

УДК 616.12-005.4

Л. М. ЯКОВЛЕВА

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

## Стани міокарда при ішемії

### Резюме

У статті обговорюються особливості метаболізму міокарда, основні енергетичні субстрати для синтезу АТФ за умов норми. Висвітлені зміни метаболізму, які відбуваються при фізичному навантаженні, особливостях харчування та деяких патологічних станах. Обговорюються зміни метаболізму та адаптаційні механізми, що розвиваються при порушенні перфузії, а також такі особливі ішемічні стани, як гібернація, прекодиціонування, оглушення.

**Ключові слова:** ішемія, гібернація, прекодиціонування, оглушення, аденозинтрифосфат, глікоген, глюкоза, вільні жирні кислоти, лактат

У середньому серце дорослої людини скорочується 100 тис. разів на добу та перекачує від 7 до 8 літрів крові за хвилину при систолічному тиску 120 мм рт. ст. Висока інтенсивність механічної роботи серця, а також процеси іонного транспорту, біосинтезу та репарації макромолекул, які необхідні для підтримки клітинного гомеостазу, зумовлюють високу потребу у синтезі та вивільненні енергії у формі аденозинтрифосфату (АТФ). Запаси глікогену в міокарді невеликі і можуть забезпечити його роботу протягом кількох хвилин, тому вся необхідна для енерговитратних процесів кількість АТФ синтезується та витрачається у ході кожного серцевого циклу *de novo*. Отже, метою енергетичного обміну міокарда є забезпечення адекватного надходження макроергічних фосфатних сполук для поповнення безперервної витрати АТФ.

**Процес енергозабезпечення у кардіоміоциті включає такі етапи:**

- синтез енергії у вигляді АТФ;
- транспорт енергії від місця синтезу (мітохондрії) до місця використання;
- утилізація в енерговитратних реакціях.

**Синтез енергії у вигляді АТФ.** Співвідношення капілярів та кардіоміоцитів становить 1:1, що забезпечує надходження необхідної кількості кисню для аеробного метаболізму, кінцевим продуктом якого є АТФ. Клітинне дихання відбувається у мітохондріях, які займають третину від усього об'єму кардіоміоцита, що пов'язано з їх провідною роллю в процесі енергоутворення. У мітохондріях під час циклу лимонної кислоти (цикл Кребса) відбувається розщеплення ацетил-СоА, основної сполуки циклу, до вуглекислого газу (СО<sub>2</sub>) і протонів водню (Н<sup>+</sup>). На відміну від інших тканин, мітохондрії міокарда мають щільно спаквані кристи, в яких і розташований так званий «дихальний ланцюг». Енергія електронів, які надходять по транспортній системі переносу під час реакції окислювального фосфорилування, перетворюється у АТФ, а протони водню (Н<sup>+</sup>) вступають у реакцію з киснем і, як наслідок, утворюється вода.

Для синтезу енергії кардіоміоцити можуть використовувати різні субстрати, насамперед вільні жирні кислоти (ВЖК), глюкозу і лактат, а також кетонів тіла та амінокислоти.

*Метаболізм ВЖК включає декілька послідовних етапів:*

- транспорт ВЖК до кардіоміоцитів у зв'язаному стані в комплексі з альбуміном або у формі тригліцеридів;
- активація ВЖК у цитозолі при участі тіокінази з утворенням транспортної форми ацил-СоА;
- ацил-СоА за допомогою карнітинового човникового механізму, ключовими ферментами якого є карнітинацетилтрансфераза-I та карнітилацетилтрансфераза-II, переміщується до мітохондрій у вигляді ацетилкарнітину;
- у мітохондріях при участі карнітинацетилтрансферази-II утворюється ацил-СоА та карнітин, який в подальшому повертається до цитозолу кардіоміоцита;
- β-окислення ВЖК у матриці мітохондрій здійснюється у декілька послідовних етапів, які здійснюються під контролем специфічного мітохондріального трифункціонального ферментного комплексу, ключовим ферментом якого є 3-кетואцил-КоА-тіолаза. Кінцевим продуктом β-окислення ВЖК є ацетил-СоА, який і надходить до циклу Кребса.

