

ОБЗОР

УДК 616.12-009.72

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

А. В. Любимов, Д. В. Черкашин

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

CARDIOPROTECTIVE POSSIBILITIES PRO-HYPOXIC PRECONDITIONING

A. V. Lyubimov, D. V. Cherkashin

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

© А. В. Любимов, Д. В. Черкашин, 2016 г.

Ишемия/гипоксия — дисбаланс между доставкой оксигенированной крови к миокарду и его потребностью в кислороде. Метаболизм кардиомиоцитов играет несомненную роль в патогенезе сердечной недостаточности, что определило развитие такого направления в лечении этого синдрома, как кардиоцитопротекция. Обзор посвящен эффектам кратковременного и длительного гипоксического воздействия на локомоторные клетки в естественных и лабораторных условиях. Кратко рассматриваются исторические предпосылки изучения гипоксии и гипоксических состояний, патофизиологические механизмы воздействия гипоксии на миокард. Приведены примеры активизации генетического аппарата в ответ на ишемию, некоторые физиологические изменения на тканевом и клеточном уровнях. Рассмотрены вопросы возможных защитных механизмов и активизации адаптивных процессов в ответ на подпороговое и пороговое гипоксическое влияние. Авторы делают вывод о перспективности применения методик, оказывающих прогипоксический эффект в терапии ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: ишемия; ишемическая болезнь сердца; гипоксия; прекондиционирование; кардиопротекция; фактор, индуцируемый гипоксией, 1-альфа.

Ischemia/hypoxia is an imbalance between the delivery of oxygenated blood to the myocardium and its oxygen demand. The metabolism of cardiomyocytes plays a definite role in the pathogenesis of heart failure, determines the development of such direction in the treatment of this syndrome as cardiocytoprotection. Review is dedicated to the effects of short-term and long-term hypoxic influence on locomotor cells *in vivo* and *in vitro*. Historical background of the study of hypoxia and hypoxic conditions and pathophysiological mechanisms of hypoxia effects on the myocardium are briefly discussed. Examples of activation of the genetic apparatus in response to ischemia, some physiological changes at the tissue and cellular levels are given. The issues of possible defense mechanisms and activation of adaptive processes in response to sub-threshold and threshold hypoxic influence are considered. The authors conclude about the prospects of the search techniques, which have a mild pro-hypoxic effect in the treatment of coronary heart disease.

Key words: ischemia; ischemic heart disease; hypoxia; preconditioning; cardioprotection; hypoxia-inducible factor 1 alfa.

Введение. Для обеспечения процесса окислительного фосфорилирования миокарду постоянно необходима доставка кислорода [1].

Ишемия/гипоксия — дисбаланс между доставкой оксигенированной крови к миокарду и его потребностью в кислороде. При отсутствии соответствия доставки кислорода по-

требностям кардиомиоцитов, как у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), так и здоровых людей в условиях избыточных физических и эмоциональных нагрузок, функциональное состояние клеток сердечной мышцы меняется, что способствует возникновению клинических проявлений [2].

Осознание того, что нарушение метаболизма кардиомиоцитов играет несомненную роль в патогенезе сердечной недостаточности, определило развитие такого направления в лечении этого синдрома — кардиоцитопротекции.

Возможности и способы действия кардиопротекторов разнообразны. При отсутствии гипоксии основными источниками энергии для кардиомиоцитов являются глюкоза и свободные жирные кислоты. В гипоксических условиях количество поступающего кислорода недостаточно для окисления жирных кислот. Вследствие этого в митохондриях происходит накопление недоокисленных активированных форм жирных кислот, что приводит к подавлению транспорта выработанного в митохондриях АТФ в цитозоль и повреждению мембраны клеток [3].

Необходимость защиты миокарда при его ишемии и реперфузии в какой-то мере реализуется благодаря использованию ингибиторов АПФ, β -блокаторов, статинов и других фармакологических средств, прием которых снижает частоту развития инфаркта миокарда, способствует уменьшению зоны некроза при нем. В настоящее время в понятие защиты миокарда (кардиопротекции) принято включать раннее восстановление коронарной перфузии, поддержание устойчивого эпикардального и тканевого кровотока без развития повторной окклюзии, ишемического и реперфузионного повреждения миокардиального матрикса и клеток миокарда, раннюю стимуляцию процессов репарации сердца (высвобождение и утилизацию клеток предшественников эндотелия, стволовых клеток и т. д.). При этом продолжается поиск стратегий, способных оказать быстрый кардиоцитопротективный эффект при коронарной катастрофе и таким образом защитить жизнеспособный миокард в зоне ишемии. Этой цели могут способствовать специальные режимы повторного раздувания баллона при стентировании, охлаждения миокарда и применение фармпрепаратов (аденозина и др.) [4].

Одним из эндогенных защитных механизмов, который повышает резистентность сердца к ишемическому повреждению является физиологический феномен, названный «ишемическим преко́ндиционированием» (ишемическая подготовка) Важно знать и об изменениях ишемического преко́ндиционирования (угнетение, стимулирование) при различных патологических процессах и сопутствующих заболеваниях [5].

