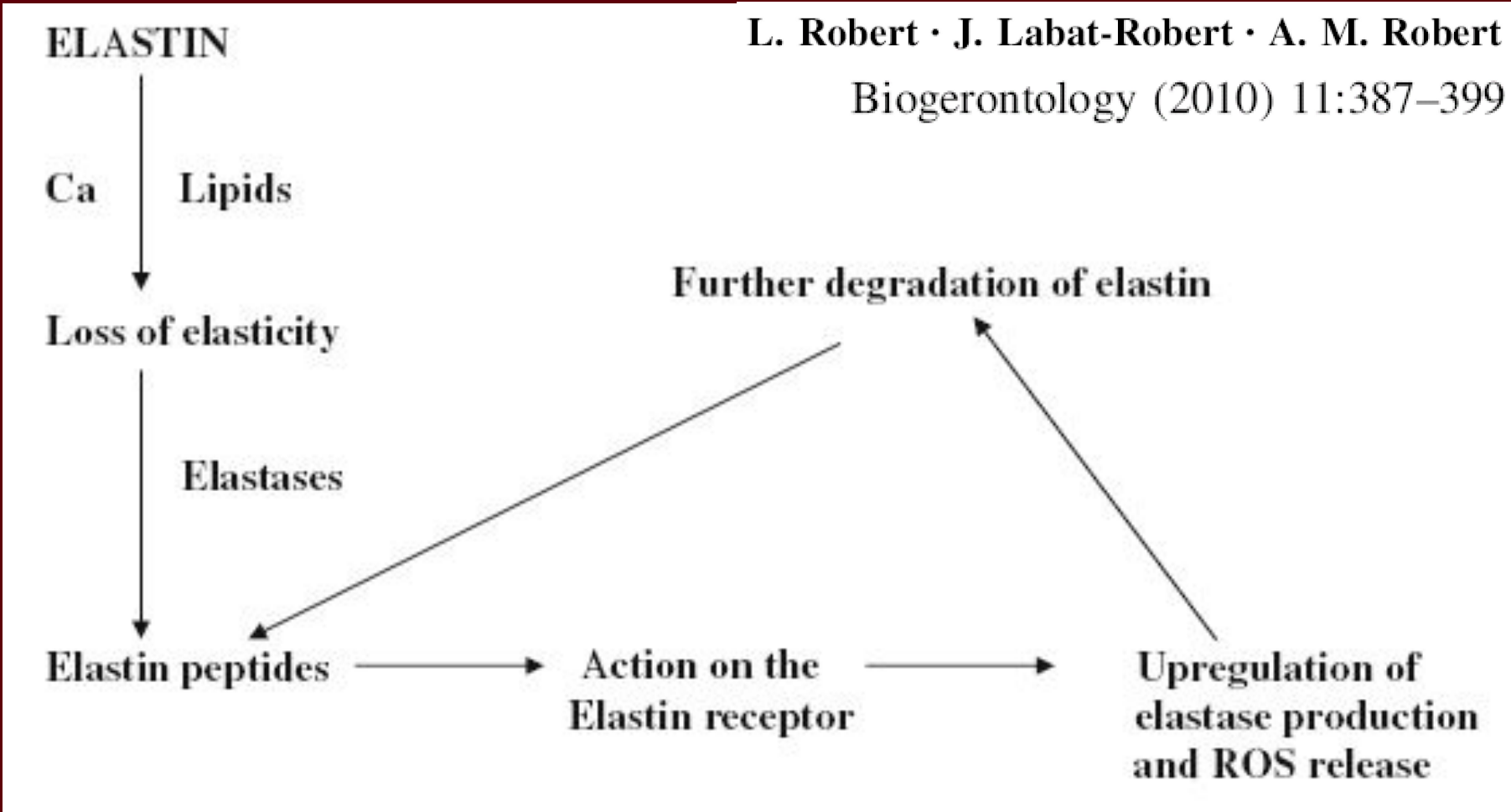

Elastin
Elongation
Desmosine Crosslink

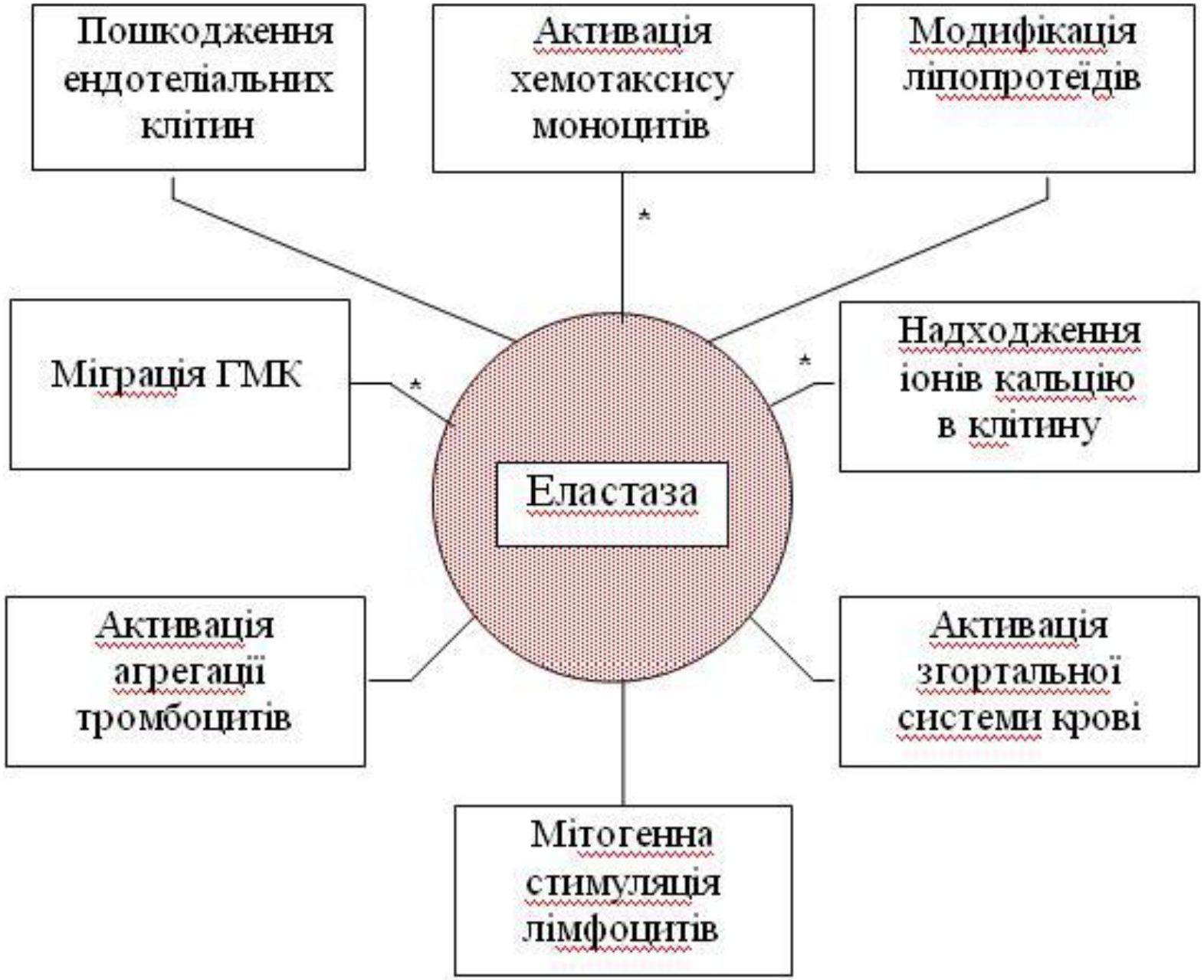

Relaxed
STRETCHED

БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ, ОПОСЕРЕДКОВАНІ ЧЕРЕЗ ЕЛАСТИНОВІ РЕЦЕПТОРИ

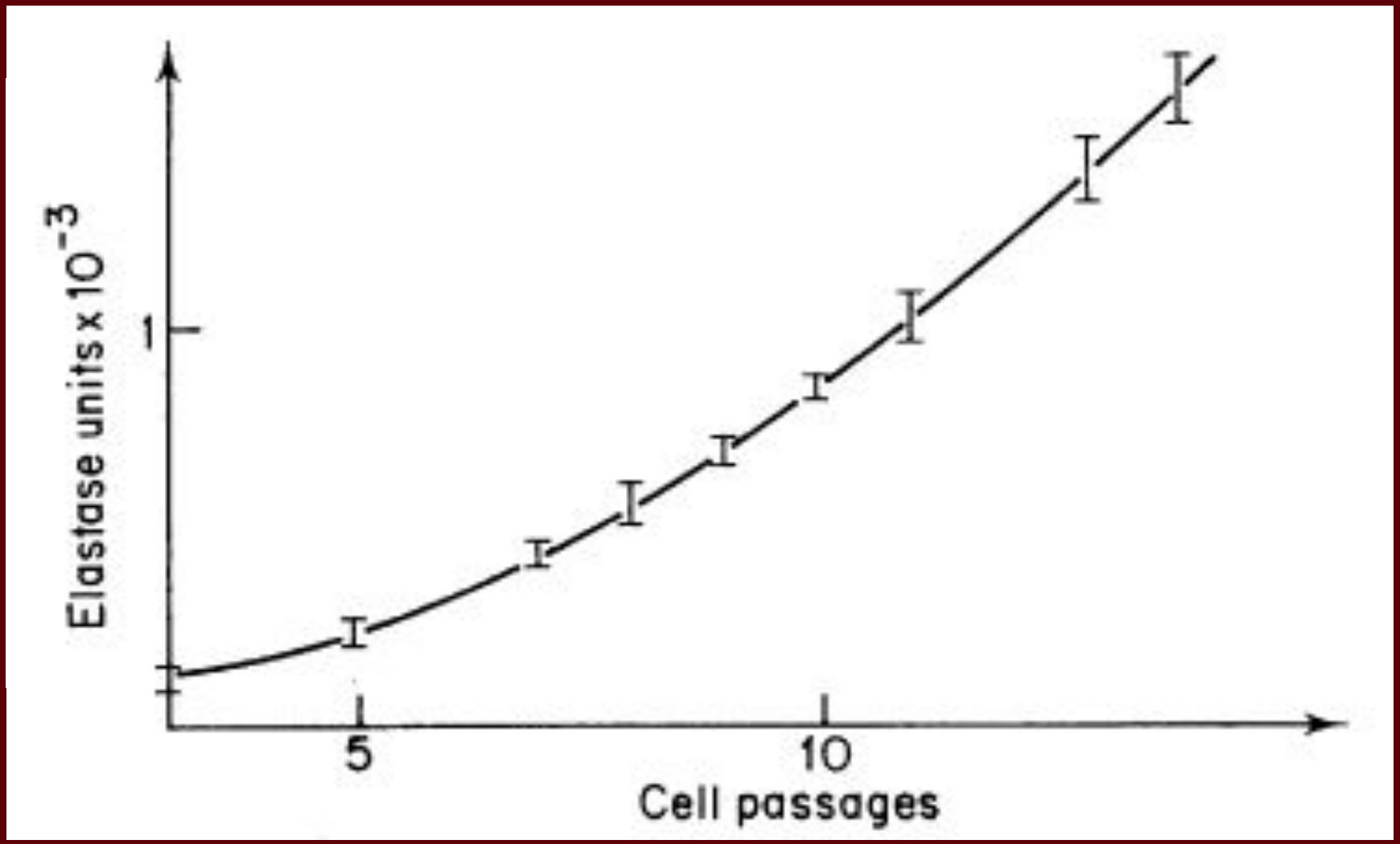
ЕФЕКТ	ТИПИ КЛІТИН
Індукція адгезії клітин до еластинових волокон	Гладеньком`язові клітини (ГМК), фібробласти
Вивільнення оксиду азоту (NO) та NO-залежна вазоділятація	Ендотеліальні клітини, ГМК
Хемотаксична міграція	Моноцити Фібробласти ГМК
Підвищення продукції активних форм кисню та вільних радикалів	Макрофаги
