

Механизмы повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования

Ш.Х. Самадов*, И.В. Кокшенева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН. Москва, Россия

Myocardial damage mechanisms in coronary artery bypass surgery (literature review)

Sh.Kh. Samadov*, I.V. Koksheneva

A.N. Bakoulev Research Centre for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia

Статья посвящена рассмотрению современных научных представлений о механизмах повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования. Представлены современные публикации по данной проблеме — молекулярная основа и патофизиологические закономерности, развивающиеся при синдроме ишемии/реперфузии, рассматриваются возможные кардиопротективные стратегии.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, реперфузионное повреждение миокарда, миокардиальный стуннинг, воспалительный ответ, антиишемические стратегии, кардиопротекция.

The paper discusses modern views on myocardial damage mechanisms in coronary artery bypass surgery (CABG). The publications reviewed include those on molecular basis and pathophysiological pathways in ischemia/reperfusion syndrome, as well as on potential cardioprotective strategies.

Key words: Coronary artery bypass surgery, reperfusion myocardial damage, myocardial stunning, inflammatory response, anti-ischemic strategies, cardioprotection.

Наряду с ежегодным интенсивным ростом количества операций реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) кардиохирурги продолжают сталкиваться с таким грозным осложнением как острая сердечная недостаточность (ОСН). В настоящее время совершенно ясно, что важнейшим фактором предотвращения развития ОСН наряду с адекватностью выполнения коррекции патологии сердца, является эффективность защиты миокарда во время операции.

Глобальная ишемия миокарда, развивающаяся в период пережатия аорты (Ао), и реперфузия после снятия зажима с Ао, могут приводить к сократительной дисфункции миокарда, которая сохраняется, не смотря на восстановление нормального коронарного кровотока. Такое состояние миокарда получило название “оглушенность” или “станнинг”.

Феномен “оглушенного” миокарда, или миокардиальный станнинг, представляет собой постишемическую потерю сократительной способности миокарда, которая

развивается после реперфузии, несмотря на отсутствие необратимого повреждения кардиомиоцитов (КМЦ) и восстановление нормального коронарного кровотока. Повреждение, ответственное за миокардиальный станнинг, имеет две составляющие:

- компонент, который развивается в течение ишемии (ишемическое повреждение);
- компонент, который развивается после реперфузии (реперфузионное повреждение).

Реперфузионный вклад в повреждение больше, чем вклад ишемии [1].

Реперфузионный феномен заканчивается “оглушенностью” КМЦ, нарушением микроциркуляции (МЦ), дисфункцией эндотелия (ДЭ). Реперфузия резко поврежденного ишемией миокарда приводит к появлению необратимых изменений в КМЦ или к их некрозу. Основными факторами, увеличивающими тяжесть реперфузионного повреждения, являются: тяжесть и продолжительность ишемии, размер области ишемии, состояние нагрузки

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: buziashvili@yandex.ru
тел: 8-917-516-52-77

[Самадов Ш.Х. (*контактное лицо) — аспирант клинко-диагностического отделения; Кокшенева И.В. — с.н.с. клинко-диагностического отделения].

на сердце, миокардиальная температура [1,15]. Клиническим проявлением стэннинга миокарда может быть синдром низкого сердечного выброса (СВ), развивающийся после операции.

Патофизиология ишемического/реперфузионного повреждения миокарда: гипотезы, роль эндотелия, механизмы адгезии, окислительный стресс (ОС), апоптоз

Механизмы развития “оглушения” миокарда до конца не изучены. В настоящее время в формировании феномена “оглушенного миокарда” главенствуют следующие теории патофизиологических процессов:

- Цитолитическая и митохондриальная перегрузка кальцием КМЦ;
- Образование избыточного количества свободных кислородных радикалов с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ);
- Острая воспалительная реакция;
- Изменение использования субстратов [8].