Целый ряд используемых медикаментозных препаратов могут влиять на ишемическое преко́ндиционирование, снижая его эффективность или увеличивать его продолжительность. В связи с этим важно глубже изучить проблему адаптации миокарда к ишемии и разработать подходы, направленные на эффективную защиту сердца, как от ишемических, так и от реперфузионных поражений.

Метаболические и патофизиологические предпосылки использования преко́ндиционирования в кардиологии. Гипоксия и кислородная недостаточность являются одной из центральных проблем медицины и в подавляющем большинстве клинических случаев рассматриваются как основа патологических процессов и критических состояний.

Изучение гипоксии и гипоксических состояний имеет давнюю историю: случайные наблюдения за изменениями состояния путешественников в горах и последующие научные исследования Э. Торричелли барометрического давления на разной высоте над уровнем моря (1644), изобретение Р. Гуком барометра (1665), открытие Дж. Пристли кислорода (1774) и доказательство А. Лавуазье его значения для человека (1775), определение А. Гумбольдтом содержания кислорода в воздухе (1817, 1841), описание симптомов горной болезни П. Бэрмом (1878) послужили развитию науки о недостатке кислорода [6]. Начало систематического и направленного изучения кислородной недостаточности связано с работами видных физиологов XIX века: И. М. Сеченова (закон постоянства состава альвеолярного воздуха), В. В. Пашутина (учение о кислородном голодании как типом патологическом процессе, 1881), А. Моссо (роль углекислого газа в развитии горной болезни, 1898), П. М. Альбицкого (понятие «тканевой гипоксии», 1905), Д. Баркрофта (первая классификация кислородной недостаточности, основанная на изменении свойств и структуры гемоглобина, 1922–1925). Н. Н. Сиротининым создана этиопатогенетическая классификация гипоксии (1939). К. Виггерс (1941) предложил различать два состояния: «гипоксию» — при снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе и «аноксию» — при чрезвычайно низком напряжении кислорода (менее 80 мм рт. ст.). Эти исследования стали фундаментом для физиологии гипоксических состояний [7, 8].

В настоящее время в эпоху стремительного технического прогресса, освоения подводного

и орбитального пространств гипоксия вошла в сферу интересов не только медицинских специалистов, но и профессионалов других специальностей: моряков, водолазов, летчиков, космонавтов и др. На современном этапе развития науки о гипоксии значительно расширились знания не только о патогенезе гипоксических состояний, возможностях их профилактики и коррекции, но и использовании умеренной гипоксии с лечебной целью [9]. Разработаны различные классификации гипоксии по этиологическому и патогенетическому критериям, степени тяжести и распространенности, накоплен фактический материал о механизмах гипоксического воздействия, что позволяет на современном этапе прогнозировать развитие различных физиологических процессов.

Основным молекулярным и патофизиологическим механизмом воздействия гипоксии на миокард, является истощение внутриклеточных запасов АТФ из-за прекращения аэробного окисления и окислительного фосфорилирования. Непрерывное сокращение миокарда требует постоянного притока кислорода к клеткам, поэтому при возникновении ишемии сократительная функция нарушается в течение одной минуты. Истощение внутриклеточных запасов АТФ приводит к множественным внутриклеточным биохимическим нарушениям метаболизма кардиомиоцитов: расслаблению миофиламентов, истощению запасов гликогена, внутриклеточному отеку, нарушениям электролитного баланса и др. Если продолжительность ишемии миокарда не носит длительный характер (в настоящее время считается менее 20 минут), все эти последствия ишемии могут быть минимизированы и полностью устранены, а функция кардиомиоцитов может быть восстановлена. В противном случае изменения становятся необратимыми и характеризуются повреждением сарколеммы клеток. Плазменные повреждения миоцитов приводят к изменению осмотического баланса, неконтролируемому выходу ионов из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Повреждение мембраны клетки приводит к высвобождению митохондриальных белков, что запускает программу апоптоза клеток, а также не дает возможность клетке синтезировать АТФ при восстановлении кровотока и реперфузии. Разрушение мембран лизосом носит катастрофический характер для клеток, так как высвобождение ли-

зосомальных ферментов приводит к «перевариванию» внутриклеточных структур и уничтожению клетки [10].

Несмотря на столь катастрофические последствия от длительного воздействия ишемии (20 минут и более) в случае кратковременного гипоксического действия процессы повреждения миоцитов носят не только обратимый характер, но и могут обладать адаптивными свойствами. Известно, что при прочих равных условиях у больных стенокардией в случае возникновения инфаркта миокарда зона некротизированного участка сердечной мышцы значительно меньше по сравнению с лицами, до момента возникновения коронарной катастрофы не страдавшими ишемической болезнью сердца, а осложнения в виде застойной сердечной недостаточности или кардиогенного шока развиваются значительно реже (до 7 раз) [5, 8]. В многочисленных исследованиях на здоровых лицах установлено, что в результате воздействия гипоксии увеличивается гематокрит, общее количество эритроцитов и ретикулоцитов, повышается концентрация гемоглобина (Hb), эритропоэтин. Увеличивается сатурация артериального гемоглобина Hb (SaO₂), количество растворимого трансферрин-рецептора и др. [11–13].