*Основні положення метаболізму глюкози:*

- транспорт глюкози до кардіоміоцита здійснюється білком-переносником GLUT4, транслокація якого стимулюється інсуліном, прискорюється за умови гіпоксії та при збільшенні інтенсивності роботи серця;
- фосфорилування глюкози до глюкозо-6 фосфату, який у подальшому перетворюється у глікоген або піддається гліколізу. Гліколіз – послідовність метаболічних реакцій, під час яких відбувається розщеплення глюкози до пірувату і утворюється невелика кількість АТФ. У подальшому піруват надходить до мітохондрій і при участі ферментного піруватдегідрогеназного комплексу перетворюється на ацетил-КоА, який і надходить до циклу Кребса для подальшого аеробного метаболізму.

**Вибір субстрату для синтезу АТФ визначається:**

- фізіологічним станом і робочим навантаженням на міокард;
- доступністю енергетичного субстрату;
- оксигенацією крові, що надходить до міокарда.

У нормі, за умови достатнього вмісту ВЖК у крові (від 0,1 до 1,5 ммоль/л), вони є основним енергетичним субстратом міокар-

да. Це пов'язано з тим, що при аеробному метаболізмі ВЖК вихід енергії на одиницю субстрату є максимальним. З іншого погляду, утилізація ВЖК пов'язана з більш високим споживанням кисню. Так, наприклад, при використанні у якості субстрату для синтезу енергії ВЖК ефективність енергозабезпечення міокарда є на 30 % більшою, ніж при використанні глюкози, в той же час під час утилізації глюкози кількість синтезованого АТФ на 1 моль кисню, що споживається, є на 12 % більшою, ніж при окисленні ВЖК.

На окислення ВЖК витрачається 60–70 % кисню, який споживає серце людини, і саме ці сполуки забезпечують синтез від 60 до 90 % АТФ у міокарді. Ця пропорція може змінюватися відповідно до типу харчування, рівня фізичних навантажень та при різних патофізіологічних станах. Швидко перемикання метаболізму міокарда з одного субстрату на інший є можливим, оскільки загальним проміжним продуктом окислення для них є ацетил-СоА.

Глікоген є одним із головних резервних джерел енергії для міокарда. Гідроліз глікогену в основному активується при симпатичній стимуляції завдяки активації кінази фосфорилаз. Унаслідок цього процесу утворюється глюкозо-1-фосфат, який і розщеплюється у процесі гліколізу.

При виконанні помірного фізичного навантаження в якості додаткового субстрату можуть використовуватися глікоген та глюкоза, що дозволяє прискорити шлях синтезу енергії у вигляді АТФ. При тяжкому фізичному навантаженні молочна кислота (лактат), яка поступає до кров'яного русла зі скелетних м'язів, стає основним та найрентабельнішим енергетичним субстратом. Лактат інгібує ферментативне розщеплення глюкози до пірувату і пригнічує активність  $\beta$ -окислення ВЖК.

На тлі споживання багатої на вуглеводи їжі, в умовах аліментарного дефіциту ВЖК, дія інсуліну призводить до переключення використання ВЖК, як головного джерела енергії, на глюкозу. За таких умов знижуються концентрація доступного ацил-КоА й інтенсивність  $\beta$ -окислення ВЖК. Високий вміст глюкози і низька концентрація доступного ацил-КоА призводить до активації піруватдегідрогенази, що й ініціює процес окислення глюкози.

Після вживання жирної їжі практично вся АТФ утворюється внаслідок окислення ВЖК. Тригліцериди, що циркулюють у крові, розщеплюються ліпопротеїдліпазою з утворенням ВЖК, які конвертуються в ацил-КоА. Збільшення концентрації ацил-КоА призводить до пригнічення процесів окислення глюкози, енергоутворення в клітині відбувається в основному за рахунок  $\beta$ -окислення ВЖК. Подібне переважання  $\beta$ -окислення ВЖК також може відбуватися при різних патологічних станах, для яких є притаманним надлишковий вміст ВЖК у плазмі, наприклад, цукровий діабет, збільшення викиду катехоламінів при емоційному стресі, голодування. Нарешті, при цукровому діабеті і тривалому голодуванні, поряд з ВЖК, «паливом» можуть бути також кетонів тіла.

