

# ПАТОФІЗІОЛОГІЯ СЕРЦЯ II



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

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

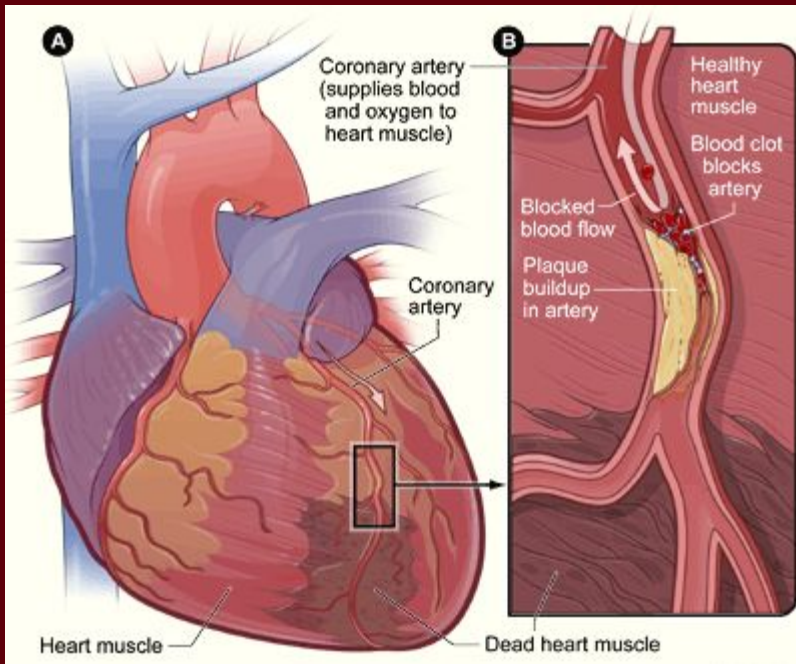


- 1. Недостатність серця від  
перевантаження**
- 2. Недостатність серця через ушкодження  
міокарда**
- 3. Змішана**

# УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

Коронарогенні

Некоронарогенні



**АТЕРОСКЛЕРОЗ  
ВІНЦЕВИХ  
АРТЕРІЙ**

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

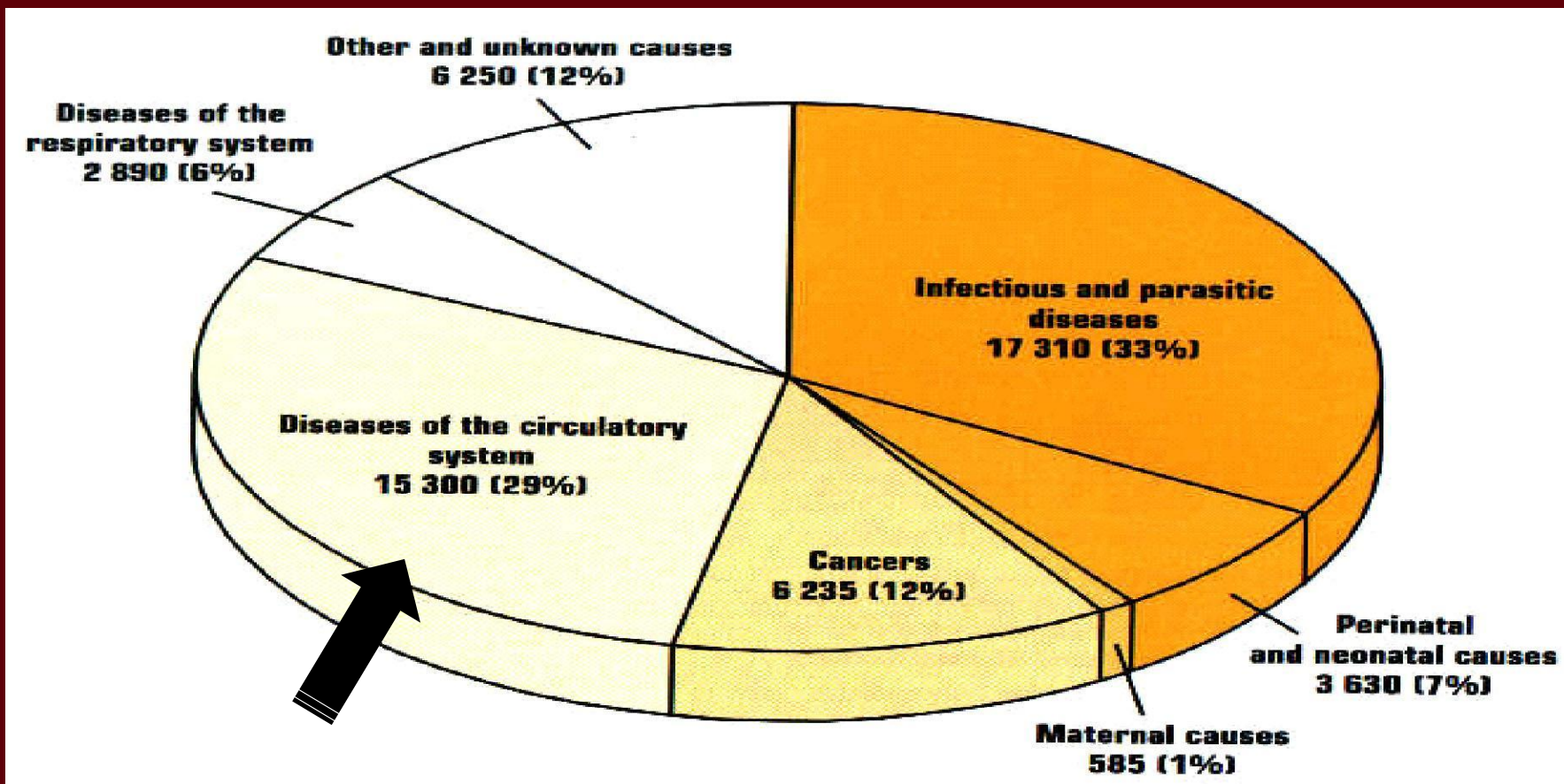
та інші

# АТЕРОСКЛЕРОЗ -

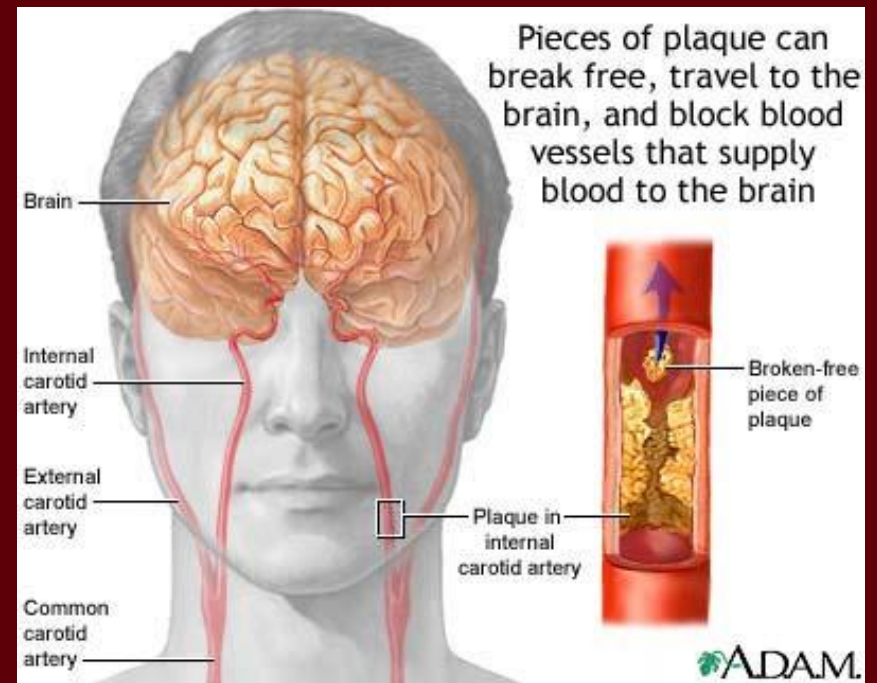
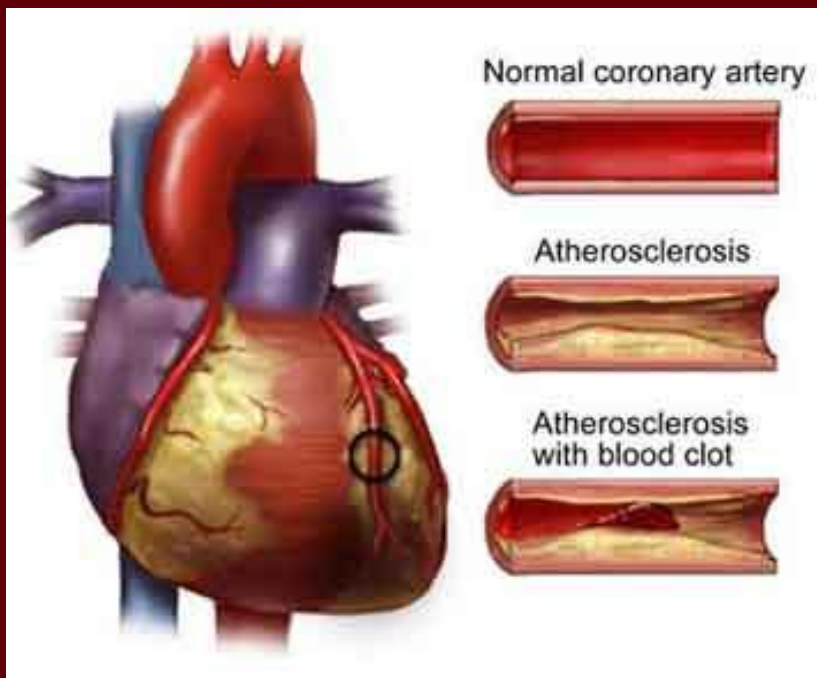


ГОЛОВНИЙ ВБИВЦЯ НА  
ПЛАНЕТИ

# ОСНОВНІ ПРИЧИНИ СМЕРТНОСТІ

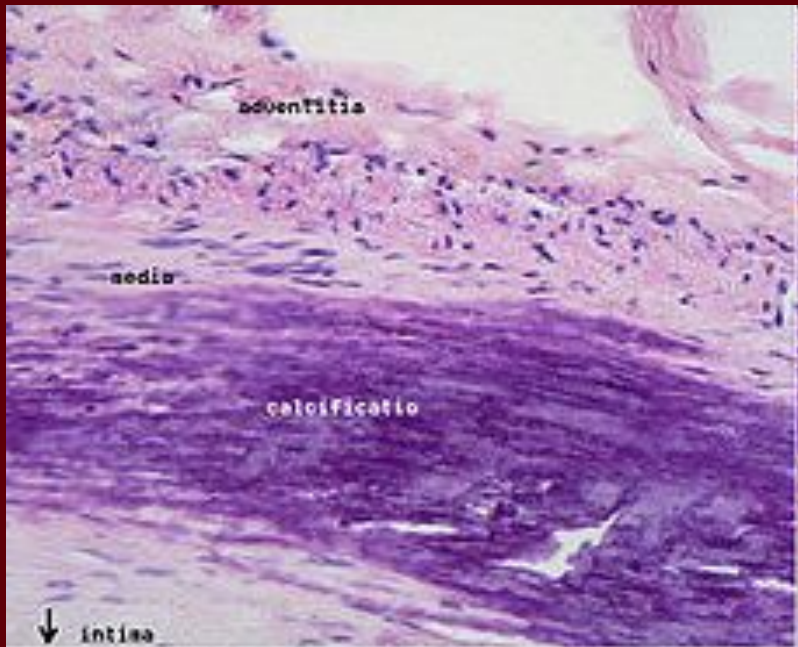


□ 15 мільйонів людей гине від серцево-судинних захворювань щороку



# АРТЕРІОСКЛЕРОЗ – патологічний процес, що характеризується втратою еластичності артеріальних судин

Артеріосклероз  
Менкеберга (1903)

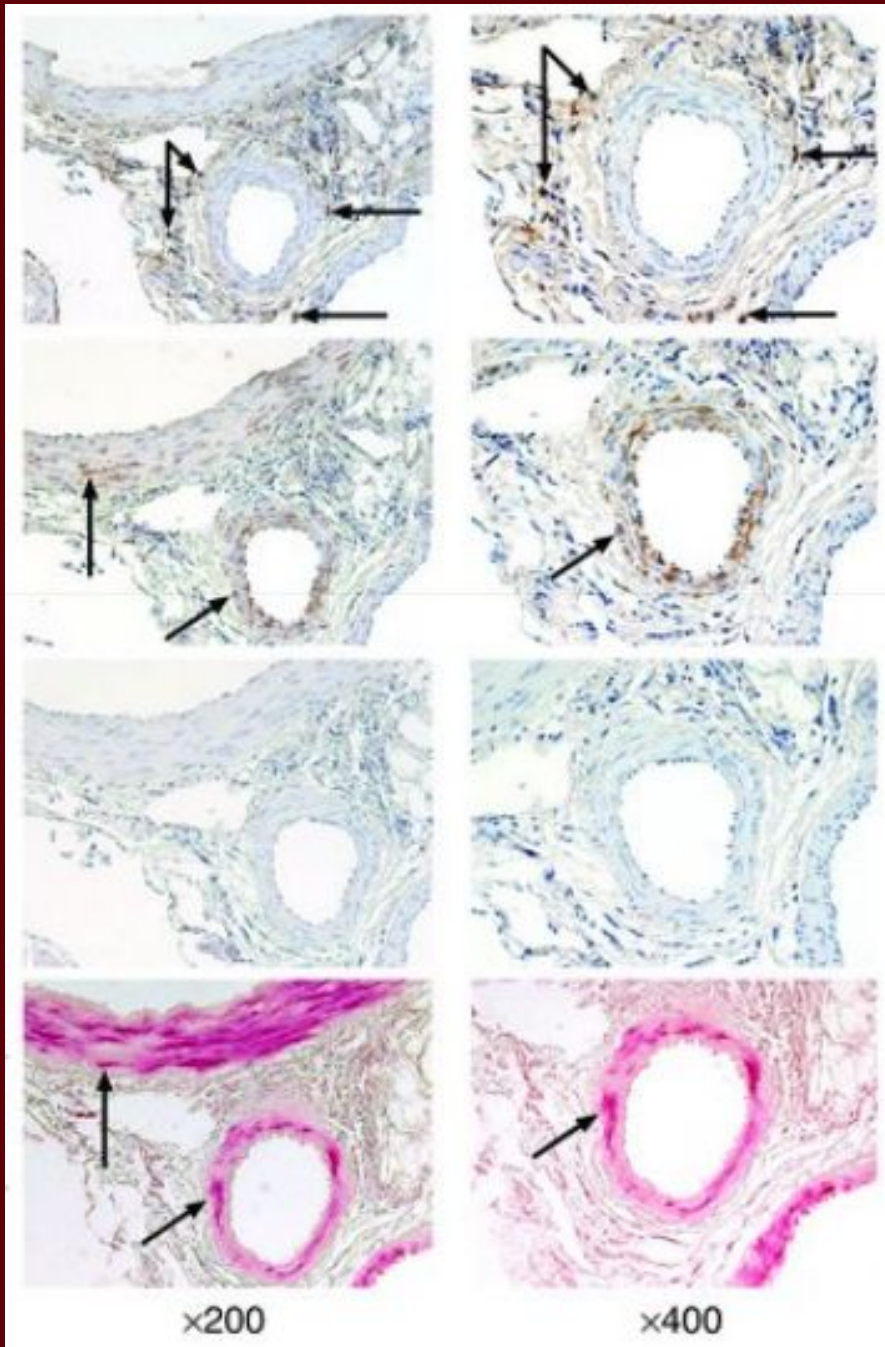


(медіанекроз, медіасклероз, медіакальциноз)

Атеросклероз  
(Marchand F.J., 1904)



(відкладання в інтимі)