Физиологами изучены многие приспособительные процессы, возникающие при функционировании организма в условиях недостаточности атмосферного кислорода, как естественного, так и искусственного. Негематологическая адаптация [14], вероятнее всего, связана с активизацией функционирования митохондрий и как следствие более эффективным использованием энергетических ресурсов на уровне отдельного миоцита [15–18].

В последние годы в исследованиях на животных в миокарде и медленных мышечных волокнах были уточнены механизмы производство миоглобина (Mb). При увеличении частоты сокращений на фоне возрастающей гипоксии экспрессия миоглобина закономерно усиливается [19–24]. Соотношение свободно диффундирующего кислорода, поступающего в клетку, и кислорода Mb-облегчающего диффузию механизма в общем объеме кислорода к митохондриям в цитозоле меняются в зависимости от двух факторов: степень гипоксии и мощность функционирования мышцы. По мере увеличения мощности работы Mb-облегчающий диффузию кислорода механизм в большем количестве конкурирует со свободной диффузией

кислорода. При парциальном напряжении кислорода (PO_2) в саркоплазме 1,77 мм рт. ст. в общем потоке кислорода в кардиомиоците доля свободной диффузии кислорода и доля кислорода, перемещаемого к митохондриям посредством миоглобина, распределены поровну. Преобладание Mb-облегчающего диффузию кислорода механизма наблюдается с момента, когда PO_2 падает ниже 1,77 мм рт. ст. В случае, когда PO_2 ниже 5,75 мм рт. ст., наблюдается преобладание Mb-механизма по перемещению кислорода в миоцитах [20, 25]. Поскольку базовое PO_2 в медленном мышечном волокне колеблется вокруг 10 мм рт. ст., то очевидно, что Mb-облегчающий диффузию кислорода механизм включается в нем при значительно меньшей гипоксии, чем в миокарде [19].

Проведены многочисленные исследования, подтверждающие положительное влияние гипоксии, на здоровых людях и спортсменах высокого уровня [15, 25–32].

Особый интерес у исследователей последние два десятилетия вызывает перестроение сосудистого русла, которое обеспечивает усиление доставки кислорода в мышцы и сердце при жесткой гипоксии [33]. Изучается двойная роль эритроцита в обеспечении тканей кислородом [28, 34, 37, 38, 40–44].

Известно, что эритроциты позвоночных обслуживают ткани двумя способами. Первый: эритроциты предоставляют возможность адекватного транспорта кислорода между дыхательной поверхностью легких и тканями посредством высокой концентрации в них Hb, соответствующих аллостерических отношений между лиганд-связывающими местами Hb и регулируемого внутриклеточного химического окружения, которое позволяет остро настраиваться родству гемоглобина к кислороду. Второй: эритроциты могут ощущать запрос кислорода тканями благодаря степени деоксигенации при движении сквозь микрососуды, выделяя сосудорасширяющие образования, которые расширяют поток крови в гипоксированных тканях. Эта последняя функция должна быть важна в запуске тканевой доставки кислорода в связи с местным запросом. Вторая функция эритроцитов может быть главной, потому что доставка кислорода в ткани на большом расстоянии зависит от системного кровотока. Складывается картина, что эритроциты не только являются транспортом, который переносит большое количество кислорода

в ткани, но и управляют эффекторами локального кровотока. Это позволяет внести вклад в гипоксическое расширение сосудов, в механизм, который гарантированно быстро запускает локальную доставку кислорода в миоциты в соответствии с потребностью [33].

Таким образом подпороговое воздействие гипоксии носит приспособительный к ишемии характер. Наиболее ярко в лабораторных условиях проявление такого эффекта наблюдается в результате применения методики ишемического прекондиционирования. Под ишемическим прекондиционированием понимают проходящие благоприятные изменения в органах и тканях, которые вызываются активацией быстрых эндогенных адаптивных процессов в них во время кратковременного периода сублетальной ишемии и реперфузии и которые их защищают во время последующих ишемических эпизодов [39]. Защитные свойства ишемического прекондиционирования подтверждены и клинической практикой [45].

Известно, что скелетные мышцы при физическом упражнении выдерживают меньшую гипоксию по сравнению с миокардом. Кроме того, перестроения коронарного кровотока при мышечной работе гарантируют сердцу большее снабжение кислородом в условиях снижения его фракции во вдыхаемом воздухе [19]. Интенсивная мышечная работа в шесть раз увеличивает кислородный запрос миокарда левого желудочка, что, в свою очередь, вызывает в нем пятикратное увеличение коронарного кровотока при умеренном увеличении экстракции кислорода из крови [46]. Таким образом, если сравнивать адаптацию скелетных мышц и сердца при гипоксии, можно говорить о разной степени мобилизации адаптивных процессов в них при сопоставимом изменении уровня гипоксии.

