

© М.В. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов 2013

## ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

М.В. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов

*Кафедра факультетской хирургии с курсом колопроктологии ГБОУ ВПО БГМУ*

*Минздравоохранения России, Уфа*

### ISCHEMIC PRECONDITIONING

M.V. Timerbulatov, Sh.V. Timerbulatov

*Chair of Faculty Surgery with course of Coloproctology GBOU VPO BSMU Minzdrasocrazvitiya of Russia, Ufa*

В статье представлен обзор литературы по проблеме феномена ишемического preconditioning. Проанализированы литературные данные механизма возникновения феномена, методике его экспериментального воспроизведения и клинического применения в кардиологии, ангионеврологии, гастроэнтерологии (абдоминальной хирургии). Освещены существующие противоречия в данной проблеме.

**Ключевые слова:** ишемическое preconditioning, хроническая абдоминальная ишемия, ИБС.

This paper reviews the literature on the phenomenon of ischemic preconditioning. Authors analyzed published data on the mechanism of the phenomenon, its experimental reproduction technique and clinical applications in cardiology, angioneurology, gastroenterology (abdominal surgery).

**Keywords:** Ischemic preconditioning, chronic abdominal ischemia, coronary artery disease

Термин «ишемическое preconditioning» как проявление ишемической метаболической адаптации впервые был описан в 1986 г. С.Е. Murrey с соавт. [27]. В литературе это понятие существует под термином «феномен прерывистой ишемии» или «метаболической адаптации», «аутоиндуцированная толерантность к ишемии», «адаптация к ишемии», «фенотипическая кардиопротекция» [1,2,4,6,15-17,20].

С.Е. Murrey с соавт., открытый им феномен определили как «повышение резистентности миокарда к ишемическому воздействию в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии». Авторами в экспериментах на собаках было показано, что если моделировать кратковременные 5-минутные эпизоды сублетальной ишемии миокарда и чередовать их с периодами восстановления коронарного кровотока, это задерживает развитие некроза в миокарде собаки при последующей продолжительной ишемии, в итоге зона инфаркта оказывается на 75% меньше по сравнению с контрольной группой.

Следовательно, в результате повторяющихся кратковременных эпизодов ишемии создаются условия, позволяющие миокарду адаптироваться и лучше переносить последующие эпизоды более продолжительной ишемии, т.е. развивается кардиопротекция.

Эти состояние наиболее изучены в кардиологии, изначально они назывались «состоянием оглушения», «гибернацией» миокарда [13].

Окончательно термин «preconditioning»

применительно к континууму процесса ишемизации следует понимать как «адаптацию органа к прерывистой ишемии» [16].

Если это воздействие использовать для возвращения органа к нормальной жизнедеятельности, возникают вопросы об оптимальном дозировании времени, частоты ишемизации, как этот феномен соотносится к понятиям апоптоз, невроз.

Поэтому, А.С. Мастыкин с соавт. preconditioning, апоптоз, некроз рассматривает как драматическое, агонистически конфликтующее сочетание взаимоисключающих реконструктивных и деструктивных процессов, своеобразный «кипящий и бурлящий котел» сложного переплетения физиологических и патологических процессов [11,12,13].

В определенной мере, с феноменом прерывистой ишемии. связаны исследования по повышению резистентности организма и компенсаторных резервов жизненно важных его систем с помощью тренирующих воздействий средне- и высокогорной гипоксии в профилактике и лечении бронхиальной астмы, гипопластической и железodefицитной анемии, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца [5], язвенной болезни желудка [25]. Показана эффективность интервальной гипокситерапии в лечении больных с хронической абдоминальной ишемией [21]. Феномен ишемического preconditioning (ФИП) происходит в 2 периода: ранний (классический) и поздний («второе защитное окно») [27]. Ранний период ФИП защищает миокард от ишемического повреждения от нескольких до 120 минут, поздний

период развивается через 24 часа после начала действия причинного фактора и длится до 48 часов.