Під час епізодів помірної ішемії знижується окислення ВЖК і глюкози, анаеробний гліколіз стає основним джерелом АТФ у міокарді. Для підтримки інтенсивності гліколітичного процесу використовуються запаси глікогену, які у міокарді є невеликими. Оскільки коронарний кровотік, та, відповідно, і постачання глюкози до кардіоміоцитів в умовах ішемії суттєво скорочуються, запаси глікогену швидко вичерпуються.

В умовах дефіциту кисню метаболізм ВЖК у мітохондріях відбувається за неповним сценарієм, недоокислені проміжні продукти  $\beta$ -окислення пригнічують ферменти дихального ланцюга і піруватдегідрогеназу, це призводить до збільшення концентрації пірувату і переключення метаболізму глюкози на анаеробний сценарій з синтезом і продукцією лактату поза клітинне середовище.

При анаеробному гліколізі з однієї молекули глюкози синтезується 4 молекули АТФ, 2 з яких витрачаються в процесі реакції. При повному аеробному окисленні однієї молекули глюкози вихід АТФ становить 38 молекул, тому анаеробний гліколіз завжди пов'язаний із розвитком енергетичного дефіциту в міокарді.

Інтенсивність анаеробного гліколізу набагато перевищує інтенсивність окислювальних процесів, що призводить до анаеробного гідролізу АТФ та накопичення надлишкової кількості протонів водню ( $H^+$ ). Оскільки коронарна перфузія при ішемії є значно обмеженою,  $H^+$  накопичуються у кардіоміоцитах, що може стати причиною закислення середовища. Розвиток ацидозу є загрозою денатурації білка і загибелі клітини. З метою запобігання цьому процесу  $H^+$  обмінюються на іони  $Na^+$  з позаклітинного середовища, внаслідок чого збільшується вміст  $Na^+$  у клітині.

*Таким чином, метаболічними маркерами ішемії є:*

- накопичення проміжних продуктів обміну ВЖК;
- пригнічення піруватдегідрогенази і ферментов дихального ланцюга;
- анаеробний гліколіз;
- збільшення концентрації пірувату;
- продукція лактату міокардом у позаклітинний простір;
- дефіцит макроергічних фосфатів (АТФ);
- накопичення протонів водню і розвиток ацидозу;
- феномен підтікання натрієвих каналів, переважання  $Na$ , «набряк клітини»;
- пошкодження мембрани кардіоміоцита, зміна її структури та електрофізіологічних властивостей.

#### **Транспорт енергії від місць синтезу до місць використання.**

Синтезований у мітохондріях АТФ використовується для фосфорилування креатину за допомогою креатинкінази, внаслідок цього процесу утворюється креатинфосфат – транспортна форма. В подальшому ця сполука транспортується до місць утилізації. Процес внутрішньоклітинного транспорту енергії у вигляді креатинфосфату відомий як «креатинфосфатний човниковий механізм».

#### **Енергія у кардіоміоциті використовується у наступних енерговитратних процесах:**

- здійснення скорочувальної функції – 60 %;
- робота іонних насосів – 20 %;
- 15 % – перенесення  $Ca^{2+}$  з цитоплазми кардіоміоцита;
- 5 % – відновлення  $Na^+ / K^+$  градієнта;
- пластичні процеси – 20 %.

При ішемії, в умовах суттєвого дефіциту макроергічних сполук, страждають енерговитратні процеси, відбуваються послідовні зміни властивостей міокарда, що насправді є адаптацією до цього стану. Вважають, що адаптацію міокарда до умов ішемії можна поділити на два етапи – короткочасну «захисну» реакцію і тривалу фазу «виживання». Етап короткочасної захисної реакції може бути представленим у вигляді «ішемічного каскаду».

- Порушення коронарної перфузії і постачання кисню;
- Зміни метаболізму міокарда, дефіцит АТФ;
- Зміни механічних властивостей міокарда – порушення скоротливості та діастолічного розслаблення.

1. *Порушення скоротливості міокарда.* По мірі зниження концентрації креатинфосфату та АТФ у клітинах збільшується вміст неорганічного фосфору, який вже через декілька секунд після порушення коронарної перфузії інгібує скоротливість міокарда.