**БИЦЬ**  
**Юрій Вікторович –**  
**створив експериментальну модель**  
**артеріосклерозу Менкеберга**



# СТАДІЇ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

Ініціальне ушкодження

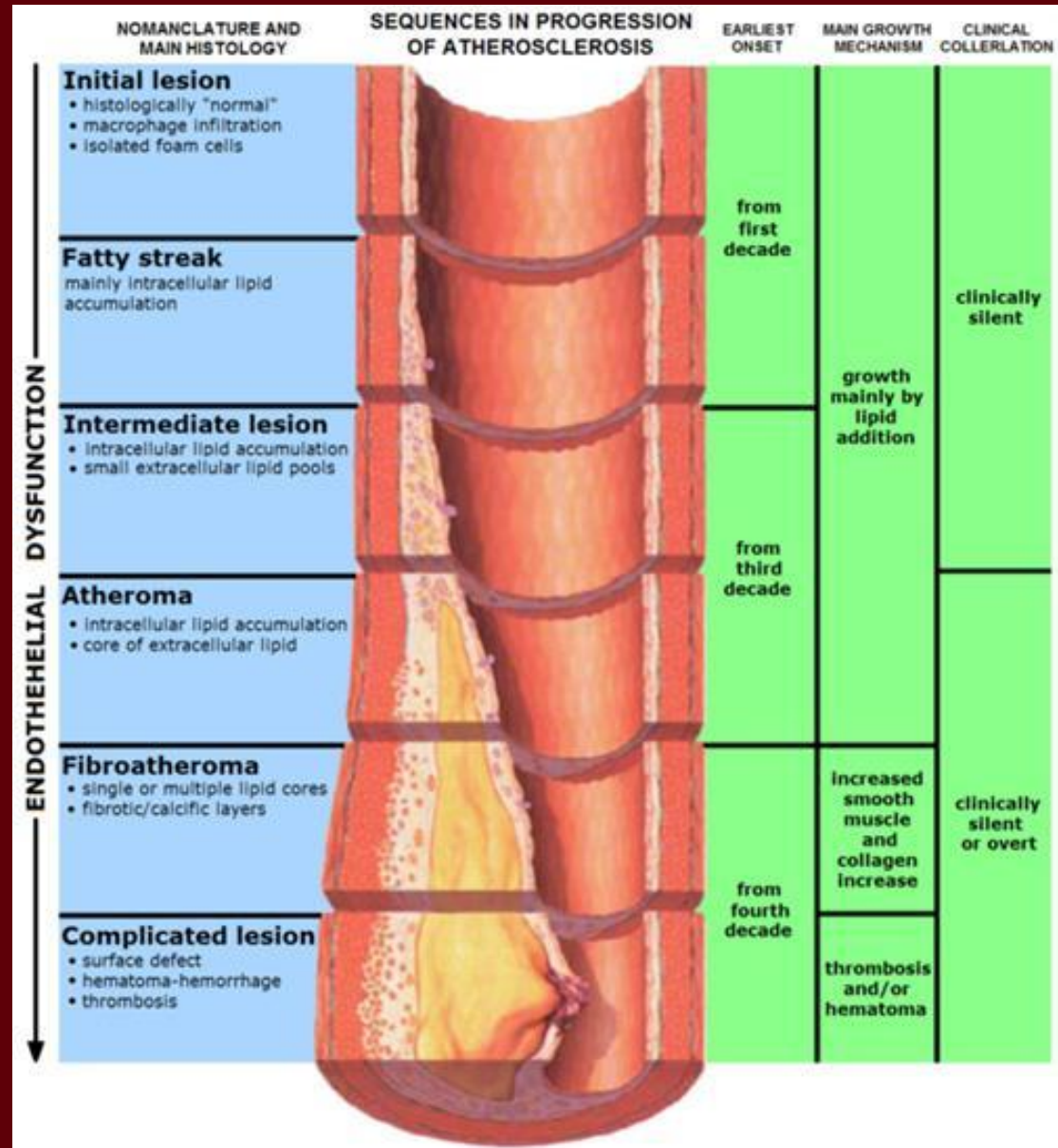
Жирова смужка

Проміжне ушкодження

Атерома

Фіброатерома

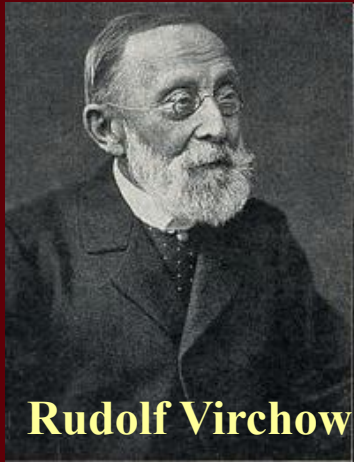
Ускладнене ушкодження



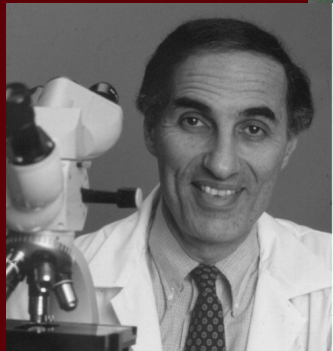
# Що первинно при атеросклерозі?

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”

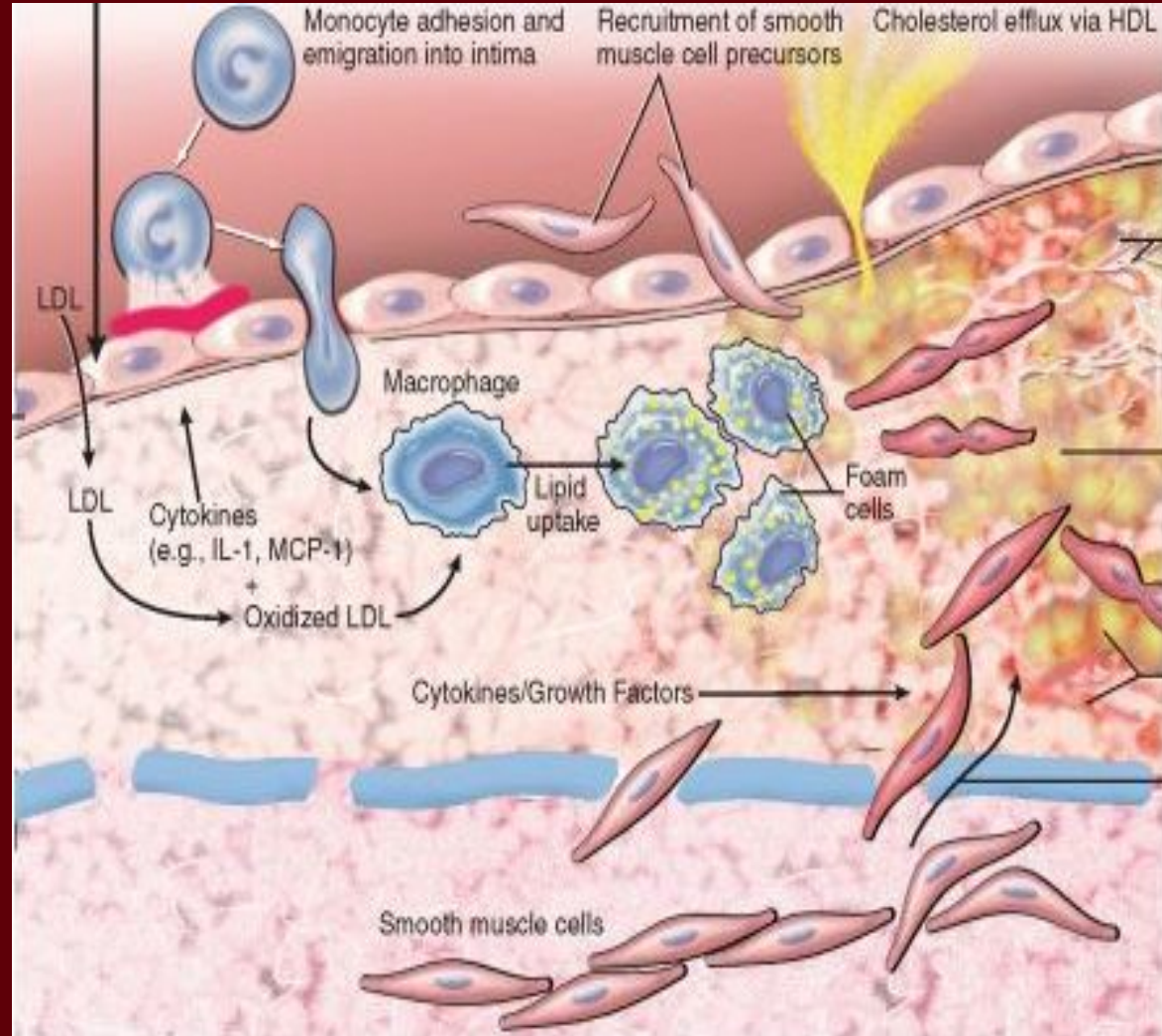
### ФАКТОРИ УШКОДЖЕННЯ

#### ЕКЗОГЕННІ:

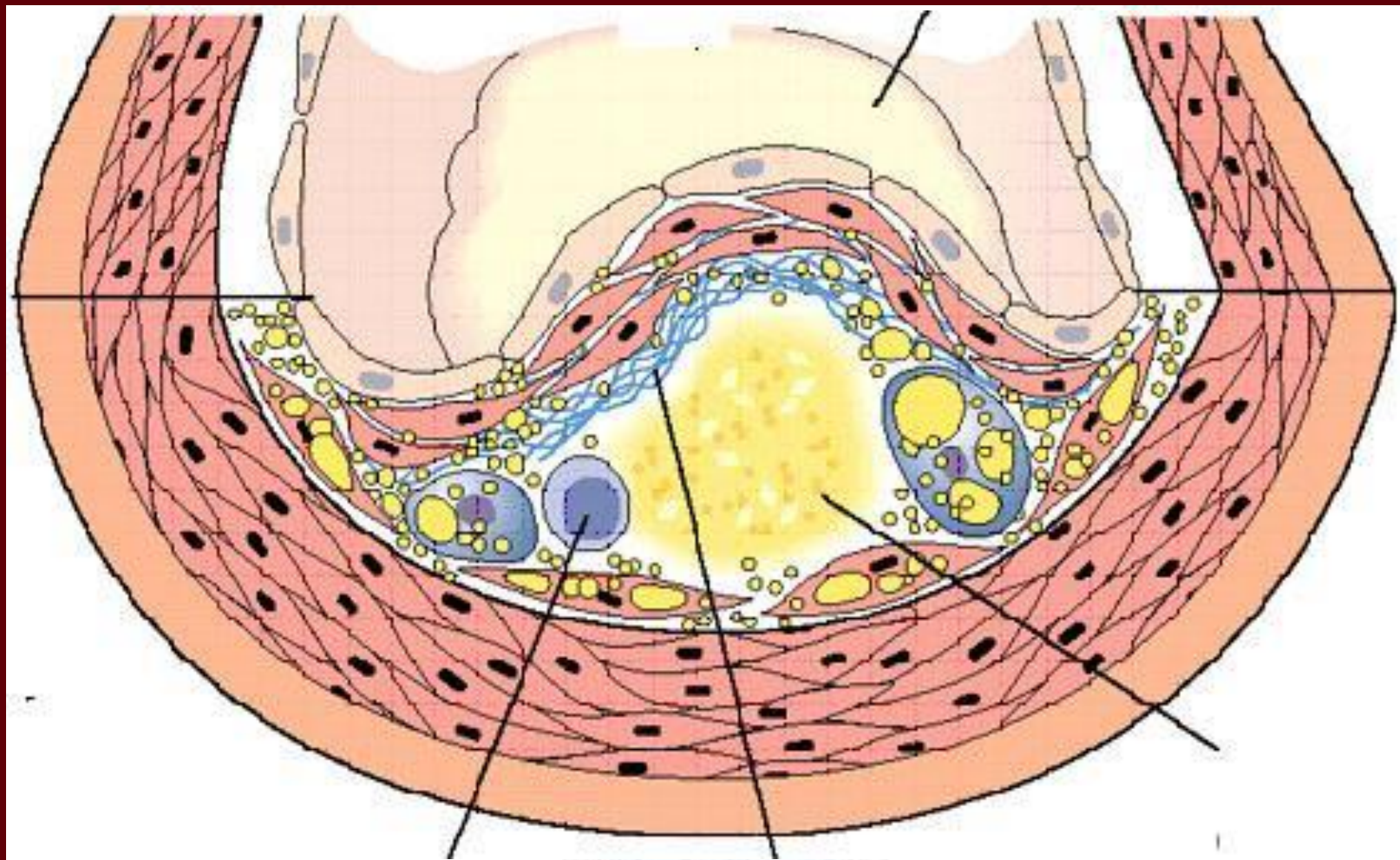
- токсичні впливи (паління);
- хронічні інфекції (вірус герпесу I типу, цитомегаловірус, хелікобактер пілорі, хламідії та ін.);
- іонізуюче випромінювання та ін.

#### ЕНДОГЕННІ:

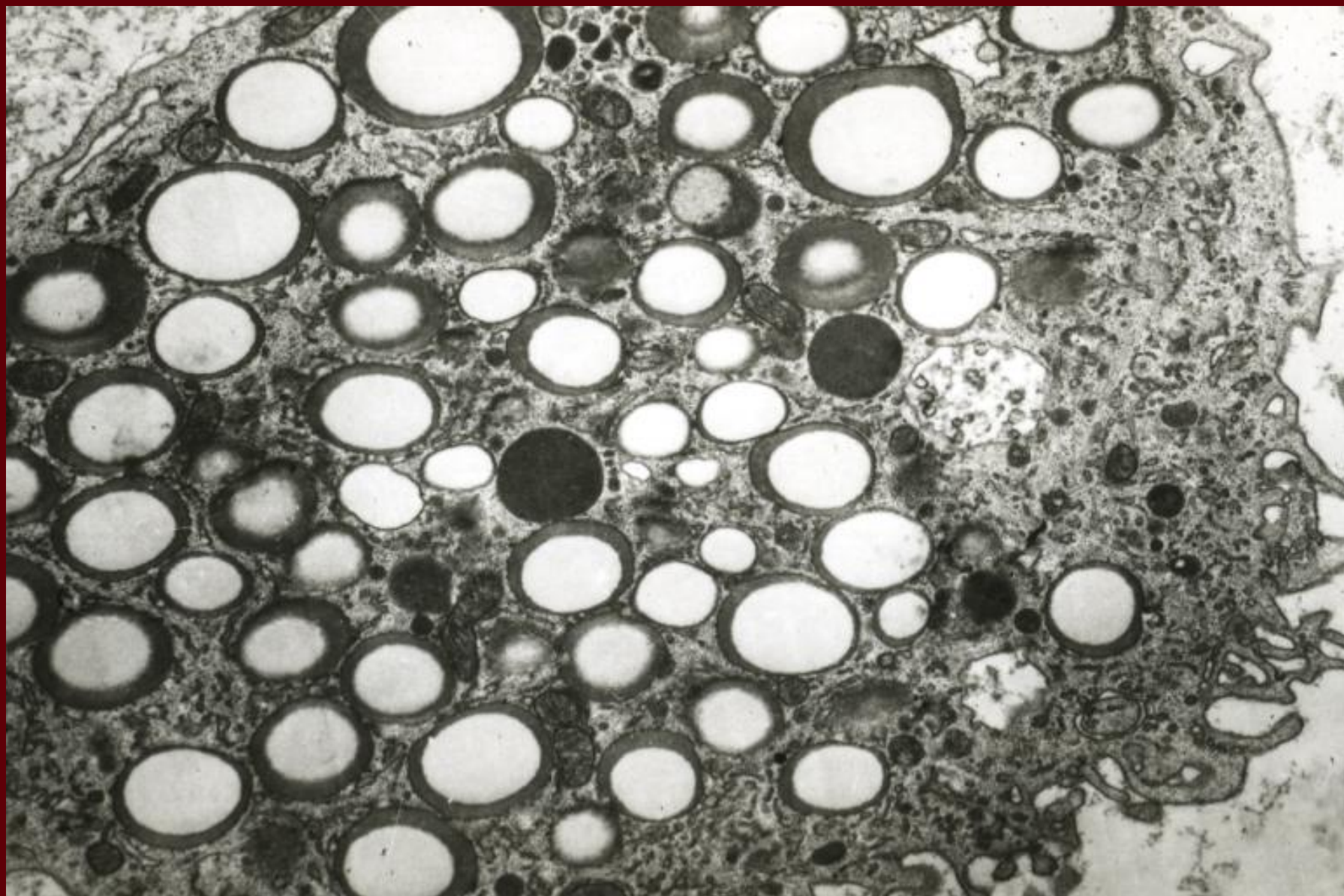
- гідростатичний тиск (тиск зсуву);
- гіперліпідемія,
- модифіковані ліпопротеїни;
- вільні радикали;
- гіперглікемія та ін.