В дальнейшем, несмотря на восстановление коронарного кровотока, реперфузия сочетается с нарушением МЦ (феномен “no-reflow”), которое развивается вследствие ДЭ, закупорки МЦ русла (МЦР) нейтрофилами, отека миокарда, а также микроэмболизации дистального русла коронарных артерий (КА) [8,15]. Соответственно этим патофизиологическим процессам были противопоставлены стратегии кардиопротекции, которые изучались в экспериментальных и клинических исследованиях.

Перегрузка кальцием. Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} увеличивается во время пролонгированной ишемии и последующей реперфузии. Перегрузка Ca^{2+} во время ишемии развивается вследствие активации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, открытия кальциевых каналов, в сочетании с ингибированием кальциевых насосов сарколеммы и саркоплазматического ретикулома. Во время реперфузии Na^+/H^+ -обменник активируется для поддержания внутриклеточного pH. Однако вытеснение ионов H^+ инициирует приток ионов Na^+ в КМЦ, что через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник приводит к дальнейшему увеличению притока Ca^{2+} во время раннего периода реперфузии. Кальциевая перегрузка КМЦ вызывает их гиперсократимость (гиперконтрактуру), что затем приводит к дефициту кислорода и энергии после реперфузии. В дальнейшем кальциевая перегрузка индуцирует активацию протеаз, повреждение мембран клеток, что в комплексе приводит к гибели КМЦ [8,14,25].

Блокаторы кальциевых каналов. Блокада кальциевых каналов L-типа может предотвратить кальциевую перегрузку во время длительной ишемии и реперфузии. В экспериментальных исследованиях окклюзии КА антагонисты кальция (АК) ограничивали необратимое повреждение миокарда и уменьшали тяжесть стэннинга, если эти препараты назначались до развития ишемии. Клинические исследования показали неубедительные результаты эффективности АК, если они назначались во время или после реперфузии [8].

Ингибиторы обмена Na^+/H^+ . Экспериментальные исследования показали, что миокардиальное повреждение уменьшается при назначении ингибиторов обмена Na^+/H^+ , если эти препараты назначаются до начала ишемии. В клинических исследованиях ингибитор обмена Na^+/H^+ карипорид назначался пациентам, направляемым на операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). У этих пациентов наблюдалось снижение периоперационного высвобождения кардиоспецифичных энзимов,

что было показано в исследовании GUARDIAN (Guard During Ischaemia Against Necrosis) и в большом исследовании EXPEDITION (Sodium-hydrogen Exchange Inhibition to Prevent Coronary Events in Acute Cardiac Conditions), куда вошли 5761 пациент. Это сочеталось с улучшением клинических исходов операции [8].

Значение факторов воспалительной реакции в развитии повреждения миокарда и миокардиального стэннинга. Воспалительный ответ представляет собой комплекс гуморальных и клеточных взаимодействий, осуществляющихся посредством многочисленных путей, участвующих в воспалении, включая активацию системы комплемента, синтез цитокинов, активацию нейтрофилов, молекул адгезии и множества воспалительных медиаторов [12]. Эти процессы могут вызывать повреждение КМЦ непосредственно, но также и косвенно, вследствие отека миокарда, закупорки МЦР полиморфноядерными нейтрофилами, вызывая феномен “no-reflow”.

Особое место среди цитокинов в развитии стэннинга и повреждении миокарда при ишемии/реперфузии занимает фактор некроза опухолей α (ФНО- α). Этот провоспалительный цитокин, непосредственно участвует в патогенезе критических состояний, в т.ч. сепсиса, травматических повреждений, кардиальной ишемии. ФНО- α вырабатывается преимущественно макрофагами, он оказывает прямое цитотоксическое действие на клетки паренхиматозных органов, стимулирует синтез интерлейкинов (IL)-6 и IL-8, которые являются мощными активаторами нейтрофилов. ФНО- α способствует развитию гипотензии, тахикардии, тахипноэ, метаболического ацидоза, утолщения альвеолярных мембран.