Активація проліферації клітин	Фібробласти

“ЕЛАСТОЛІТИЧНИЙ” CIRCULUS VITIOSUS

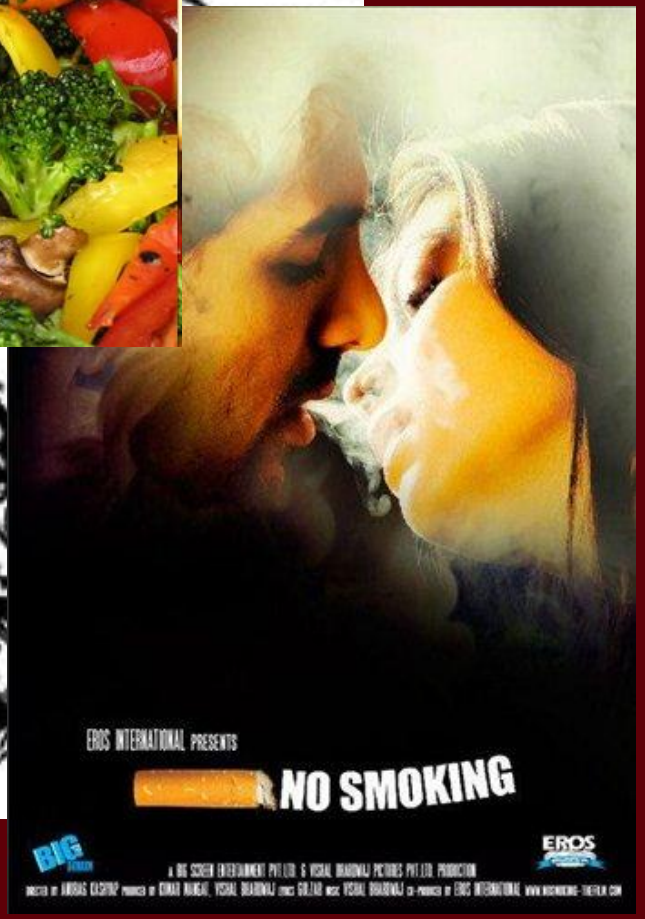



Пошкодження ендотеліальних клітин
Активація хемотаксису моноцитів
Модифікація ліпопротеїдів
Міграція ГМК
Надходження іонів кальцію в клітину
Еластаза
Активація агрегації тромбоцитів
Активація згортальної системи крові
Мітогенна стимуляція лімфоцитів

З віком експресія еластину знижується, а еластази підвищується – переважає еластоліз



Профілактика атеросклерозу або як запобігти злочину проти себе?