Существование ФИП подтверждается клиническими наблюдениями: у ряда больных при продолжении физической нагрузки (ходьба, когда больной «переживает стенокардию») исчезают приступы стенокардии и некоторые исследователи этот клинический феномен называют как стенокардию второго дыхания – *angina «second wind»* (или феномен разминки) [29]. По результатам этих же исследований, при наличии стенокардии, предшествующей развитию инфаркта миокарда (т.е. при наличии прединфарктного периода), госпитальная летальность, тяжелая сердечная недостаточность. Кардиогенный шок достоверно реже, чем при отсутствии предшествующей стенокардии, кроме того, эффект адаптации к прерывистой ишемии миокарда чаще наблюдается при многососудистых поражениях коронарных артерий.

В качестве основного агента, вызывающего приступ кратковременной ишемизации, могут выступать нарушения синтеза и/или выделения монооксида азота (NO) [3,7,14,16,28]. Такие нарушения являются существенными и всегда первичны [9,10].

Высвобождение эндотелиоцитами брадикинина сопровождается стимуляцией образования оксида азота. (NO) активирует гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня циклического цГМФ, это ингибирует поступление ионов кальция через кальциевые каналы L-типа.

Эти изменения приводят к дилатации коронарных артерий и их ветвей и улучшению переносимости ишемии миокарда.

В последующем происходит стимуляция A1-аденозинзависимых рецепторов аденозином, который образуется в результате гидролиза АТФ, одновременно аденозин воздействует на G-протеин и фосфолипазу, кроме того, происходит перемещение протеинкиназы С из цитозоля в сарколемму и в результате действия вышеперечисленных механизмов. Открываются АТФ-зависимые K<sup>+</sup> каналы, укорачивается потенциал действия и уменьшается вход Ca<sup>++</sup> в клетку (миокардиоцит), а в результате снижается сократительная функция миокарда, уменьшается потребление энергии и расход АТФ [23,29].

Возбуждение мускариновых M2-рецепторов ацетилхолином приводит к увеличению синтеза эндотелием NO с последующим накоплением цГМФ, который вызывает вазодилатацию и открывает K<sup>+</sup>-каналы и блокирует поступление Ca<sup>++</sup> через кальциевые каналы, что сопровождается снижением сократительной способности миокарда и потребностью в энергии.

Небольшое количество образующихся в миокарде свободных радикалов O<sub>2</sub> способствует

открытию АТФ-зависимых K<sup>+</sup>-каналов и повышению образования в миокарде аденозина, что в итоге также приводит к коронарной вазодилатации и кардиопротективному эффекту.

Механизм развития второго «защитного окна», принципиально не отличается от вышеописанного. Однако было установлено, что вследствие стимуляции клеточных рецепторов миокарда происходит активация протеинкиназы С и ее перемещение не только к мембране, но и к ядру клетки [23].

Вследствие воздействия в ядре протеинкиназы С на белки, вовлекается в транскрипцию генов, происходит синтез эффекторных – стрессорных белков теплового шока, а также антиоксидантных (супероксид-дисмутазы). Таким образом, прерывистая ишемия (ФИП) является способом защиты миокарда от ишемического повреждения, однако ее защитное действие имеет ограничения – после продолжительного периода повторных циклов эпизодов ишемии миокарда защитный эффект истощается [18].

Исследования патофизиологических процессов при ФИП позволили разработать 3 варианта кардиопротекции [24,29]:

1. Эндогенная кардиопротекция (феномен кратковременных эпизодов ишемии, эффект «второго окна», гипоксия, влияние катехоламинов, тахикардия, повышение тонуса блуждающего нерва);

2. Метаболическая кардиопротекция (инфузии глюкозо-инсулиновой смеси);

3. Фармакологическая кардиопротекция (аденозин, оксид азота – открыватели K<sup>+</sup>-АТФ-каналов, бета-адреноблокаторы, антагонисты Ca, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

В области ангионеврологии, в понятие ФИП органически вписывается состояние транзиторной ишемической атаки (ТИА) [12,19]. В то же время, тренировочный саногенный эффект ТИА отличается неустойчивостью, кратковременностью и многие авторы считают ТИА прежде всего фактором риска мозгового инсульта [20,26].