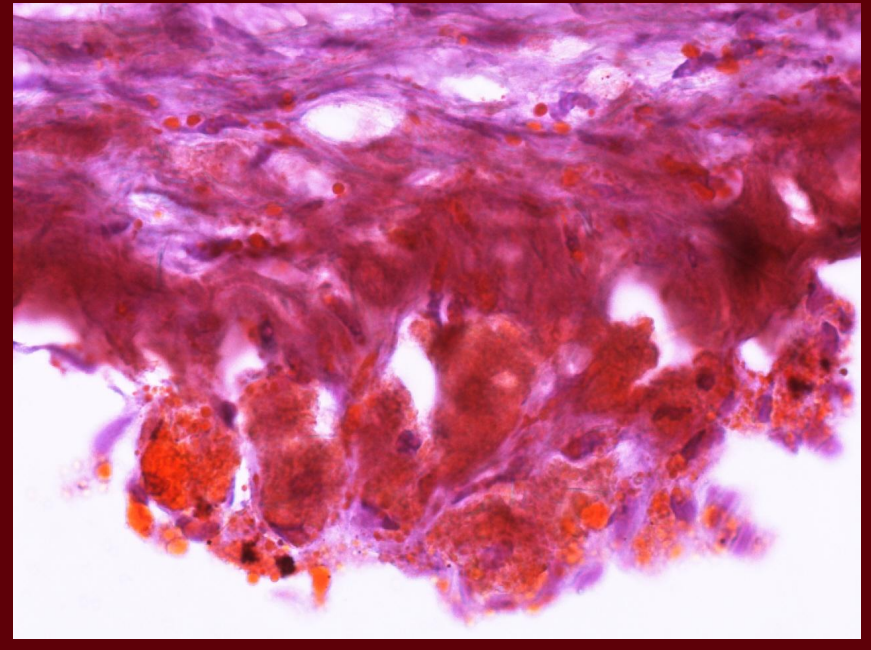
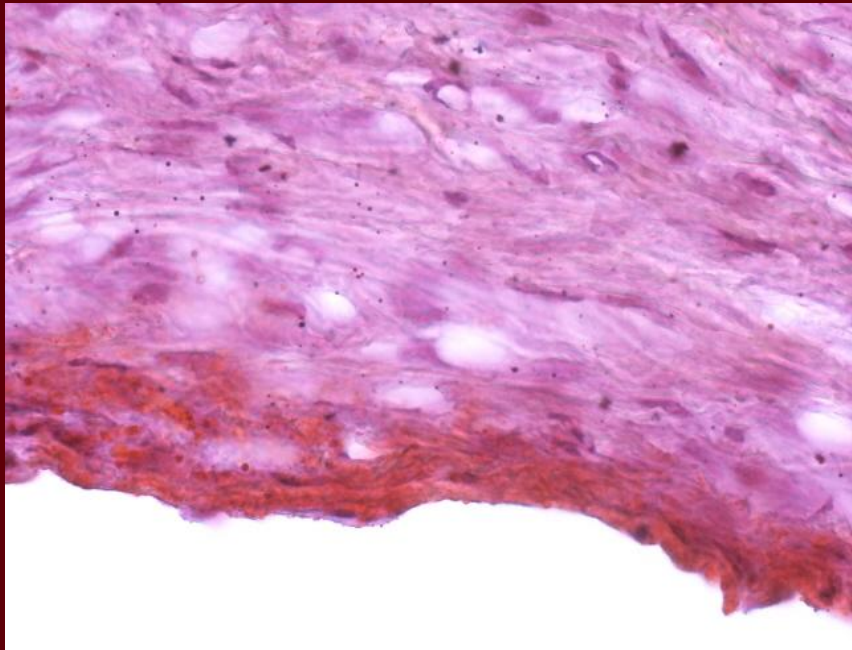
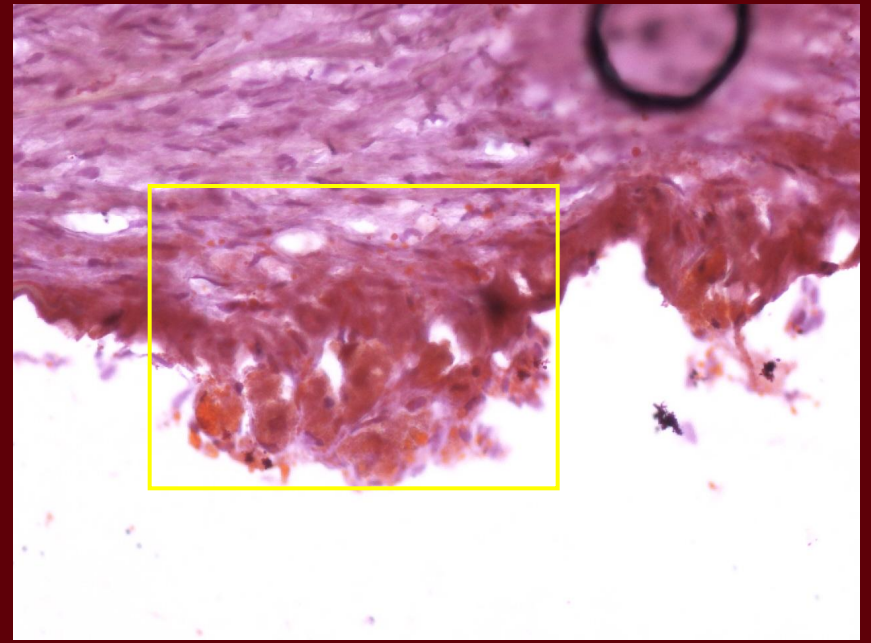
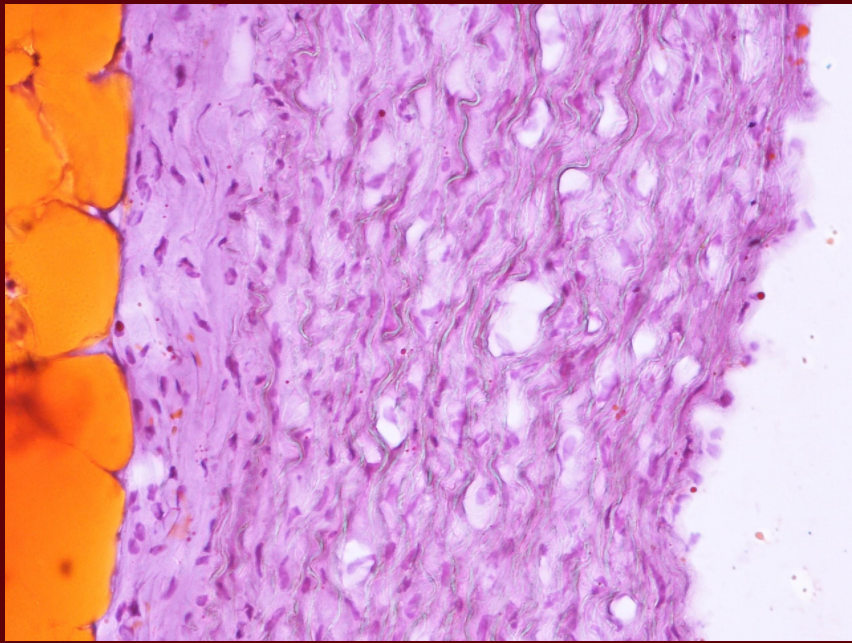


# ВІДПОВІДЬ НА УШКОДЖЕННЯ: КРОК ЗА КРОКОМ



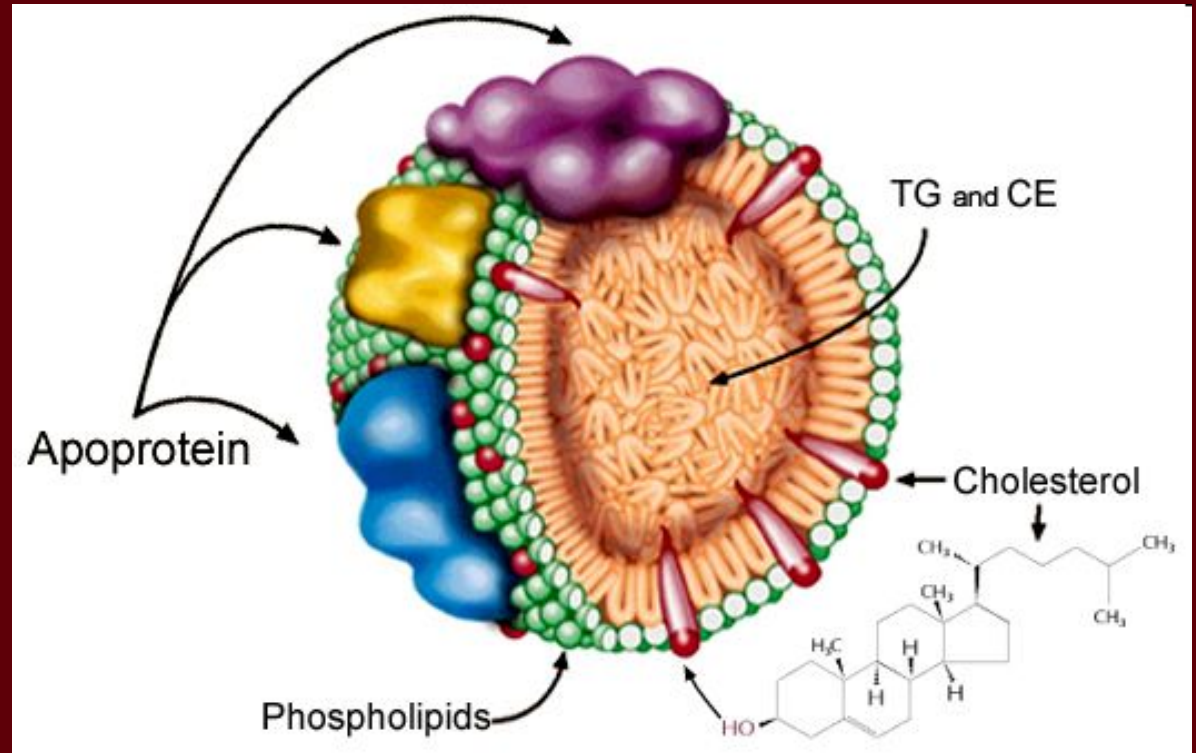
# ПІНІСТА КЛІТИНА ПІД ЕЛЕКТРОННИМ МІКРОСКОПОМ





# МЕХАНІЗМИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ:

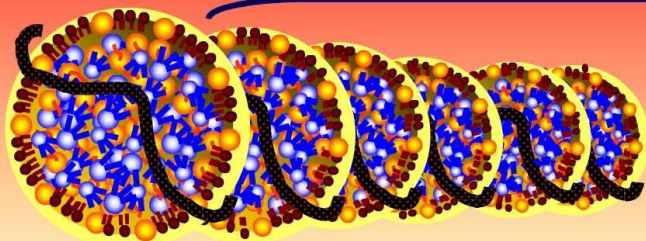
## “ЛІПІДНА” КОНЦЕПЦІЯ



# МЕХАНІЗМИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ:

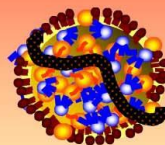
## “ЛІПІДНА” КОНЦЕПЦІЯ

### ApoB Lipoproteins

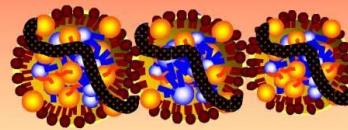


V6 V5 V4 V3 V2 V1

VLDL



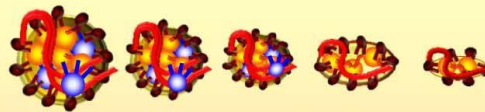
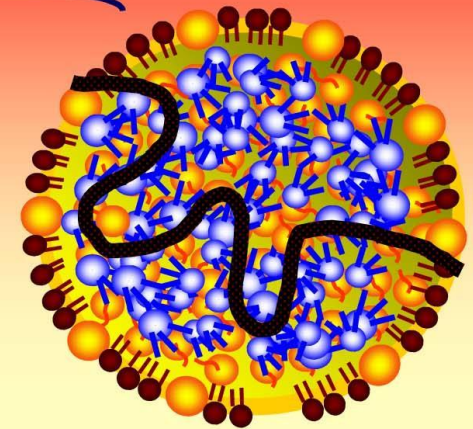
IDL