ФНО- α в значительной степени влияет на инотропное состояние миокарда, подавляя его и вызывая дилатацию желудочков сердца. Регулярный локальный выброс ФНО- α в миокарде может вызвать его гипертрофию как адаптивную реакцию на стресс. Персистенция высоких концентраций ФНО- α приводит к дезадаптации, декомпенсации сердечной деятельности и СН. Отрицательное инотропное действие ФНО- α реализуется через оксид азота (NO) и сфингозин — элементы каскада ФНО- α при ишемическом/реперфузионном повреждении, что в итоге приводит к окислительной модификации сократительных белков и развитию сократительной дисфункции [10] (рисунок 1). Другие механизмы, через которые реализуется отрицательное действие ФНО- α на миокард — это ухудшение функции митохондрий, ОС, индукция апоптоза КМЦ. Было показано, что увеличение тканевой концентрации ФНО- α или интракоронарное введение экзогенного ФНО- α индуцируют прогрессирующую сократительную дисфункцию [9,10,24,26].

Анти- ФНО- α стратегии. Механизм развития сократительной дисфункции в каскаде ФНО- α и “мишени” для кардиопротекции представлены на рисунке 1. Установлено, что лечение ингибитором синтазы NO- L-нитроаргинин метилэстером (L-HAME) уменьшает прогрессирование сократительной дисфункции миокарда и предотвращает повышение концентрации ФНО- α и сфингозина [20]. Предшествующее лечение ФНО- α -антителами предотвращает развитие миокардиальной дисфункции [10]. Лечение N-олеилэтанололамином (NOE), который блокирует фермент керамидазу, и таким образом, блокирует превращение керамидов в сфингозин, также предотвращает прогрессирование контрактильной дисфункции, но при этом миокардиальная тканевая концентрация

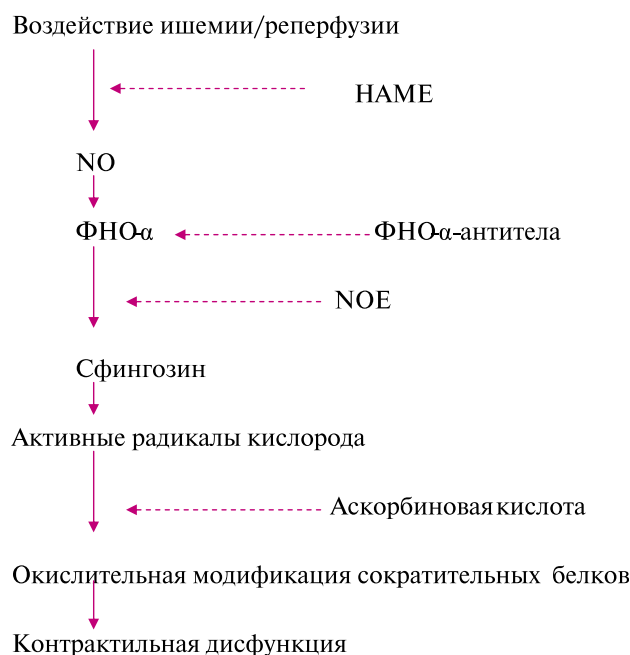


Рис. 1 Механизм развития сократительной дисфункции в каскаде ФНО-α и стратегии кардиопротекции.

ФНО-α остается повышенной [20]. Показано, что обширность окислительной модификации тропониона коррелирует с тяжестью сократительной дисфункции, и что тканевая концентрация ФНО-α увеличивается параллельно с окислением тропониона, тем самым подтверждая, что окисление тропониона может представлять конечную точку в воспалительном каскаде, реализуемом через ФНО-α [6]. Предварительное лечение аскорбиновой кислотой предотвращало увеличение миокардиального ФНО-α и окисление тропониона, тем самым предотвращало развитие миокардиальной дисфункции при коронарной микроэмболизации [6].