У відповідності до теорії Хакслі та Хансона, скорочення м'язового волокна здійснюється завдяки ковзанню актинових та міозинових ниток по відношенню одна до іншої, яке здійснюється внаслідок білатерального зв'язування головок міозину з актиновими нитками, що створює об'єднане зусилля – «весло», яке і просовує актинові нитки до середини саркомера. Для весла використовується енергія АТФ, яка вивільнюється при участі  $Mg^{2+}$  стимульованої АТФ-ази міозину. При ішемії, в умовах енергодефіциту, прогресивно знижується скоротливість міокарда.

2. *Порушення діастолічного розслаблення.* Дефіцит АТФ зумовлює неефективну роботу енерговитратних кальцієвих насосів, які за умови норми після скорочення кардіоміоцита здійснюють зворотний транспорт  $Ca^{2+}$  до запасників (саркоплазматичний ретикулум, мітохондрії та позаклітинний простір).

- Зміни електричних властивостей міокарда. Механізмом, що керує роботою  $Na^+/K^+$  насоса є мембранний транспортний білок –  $Na^+/K^+$ -АТФ-аза, який розщеплює АТФ до АДФ і фосфату. Отримана енергія за умови норми використовується на транспорт  $Na^+$  і  $K^+$  проти градієнта їх концентрацій у фазу швидкої реполяризації. Свідченням неефективної роботи енерговитратного  $Na^+/K^+$  насосу в умовах ішемії є зміщення сегмента ST і підпорядкована їй інверсія зубця T на електрокардіографічній кривій;
- Поява ангінозного болю (можливо, через накопичення у зоні ішемії аденозину, що утворюється при розщепленні АДФ);
- Некроз міокарда або реперфузії із розвитком післяішемічної дисфункції. У нормі одним із механізмів видалення  $Ca^{2+}$  після скорочення є  $Na^+/Ca^{2+}$  обмін, який є неенерговитратним та полягає у переміщенні електролітів згідно з градієнтом концентрацій:  $Na^+$  – до клітини,  $Ca^{2+}$  – в позаклітинний простір у співвідношенні 2:1. У подальшому  $Na^+$  видаляється проти градієнта концентрації, для чого використовується енергія  $Na^+/K^+$  насосу. При ішемії, з метою підтримки рН,  $H^+$  через мембрану кардіоміоцита вільно обмінюються з  $Na^+$ . Після реперфузії клітина містить надлишкову кількість  $Na^+$ , що знижує інтенсивність  $Na^+/Ca^{2+}$  обміну. За такої умови кардіоміоцит є перевантаженим  $Ca^{2+}$ , що призводить до порушення діастолічного розслаблення міокарда.

Другий етап – фаза виживання – забезпечує самозбереження міокарда протягом тривалого часу. Очевидно, ішемія призводить до активації низки внутрішньоклітинних сигнальних систем, які запускають генетично детерміновані захисні механізми. Такий метаболічний захист є проявом особливих ішемічних станів: оглушеність, гібернація, прекодиціювання.

Термін «оглушеність» міокарда запропонували G. R. Heidrich та співавт. ще у 1975 р.; поняття «гібернація» у 1985 р. описав S. H. Rahmatoola; «прекодиціювання» – С. E. Murry з співавт. у

1986 р., а «прекодиціювання – друге вікно» – одночасно M. S. Marber зі співавт. та T. Kuzuya з співавт. у 1993 р.

**Оглушеність (Stunning) міокарда** – післяішемічна дисфункція міокарда у вигляді порушення процесів розслаблення-скорочення, що клінічно проявляється пригніченням насосної діяльності серця та зберігається після відновлення коронарного кровообігу протягом декількох хвилин або навіть днів.

В експерименті на тваринах короткочасне (від 5 до 15 хв) припинення коронарної перфузії не було пов'язаним із розвитком некрозу міокарда, однак ішемія, що триває не менше за 5 хвилин (типовий ангінозний напад), призводить до зниження скоротливої функції міокарда, сягає 15 хв, подовжує тривалість періоду відновлення скоротливої функції до 6 годин. І, нарешті, якщо реперфузія міокарда відбувається близько 40 хв – 1 години після оклюзії коронарної артерії, відновлення насосної функції серця триває 3–4 тижні – «хронічна оглушеність».