L3 L2 L1

LDL

### Chylomicron



HDL<sub>2</sub>

HDL<sub>3</sub>

H5 H4 H3 H2 H1

### ApoA-I Lipoproteins

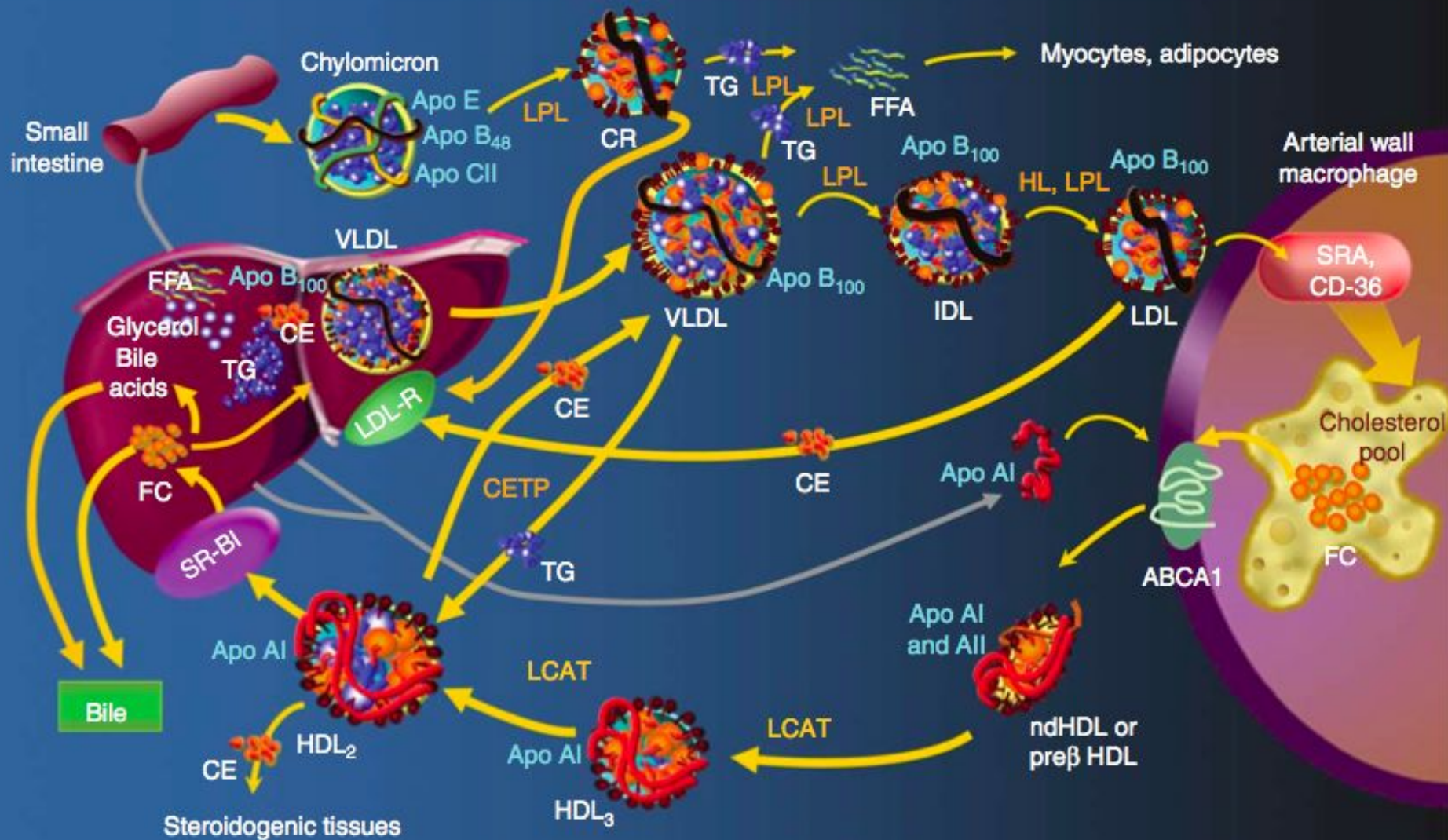
Phospholipids 

Triglyceride 

Cholesterol 

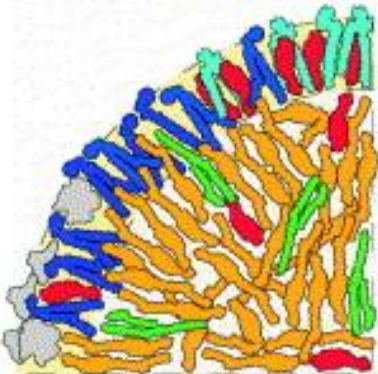


# ЛІПОПРОТЕЇНОВИЙ ОБМІН

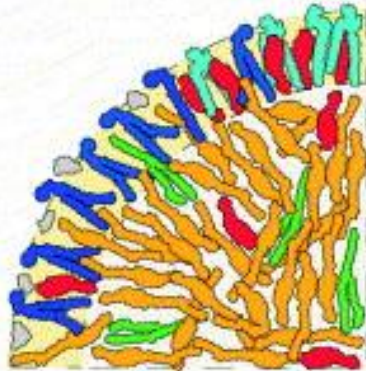


# МОДИФІКОВАНІ ЛІПОПРОТЕЇНИ

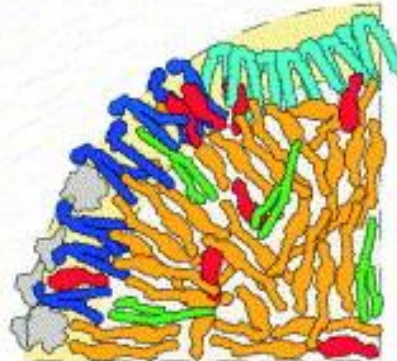
A. Native LDL



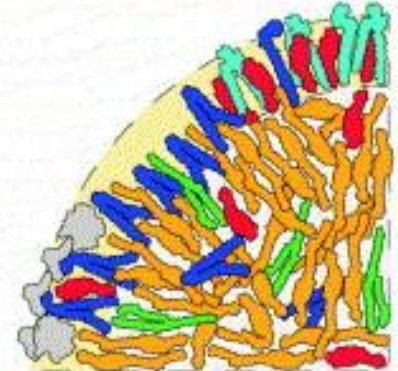
B. LDL +  $\alpha$ -chymotrypsin



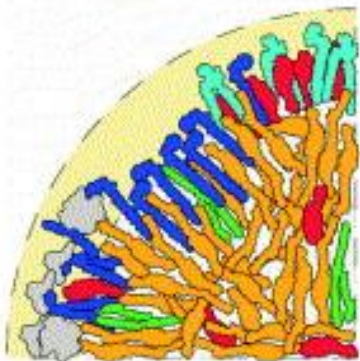
C. LDL + SMase



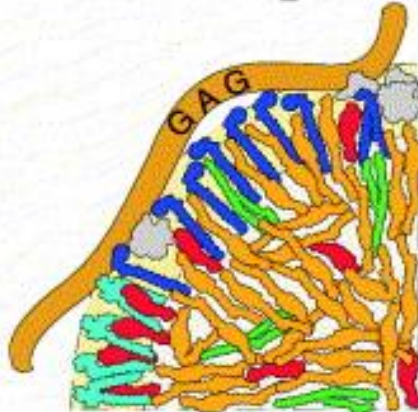
D. LDL + PLC



E. LDL + PLA<sub>2</sub>



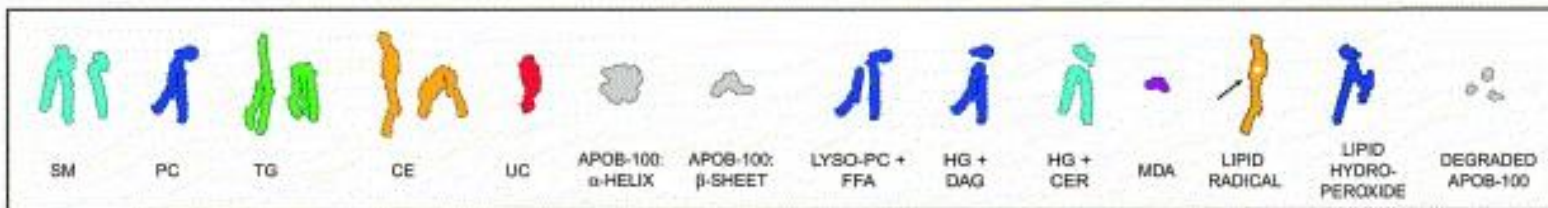
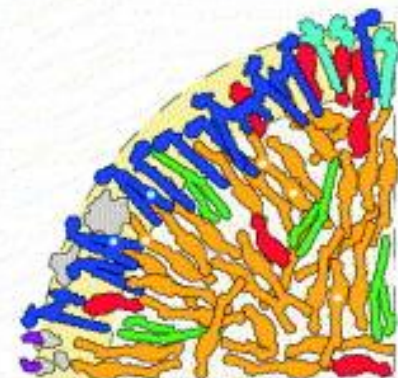
F. LDL + PLA<sub>2</sub> + GAG



G. LDL + trypsin + CEase

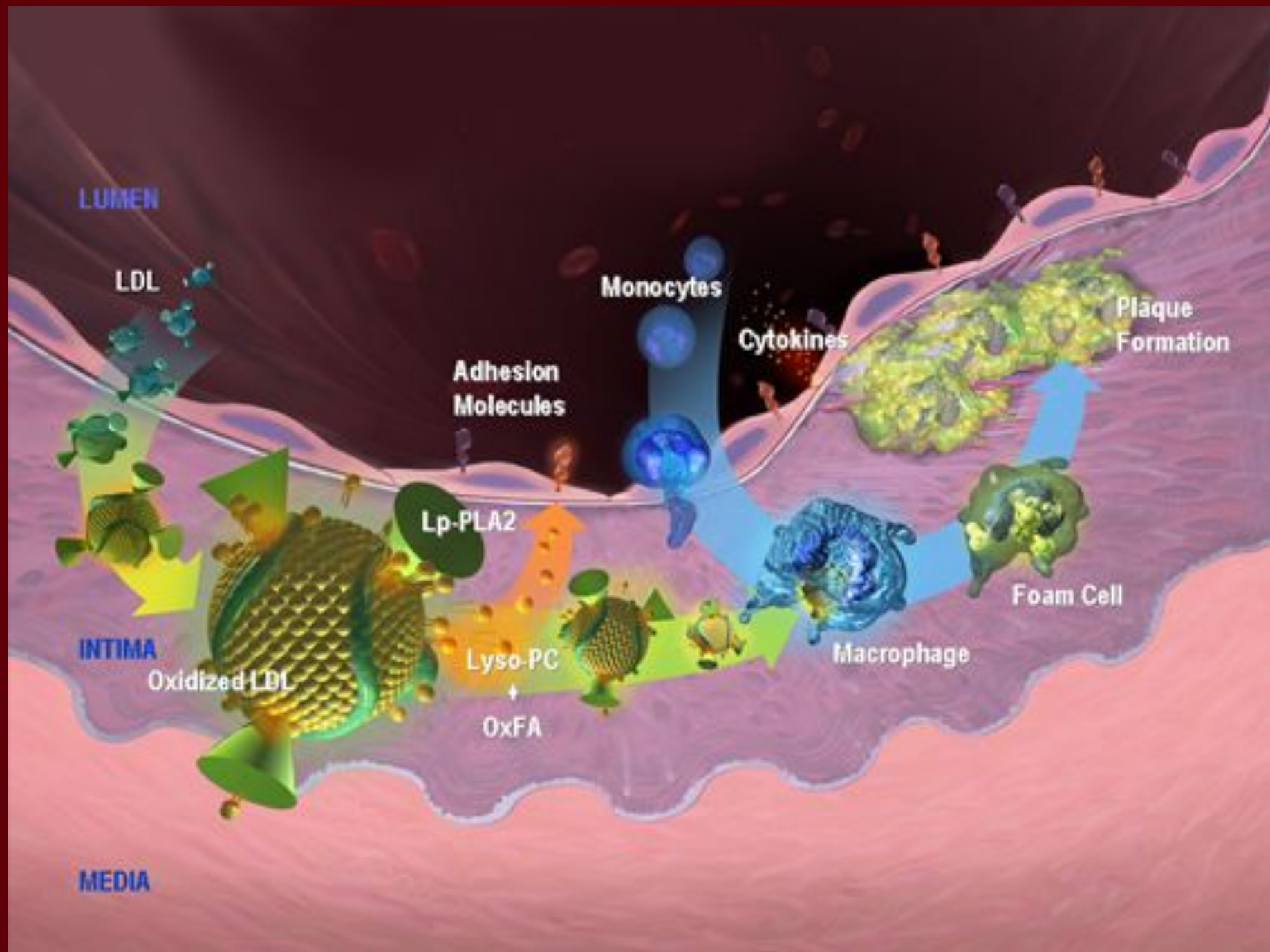


H. Oxidized LDL

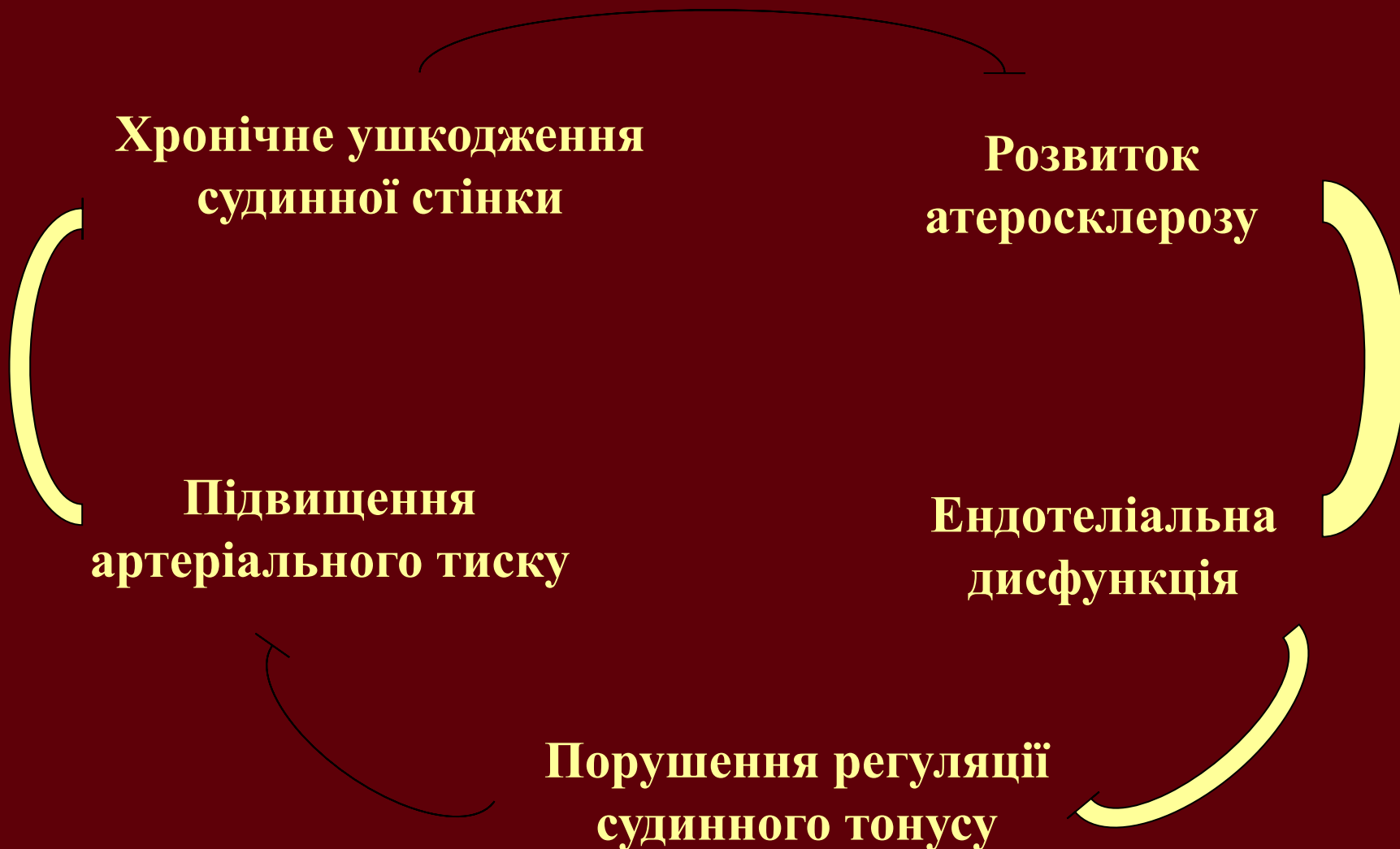


# ЕВОЛЮЦІЯ ПОГЛЯДІВ НА РОЛЬ ЛІПІДІВ В ПАТОГЕНЕЗІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

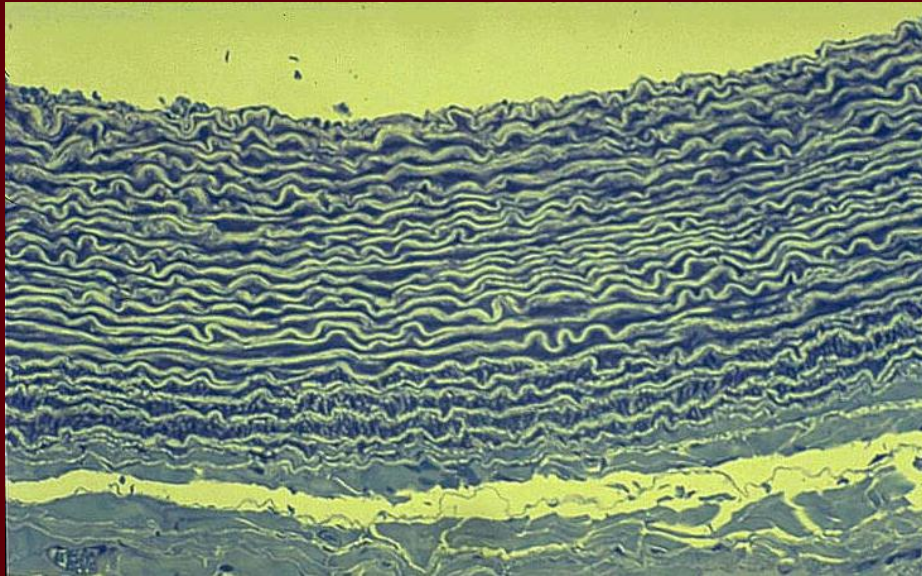
1. Гіперхолестеринемія спричинює відкладення ліпідів в інтимі артеріальних судин та розвиток атеросклерозу (Анічков, Халатов, 1912)
2. Підвищення ліпопротеїнів низької щільності в крові та порушення їх рецепції спричинює розвиток атеросклерозу
3. Підвищення модифікованих (окиснених, глікозильованих, змінених в результаті протеолізу, тощо) ліпопротеїнів низької щільності в крові спричинює розвиток атеросклерозу
4. Модифікація ліпопротеїнів в ушкодженій судинній стінці спричинює розвиток атеросклерозу



# Атеросклероз та артеріальна гіпертензія – *circulus vitiosus* судинної патології



# ЕЛАСТОЛІТИЧНА КОНЦЕПЦІЯ АРТЕРІОСКЛЕРОЗУ

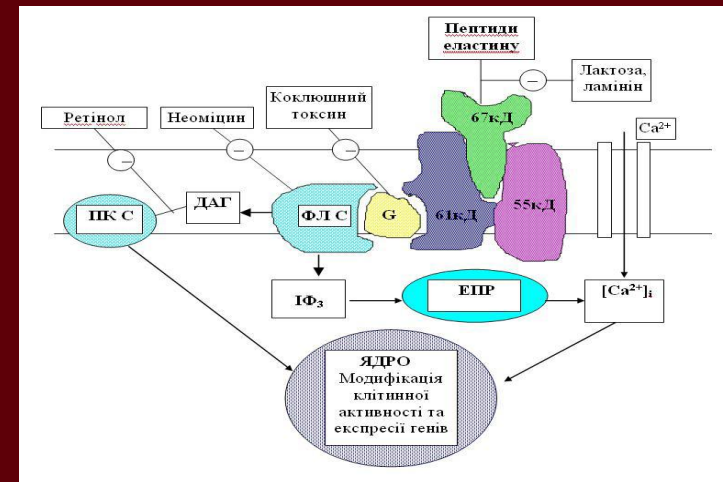


Биць Ю.В., Веремєєнко К.М., Досенко В.Є.  
(1998): порушення балансу між еластазою та її інгібіторами при моделюванні артеріо-атеросклерозу