POSITION OF THE AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION: VEGETARIAN DIETS

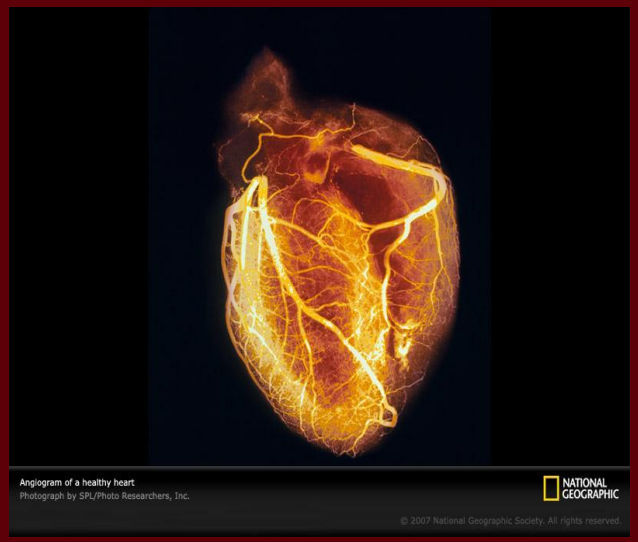
Craig WJ, Mangels AR; American Dietetic Association. Andrews University, Berrien Springs, MI, USA.

The results of an evidence-based review showed that a vegetarian diet is associated with a lower risk of death from ischemic heart disease. Vegetarians also appear to have lower low-density lipoprotein cholesterol levels, lower blood pressure, and lower rates of hypertension and type 2 diabetes than nonvegetarians. Furthermore, vegetarians tend to have a lower body mass index and lower overall cancer rates.

(J Am Diet Assoc. 2009 Jul;109(7):1266-82)

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ –

мультифакторне захворювання, що характеризується абсолютним або відносним порушенням кровопостачання міокарда внаслідок ураження коронарних артерій серця



Клінічні форми ІХС

1. Раптова коронарна смерть
2. Стенокардія
3. Інфаркт міокарда
4. Постінфарктний кардіосклероз

ФАКТОРИ РИЗИКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

ЕКЗОГЕННІ

Переїдання (дисліпідемії, ожиріння, цукровий діабет II типу)

Стрес, “невідреаговані емоції” (артеріальна гіпертензія)

Паління

Гіподинамія

ЕНДОГЕННІ

Алельний поліморфізм генів - SNP

Алельний поліморфізм – феномен, що визначає генетичну гетерогенність популяції та генетичну індивідуальність кожної людини

~ 60 млн. поліморфізмів на 3.2 млрд. пар нуклеотидів в геномі людини

Кожний ген може бути представлений у більш ніж 2000 варіантах

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ ЯК ПОЛІГЕННЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

Апо-ліпопротеїни

Печінкова ліпаза

Ліпопротеїд-ліпаза

Ангіотензиноген

eNOS

АПФ

Рецептор ox-LDL

Рецептор ангіотензину II

Параоксоназа

Адипонектин

Toll-рецептор

5-ліпоксигеназа

CD14

Епоксигеназа

CEPT

PPAR-α, γ, δ

Фактор V

Фактор VII

Фактор XIII

ЭНДОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ
КАРДИОПРОТЕКЦИИ
КАК ОСНОВА
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