Недавно получены удивительные данные, показывающие, что повышенная экспрессия ФНО-α не только вызывает прогрессирующую контрактивную дисфункцию, но также индуцирует позднюю кардиопротекцию посредством ишемического preconditionирования [10].

Противовоспалительный цитокин IL-10 может блокировать действие ранних провоспалительных медиаторов (ФНО-α и IL-1), подавлять образование IL-6 и IL-8 и супероксидных радикалов. IL-10 также осуществляет кардиопротективную функцию путем ингибирования взаимодействия нейтрофилов с эндотелием. IL-10 может ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, тем самым представляя эндогенный источник защиты, которая потенциально важна у пациентов после АКШ. Предварительный курс лечения кортикостероидами перед операцией и использование аprotинина, может значительно увеличивать продукцию IL-10 во время кардиохирургических операций с применением искусственного кровообращения (ИК) [12].

Активация нейтрофилов и нейтрофилопосредованное повреждение миокарда, роль эндотелия. Нейтрофилы играют ключевую роль в развитии ишемического/реперфузионного повреждения. Основными активаторами нейтрофилов служат провоспалительные цитокины, факторы

комплемента C3a и C5a, γ-интерферон, фактор активации тромбоцитов и др. В результате происходит адгезия нейтрофилов на клетках эндотелия сосудов с их последующим повреждением и дальнейшим высвобождением медиаторов воспаления [17]. Ключевыми моментами в этом процессе считаются:

- **Роллинг.** Будучи активированными, нейтрофилы начинают произвольно цепляться к эндотелиальным клеткам и “катиться” по эндотелиальной поверхности. Адгезивные молекулы, называемые селектинами (L-селектин и P-селектин), медируют процесс, который ведет к активации тромбоцит-активирующих факторов (PAF).

- **Жесткая адгезия.** PAF и P-селектин медируют активацию нейтрофильных интегринов CD11/CD18, которые связывают внутриклеточные адгезивные молекулы ICAMs на эндотелии, в результате чего образуется прочная связь. Моноклональные антитела к интегрину CD11 снижают лейкоцитарную адгезию и ограничивают некрозы миокарда в экспериментальных моделях.

- **Трансмиграция.** В финальной фазе нейтрофильно-эндотелиального клеточного взаимодействия происходит нейтрофильная трансмиграция через краевые соединения между эндотелиальными клетками в процессе, называемом диапедезом. Когда нейтрофилы достигают тканей, активированные лейкоциты высвобождают токсические медиаторы (протеазы и др.), которые усиливают сосудистую проницаемость, отек, образование тромбов и повреждение КМЦ [18].

Антивоспалительные стратегии. Понимание ведущей роли полиморфноядерных нейтрофилов в развитии ишемического/реперфузионного повреждения инициировало ряд исследований, которые показали, что тяжесть миокардиального стэндинга уменьшалась путем блокады взаимодействия нейтрофилов с эндотелиальными клетками, что осуществлялось посредством:

- использования моноклональных антител к интегрину CD18 или к рецепторам ICAM-1;
 - ингибирования лейкотриенов;
 - ингибирования рецепторов тромбоксана [3].
- Аденозин оказывает влияние на множество процессов, которые могут защищать миокард от воздействия ишемии/реперфузии:
- аденозин-установленный триггер ишемического preconditionирования;
 - ингибирует активацию полиморфноядерных нейтрофилов;
 - ингибирует образование свободных радикалов кислорода;
 - оказывает противовоспалительные эффекты;
 - оказывает защитное действие на эндотелий и МЦ кровотока [8,10].

В экспериментальных исследованиях на животных аденозин показал выраженный кардиопротективный эффект, когда его назначали до развития ишемии. Однако, анализ клинических исследований по применению аденозина при реперфузионной терапии при остром инфаркте миокарда (ОИМ), в целом не дал значимого положительного эффекта [8].