При появлении элементов дисгармонии и декорреляции, после нескольких ТИА постепенно развивается определенный подтип ишемического инсульта [11,19].

В литературе есть сообщения о положительном эффекте интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНГТ) [8], у больных отмечена значительная положительная динамика, заключающаяся в уменьшении проявлений вегетативной вестибулярной дисфункции, атаксии.

По мнению авторов, ТИА можно представить как клиническую модель толерантности мозга к ишемии, когда у пациентов

с инфарктом мозга, предварительно перенесших эпизоды ТИА ранее, лучше восстанавливаются утраченные функции, чем у тех, у кого этих эпизодов не было [19,20].

В опытах на крысах было показано, что ТИА может служить стимулом предсоздания условий уменьшения последствий инсульта, что связано с метаболизмом эпоксигеназы и арахидоновой кислоты [22].

Не исключено, что прочие аутотренировки сосудов головного мозга в процессе прерывистой ишемизации протекает спонтанно, за счет «ускользнувших эпизодов» ТИА, о которых ничего неизвестно ни самому пациенту, ни врачу [11].

Представлены результаты лечения 56 больных хронической абдоминальной ишемией (ХАИ), обусловленной атеросклерозом в возрасте 47,95(±6,71) года и длительность заболевания 3,81±1,94 года [21].

Все больные в стадии ХАИ 1 стадии субкомпенсации. В лечении оценивали эффективность интервальной гипокситерапии с помощью гипоксинатора «Био-Нова-204», использовали смесь с 10% содержанием O<sub>2</sub>.

Суммарное время дыхания гипоксической смесью увеличивалось с каждой последующей

процедурой за счет увеличения времени дыхания гипоксической смесью (общее время от 20 до 60 минут) и количество циклов от 5 до 15.

Было отмечено, что у больных уменьшилось количество абдоминальных ангинозных приступов (во время курса лечения у 64,3% больных).

Через 3 месяца – 64,3%, через 6 месяцев – у 57,1%), снижался риск рецидива приступов АИ. Нормализация моторно-эвакуаторной функции кишечника достигнута у 73,9% больных, иммунного статуса в 65,4%.

Кроме того, в течение 6 месяцев после лечения, отметили снижение общего холестерина и его фракций.

В **заключение** необходимо отметить, что феномен ишемического прекодиционирования остается пока недостаточно изученным разделом патологии человека, дальнейший прогресс в более широком использовании данного метода адаптации к ишемии. по-видимому, будет зависеть от выяснения более тонких механизмов развития ишемии, гипоксии, перфузии тканей, а также разработки количественных критериев использования метода.