О.О.Мойбенко

МЕХАНІЗМИ ІШЕМІЧНОГО УШКОДЖЕННЯ КАРДІОМІОЦИТІВ

Зменшення надходження кисню

Пригнічення аеробних шляхів отримання енергії

Накопичення жирових кислот

Детергентоподібна дія вільних жирових кислот

Активація гліколізу

Накопичення лактату

Ацидоз

Активація Na-H транспортеру

Активація Na-Ca транспортеру

Накопичення Ca^{++} в клітині

Інактивація мембранних ферментів

Контрактури міофібрил

Активація фосфоліпаз, ліпоксигеназ та ін. ферментів

ЗАГИБЕЛЬ КЛІТИНИ

МЕХАНІЗМИ РЕПЕРФУЗІЙНОГО УШКОДЖЕННЯ КАРДІОМІОЦИТІВ

Відновлення надходження крові

Активація аеробних шляхів отримання енергії

Надходження активованих лейкоцитів в осередок ішемії

Утворення вільних радикалів на тлі зменшення вмісту антиоксидантних ферментів

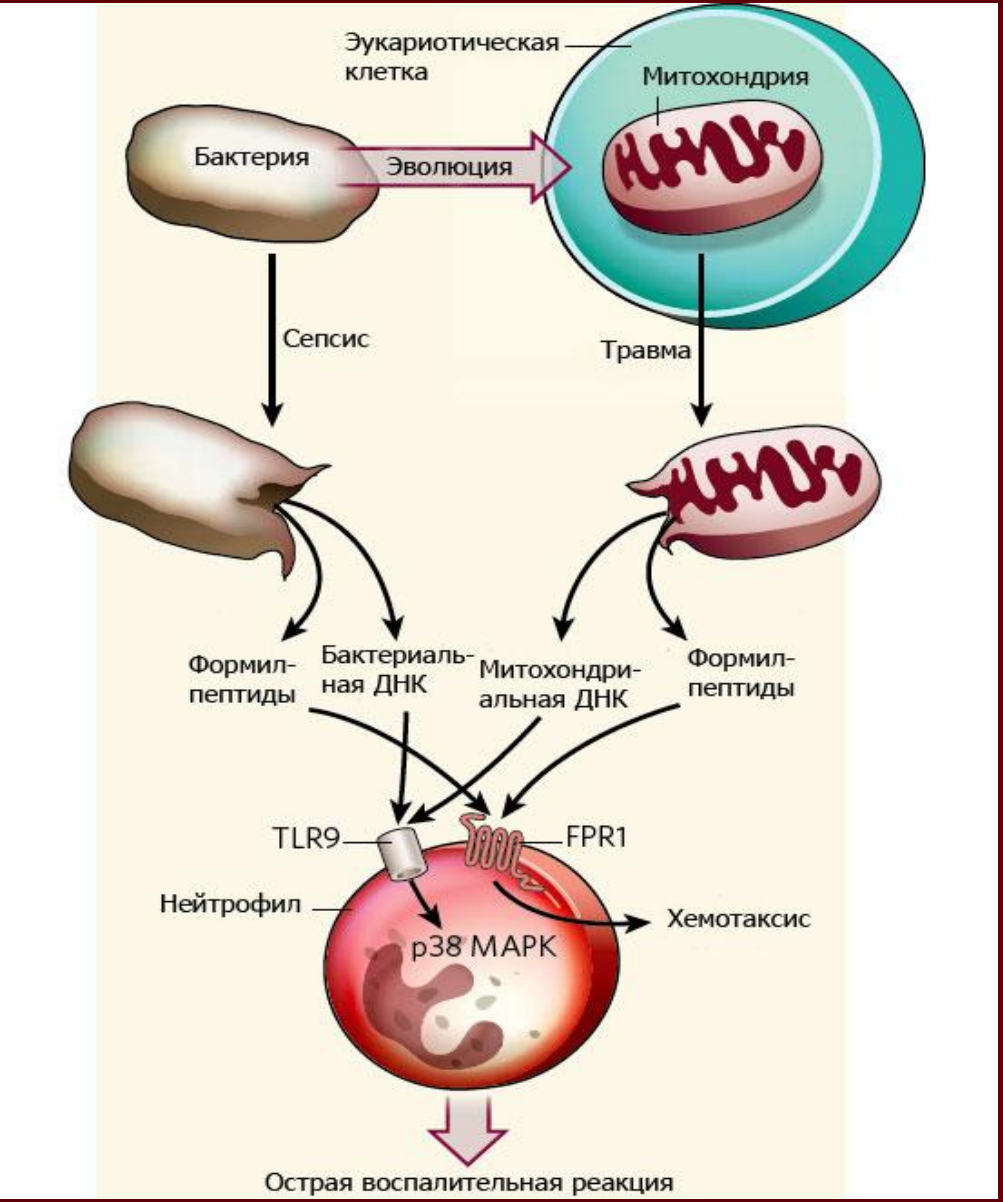
Активація протеолізу

Ушкодження мембранних ліпідів

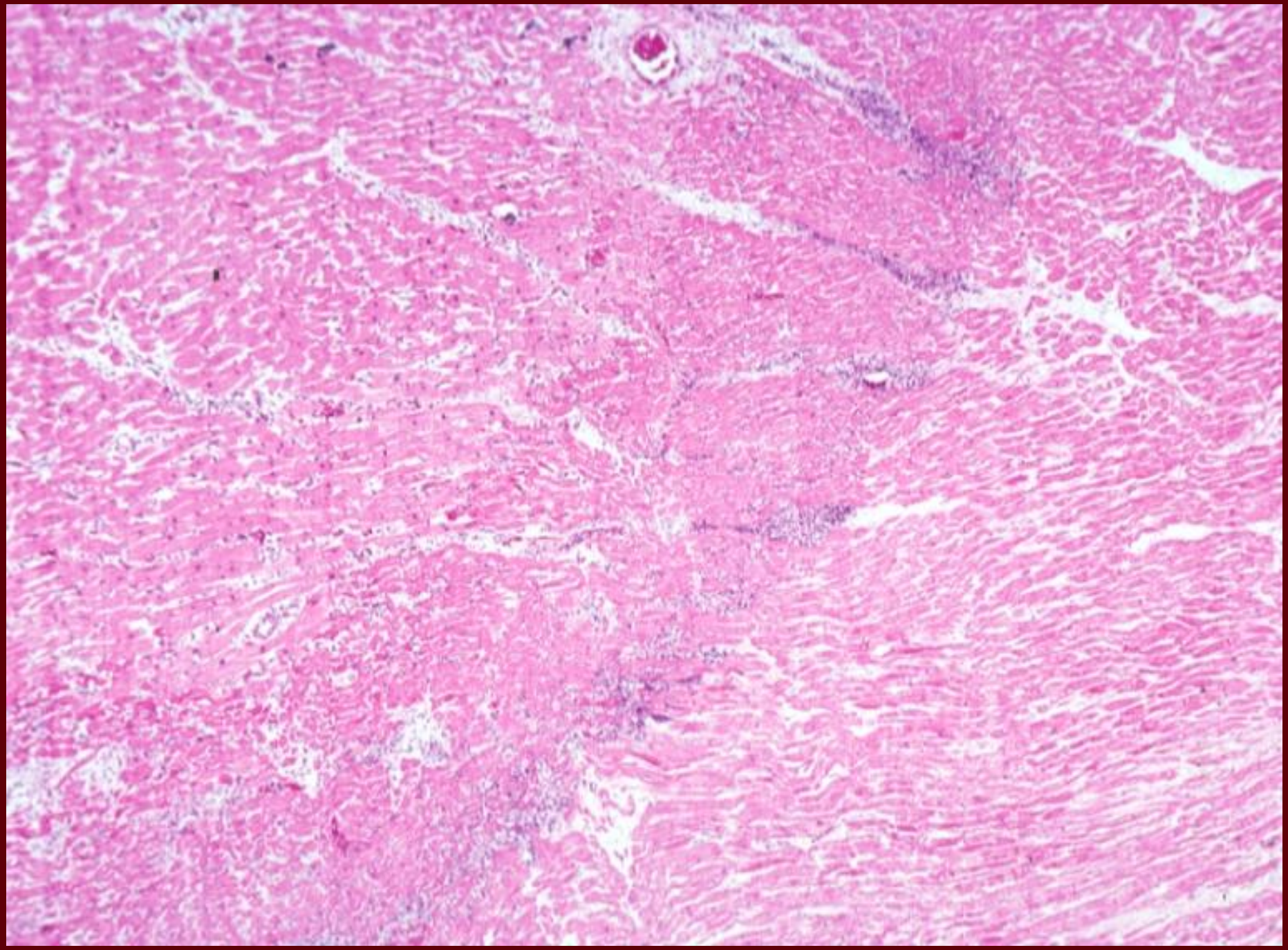
Ушкодження мембранних білків

ЗАГИБЕЛЬ КЛІТИНИ

Активацію фагоцитів при асептичному запаленні забезпечують МІТОХОНДРІЇ !



Nature 464, 104-107
(4 March 2010)