Роль свободных радикалов кислорода и состояния системы антиокислительной защиты (АОЗ). Свободно радикальное окисление протекает во всех органах и тканях и является нормальным метаболическим процессом. В обычных условиях этот механизм важен для регуляции

транспорта веществ через мембрану клеток, синтеза простагландинов и лейкотриенов, метаболизма стероидных гормонов и катехоламинов. Гипоксия и реперфузия миокарда во время операции приводят к стимуляции реакций свободнорадикального окисления и возрастанию интенсивности процессов ПОЛ, ослаблению АОЗ.

При ишемии создается парадоксальная ситуация — снижение содержания кислорода приводит к увеличению генерации цитотоксичных супероксидных анион-радикалов и других активных форм кислорода (АФК). Этот процесс значительно усугубляется при увеличении доставки кислорода во время реперфузии. Миокард инфильтрируется нейтрофилами, активация которых продуктами фосфолиполиза и протеолиза инспирирует “респираторный взрыв”, приводящий к гиперпродукции АФК и дальнейшему усугублению ишемического повреждения миокарда. При этом повреждающую роль играют не только первичные, но и вторичные продукты свободнорадикального ПОЛ, образующиеся при окислительной деструкции липидных гидропероксидов. Это, прежде всего, соединения альдегидной природы — такие, как малоновый диальдегид, являющийся показателем перекисидации в целом. Одним из патогенетических звеньев ишемического и реперфузионного повреждения миокарда является дестабилизация биологических мембран под влиянием АФК, что способствует нарушению их целостности вплоть до необратимых повреждений КМЦ [9].

Важнейшую роль в регуляции свободнорадикальных процессов в клетке играют антиокислительные ферменты, такие как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза. Первая линия АОЗ предусматривает возможность инактивации потенциально опасных АФК с участием супероксиддисмутазы и каталазы. Следует отметить, что при усилении свободнорадикального окисления АФК способны инактивировать > 200 различных ферментов, в т.ч. и ферменты АОЗ.

Литература по кардиохирургии изобилует доказательствами патогенетической роли свободных радикалов в развитии дисфункции миокарда после кардиоплегической остановки сердца [21]. В биопсиях миокарда, взятых до и после пережатия Ао, было показано истощение антиокислительного потенциала — снижение плазменной активности глутатионпероксидазы, что отражает развитие ОС [7]). Поэтому метаболические пути очищения (использование акцепторов свободных радикалов и сквенджеров кислородных радикалов) могут являться возможными методами кардиопротекции во время кардиохирургических операций [3].

Роль апоптоза в развитии реперфузионного повреждения миокарда. После острого ишемического/реперфузионного стресса клетка может либо выжить, либо погибнуть, либо перейти в состояние апоптоза. Некроз представляет собой результат массивного, несовместимого с жизнью поражения клетки, которое заканчивается выраженной воспалительной реакцией на поврежденную ткань. Некротические клетки сморщиваются и лизируются, а содержимое их ядра попадает во внеклеточное пространство. Нормальная генетическая структура ядра повреждена, она рассматривается иммунной системой как чужеродная и опасная для окружающих клеток. Это приводит к запуску каскадов воспалительной реакции.

Запрограммированная гибель поврежденных клеток происходит не по воспалительному, а по аденозин-

трифосфат (АТФ)-зависимому пути, называется апоптозом. Апоптоз является энергозависимым, многозвеньевым, генетически регулируемым каскадным внутриклеточным механизмом. Программа самоликвидации клетки запускается при критическом повреждении клеточных органелл. Клетка в состоянии апоптоза начинает сморщиваться, происходит вакуолизация ее цитоплазмы, конденсация хроматина, фрагментация ядра, и в итоге, клетка превращается в апоптотическое тельце. Эти апоптотические тельца фагоцитируются макрофагами. Поскольку не происходит выброса содержимого клетки во внеклеточную среду, апоптотические тельца не вызывают воспалительных реакций. Апоптоз предпочтительнее для органа, чем некроз, потому что погибающая клетка не увлекает за собой соседние клетки [19,22].