Триггерами к активации адаптивных процессов в ответ на ишемию на субклеточном уровне являются васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (*hif-1 α*), который кодируется геном *HIF-1 α* . Он состоит из 15 экзонов и локализуется на 14 хромосоме (14q21-q24). Ген *HIF* — ведущий транскрипционный регулятор генов млекопитающих, ответственных за реакцию на недостаток кислорода. Одной из задач репрограммирования достаточного компенсаторного ангиогенеза является достижение устойчивого тканевого воздействия на *hif-1 α* . В исследовании совместной группы ученых

из Китая и США была проведена попытка идентификации Rnd3 — субъединицы малая Rho-GTPаза (RhoA — белки, участвующие в организации цитоскелета, GTP — низкомолекулярные G-белки), как проангиогенного фактора, участвующего в регуляции сигнального каскада Hif-1 α -VEGF [18]. Rnd3 (изоформа Rho-белков) стабилизирует и физически взаимодействует с Hif-1 α , способствует экспрессии VEGF и формированию эндотелиальной трубки. Для демонстрации проангиогенной роли Rnd3 *in vivo* специально были созданы жизнеспособные мыши с подавлением Rnd3, у которых, однако, имелась выраженная кардиомиопатия с сердечной недостаточностью, вызванная стрессорной поперечной констрикцией аорты. В сердце этих мышей значительно подавлен ангиогенез, снижен hif-1 α и VEGF. Дефект ангиогенеза и сердечная недостаточность были частично компенсированы хлоридом кобальта, стабилизатором hif-1 α , подтверждающим критическую роль Rnd3 в ответном на стресс ангиогенезе. В дальнейшем были выведены Rnd3-трансгенные мыши и продемонстрировано, что избыточная экспрессия Rnd3 в сердце вызывает кардиопротективный эффект посредством сохранения сердечной функции и ответного ангиогенеза на перегрузку давлением. В конце исследования был оценен уровень экспрессии Rnd3 в человеческом сердце у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности и выявлено подавление Rnd3. Подавление Rnd3 — новый значимый проангиогенный фактор, включенный в кардиотвердый ангиогенез посредством сигнального стимулирования hif-1 α -VEGF, может объяснить недостаточность компенсаторного ангиогенеза и развитие сердечной недостаточности [47].

Кратковременная физическая нагрузка даже на спровоцированном сердце вызывает гипоксические адаптивные процессы. Выполнение электрофизиологического исследования в рамках нагрузочного теста у пациентов с ишемической болезнью сердца способствует лучшей переносимости аналогичной нагрузки через час, что можно наблюдать в виде уменьшения депрессии сегмента ST на пике выполнения упражнения [5].

Применение как прекодирующих физиологических методик, так и ишемического прекодиирования у больных ИБС значительно ограничено и осложняет дальнейшее изучение их положительного воздействия. Это обусловлено и риском развития ятрогенных

осложнений, и сложностью самих методик. Одним из частных вариантов, наиболее доступным с точки зрения внедрения в клинику, является фармакологическое прекодиирование. Его мишенью являются каскады внутриклеточных механизмов адаптации к гипоксии, отсутствие или блокирование которых — основная причина развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

В 2000 г. итальянские кардиологи предприняли попытку оценки кардиопротективного действия аденозина при интракоронарной инфузии при проведении ангиопластики артерии в течение 3 ч после острого ИМ. Дизайн исследования подразумевал оценку размера некротизированного участка по концентрации кардиоспецифического фермента креатинфосфокиназы в крови. Результаты, учитывая небольшую выборку (n=27), не были значимыми [48]. В то же время внутрикоронарное введение аденозина достоверно (p=0,02) снижало смертность пациентов. В 2015 г. их коллегами [49] было акцентировано внимание на кардиопротективной генной терапии, наиболее возможными точками приложения которой являются: мРНК 125b, фактор транскрипции ZAC1, провоспалительные гены, такие как циклооксигеназа-2, индуцибельная NO-синтаза (InOS), антиоксидантные ферменты (гемоксигеназа-1), внеклеточная и марганцевая супероксиддисмутаза (ec-SOD и Mg-SOD), белки теплового шока (HSPs), факторы роста — инсулиновый (IGF-1), печеночный (HGF), антиапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-xL, проапоптотические белки — FasL, Bcl-2, Bax, каспаза-3 (caspase-3), p53 и проангиогенные гены — фактор трансформации (TGF β), сфингозинкиназа 1 (SPK1), сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназа-Akt (PI3K-Akt) [50].

В исследовании AMISTAD-II (Acute Myocardial Infarction Study Adenosine) участвовали 2118 пациентов с острым ИМ, которым выполняли тромболитическую терапию или первичную коронарную ангиопластику в течение первых 6 ч от момента возникновения острого ИМ [36]. Одна группа пациентов получала инфузию аденозина в дозировке 50 или 70 мкг/кг/мин в течение 3 ч, а другая группа — плацебо [51]. Размер инфаркта миокарда оценивали на 5–9-й день после возникновения острого ИМ с помощью сцинтиграфии. В группе плацебо размер дефекта перфузии составлял 27% от размеров ЛЖ. В группе больных, получавших аденозин

в дозе 50 мкг/кг/мин,— 23% ($p > 0,05$ по отношению к плацебо). В группе больных, получавших аденозин в дозе 70 мкг/кг/мин,— 11% ($p = 0,023$ по отношению к плацебо). Данный факт говорит о том, что инфузия аденозина способна эффективно повлиять на размер дефекта перфузии. Однако размер некроза в данном исследовании не оценивался [52].