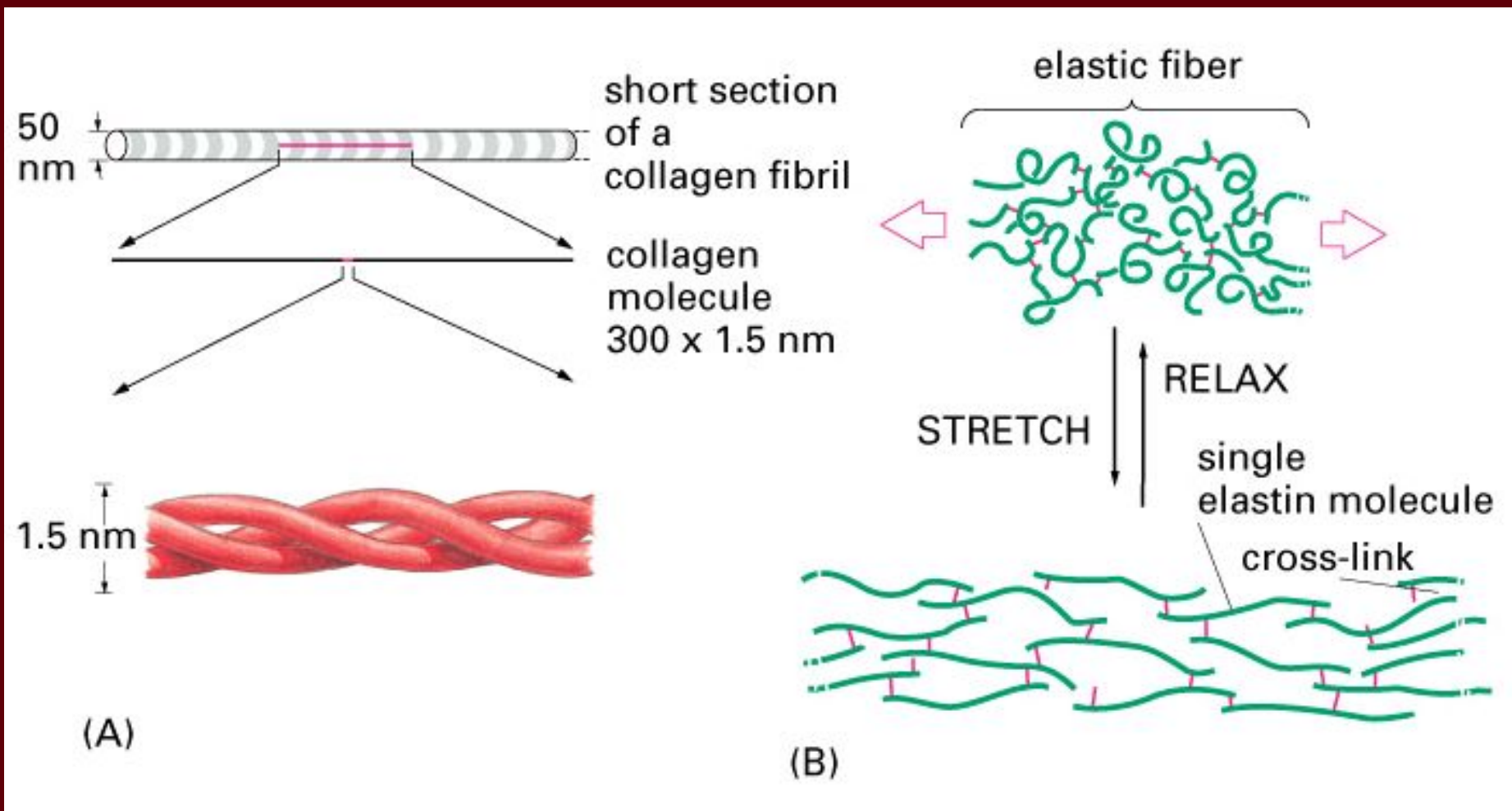
Thoma R. (1921): при атеросклерозі первинно уражується еластичні компоненти судин

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

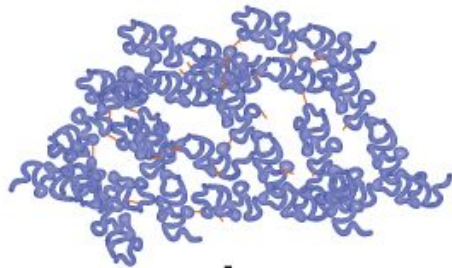
Robert L. із співавторами (1989): відкриття еластинових рецепторів



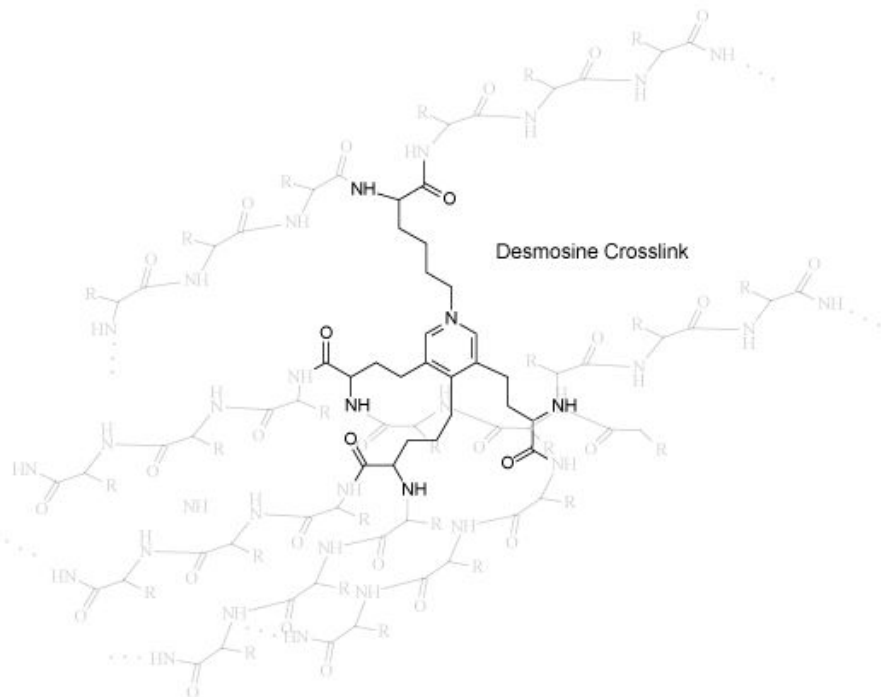
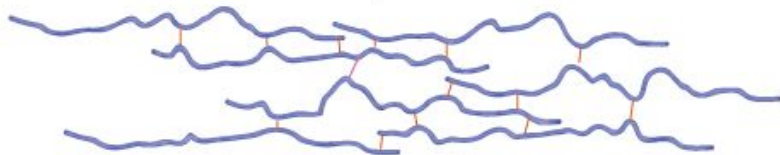
# ПОРІВНЯЛЬНА СТРУКТУРА КОЛАГЕНУ ТА ЕЛАСТИНУ



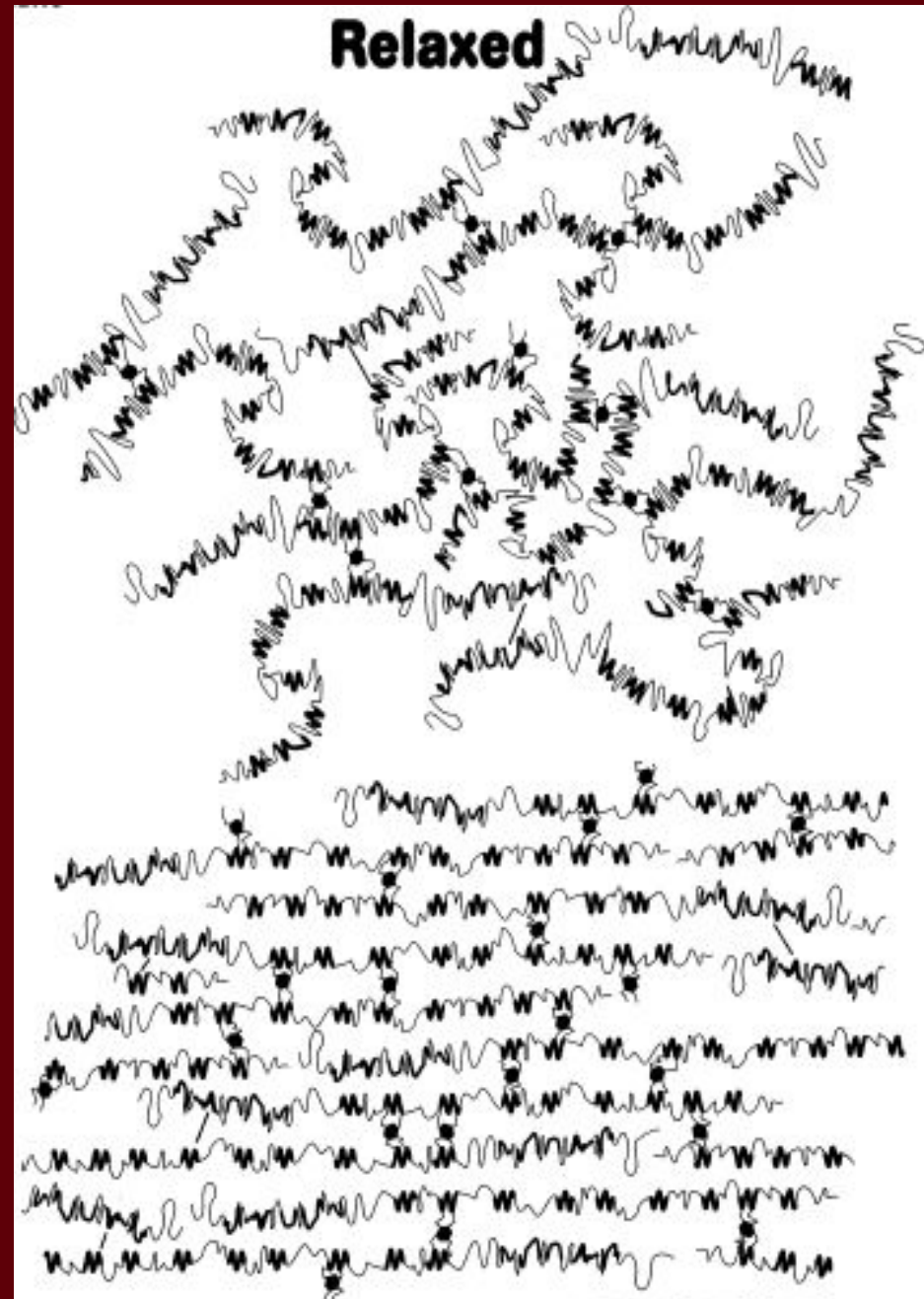
Elastin



Elongation



Relaxed



**STRETCHED**



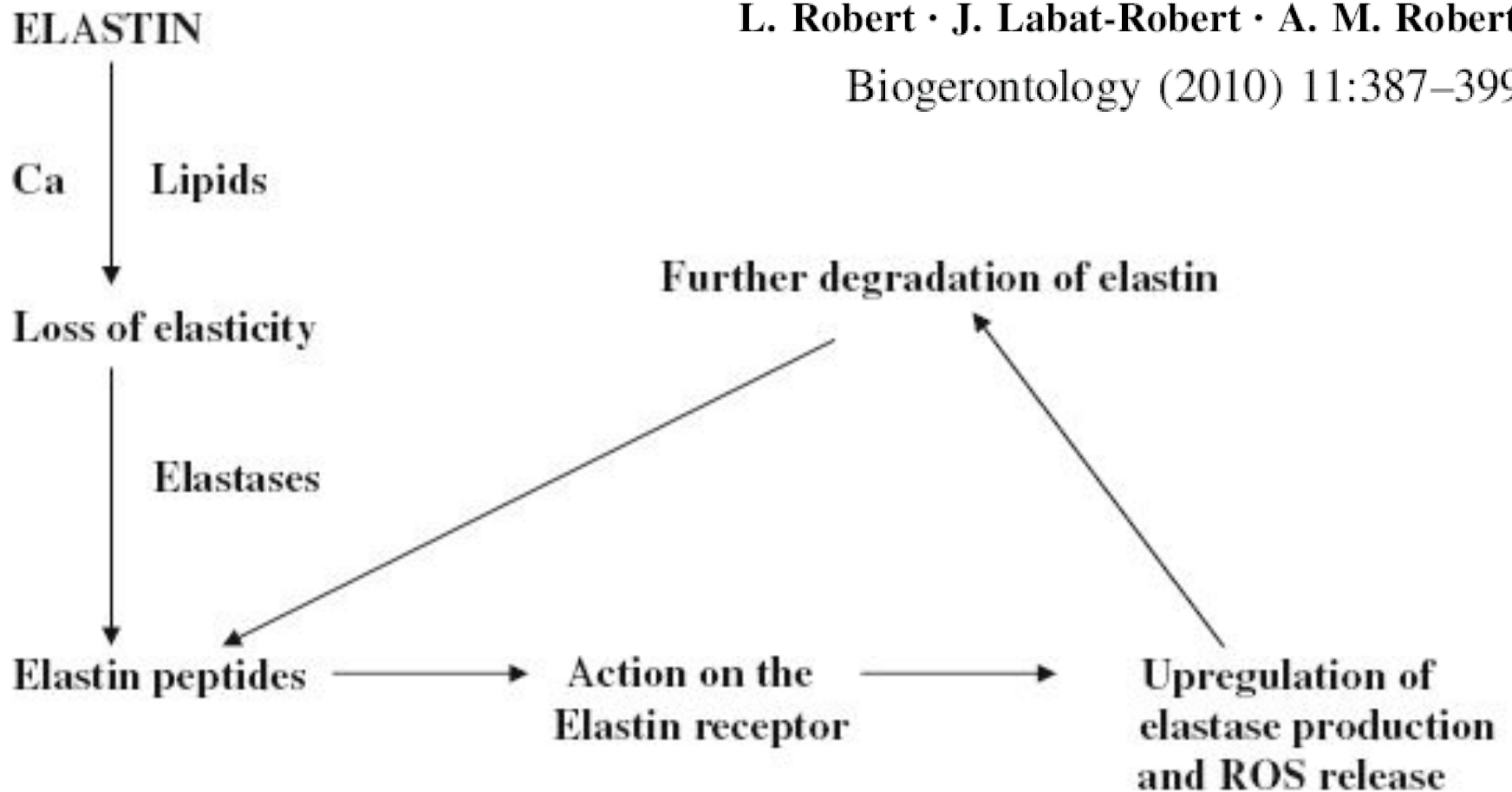
# БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ, ОПОСЕРЕДКОВАНІ ЧЕРЕЗ ЕЛАСТИНОВІ РЕЦЕПТОРИ