ЗАГИБЕЛЬ КАРДІОМІОЦИТА

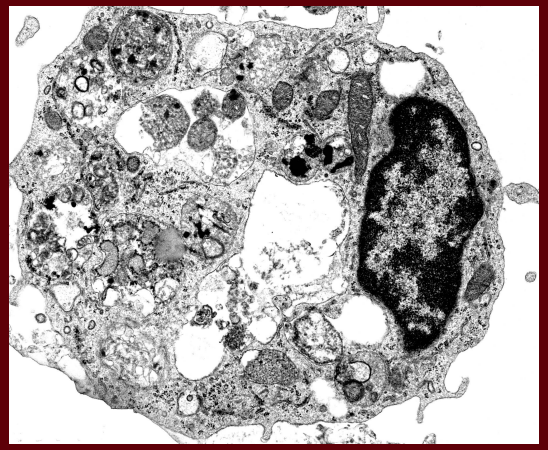
ЗАПРОГРАМОВАНА

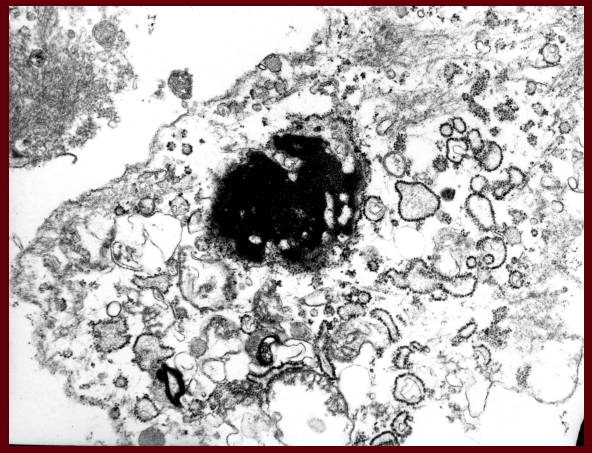
НЕЗАПРОГРАМОВАНА

АПОПТОЗ

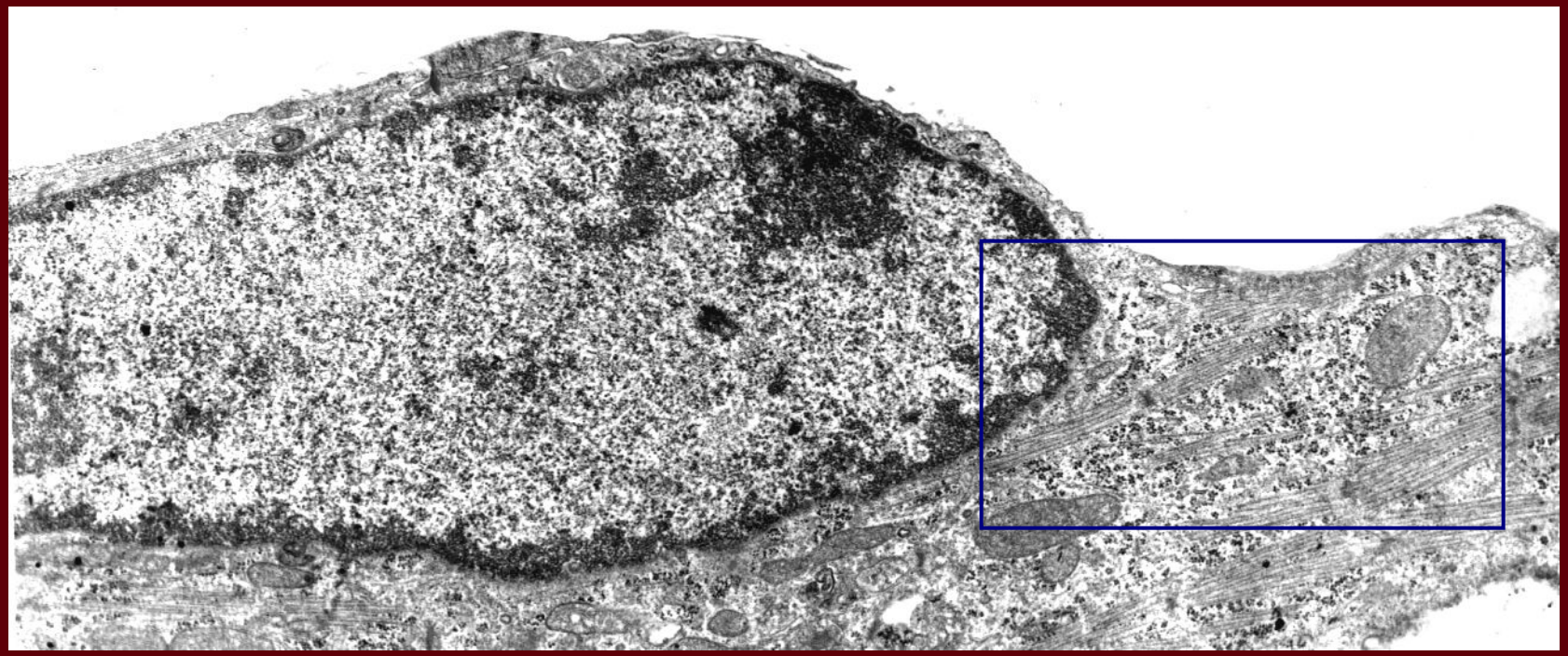
АУТОФАГІЯ

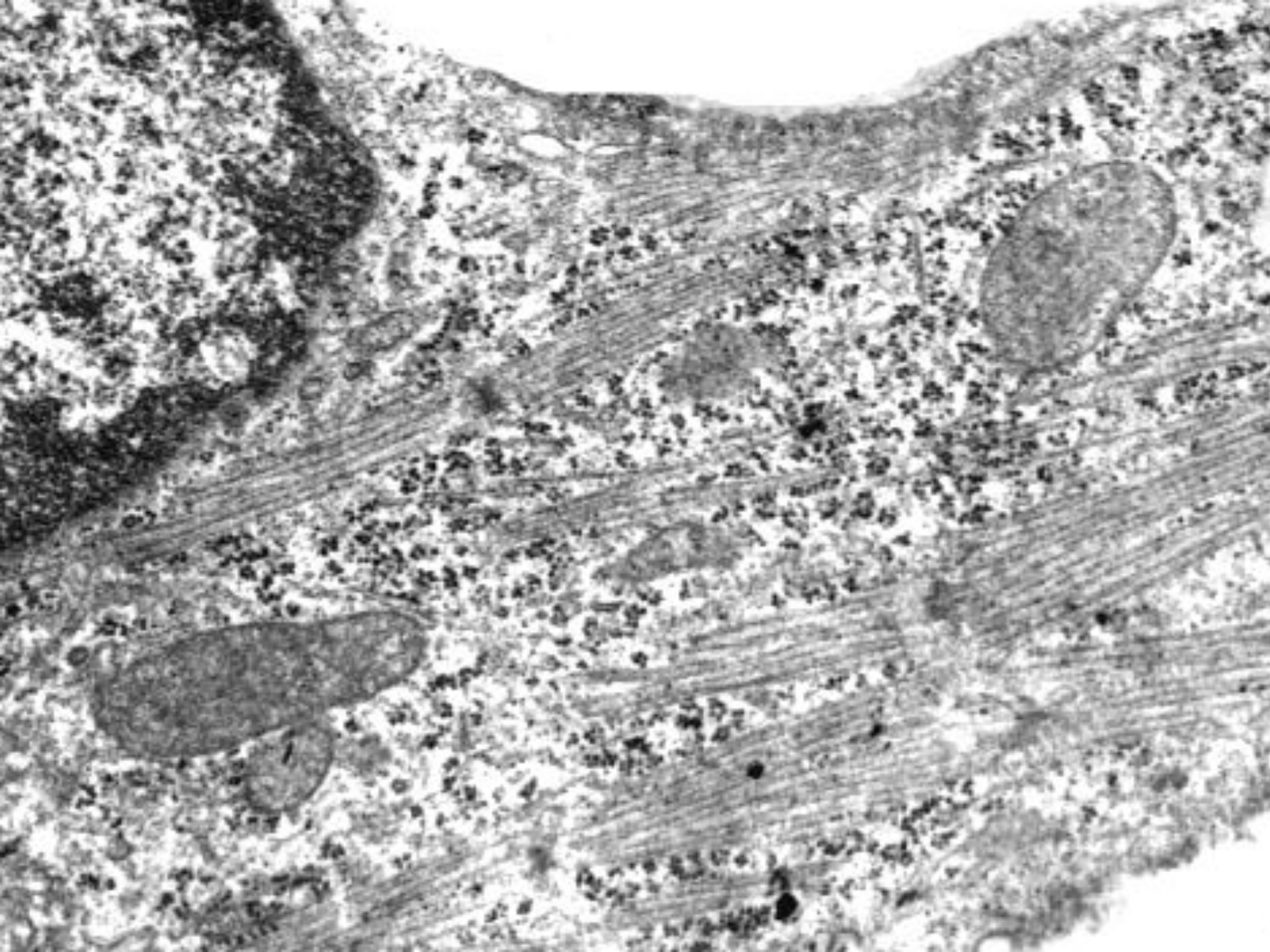
НЕКРОЗ

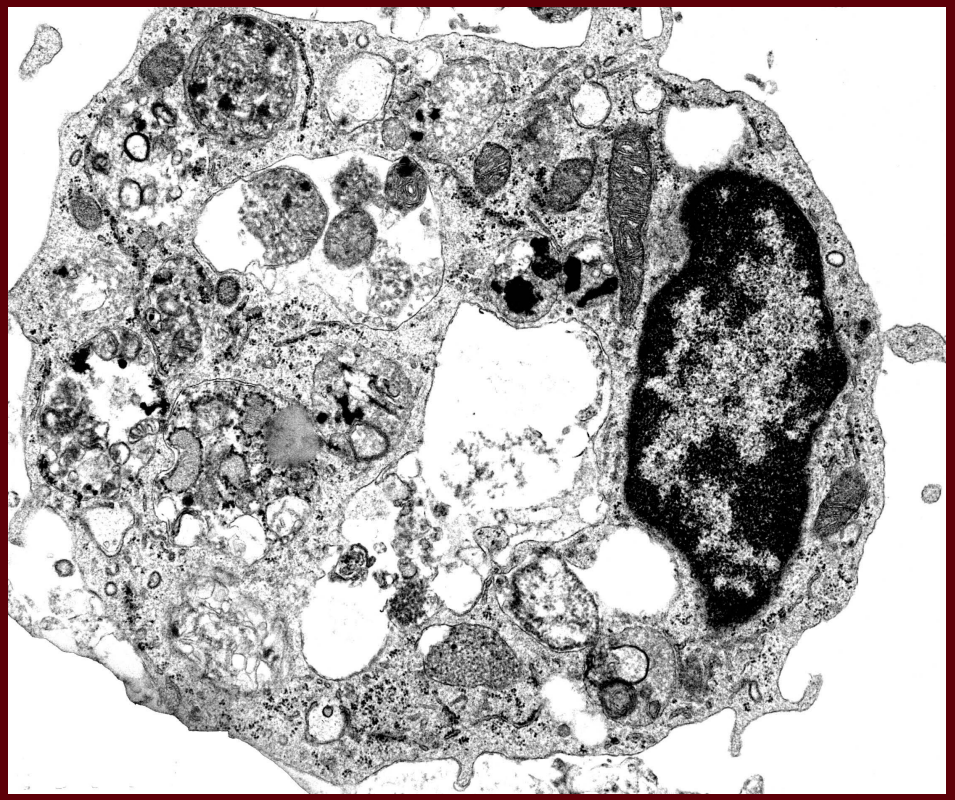