Результаты и их обсуждение. Формирование атеросклеротического процесса — многофакторный процесс, при этом мозаичная клиническая картина заболевания обусловлена различными темпами прогрессирования атеросклероза. Болевой синдром (стенокардия), нарушения ритма и сердечная недостаточность при ИБС заставляют больного обращаться к врачу. В основе всех клинических симптомов — недостаточное кровоснабжение участков миокарда вследствие изменений сосудистой стенки и эндотелия, приводящих к изменению просвета сосуда из-за бляшки или спазма. Такой дисбаланс приводит к комплексу метаболических и структурно-функциональных преобразований, которые являются отражением ишемического повреждения миокарда. Длительная ишемия миокарда ведет к необратимым изменениям клеток и гибели кардиомиоцитов. Многочисленные проведенные экспериментальные и клинические исследования посвящены изучению биохимических последствий ишемии, знание которых необходимо для понимания выбора и осуществления оптимальной лечебной тактики для предотвращения гибели кардиомиоцитов.

На сегодняшний день не до конца выяснен ряд условий, определяющих риск гибели клеток и возможность восстановления функции клеток после реперфузии миокарда. К ним относятся: неомогенность ишемического повреждения, участие многочисленных факторов в его реализации, зависимость тяжести метаболических расстройств и развития некроза от длительности ишемии и др. Исследователи справедливо полагают, что индуцируемое реперфузией повреждение миокарда является компонентом сложного процесса при ишемии и последующей реперфузии. Это получило особую актуальность сегодня, когда широко используются методы реваскуляризации: тромболитический, чрескожная коронарная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование.

Вследствие дефицита кислорода для полноценного функционирования организму требу-

ется максимальная мобилизация и активизация потенциальных адаптивных приспособительных механизмов. Повышение устойчивости организма к гипоксии имеет существенное значение в формировании его общей резистентности [8].

Для поддержания гомеостаза при гипоксии реализуется стереотипная неспецифическая перестройка метаболизма, заключающаяся в непосредственном уменьшении запроса и потребления кислорода клетками, снижении интенсивности процессов окислительного фосфорилирования, торможении синтеза метаболитов пластического обмена, активации свободнорадикальных процессов [7].

Когда речь идет о кардиопротекции, применительно к повреждению сердца при ИБС кардиопротекторным действием обладает любой агент или метод воздействия, способный прямо или косвенно улучшить выживаемость миоцита при ишемии независимо от вызываемых им гемодинамических сдвигов или эффектов на коронарный кровоток. Кардиопротекторное действие изучается при проведении исследований, в которых определяется способность субстанции влиять на размер некроза миокарда, восстанавливать механическую и метаболическую функцию клеток, улучшать утилизацию субстратов метаболизма (глюкоза, жирные кислоты), уменьшать выделение лактата при ишемии, сохранять запасы энергетических фосфатов, улучшать функцию митохондрий и интегративную функцию клеточных мембран, изменять пуриновый метаболизм, снижать токсичность ионов кислорода [53].

Некоторые из таких подходов в современной науке уже известны. Они подразумевают применение фармакологических средств и немедикаментозные методы.

Так, взаимодействие между VEGF (сосудистый фактор роста эндотелия, гликопротеин, связывающийся с эндотелиальными клетками, один из важных индукторов ангиогенеза) и ко-рецепторами для семейства VEGF запускает различные сигнальные каскады в эндотелиальных клетках, такие как пролиферация, миграция и увеличение сосудистой проницаемости [35]. Одним из активаторов VEGF является фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа ($hif-1\alpha$) [54]. Внедрение в практику подходов, способствующих активации этого защитного механизма, позволит значительно снизить кардиоваскулярную смертность. Не исключено, что в ближайшем будущем оценка

способности миокарда к ишемическому преко-
ндиционированию и перспективность целена-
правленного стимулирования этого механизма
может стать одной из важных составляющих
для первичной и вторичной профилактики сер-
дечно-сосудистых заболеваний, а также ока-
зать существенную помощь в неотложных си-
туациях, например, при инфаркте миокарда.
Обоснованный интерес при этом возбуждает
влияние ишемического преко-
ндиционирования на реперфузионные повреж-
дения миокарда («постко-
ндиционирование»), что не исключает
возможность запустить кардиопротекцию даже
после состоявшейся критической ишемии.

Поиск триггера защитных внутриклеточных
механизмов на геномном уровне, активаторов ан-
гиогенеза позволит защитить миокард от ост-
рого ишемического воздействия, однако недо-
статочное изучение феномена фармакологиче-
ского преко-
ндиционирования, понимание кле-
точных механизмов адаптации кардиомиоцитов
к воздействию кратковременной острой гипок-
сии и запуска каскадных защитных реакций
оставляет широкое поле для исследователей-
клиницистов.

Таким образом, ишемическое преко-
ндиционирование нуждается в дальнейшем деталь-
ном изучении.