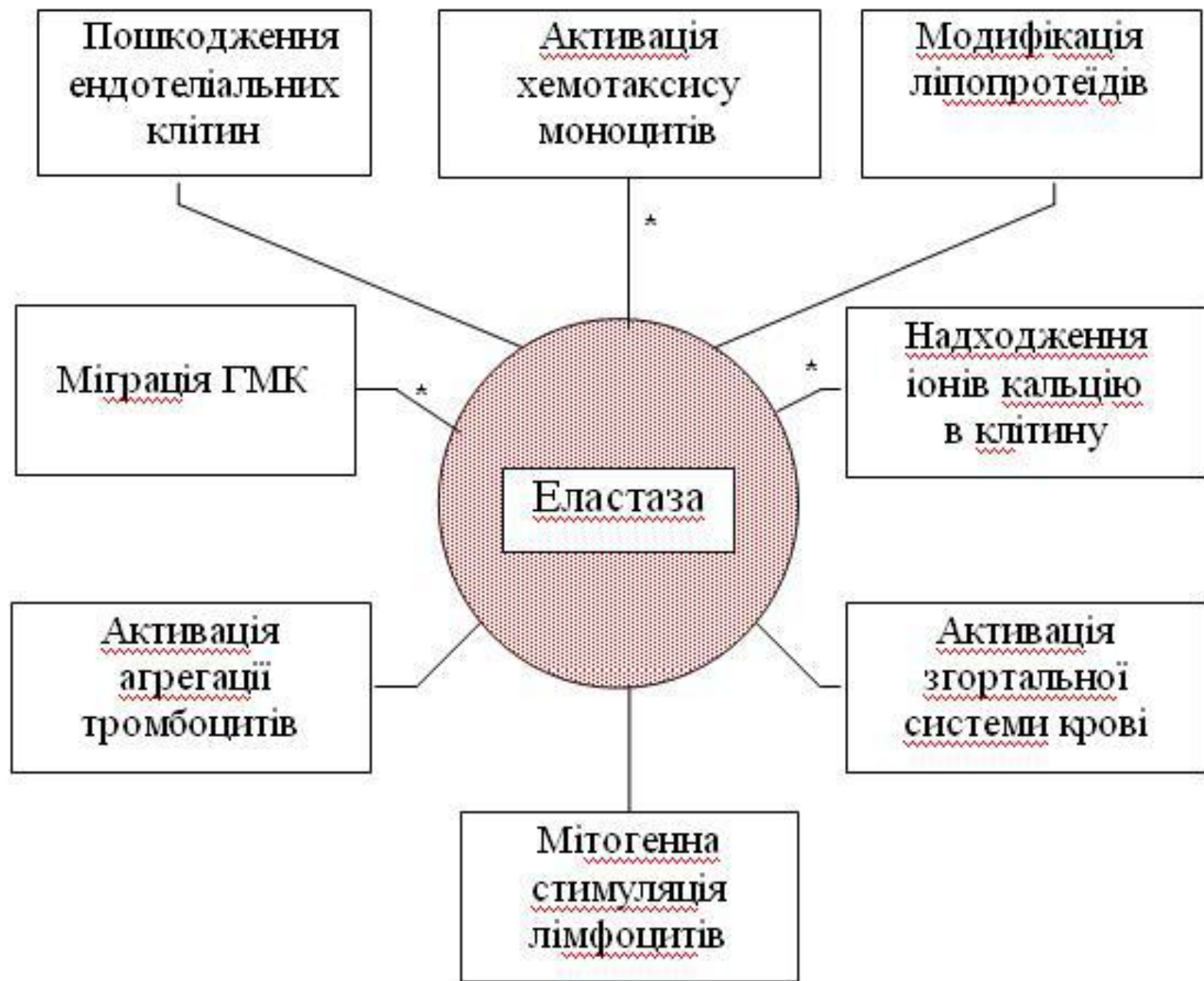
ЕФЕКТ	ТИПИ КЛІТИН
Індукція адгезії клітин до еластинових волокон	Гладеньком`язові клітини (ГМК), фібробласти
Вивільнення оксиду азоту (NO) та NO-залежна вазоділятація	Ендотеліальні клітини, ГМК
Хемотаксична міграція	Моноцити Фібробласти ГМК
Підвищення продукції активних форм кисню та вільних радикалів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

# “ЕЛАСТОЛІТИЧНИЙ” CIRCULUS VITIOSUS

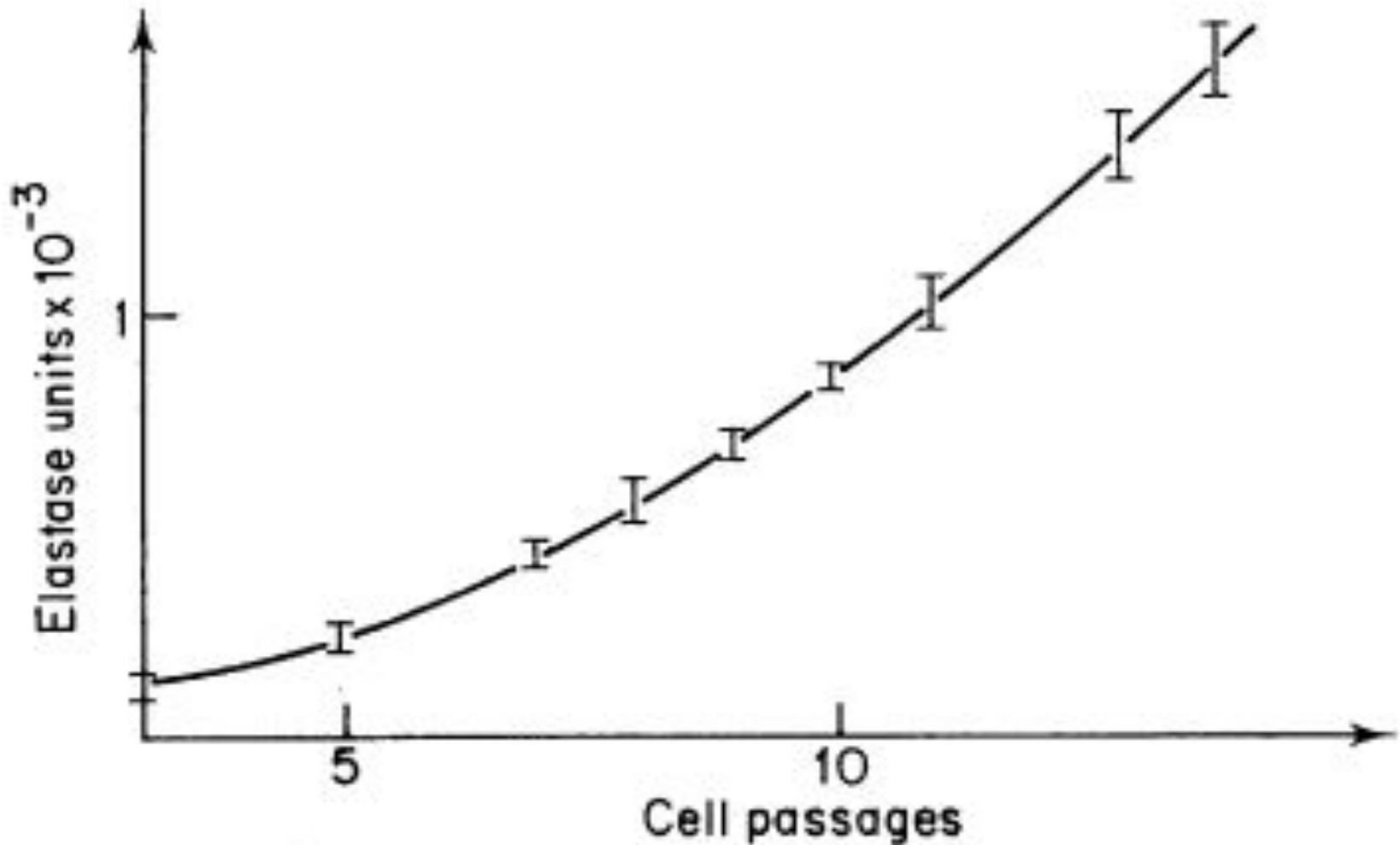
L. Robert · J. Labat-Robert · A. M. Robert

Biogerontology (2010) 11:387–399

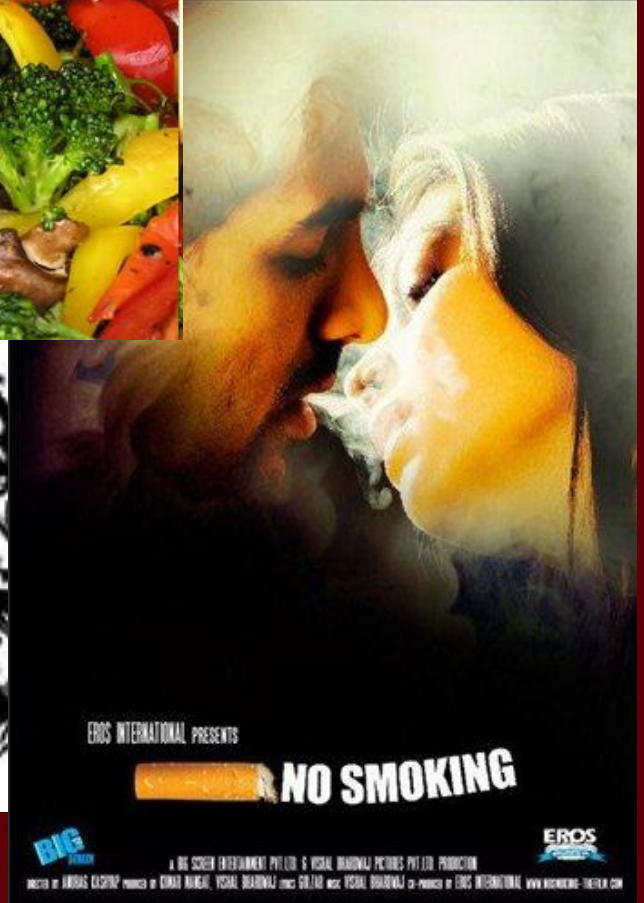
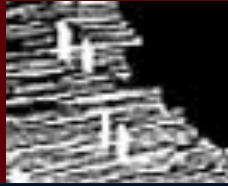




**З віком експресія еластину знижується, а еластази підвищується – переважає еластоліз**



# 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.

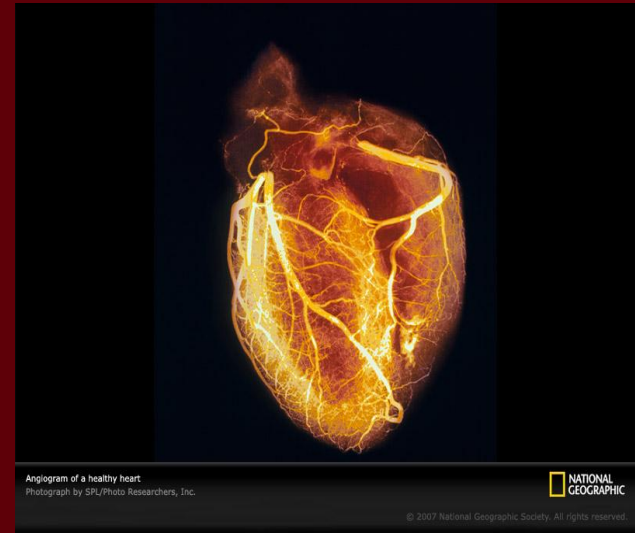
The results of an evidence-based review showed that a vegetarian diet is associated with a lower risk of death from ischemic heart disease. Vegetarians also appear to have lower low-density lipoprotein cholesterol levels, lower blood pressure, and lower rates of hypertension and type 2 diabetes than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

Апо-ліпопротеїни

Печінкова  
ліпаза

Ліпопротеїд-  
ліпаза

Ангіотензиноген

eNOS

АПФ

Рецептор  
ox-LDL

Рецептор  
ангіотензину II

Параоксоназа

Адипонектин

Toll-рецептор

5-ліпоксигеназа

CD14

CEPT

Епоксигеназа

PPAR- $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$

Фактор V

Фактор VII

Фактор XIII

**ІШЕМІЧНА  
ХВОРОБА СЕРЦЯ  
ЯК ПОЛІГЕННЕ  
ЗАХВОРЮВАННЯ**

ЭНДОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ  
КАРДИОПРОТЕКЦИИ  
КАК ОСНОВА  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА



**О.О.Мойбенко**



# МЕХАНІЗМИ ІШЕМІЧНОГО УШКОДЖЕННЯ КАРДІОМІОЦИТІВ

Зменшення надходження кисню

Пригнічення аеробних  
шляхів отримання енергії

Активація гліколізу

Накопичення лактату

Накопичення жирових  
кислот

Ацидоз

Детергентоподібна дія  
вільних жирових  
кислот

Активація Na-H транспортеру

Активація Na-Ca транспортеру

Накопичення  $Ca^{++}$  в клітині

Інактивація  
мембранних  
ферментів

Контрактури  
міофібрил

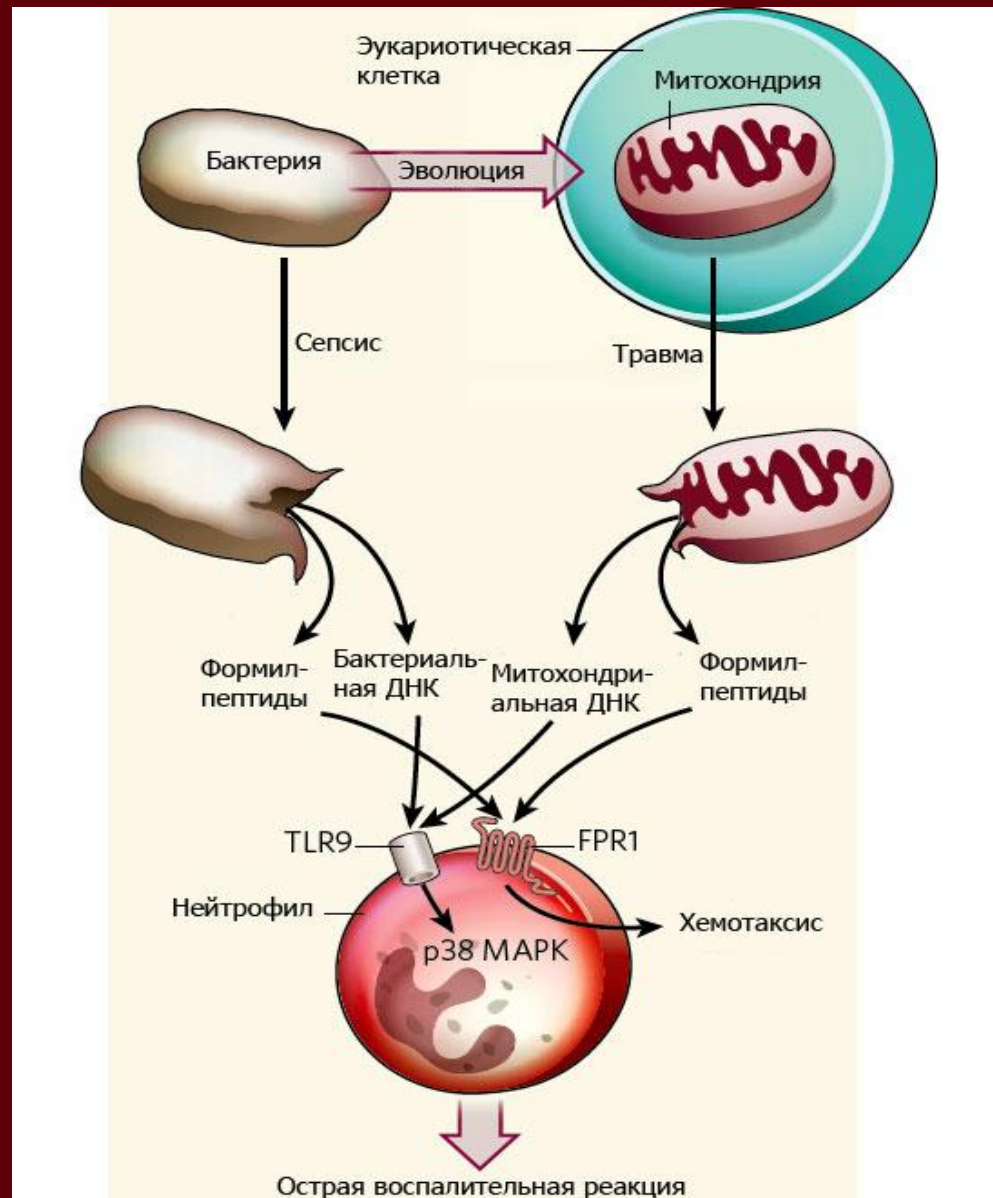
Активація фосфоліпаз,  
ліпоксигеназ та ін.  
ферментів