*Стан оглушеності міокарда може розвиватися:*

- у ділянках міокарда, які прилягають до вогнища некрозу;
- після будь-якого епізоду збільшення потреби міокарда у кисні у ділянках, які кровопостачаються частково стенозованою артерією (приблизно 50–75 %);
- після ефективної тромболітичної терапії або перкутантного втручання при гострому інфаркті міокарда;
- неефективні скорочення передсердь після кардіоверсії у пацієнтів з фібриляцією передсердь – збільшує ризик тромбоутворення у вушках передсердь, а також спричиняє відсутність передсердного внеску у діастолічне наповнення шлуночків.

Типовим клінічним проявом оглушеності міокарда є відчуття «важкого, кам'яного серця», в основі якого лежить порушення діастолічного розслаблення лівого шлуночка – «неефективна діастола». Наразі формування цього феномену пояснюють дві теорії патофізіологічних процесів:

- утворення надлишкової кількості вільних кисневих радикалів після відновлення коронарного кровотоку, що призводить до денатурації протеїнів, інактивації ферментів, активації перекисного окислення ліпідів і, нарешті, до апоптозу кардіоміоцитів;
- некероване входження  $Ca^{2+}$  та його надлишкове накопичення у цитозолі кардіоміоцита внаслідок пошкодження сарколеми перекисним окисленням ліпідів, порушення механізмів його зворотного транспорту.

У свою чергу, перевантаження  $Ca^{2+}$  кардіоміоцитів може активувати кальпіни – ферменти протеолізу міофібрил. Необхідність ресинтезу нових міофіламентів є одним із факторів, що визначають тривалість відновлення скоротливої функції кардіоміоцитів.

Отже, порушення скоротливої функції кардіоміоцитів при оглушеному міокарді є проявом накопичення надлишкової кількості цитозольного  $Ca^{2+}$ . Після відновлення кровообігу відбувається надходження  $Ca^{2+}$  через пошкоджену сарколему, яке не регулюється кальцієвими каналами. Дефіцит макрофосфатної енергії не може забезпечити роботу  $Ca^{2+}$ -насоса та  $Na^+/Ca^{2+}$  обміну, які регулюють цитоплазматичну концентрацію  $Ca^{2+}$ .

У підтримці стану оглушеності міокарда також беруть участь мікросудинні порушення, які у більшості випадків мають вторинний характер і відбуваються внаслідок агрегації клітин крові на тлі «контрактури» міокарда.

Вживання клітин протягом певного терміну існування ішемії є можливим через наявність захисних механізмів, які спрямовані, насамперед, на обмеження витрат АТФ у міофібрилах, що реалізується через зниження чутливості скоротливого апарата до  $Ca^{2+}$ .

**Гібернація (Hibernation) міокарда**, – порушення локальної скоротливості лівого шлуночка, що швидко розвивається у відповідь на помірне зниження коронарного кровообігу. Для міокарда, що гібернує, характерним є зниження скоротливої здатності кардіоміоцитів при збереженні їх життєздатності.

Мінімізація обмінних та енергетичних процесів у м'язі серця з метою збереження життєздатності кардіоміоцитів дозволила деяким дослідникам назвати цю ситуацію або «винахідливим серцем» (Smart Heart), або «серцем, що самозберігається» (Self-preservation Heart), або «серцем, що грається» (Playing Heart). Італійські дослідники подібний стан серцевого м'яза визначили як «міокардіальна летаргія».

З точки зору патофізіологічних процесів адаптації до стресорних ситуацій, гібернація – це «механізм саморегуляції, що адаптує функціональну активність міокарда до умов ішемії», тобто це своєрідна захистна реакція «серця, що страждає» на неадекватне зменшення коронарного кровотоку.

Для гібернованого міокарда характерними є певні морфологічні зміни, які виявляють при електронних або світлових мікроскопічних дослідженнях. Насамперед, це втрата кардіоміоцитами скоротливих міофібрил, зменшення їх об'єму, заповнення глікогеном простору, який займали міофіламенти, зменшення саркоплазматичного ретикулу, зникнення Т-тубул, зморщування ядер клітин, які містять дисперсний гетерохроматин. В той же час у гібернованому кардіоміоциті відсутні дегенеративні зміни (вакуолізація, набряк, набрякання мітохондрій, розрив мембран, жирові включення), які з'являються при ішемічному пошкодженні.