Литература

1. *Житникова Л. М.* Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция — как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ.— 2012.— № 4.— С. 137–143.
2. *Амосова Е. Н.* Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кард. журн.— 2000.— № 4.— С. 86–88.
3. *Оковитый С. В.* Клиническая фармакология антигипоксантов (часть I) // ФАРМиндекс-Практик.— 2004.— Вып. 6.— С. 30–39.
4. *Ратманова А.* Преко-
ндиционирование миокарда: естественные механизмы кардиопротекции в норме и патологии // Medicine Review.— 2008.— № 3 (03)— P. 27–37.
5. *Rezkalla S. H., Kloner R. A.* Preconditioning in humans // Heart Fail Rev.— 2007.— Vol. 12.— P. 206.
6. *Зарубина И. В.* Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.— 2011.— Т. 9, № 3.— С. 31–48.
7. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Молекулярная фармакология антигипоксантов.— СПб.: Н-Л, 2004.— 368 с.
8. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* От идеи С. П. Боткина о «предвоздействии» до феномена преко-
ндиционирования. Перспективы применения феноменов ишемического и фармакологического преко-
ндиционирования // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии.— 2016.— Т. 14, № 1.— С. 4–28.
9. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: мат-лы 5 Рос. конф. с междунар. участием.— М., 2008.— 128 с.
10. *Kumar V. et al.* Cellular responses to stress and toxic insults: adaptation, injury, and death // Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.— Philadelphia: Saunders, 1999.— P. 3–42.
11. *Rusko H. K., Leppavuori A., Makela P.* Living high-training low: a new approach to altitude training at sea level in athletes [abstract] // Med. Sci. Sports Exerc.— 1995.— Vol. 27 (Suppl. 5)— P. 6.
12. *Rusko H. K. et al.* Effect of living in hypoxia and training in normoxia on sea level VO₂max and red cell mass // Med. Sci. Sports Exerc.— 1999.— Vol. 31.— P. 86.
13. *Stray-Gundersen J., Chapman R. F., Levine B. D.* «Living high = training low» altitude training improves sea level performance in male and female elite runners // J. Appl. Physiol.— 2001.— Vol. 91.— P. 1113–1120.
14. *Millet G. P., Roels B., Schmitt L. et al.* Combining hypoxic methods for peak performance // Sports Med.— 2010.— Vol. 40.— P. 1–25.
15. *Gore C. J., Clark S. A., Saunders P. U.* Nonhematological mechanisms of improved sea-level performance after hypoxic exposure // Med. Sci. Sports Exerc.— 2007.— Vol. 39, № 9.— P. 1600–1609.
16. *Gore C. J. et al.* Live high: train low increases muscle buffer capacity and submaximal cycling efficiency // Acta Physiol. Scand.— 2001.— Vol. 173, № 3.— P. 275–286.
17. *Saunders P. U., Telford R. D., Pyne D. B. et al.* Improved running economy in elite runners after 20 days of simulated moderate-altitude exposure // J. Appl. Physiol.— 2004.— Vol. 96.— P. 931–937.
18. *Schmitt L. et al.* Influence of «living high-training low» on aerobic performance and economy of work in elite athletes // Eur. J. Appl. Physiol.— 2006.— Vol. 97.— P. 627–636.
19. *Радченко А. С.* Применение естественной и искусственной гипоксии в спортивной тренировке // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии.— 2016.— Т. 11, № 1.— С. 26–32.