**ЗАГИБЕЛЬ КЛІТИНИ**

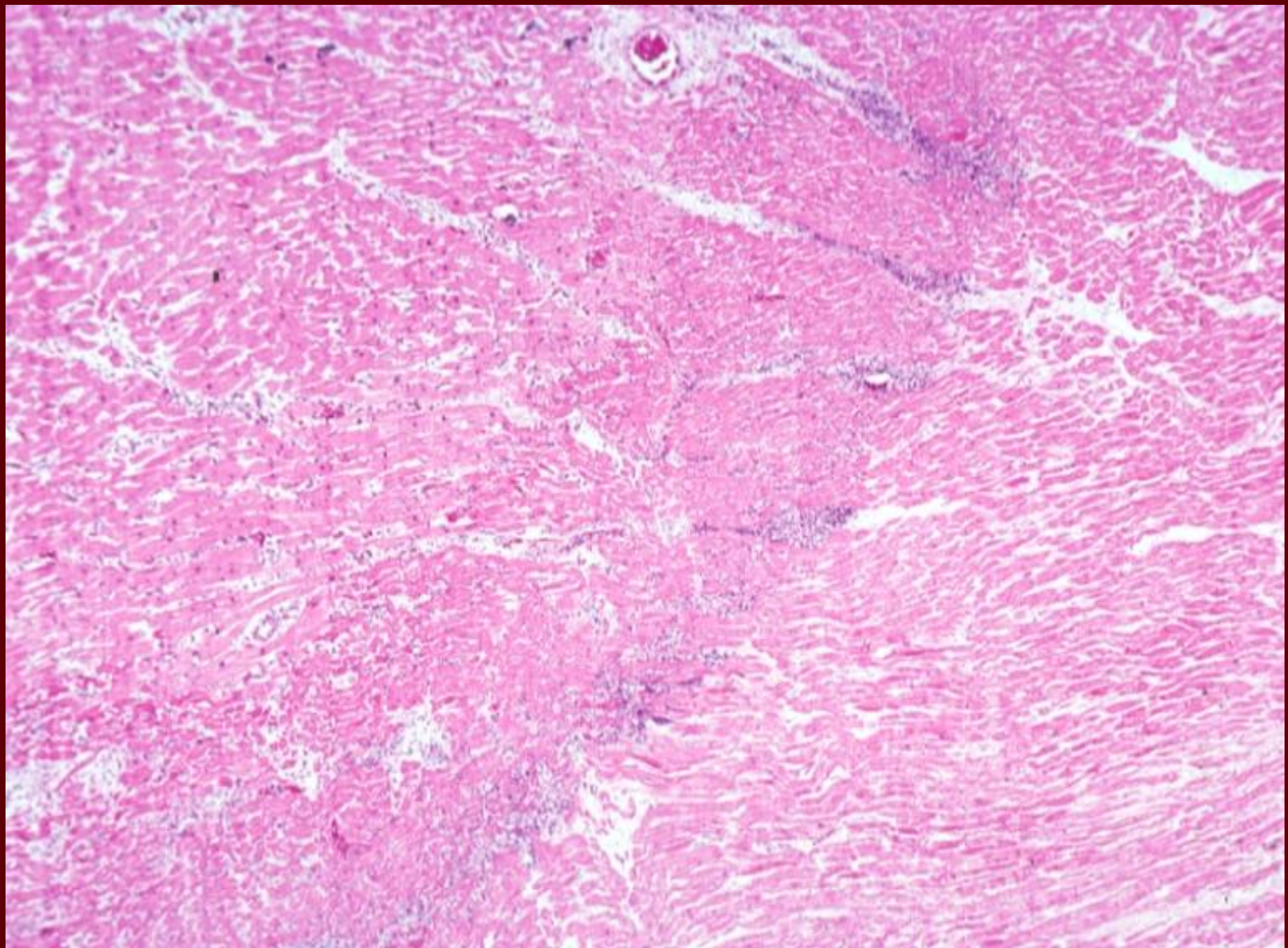
# МЕХАНІЗМИ РЕПЕРФУЗІЙНОГО УШКОДЖЕННЯ КАРДІОМІОЦИТІВ



# Активацию фагоцитов при асептичном воспалении обеспечивают МИТОХОНДРИИ!



Nature 464, 104-107  
(4 March 2010)



# ЗАГИБЕЛЬ КАРДІОМІОЦИТА

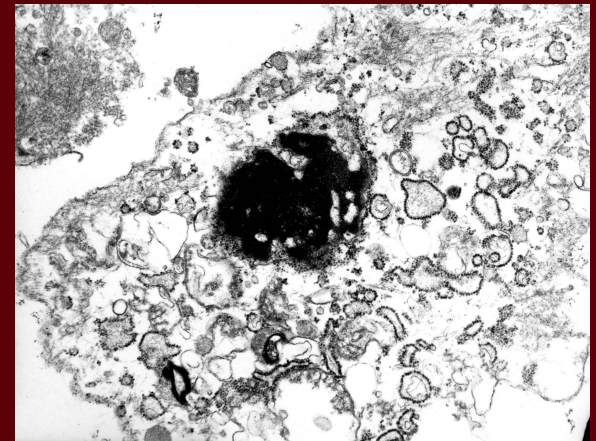
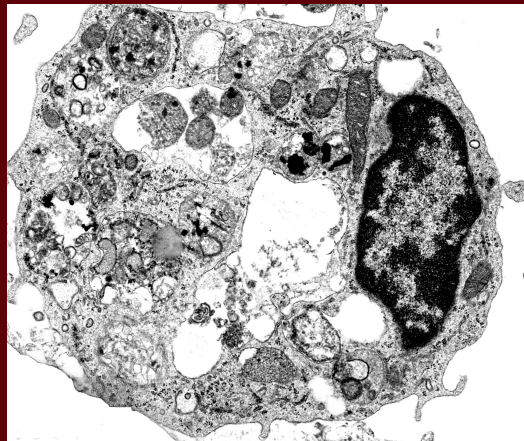
ЗАПРОГРАМОВАНА

НЕЗАПРОГРАМОВАНА

АПОПТОЗ

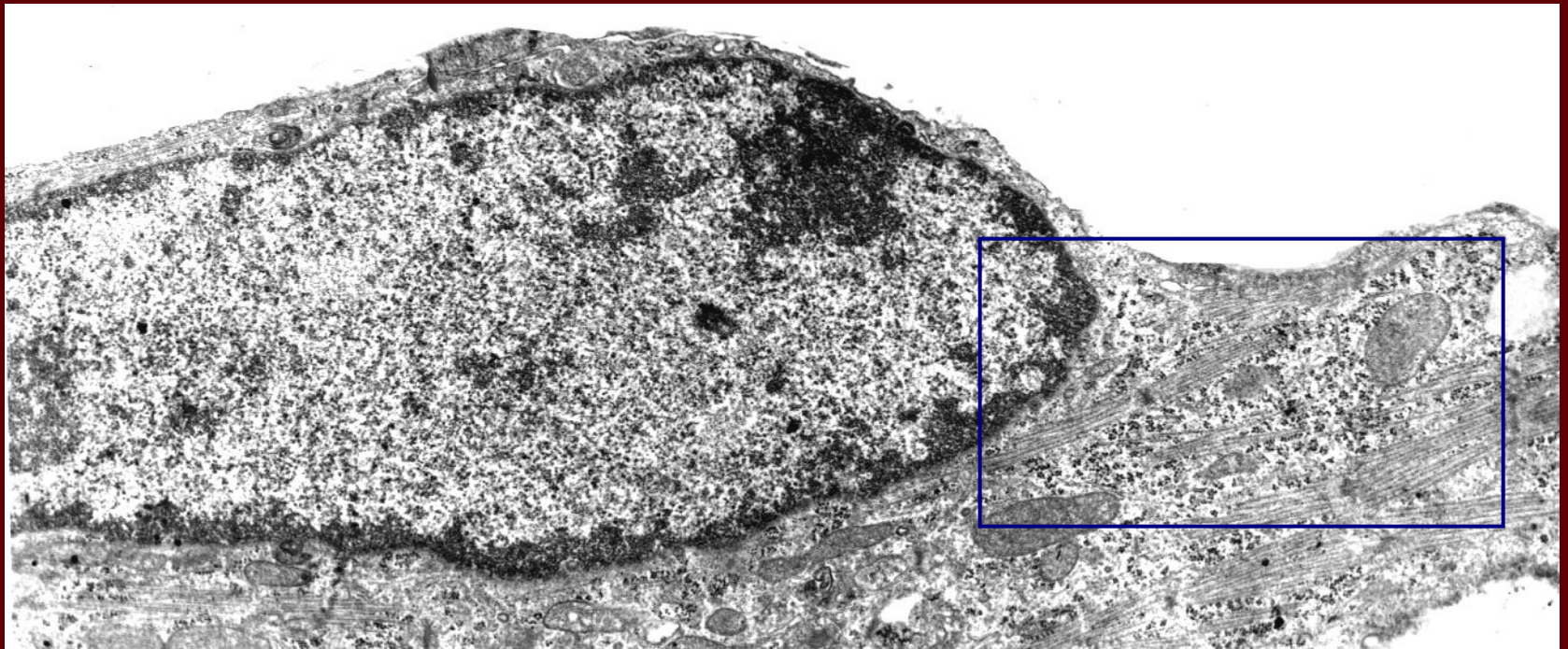
АУТОФАГІЯ

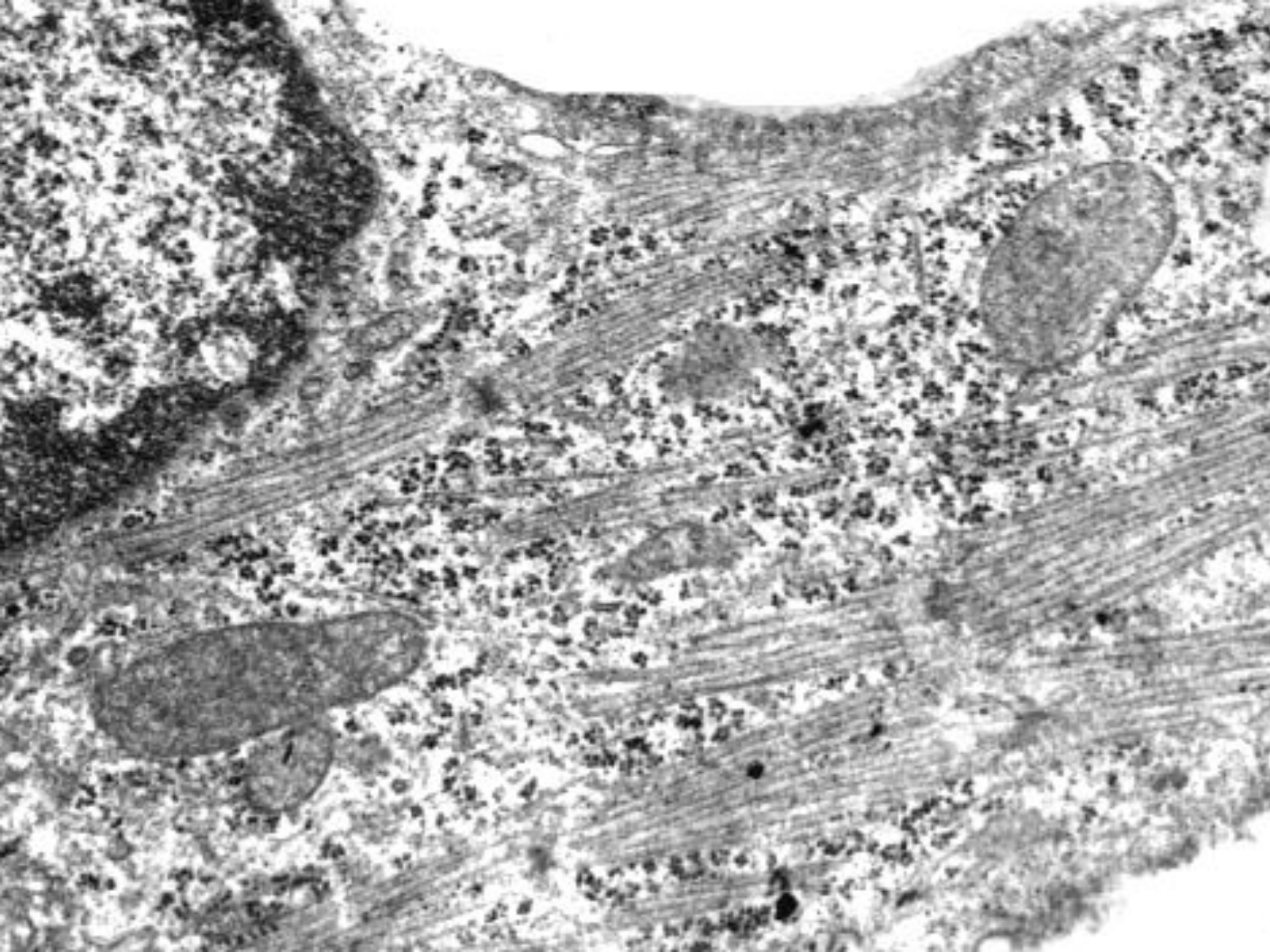
НЕКРОЗ

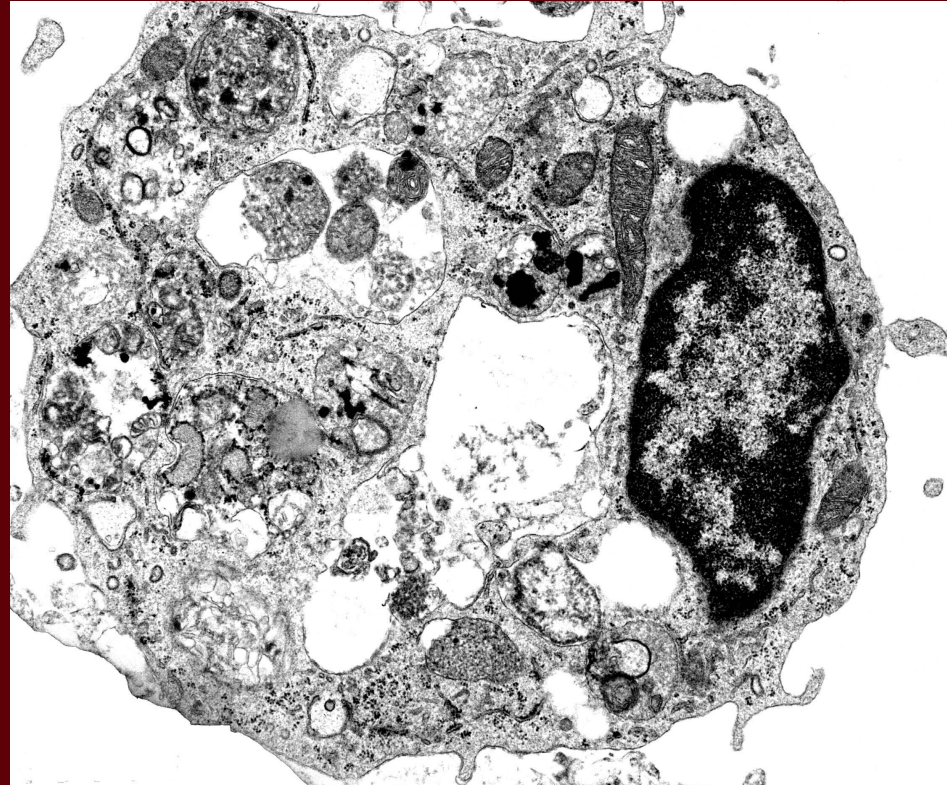
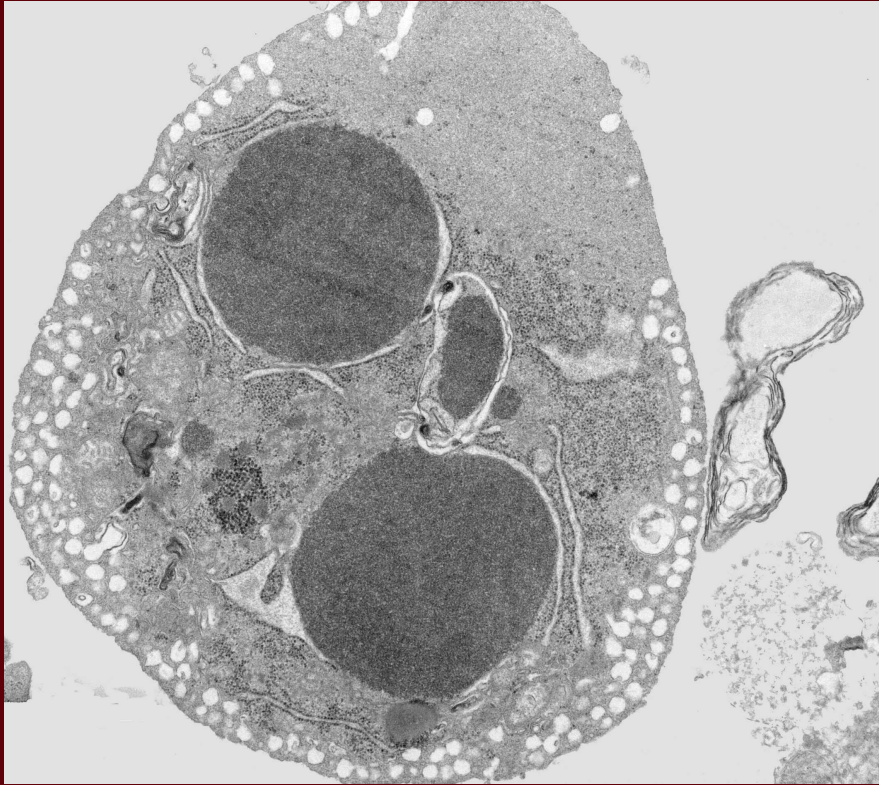