НЕОНАТАЛЬНИЙ КАРДІОМІОЦИТ ЩУРА ПІСЛЯ 24 ГОДИН КУЛЬТИВУВАННЯ

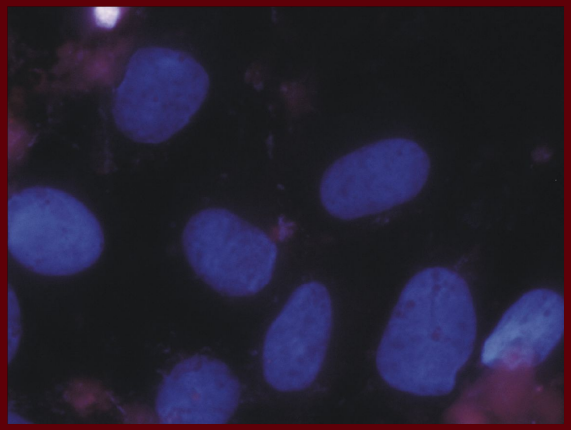
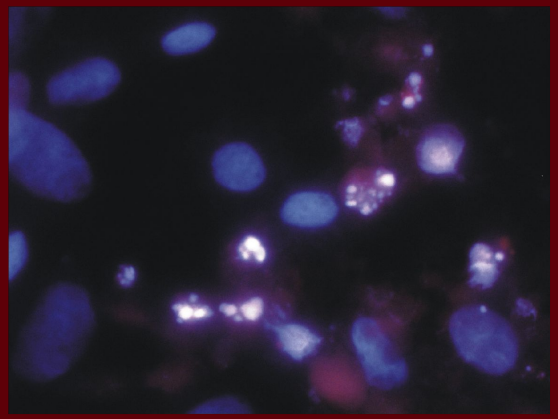
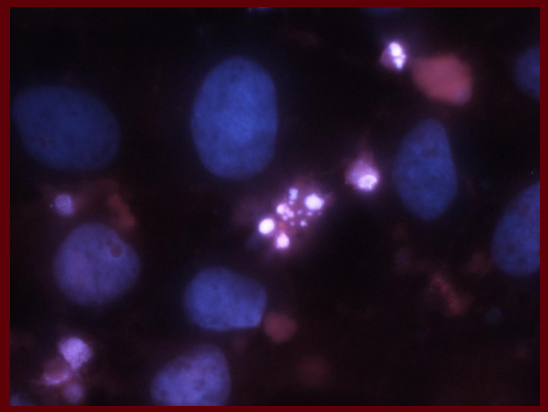




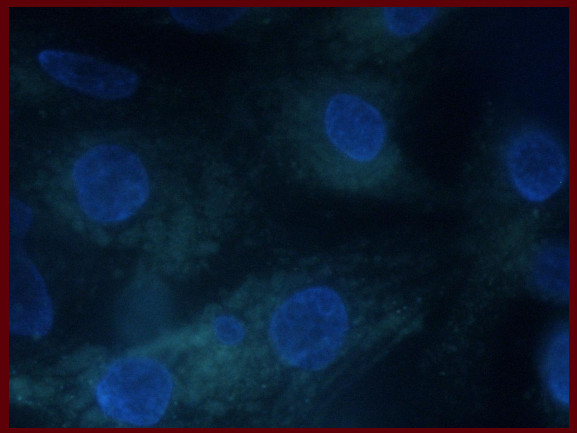
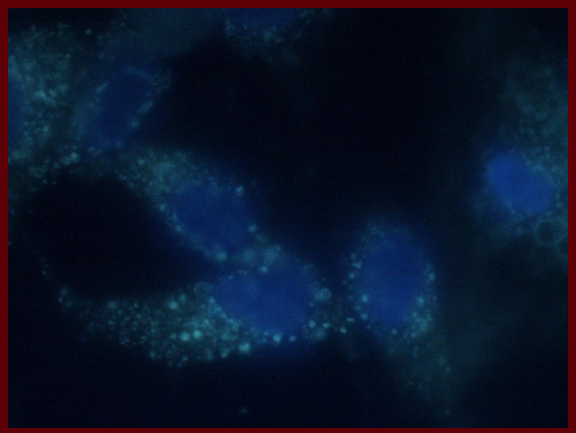
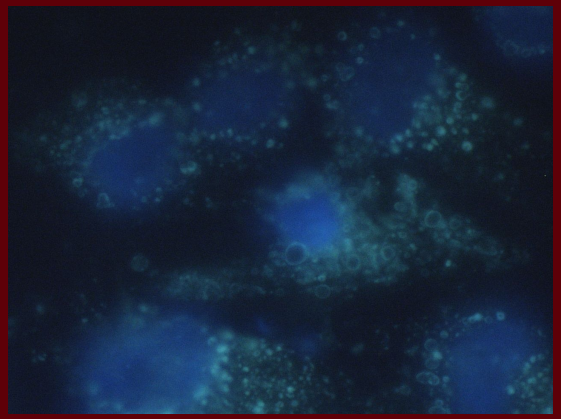