20. Gros G., Wittenberg B. A., Jue T. Myoglobin's old and new clothes: from molecular structure to function in living cells // *J. Exp. Biol.*— 2010.— Vol. 213.— P. 2713–2725.
21. Kanatous S. B., Mammen P. P. A. Regulation of myoglobin expression // *J. Exper. Biol.*— 2010.— Vol. 213.— P. 2741–2747.
22. Kanatous S. B. et al. Hypoxia reprograms calcium signaling and regulates myoglobin expression // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*— 2009.— Vol. 296.— P. C393–C402.
23. Wilber R. L. Current trends in altitude training // *Sports Med.*— 2001.— Vol. 31.— P. 249–265.
24. Wittenberg B. A. Both hypoxia and work are required to enhance expression of myoglobin in skeletal muscle. Focus on «Hypoxia reprograms calcium signaling and regulates myoglobin expression» // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*— 2009.— Vol. 296.— P. 390–392.
25. Lin P. C., Kreuzer U., Thomas J. Myoglobin translational diffusion in rat myocardium and its Implication on intracellular oxygen transport // *J. Physiol.*— 2007.— Vol. 578.— P. 595–603.
26. Bailey D. M., Davies B. Physiological implications of altitude training for endurance performance at sea level: a review // *Br. J. Sports Med.*— 1997.— Vol. 31.— P. 183–190.
27. Gore C. J. et al. Increased serum erythropoietin but not red cell production after 4 wk of intermittent hypobaric hypoxia (4000–5500 m) // *J. Appl. Physiol.*— 2006.— Vol. 101.— P. 1386–1393.
28. Levine B. D. Intermittent hypoxic training: fact and fancy // *High Alt. Med. Biol.*— 2002.— Vol. 3. P. 177–193.
29. Levine B. D., Stray-Gundersen J. «Living high-training low»: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance // *J. Appl. Physiol.*— 1997.— Vol. 83.— P. 102–112.
30. Rusko H. K., Tikkanen H., Peltonen J. E. Altitude and endurance training // *J. Sports Sci.*— 2004.— Vol. 22.— P. 928–944.
31. Wilber R. L. Application of altitude/hypoxic training by elite athletes // *Med. Sci. Sports Exerc.*— 2007.— Vol. 39.— P. 1610–1624
32. Wilber R. L., Stray-Gundersen J., Levine B. D. Effect of hypoxic «dose» on physiological response and sea-level performance // *Med. Sci. Sports Exerc.*— 2007.— Vol. 39, № 9.— P. 1590–1599.
33. Радченко А. С. Окись азота и гипоксия при адаптации к мышечной работе (краткий обзор) // *Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии.*— 2016.— Т. 14, № 1.— С. 78–88.
34. Cosby K. et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation // *Nat. Med.*— 2003.— Vol. 9.— P. 1498–1505.
35. Guo S. et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in breast cancer // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2010.— № 1806 (1).— P. 108–121.
36. Hickey P. R., Hansen D. D. High dose fentanyl reduces intraoperative ventricular fibrillation in neonates with hypoplastic left heart syndrome // *J. Clin. Anesth.*— 1991.— Vol. 3.— P. 295–300.
37. Jensen F. B. The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow // *J. Exp. Biol.*— 2009.— Vol. 212.— P. 3387–3393.
38. Jia L., Bonaventura C., Bonaventura J., Stamler J. S. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control // *Nature.*— 1996.— Vol. 380.— P. 221–226.
39. Kirino T. Ichemic tolerance // *J. Cereb. Blood flow metab.*— 2002.— Vol. 22, № 11.— P. 1283–1296.
40. Ellsworth M. L. et al. The erythrocyte as a regulator of vascular tone // *Amer. J. Physiol.*— 1995.— Vol. 269.— P. 2155–2161.
41. Gladwin M. T. et al. Nitrite as a vascular endocrine nitric oxide reservoir that contributes to hypoxic signaling, cytoprotection, and vasodilation // *Amer. J. Physiol. Heart Circ Physiol.*— 2006.— Vol. 291, № 5.— P. 2026–2035.
42. González-Alonso J. ATP as a mediator of erythrocyte-dependent regulation of skeletal muscle blood flow and oxygen delivery in humans // *J. Physiol.*— 2012.— Vol. 590.— P. 5001–5013.
43. Gonzalez-Alonso J. et al. Erythrocytes and the regulation of human skeletal muscle blood flow and oxygen delivery: role of erythrocyte count and oxygenation state of haemoglobin // *J. Physiol.*— 2006.— Vol. 572.— P. 295–305.
44. González-Alonso J., Olsen D. B., Saltin B. Erythrocyte and the regulation of human skeletal muscle blood flow and oxygen delivery: role of circulating ATP // *Circ. Res.*— 2002.— Vol. 91.— P. 1046–1055.
45. Yellon D. M., Alkhalafi A. M., Pugsley W. B. Preconditioning the human myocardium // *Lancet.*— 1993.— Vol. 342.— P. 276–277.
46. Duncker D. J., Bache R. J. Regulation of Coronary Blood Flow During Exercise // *Physiol. Rev.*— 2008.— Vol. 88.— P. 1009–1086.
47. Yue X., Lin X., Yang T., Yang X. et al. Rnd3/RhoE Modulates Hypoxia-Inducible Factor 1 /Vascular Endothelial Growth Factor Signaling by Stabilizing Hypoxia-Inducible Factor 1 and Regulates Responsive Cardiac Angiogenesis // *Hypertension.*— 2016.— Vol. 67.— P. 597–605.

48. Marzilli M., Orsini E., Marraccini P., Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction // *Circulation*.— 2000.— Vol. 101, № 18.— P. 2154–2159.
49. Madonna R. et al. Cardioprotection by gene therapy: A review paper on behalf of the Working Group on Drug Cardiotoxicity and Cardioprotection of the Italian Society of Cardiology // *Int. J. Cardiol.*— 2015.— Vol. 191.— P. 203–210.
50. Любимов А. В., Шабанов П. Д. Ишемия, реперфузия и прекоординирование: традиционные и новые подходы в лечении инфаркта миокарда // *Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии*.— 2016.— Т. 14, № 3.— С. 3–11.
51. Ross A. M. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II) // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— Vol. 45, № 11.— P. 1775–1780.
52. Маслов Л. Н. Новые подходы к профилактике и терапии ишемических и реперфузионных повреждений сердца при остром инфаркте миокарда // *Сиб. мед. журн.*— 2010.— Т. 25, № 2.— Вып. 1.— С. 17–24.
53. Пархоменко А. Н. Жизнеспособный миокард и кардиоцитопротекция. Возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца // *Укр. мед. час.*— 2001.— № 3 (23).— С. 5–11.
54. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis // *Cell*.— 2011.— № 146 (6).— P. 873–887.