При гібернованому міокарді відбуваються також певні зміни його метаболізму: вміст АТФ у кардіоміоцитах практично не змінюється, у нормальних межах зберігається мітохондріальна функція, але міокард більш активно поглинає глюкозу і в ньому стимулюється синтез глікогену. Саме ці біохімічні особливості й дають можливість виявити гібернований міокард за допомогою радіоізотопних методів з використанням F-18-діоксиглюкози і C-11-ацетату. За такої умови виявляють кровоплин-метаболічну невідповідність: зниження перфузії міокарда при нормальному або навіть збільшеному поглинанні глюкози. Критичною стадією гібернації може стати апоптоз кардіоміоцитів, що призводить до зниження маси міокарда, який функціонує.

Методи виявлення життєздатного міокарда можна поділити на дві групи.

- Оцінка перфузії міокарда і рівня його метаболізму:
  - позитронно-емісійна томографія з F18-флуородезокси-глюкозою,
  - сцинтиграфія міокарда з талієм-201,
  - контрастна ехокардіографія.
- Оцінка інотропного резерву міокарда:
  - стрес-ехокардіографія з добутаміном, або
  - магнітно-резонансна томографія (МРТ) з добутаміном.

Обстеження з метою виявлення гібернованого міокарда слід виконувати хворим на ІХС:

- з верифікованим діагнозом ІХС і фракцією викиду лівого шлуночка менше за 35 %,
- з дисфункцією лівого шлуночка при наявності виразних клінічних симптомів серцевої недостатності та помірних ангінозних проявів.

**Прекондиціонування (Preconditioning)** можна визначити як збільшення резистентності міокарда до ішемічного впливу внаслідок короткочасних епізодів ішемії, що повторюються. У дослідженнях Murry і співавт. було доведено, що чергування епізодів тяжкої ішемії з періодами реперфузії міокарда сприяє підтримці внутрішньоклітинного рівня макроергічних фосфатів і уповільнює розвиток некротичних змін у міокарді собаки при наступному тривалому епізоді ішемії, що, врешті речт, призводить до зменшення зони інфаркту на 75 % у порівнянні з контрольною групою.

Захист, який забезпечується метаболічною адаптацією, відбувається відразу після закінчення адаптаційного впливу і поступово зникає через 1–2 години. Встановлено також, що через 12–24 години після адаптаційного впливу розвивається уповільнена фаза захисної реакції, яка є менш потужною, але більш тривалою (до 72 год). Уповільнена фаза резистентності міокарда до ішемічного пошкодження має назву «друге вікно» уповільненої реакції, на відміну від ранньої, «класичної» адаптації.

Проявом класичного ішемічного preconditioning є синдром «розминки» (Warm-up Phenomen) або «переходжування» (Walk – Through – Angina), які полягають у поступовому зменшенні кількості та інтенсивності ангінозних нападів протягом помірного фізичного навантаження, що повторюється. Цей синдром реєструється майже у 10 % хворих на стабільну стенокардію. Аналогічна картина може спостерігатися при проведенні навантажувальних тестів, коли під час навантаження з'являються короткочасні ангінозний біль та зміщення сегменту ST, а при продовженні навантаження вони минають. Подібні стани дозволили сформулювати такі поняття, як «первинно прихована ангіна» (First Holeangina) або «стенокардія першого навантаження» (First – Effort – Angina).

Можливо, ішемічне preconditioning є причиною того, що у пацієнтів з передінфарктною стенокардією реєструється тенденція до зменшення зони некрозу, порівняно з хворими, у яких інфаркт розвинувся раптово. Є також вказівки про те, що в клінічній практиці наявність передінфарктної стенокардії сприяє зниженню проявів феномену «no-reflow», тим самим захищає міокард від мікросудинного пошкодження.

Формування післяішемічного preconditioning обумовлено поєднанням безлічі складних механізмів адаптації, серед яких нині найбільш вивчені такі:

- зниження накопичення у кардіоміоцитах продуктів розпаду глікогену та аденінових нуклеотидів, таких як  $H^+$ ,  $NH_3$ , лактат, неорганічні фосфати, аденозин;
- підвищення активності або синтезу ферментних систем, які мають кардіопротективний ефект від ішемічного ушкодження;
- кардіопотективна дія у фазу пізнього preconditioning надлишкової продукції NO, обумовлена стимуляцією NO-синтази.