РІЗНІ ВИДИ КЛІТИННОЇ СМЕРТІ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ АНОКСІЇ-РЕОКСИГЕНАЦІЇ

Visualization of living, necrotic and apoptotic cells with use of Hoechst 33342

Visualization of autophagic cells with use of monodansylcadaverine

Механізми запуску апоптозу та аутофагії при ішемії міокарда

Зменшення кровопостачання

Зменшення окисного фосфорилювання в мітохондріях

Зменшення потенціалу на мітохондріальній мембрані

Відкриття “мітохондріальної пори”

Вихід білків-індукторів апоптозу

Вихід йонів кальцію

АПОПТОЗ

Зменшення надходження до клітини амінокислот та інших поживних речовин (жирних кислот, глюкози), ішемічне “голодування”

Пригнічення активності білка mTOR

Пригнічення синтезу білків

Активація аутофагії

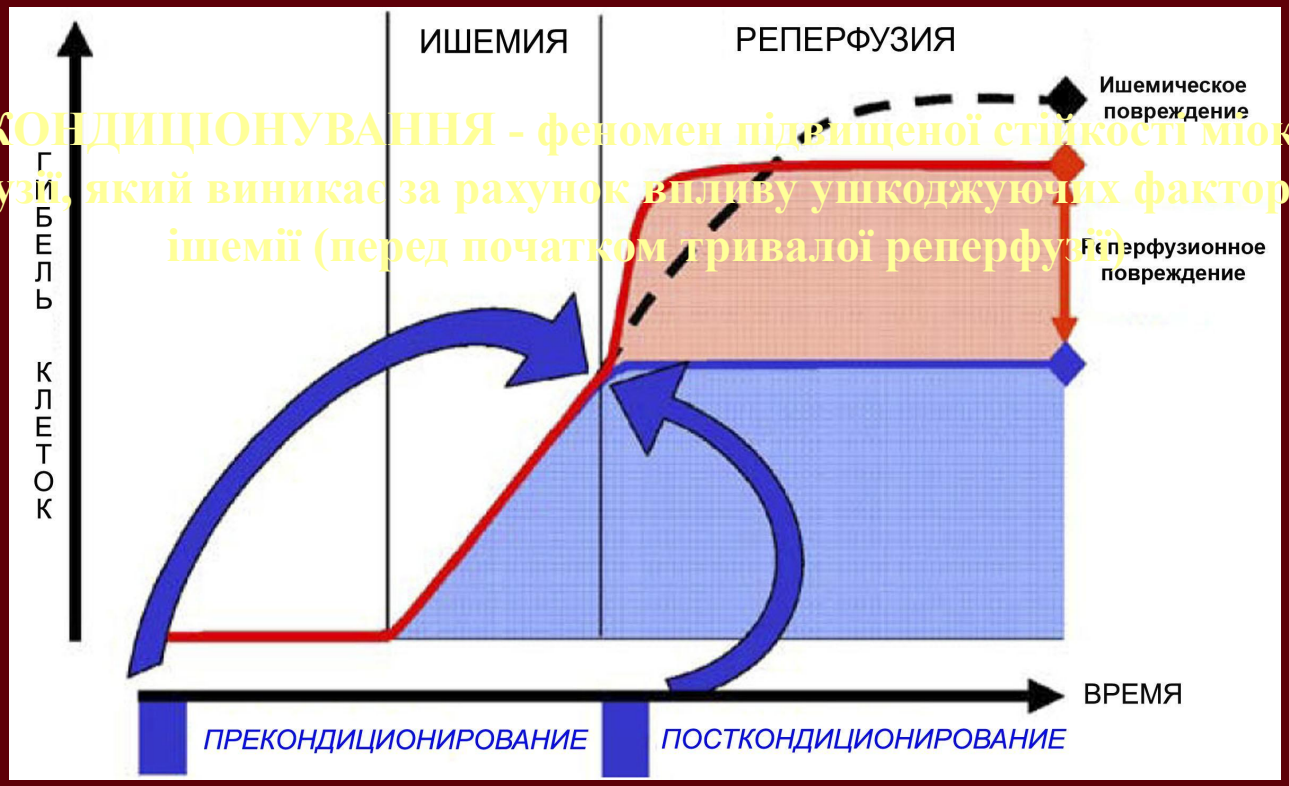
Самоперетравлювання клітини

АУТОФАГІЧНА КЛІТИННА СМЕРТЬ

ЕНДОГЕННІ ПРОГРАМИ ЗАХИСТУ СЕРЦЯ

ПРЕКОНДИЦІОНУВАННЯ - феномен підвищеної стійкості міокарда до ішемії-реперфузії, який виникає за рахунок попереднього впливу

ПОСТКОНДИЦІОНУВАННЯ - феномен підвищеної стійкості міокарда до реперфузії, який виникає за рахунок впливу ушкоджуючих факторів після ішемії (перед початком тривалої реперфузії)



ФАКТОРИ ІНДУКЦІЇ ПРЕ- ТА ПОСТКОНДИЦІОНУВАННЯ

ЕКЗОГЕННІ:

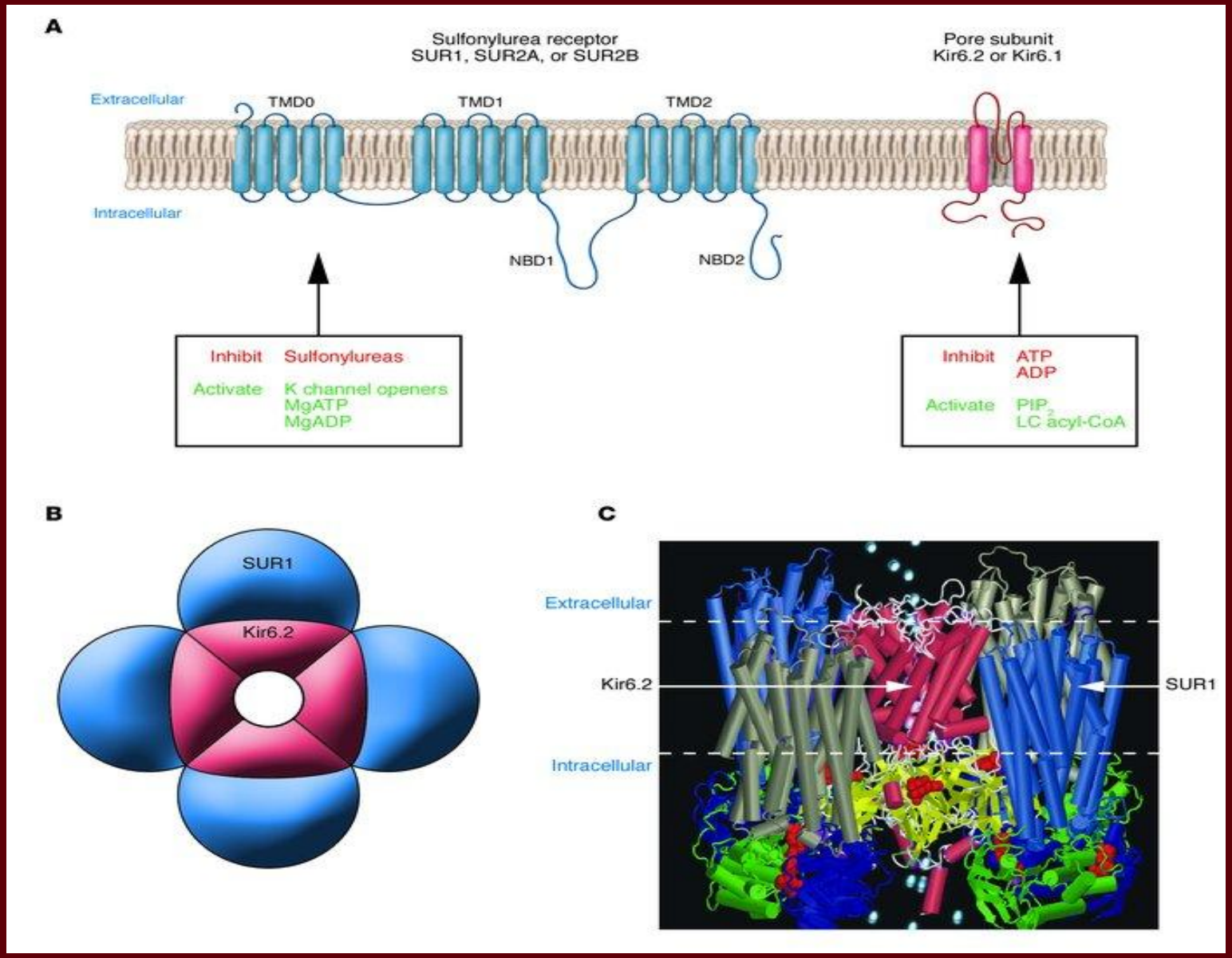
Фізичні – гіпоксія, гіпероксія, гіпертермія

Хімічні – засоби для інгаляційного наркозу (десфлуран, ізофлуран, галотан), опіати, інгібітори протеасоми активатори АТФ-чутливих калієвих каналів та ін.

Біологічні – ліпополісахариди бактерій

ЕНДОГЕННІ: ішемія, ішемія-реперфузія, аденозин, NO, брадикінін, ацетилхолін та ін.

АТФ-ЧУТЛИВІ КАЛІЄВІ КАНАЛИ (K_{ATP}- КАНАЛИ) – КАРДИНАЛЬНИЙ МЕХАНІЗМИ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ



ГОЛОВНІ МЕХАНІЗМИ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ ПРИ АКТИВАЦІЇ АТФ-ЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ

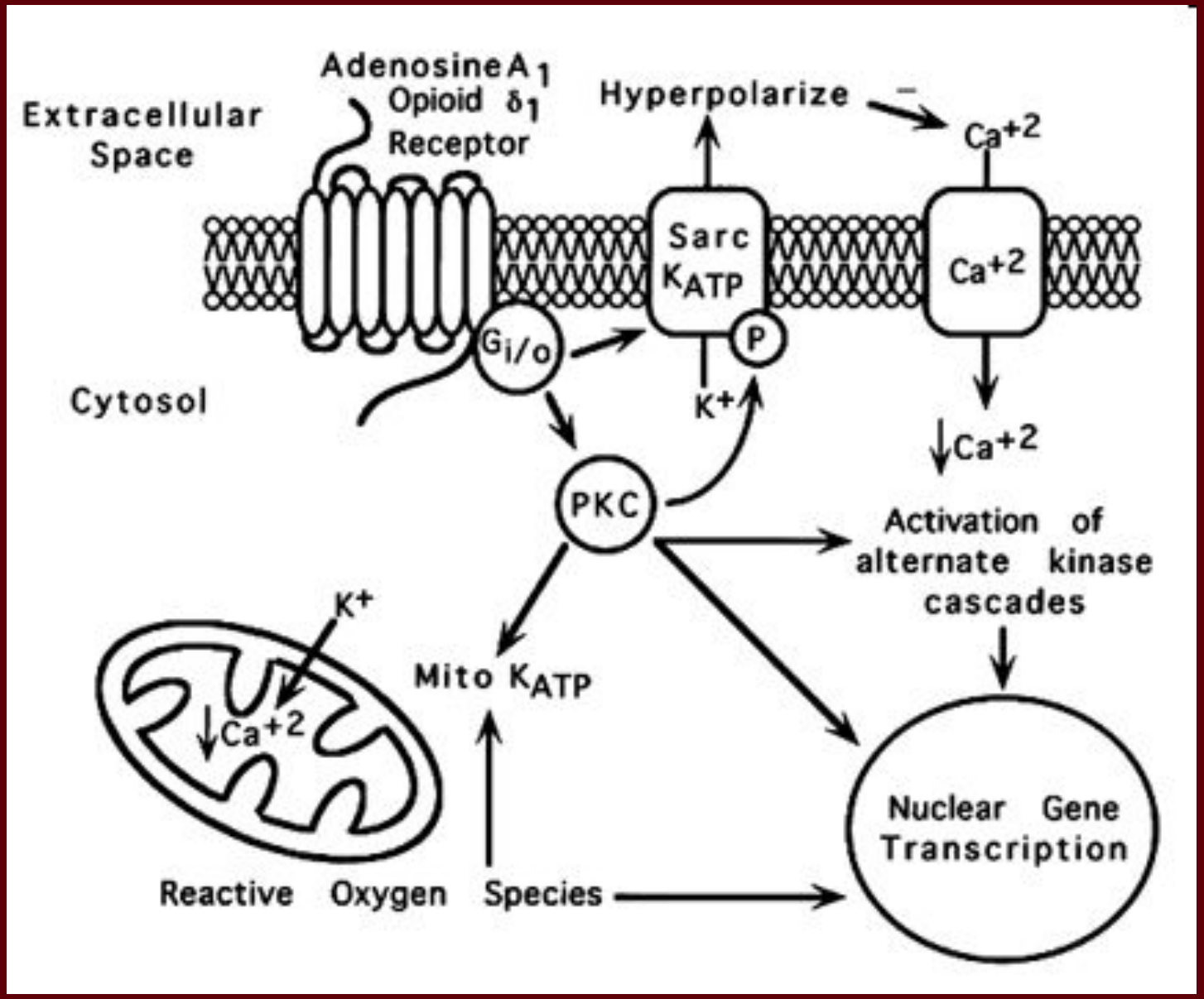


Рис. 1. Динаміка клінічних симптомів