Процесс регулируемой клеточной гибели условно может быть разделен на несколько различных фаз: фаза инициации апоптоза, проведение сигнала, активация каспаз, активация эндонуклеаз и специфическая деградация дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в результате чего наступает гибель клетки [4].

Группа протеаз, названная каспазы (caspases), функционирует как медиатор сигнала смерти клетки. В ответ на проапоптотические сигналы происходит активация каспаз и последующий рапад клетки. Ключевым моментом в каспазной регуляции апоптоза служит вовлечение caspases-3. Знание подробностей каспазной регуляции может дать возможность управлять апоптозом. Путем ингибирования caspases-3 удастся предупредить апоптоз *in vitro*, однако, некоторые стимулы способны привести клетку к апоптозу независимо от активности caspases-3.

Интерес многих исследователей механизмов апоптоза сосредоточен на изучении белков семейства Bcl-2, способных блокировать апоптоз. К настоящему времени изучен механизм модуляции состояния белков семейства Bcl-2. Данный механизм связан с изменением структуры белка — индуктора апоптоза — Bad, а именно его степени фосфорилирования / дефосфорилирования. Осуществляется этот механизм через рецептор IL-3. IL-3, связываясь со специфическим рецептором, активирует специфические киназы, которые осуществляют фосфорилирование Bad, что увеличивает его сродство к цитоплазматическому белку. При этом не происходит образование гетеродимера Bcl-2/Bad, и апоптоз не развивается.

Ишемия и реперфузия миокарда при кардиохирургических операциях сопровождается индукцией апоптоза. Было показано, что плазменный уровень молекул Fas (группа белков из семейства ФНО, участвующих в ранних фазах апоптоза) прямо коррелирует с обширностью миокардиального повреждения после ИК [5,11]). Сообщили, что в плазме крови, забранной у пациентов через 1, 6 и 12 ч после отключения ИК при операциях АКШ, было выявлено индуцирование апоптоза в эндотелиальных клетках [5]. Тогда как в плазме здоровых волонтеров или у пациентов, подвергшихся несердечным хирургическим вмешательствам, отсутствовала проапоптотическая активность.

Пациентам выполняли биопсию миокарда во время операции АКШ — до пережатия Ао и после окончания ИК. Образцы миокарда затем анализировались с применением электронной микроскопии; также определялись гистохимические маркеры — цитохром С и высво-



Рис. 2 Схема патогенеза станинга и возможные стратегии кардиопротекции (адаптировано из Anselmi A. et al. [3].

бождение цитрат-синтетазы [16]. Вследствие короткого промежутка времени между началом ишемии миокарда и забором образцов миокарда, электронная микроскопия не обнаружила признаков поздней фазы апоптоза (апоптотических телец), но в некоторых КМЦ отмечалось: коллапс ядер, сгущение хроматина, набухание митохондрий (ранние апоптотические изменения). Однако общее количество КМЦ, в которых наблюдалась фрагментация ДНК (претерминальная стадия процесса апоптоза), увеличилось в 3 раза после операции ($1,3 \pm 0,4$ % и $3,2 \pm 1,3$ %, до и после операции, соответственно), но статистически незначимо ($p=0,14$). С целью оценить выраженность апоптотического процесса на ранних фазах определяли апоптотический индекс как отношение активности цитохрома C к активности цитрат-синтетазы. Этот индекс тесно коррелировал с клиническими параметрами: позитивно коррелировал с временем кардиоплегической остановки и реперфузии, а также с изменениями гемодинамических параметров — позитивно с изменениями давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) и негативно с сердечным индексом.

Изучали частоту развития апоптоза по данным интраоперационных биопсий миокарда у группы пациентов после кардиохирургических операций, сопоставляли с ближайшей и отдаленной послеоперационной летальностью [27]. Авторы показали, что у пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде, наблюдается достоверное увеличение процента апоптотических КМЦ и снижение экспрессии белка Bcl-2, в сравнении с группой выживших пациентов.