# НЕОНАТАЛЬНИЙ КАРДІОМІОЦИТ ЩУРА ПІСЛЯ 24 ГОДИН КУЛЬТИВУВАННЯ

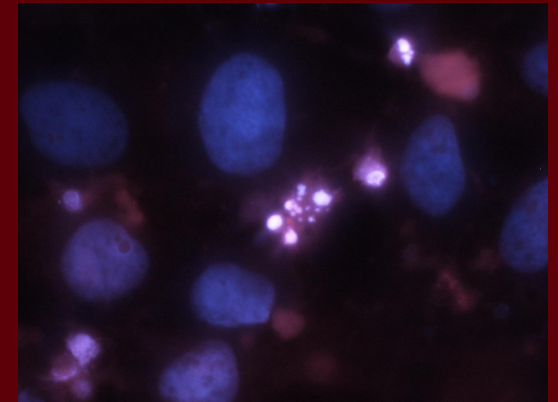
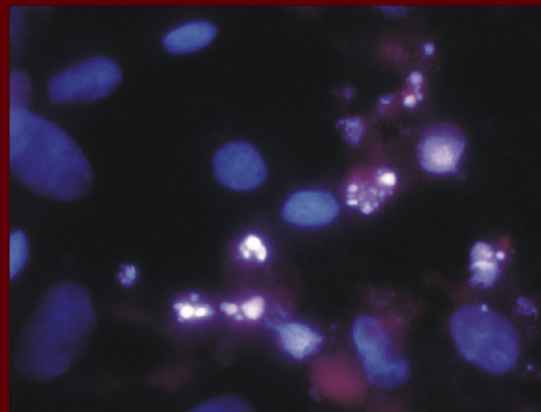
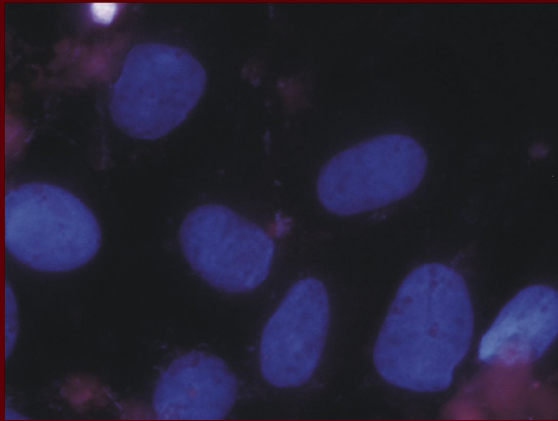




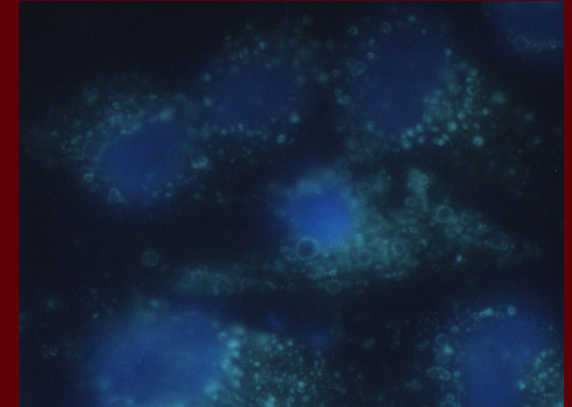
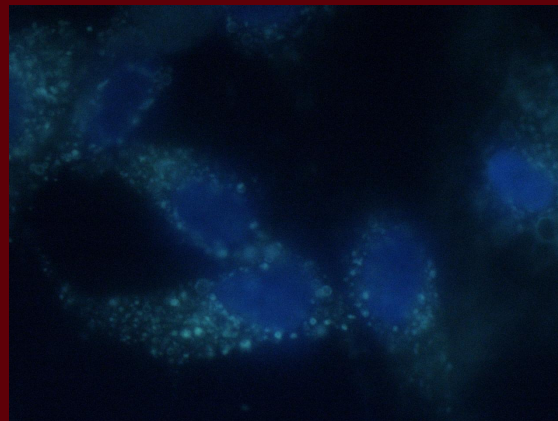
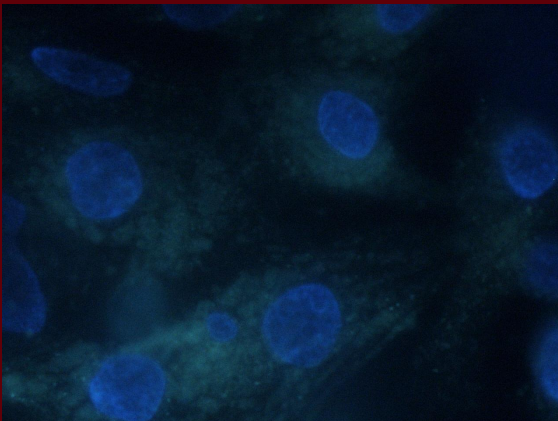


# РІЗНІ ВИДИ КЛІТИННОЇ СМЕРТІ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ АНОКСІЇ-РЕОКСИГЕНАЦІЇ

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 фосфорилування в мітохондріях

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

Зменшення потенціалу на мітохондріальній мембрані

Пригнічення активності білка mTOR

Відкриття “мітохондріальної пори”

Пригнічення синтезу білків

Активація аутофагії

Вихід білків-індукторів апоптозу

Вихід йонів кальцію

Самоперетравлювання клітини

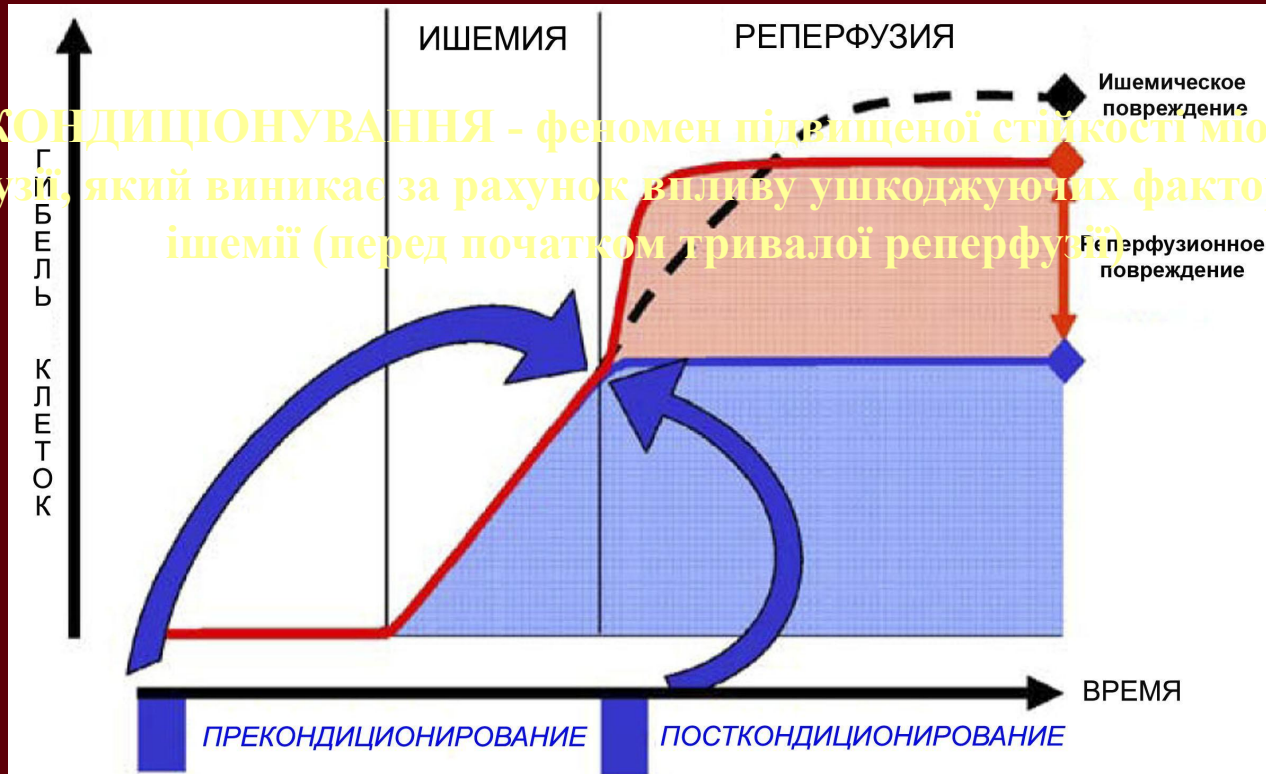
**АПОПТОЗ**

**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:**

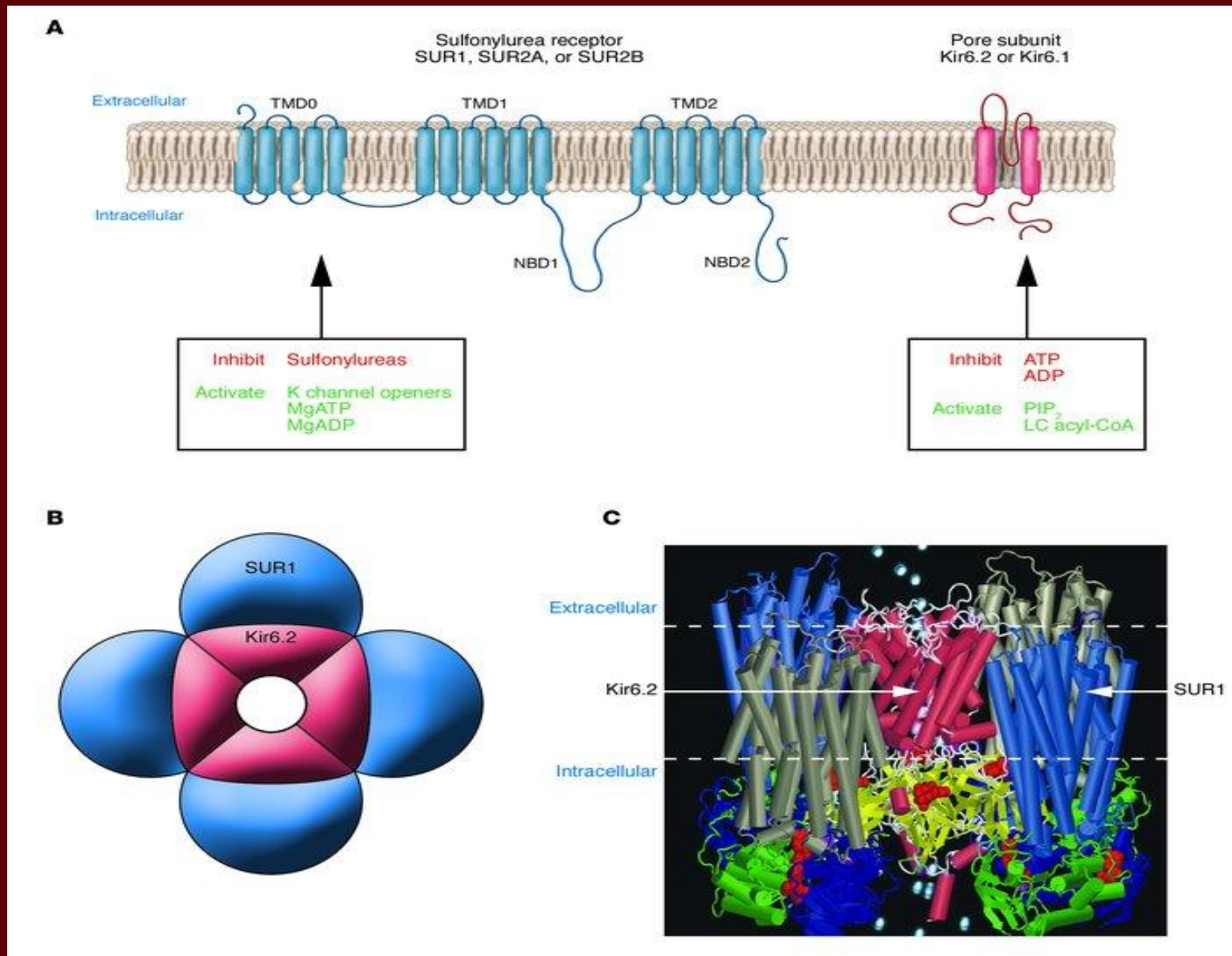
**Фізичні – гіпоксія, гіпероксія, гіпертермія**

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

**Біологічні – ліпополісахариди бактерій**

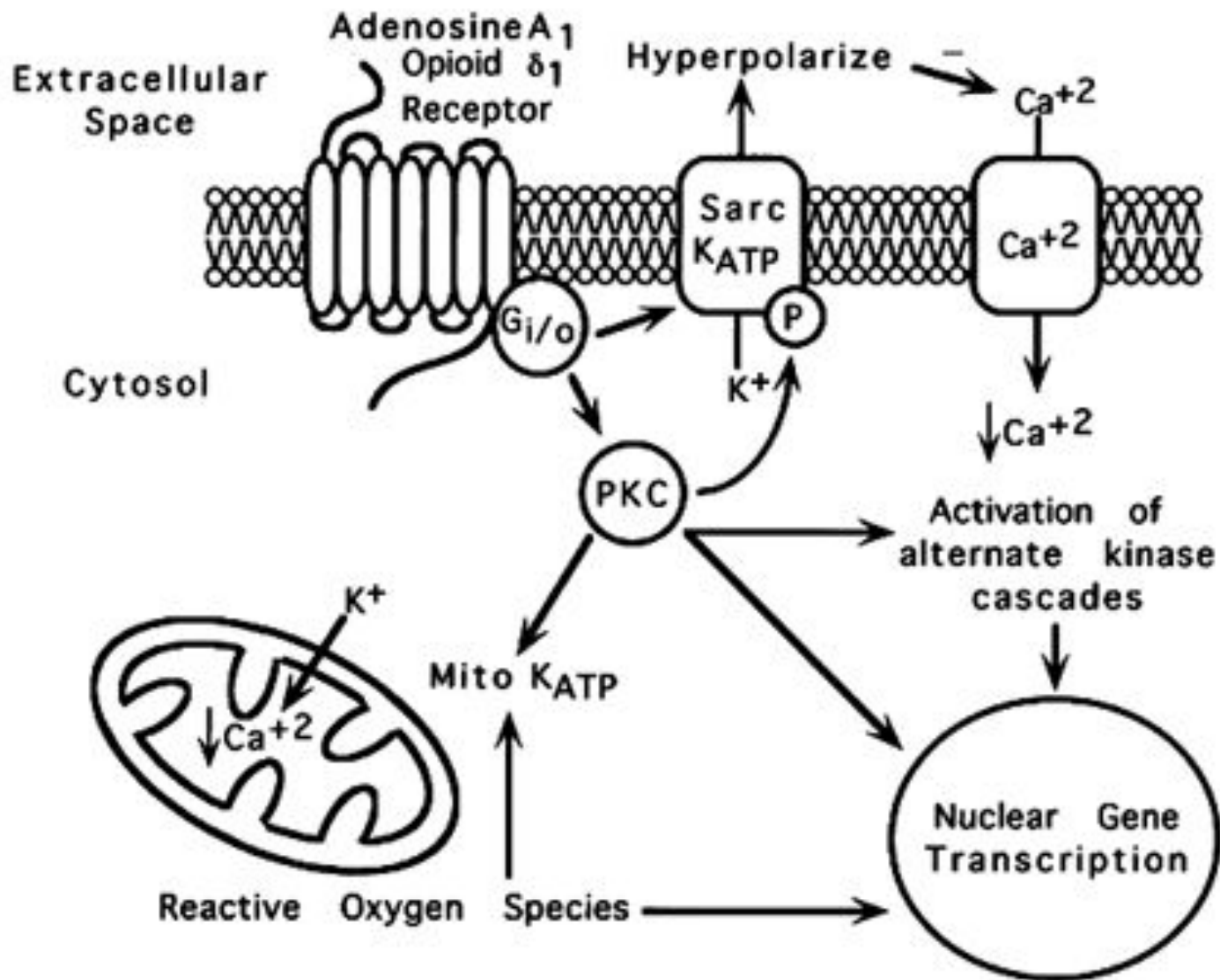
**ЕНДОГЕННІ: ішемія, ішемія-реперфузія, аденозин, NO, брадикінін, ацетилхолін та ін.**

# АТФ-ЧУТЛИВІ КАЛІЄВІ КАНАЛИ (K<sub>АТР</sub>-КАНАЛИ) – КАРДИНАЛЬНИЙ МЕХАНІЗМИ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ





# ГОЛОВНІ МЕХАНІЗМИ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ ПРИ АКТИВАЦІЇ АТФ-ЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ



# Quercetin



ЗАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ  
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"

Corvilit

## КОРВІТИН®

1 флакон містить комплекс: кверцетину з полівінілпіролідном - 0,5 г  
5 флаконів