Запуск ішемічного preconditioning здійснюється взаємодією ендогенних факторів – тригерів із їх специфічними рецепто-

рами. Тригери – біологічно активні речовини, що виділяються з кардіоміоцитів при ішемічних епізодах та під час реперфузії (аденозин, брадикінін, простаноїди, катехоламіни, ендорфіни, NO, АФК тощо), реалізують свої ефекти різними шляхами внутрішньоклітинної сигналізації.

Тобто, ішемічні епізоди супроводжуються послідовно поєднаними або рознесеними за часом адаптаційно – дезадаптаційними етапами: метаболічна адаптація – «ішемічне прекодиціонування» (реалізація різних шляхів внутрішньоклітинного метаболізму), функціональна адаптація – «гібернація міокарда» (зниження скоротливої функції міокарда) біологічна реабілітація – «оглушеність міокарда» (відновлення скоротливої функції) або загибель міокардіальних клітин (апоптоз). L. N. Оріє підкреслює, що у хворих на ІХС клінічна картина захворювання характеризується 9–10 клінічними проявами, які зумовлені гетерогенністю причин та різноманітністю адаптаційних механізмів. Ураховуючи різноманіття прояву ішемічного синдрому, непередбачуваність розвитку та функціонування колатерального кровообігу в міокарді, як першого етапу захисту міокарда при зупинці кровообігу в коронарному регіоні, можна припустити неможливість існування навіть двох

однакових хворих, у яких патофізіологія та клінічний перебіг захворювання були б абсолютно однакові. Навіть в одного і того ж хворого можуть поєднуватися та формуватися різні адаптивні механізми «ішемічних синдромів».

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Курс лекцій з клінічної кардіології / за редакцією проф. В. Й. Целуйко – К., 2020. – 592 с.
2. Therapeutic Manipulation of Myocardial Metabolism: JACC State-of-the-Art Review / H. Honka, C. Solis-Herrera, C. Triplitt [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 77, Issue 16. – P. 2022–2039.
3. Creatine kinase-mediated improvement of function in failing mouse hearts provides causal evidence the failing heart is energy starved / A. Gupta Akki, Y. Wang [et al.] // J. Clin Invest. – 2012. – Vol. 122. – P. 291–302.
4. Long-term caloric restriction improves cardiac function, remodeling, adrenergic responsiveness, and sympathetic innervation in a model of postischemic heart failure // Circ Heart Fail. – 2018. – Vol. 11. – Article e004153.
5. Cardiac contractility modulation ameliorates myocardial metabolic remodeling in a rabbit model of chronic heart failure through activation of AMPK and PPAR- $\alpha$  pathway / F. Zhang, L. Liu, Y. Xie [et al.] // From the journal Open Medicine. DOI: 10.1515/med-2022-0415.

## Summary

### Conditions of the myocardium during ischemia

L. M. Yakovleva

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The article discusses the peculiarities of myocardial metabolism and the main energy substrates for ATP synthesis. Illumination of changes in metabolism that occur during physical exercise, eating habits and other pathological conditions. Changes in metabolism and adaptation mechanisms that develop during impaired perfusion, as well as special ischemic conditions such as hibernation, preconditioning, and stunning are discussed.

**Key words:** ischemia, hibernation, preconditioning, stunning, adenosine triphosphate, glycogen, glucose, free fatty acids, lactate

# Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 7/2023

**Фах:** кардіологія

**Модератор:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

**Термін відправлення відповідей:** протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

## Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ \_\_\_\_\_  
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) \_\_\_\_\_

### 3. Професійні дані

Спеціальність \_\_\_\_\_ Звання \_\_\_\_\_ Посада \_\_\_\_\_

Останнє удосконалення (вид) \_\_\_\_\_ Останнє удосконалення (років) \_\_\_\_\_

### 4. Місце роботи

Повна назва закладу \_\_\_\_\_

Повна адреса закладу \_\_\_\_\_

**Відомча належність** (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. \_\_\_\_\_

### 5. Домашня адреса

Індекс \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_ Район \_\_\_\_\_ Місто \_\_\_\_\_

Вулиця \_\_\_\_\_ Будинок \_\_\_\_\_ Корпус \_\_\_\_\_ Квартира \_\_\_\_\_

### 6. Контактні телефони

Домашній \_\_\_\_\_ Робочий \_\_\_\_\_ Мобільний \_\_\_\_\_

7. E-mail \_\_\_\_\_

Особистий підпис \_\_\_\_\_

Я, \_\_\_\_\_ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

\_\_\_\_\_ Ваш підпис

### Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

### Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

## Тестові питання для самоконтролю

### 1. У нормі найрентабельнішим субстратом для синтезу АТФ у міокарді є:

- а) глюкоза;
- б) вільні жирні кислоти;
- в) глікоген.