Получены доказательства относительно роли митохондрий на ранних фазах апоптоза. Закрытие митохондриальных Катф-каналов с последующим снижением концентрации АТФ, стимулирует первые этапы апоптоза. Изучалось влияние Диазоксиды как селективного открывателя митохондриальных Катф-каналов как возможного кардиопротективного средства на моделях животных с холодовой кардиоплегией, ишемией и реперфузией. При лечении Диазоксидом в КМЦ отмечалось значитель-

но меньшее количество TUNEL-позитивных ядер (признаки поздней фазы апоптоза), снижение каспазы-3 и проапоптотического расщепляющего протеина [23]. Аналогичные данные относительно апоптотического каскада, индуцированного митохондриями после кардиоплегии, получены и при рассмотрении Катф-каналов как возможную “мишень” для кардиопротекции. Во время ишемии продукция АТФ значительно снижена, митохондриальные каналы стремятся к закрытию, таким образом определяя начальный сигнал к запуску процесса апоптоза [2].

Назначение во время реперфузии селективных ингибиторов апоптоз-связанных эндонуклеаз (ауринтрикарболовая кислота) сочеталось с улучшением регионарной сократимости и улучшением сосудистой эндотелиальной функции [3].

Было показано, что дополнение антиоксидантов (таких как Эбселен или дефероксамин) в кардиоплегический раствор значительно снижает частоту апоптоза КМЦ в экспериментальных исследованиях [13]. Эбселен — селен-содержащий препарат, работает как глутатионпероксидазный стимулятор. Эбселен уменьшает тяжесть повреждения миокарда свободными радикалами кислорода при ишемии/реперфузии, тем самым ограничивая гибель КМЦ апоптотическим процессом. Эти данные показывают, что при операциях на сердце с применением ИК действительно развивается миокардиальный ОС, и что он является в дальнейшем триггером каскада апоптоза.

Также пируват рассматривался как возможный препарат для кардиопротекции, работающий как сквенджер (“удалитель”) кислородных радикалов. На изолированных сокращающихся сердцах крыс, которые подвергались кардиоплегии и реперфузии, у тех, у которых до воздействия вводился пируват, было обнаружено дозозависимое снижение клеточного апоптоза и улучшение функции сердца.

Таким образом, обобщенные вместе результаты исследований показывают, что причины развития и длительно сохраняющейся дисфункции миокарда

в послеоперационном периоде обусловлены острой воспалительной реакцией, миокардиальным ОС. Запускаемый при этом миокардиальный апоптоз, в последующем определяет обширность гибели КМЦ и тем самым может приводить к длительной миокардиальной дисфункции. Механизмы восстановления

функции миокарда после станнинга могут включать гипертрофию выживших КМЦ, тем самым снижая контрактильный резерв миокарда и ухудшая отдаленные результаты. Новые кардиопротективные стратегии основаны на гипотезе единства процессов воспаления, апоптоза, станнинга и представлены на рисунке 2.