## Литература

1. Волков В. С., Иванов А. П., Эльгардт И. А. //Терапевтический архив.-2003.-№12.-С. 16-18.
2. Долженко М.Н.//Вестн. аритмологии. -2000. -№ 16. -С. 20--23.
3. Зотова И.В., Затеищников Д.А., Сидоренко Б. А.//Кардиология.-2002.-№4.-С. 58-6
4. Каган-Пономарев М.Я., Самко А.Н., Ходеев Г. В. // Кардиология. 1998.- № 9:-С. 4- -6.
5. Каримов Ш.И. Изменение структуры слизистой оболочки желудка при хроническом нарушении висцерального кровообращения // Хирургия.- 1989.- № 3. - С. 73-78.
6. Кулешова Е.В., Казеннов П. А.// Росс. физиол. журн. им. Сеченова 1997.-№11-12.-С.105-114.
7. Курек В.В., Будников Р. Ф. //Мед. новости. – 2005.-№ 7. С. - 35-37.
8. Лихачев С.А., Кузнецов В.И., Аленикова О.А. Интервальная нормобарическая гипокситерапия в лечении хронических прогрессирующих форм недостаточности мозгового кровообращения. // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии / Под ред. А.Ф. Сменяновича, И.П. Антонова. Мн., 2004. Вып. 6. С. - 72-75.
9. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия.- 1998.-Т.- 63.- Вып. 7. - С. -992-1006.
10. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога // Росс. кардиол. журн.- 2000.- 5 (25).- С. - 55-63.
11. Мاستыкин А.С., Дривотинов Б.В., Апанель Е.И. //Белорусский медицинский журнал. 2004,- № 1,- С. 18-21.
12. Мастыкин А.С., Апанель Е.Н., Дривотинов Б.В., Антонов И.П. // Весці НАН Беларусь Сер. мед. навук. 2005. № 3. С. 31—36.
13. Мастыкин А.С., Дривотинов Б.В., Апанель Е.И. Прерывистая ишемия мозга: случайный эпизод, запрограммированный риск или «предлечение?» // Весці НАН Беларусь Сер. мед. навук. 2006. №3. С. 22—27.
14. Нечипуренко Н.И., Антонов И.П., Гаврилова А. Р., Щербина Н.Ю. // Известия национальной академии наук Беларуси. Серия мед.-биол. навук. 2001. № 2. С. 5-9.
15. Сидоренко Г.И., Турин А.В., Сополева Ю.В., Иосава И. К. Феномен прерывистой ишемии у человека и его роль в клинических проявлениях в ишемической болезни сердца. // Кардиология 1997.- № 10. С. 10-16.
16. Сидоренко Г.И. // Творчество и медицина: поиск неясных решений. Мн.- 2002.
17. Сидоренко Г.И. // Кардиология 2004.- №7.-С.-4-8.
18. Сидоренко, Г. И. Вопросы адаптации в клинической кардиологии (количественная оценка резервов адаптации по данным прекодиционирования) / Г. И. Сидоренко, С. М. Комиссарова, Ю. П. Островский // Кардиология. - 2006. - № 3. - С. 19-24.
19. Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М. А.// Consilium Medicum. 2001. Т. 3. № 5. С. 218--221.
20. Хаткевич А.Н., Апанель С.Н., Капелько В.И., Пууге Э. К.//Кардиология.- 1998.- №5.- С.- 4-8.
21. Щупакова А.Н. Использование интервальной гипокситерапии в лечении больных с хронической абдоминальной ишемией. Рецпт. – 2009. - №1. – С. 48-58.
22. Alkayed N J, Goyagi T, Joh HD, Klaus J, Harder DR, Traystman RJ, Hum PD.//Strol- 2002 Vol. 33,-N 6. P. 1677-1684.
23. Baxter, G.F. Role of adenosine in delayed preconditioning of myocardium. // Cardiovasc. Res - 2002. - Vol. 55. - №3 - P. 483-494.
24. Classic ischemic but not pharmacologic preconditioning abrogated following genetic ablation of the TNF $\alpha$  gene. rat myocardium / R.M. Smith [et al.] // Cardiovasc Res.- 2002. - Vol. 55. №3 - P. 553-560.
25. Kuznecov, V.I. Stress-induced stomach peptic ulceration treatment with udaptation to periodic hypoxia / V.I. Kuznecov, N.E. Fedorov, V.T. Valui // Pathophysiology.- 1998. - Vol.5.-277 p.
26. Moncayo J, de Freitas GR, Bogousslavsky J, Altieri M, van MelleG //Neurology. 2000. – Vol. 54, N 11. P. 2089-2094.
27. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K. A. // Circulation. 1986. Vol.74. P. 1124-1136.
28. Nandagopal K., et al. Critical Role for Nitric Oxide Signaling in Cardiac and Neuronal Ischemic Preconditioning and Tolerance. Perspectives in Pharmacology, Baltimor, 2000.
29. Parrat J.R. Possibilities for the pharmacological exploitation of ischemic preconditioning. J. Mol. Cel. Cfrdiol. – 1995. – Vol. 27. – P. 991-1000.