### 2. Транспортною формою щодо переносу енергії в міокарді є:

- а) АТФ;
- б) креатинфосфат;
- в) креатинфосфокіназа.

### 3. Ознакою ішемії міокарда є:

- а) поглинання лактату;
- б) продукція лактату;
- в) синтез глікогену.

### 4. При фізичному навантаженні лактат:

- а) продукується міокардом;
- б) поглинається міокардом;
- в) не бере участі в метаболізмі міокарда.

### 5. При ішемії розвивається:

- а) внутрішньоклітинний алкалоз;
- б) у цитозолі кардіоміоцита кислотність не змінюється;
- в) внутрішньоклітинний ацидоз.

### 6. Вихід АТФ при анаеробному гліколізі складає:

- а) 4 молекули;

- б) 38 молекул;
- в) 2 молекули.

### 7. Нижчий поріг розвитку ангінозного болю в ранковий час є проявом феномена:

- а) прекондичіонування;
- б) гібернації;
- в) оглушеності.

### 8. 20 % енергії міокарда витрачається:

- а) на роботу  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  каналів;
- б) роботу  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ - та  $\text{Ca}^{2+}$ -насосів;
- в) забезпечення скорочувальної функції міокарда.

### 9. Провідним механізмом розвитку оглушеного міокарда є:

- а) зниження скорочувальної здатності міокарда;
- б) взаємодія тригерів;
- в) накопичення надлишкової кількості  $\text{Ca}^{2+}$  у цитозолі.

### 10. При ішемії концентрація пірувату в кардіоміоциті:

- а) знижується;
- б) не змінюється;
- в) збільшується.

### 11. При гібернації міокард інтенсивно поглинає:

- а) кетонів тіла;
- б) глюкозу;
- в) вільні жирні кислоти.

## Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/10/ ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/20

**Склад: діючі речовини:** леркандипін, еналаприл. Леркамен® АПФ 10/10: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить леркандипіну гідрохлориду 10 мг та еналаприлу малеату 10 мг; Леркамен® АПФ 10/20: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить леркандипіну гідрохлориду 10 мг та еналаприлу малеату 20 мг.

**Показання.** Леркамен® АПФ 10/10: лікування есенціальної гіпертензії у хворих, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при монотерапії леркандипіну гідрохлоридом у дозі 10 мг. Леркамен® АПФ 10/20: лікування есенціальної гіпертензії у хворих, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при монотерапії еналаприлу малеатом у дозі 20 мг.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин препарату, будь-якого інгібітору АПФ або блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду, а також до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі ангіонабряку в результаті попереднього лікування інгібітором АПФ. Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк. Вагітність або планування вагітності. Тяжка ниркова недостатність. Тяжка печінкова недостатність та інші.

**Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза: одна таблетка один раз на день, як мінімум за 15 хвилин до приймання їжі. **Побічні реакції.** Часто (>1/100 до <1/10): запаморочення, головний біль, кашель.

**Побічні реакції,** що виникають нечасто (>1/1000 до <1/100); рідко (>1/10000 до <1/1000) – див. повну інструкцію.

**Виробник.** Рекордаті Індустрія Кіміка е Фармачеутика С.п.А., Італія.

**Повноважний представник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

**Місцезнаходження представника.** Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

\* Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік, показань, протипоказань, побічних реакцій, особливостей застосування)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Інструкція для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) лікарського засобу ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/10 /ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/20, РП№ ЦА/13568/01/01, № ЦА/13569/01/01 наказ МОЗ України № 228 ежд 11.02.2021.2. Borghi C., Santi F. Patient Preference and Adherence 2012;6 449-455. 3. Williams B, Mancia G, et al. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104.4. Rump ICArzneimittelforschung 2010; 60(3): 124-130.