Литература

1. Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. Природа и клиническое значение "новых ишемических синдромов". Москва. Изд. НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН 2007.
2. Andrukhiv A, Costa AD, West IC, et al. Opening mitoK_{ATP} increases superoxide generation from complex I of the electron transport chain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 29: H2067-74.
3. Anselmi A, Abbate A, Girola F, et al. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 304-11.
4. Baines CP, Molkentin JD. STRESS signaling pathways that modulate cardiac myocyte apoptosis. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38(1): 47-62.
5. Birdi I, Angelini GD, Bryan AJ. Biochemical markers of myocardial injury during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 879-84.
6. Canton M, Skyschally A, Menabo R, et al. Oxidative modification of tropomyosin and myocardial dysfunction following coronary microembolization. *Eur Heart J* 2006; 27: 875-81.
7. Carlucci F, Tabucchi A, Biagioli B, et al. Cardiac surgery: myocardial energy balance, antioxidant status and endothelial function after ischemia- reperfusion. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 483-91.
8. Dirksen MT, Laarman GJ, Simoons ML, et al. Reperfusion injury in humans: a review of clinical trials on reperfusion injury inhibitory strategies. *Cardiovasc Res* 2007; 343-55.
9. Galinanes M, James M, Codd V, et al. TNF- α gene promoter polymorphism at nucleotide-308 and the inflammatory response and oxidative stress induced by cardiac surgery: role of heart failure and medical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 332-7.
10. Heusch Ph, Skyschally A, Leineweber K, et al. The interaction of coronary microembolization and ischemic preconditioning: A third window of cardioprotection through THF- α . *Arch Med Sci* 2007; 2: 83-92.
11. Joashi U, Tibby SM, Turner C, et al. Soluble Fas may be a proinflammatory marker after cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 137-44.
12. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: S715-20.
13. Maulik N, Yoshida T. Oxidative stress developed during open heart surgery induces inflammation: reduction of apoptotic cell death by ebselen a glutathione peroxidase mimic. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 601-8.
14. Meyer K, Klocke RC, Schipke JD, et al. Ca²⁺ sensitizer superior to catecholamine during myocardial stunning? *Eur J Card Thorac Surg* 2008; 34: 326-31.
15. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, et al. Myocardial ischemia/ reperfusion- injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol* 2005; 100: 179-90.
16. Schmitt JP, Schroder J, Schunkert H, et al. Role of apoptosis in myocardial stunning after open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1229-35.
17. Sharma M, Ganguly NK, Chaturvedi G, et al. Release of pro-inflammatory mediators during myocardial ischemia/reperfusion injury in coronary artery bypass graft surgery. *Molec Cell Biochem* 2003; 247: 23-30.
18. Sherman SK. Perioperative myocardial ischemia reperfusion injury. *Anesthesiol Clin N Amer* 2003; 21: 465-85.
19. Sodha NR, Clements RT, Feng J, et al. The effects of therapeutic sulfide on myocardial apoptosis in response to ischemia-reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 906-13.
20. Thielmann M, Dorge H, Martin C, et al. Myocardial dysfunction with coronary microembolization: signal transduction through a sequence of nitric oxide, tumor necrosis factor- α and sphingosine. *Circ Res* 2002; 90: 807-13.
21. Triana JF, Li XY, Jamaluddin U, et al. Postischemic myocardial "stunned myocardium" identification of major differences between the open-chest and the conscious dog and evaluation of the oxygen radical hypothesis in the conscious dog. *Circ Res* 1991; 69: 731-47.
22. Valen G. The basic biology of apoptosis and its implications for cardiac function and viability. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: S656-60.
23. Wakaiyama H, Cowan DB, Toyoda Y, et al. Selective opening of mitochondrial ATP-Sensitive potassium channels during surgically induced myocardial ischemia decreases necrosis and apoptosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 424-33.
24. Wang M, Crisostomo PR, Markel TA, et al. Mechanisms of sex differences in TNFR2- mediated cardioprotection. *Circulation* 2008; 118: S38-45.
25. Wei GZ, Zhou JJ, Wang B, et al. Diastolic Ca²⁺ overload caused by Na⁺/Ca²⁺ exchanger during the first minutes of reperfusion results in continued myocardial stunning. *Eur J Pharmacol* 2007; 572: 1-11.
26. Zeller CN, Wang Y, Markel TA, et al. Role of tumor necrosis factor receptor 1 in sex differences of stem cell mediated cardioprotection. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 812-9.
27. Zorc M, Vraspir-Porenta O, Zorc-Pleskovic R, et al. Apoptosis of myocytes and proliferation markers as prognostic factors in end-stage dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2003; 12: 36-9.

Поступила 07/10-2010