References

1. Zhitnikova L. M., *RMZh*, 2012, No 4, pp. 137–143.
2. Amosova E. N., *Ukr. kard. zhurn*, 2000, No 4, pp. 86–88.
3. Okovityj S. V., *FARMindeks-Praktik*, 2004, vol. 6, pp. 30–39.
4. Ratmanova A., *Medicine Review*, 2008, No 3 (03), pp. 27–37.
5. Rezkalla S. H., Kloner R. A., *Heart Fail Rev*, 2007, vol. 12, pp. 206.
6. Zarubina I. V., *Obzory po klin. farmakol. i lek. terapii*, 2011, vol. 9, No 3, pp. 31–48.
7. Zarubina I. V., Shabanov P. D. *Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov*, St. Petersburg: N-L, 2004, 368 p.
8. Zarubina I. V., Shabanov P. D., Otidei S. P., *Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii*, 2016, vol. 14, No 1, pp. 4–28.
9. *Gipoksiya: mexanizmy, adaptaciya, korrekciya*: mat-ly 5 Ros. konf. s mezhdunar. uchastiem, Moscow, 2008, 128 p.
10. Kumar V. et al. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, Philadelphia, Saunders, 1999, pp. 3–42.
11. Rusko H. K., Leppavuori A., Makela P., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1995, vol. 27 (Suppl. 5), pp. 6.
12. Rusko H. K. et al. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1999, vol. 31, pp. 86.
13. Stray-Gundersen J., Chapman R. F., Levine B. D., *J. Appl. Physiol.*, 2001, vol. 91, pp. 1113–1120.
14. Millet G. P., Roels B., Schmitt L. et al., *Sports Med.*, 2010, vol. 40, pp. 1–25.
15. Gore C. J., Clark S. A., Saunders P. U., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2007, vol. 39, No 9, pp. 1600–1609.
16. Gore C. J. et al., *Acta Physiol. Scand.*, 2001, vol. 173, No 3, pp. 275–286.
17. Saunders P. U., Telford R. D., Pyne D. B. et al., *J. Appl. Physiol.*, 2004, vol. 96, pp. 931–937.
18. Schmitt L. et al., *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2006, vol. 97, pp. 627–636.
19. Radchenko A. S., *Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii*, 2016, vol. 11, No 1, pp. 26–32.
20. Gros G., Wittenberg B. A., Jue T., *J. Exp. Biol.*, 2010, vol. 213, pp. 2713–2725.
21. Kanatous S. B., Mammen P. P. A., *J. Exper. Biol.*, 2010, vol. 213, pp. 2741–2747.
22. Kanatous S. B. et al., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2009, vol. 296, pp. C393–C402.
23. Wilber R. L., *Sports Med.*, 2001, vol. 31, pp. 249–265.
24. Wittenberg B. A., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2009, vol. 296, pp. 390–392.
25. Lin P. C., Kreutzer U., Thomas J., *J. Physiol.*, 2007, vol. 578, pp. 595–603.
26. Bailey D. M., Davies B., *Br. J. Sports Med.*, 1997, vol. 31, pp. 183–190.
27. Gore C. J. et al., *J. Appl. Physiol.*, 2006, vol. 101, pp. 1386–1393.
28. Levine B. D., *High Alt. Med. Biol.*, 2002, vol. 3. P. 177–193.
29. Levine B. D., Stray-Gundersen J., *J. Appl. Physiol.*, 1997, vol. 83, pp. 102–112.
30. Rusko H. K., Tikkanen H., Peltonen J. E., *J. Sports Sci.*, 2004, vol. 22, pp. 928–944.
31. Wilber R. L., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2007, vol. 39, pp. 1610–1624.
32. Wilber R. L., Stray-Gundersen J., Levine B. D., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2007, vol. 39, No 9, pp. 1590–1599.
33. Radchenko A. S., *Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii*, 2016, vol. 14, No 1, pp. 78–88.
34. Cosby K. et al., *Nat. Med.* 2003, vol. 9, pp. 1498–1505.
35. Guo S. et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 2010, No 1806 (1), pp. 108–121.

36. Hickey P. R., Hansen D. D., *J. Clin. Anesth.*, 1991, vol. 3, R. 295–300.
37. Jensen F. B., *J. Exp. Biol.*, 2009, vol. 212, pp. 3387–3393.
38. Jia L., Bonaventura C., Bonaventura J., Stamler J. S., *Nature*, 1996, vol. 380, pp. 221–226.
39. Kirino T., *J. Cereb. Blood flow metab.*, 2002, vol. 22, No 11, pp. 1283–1296.
40. Ellsworth M. L. et al., *Amer. J. Physiol.*, 1995, vol. 269, pp. 2155–2161.
41. Gladwin M. T. et al., *Amer. J. Physiol. Heart Circ Physiol.*, 2006, vol. 291. No 5, pp. 2026–2035.
42. González-Alonso J., *J. Physiol.*, 2012, vol. 590, pp. 5001–5013.
43. Gonzalez-Alonso J. et al., *J. Physiol.*, 2006, vol. 572, pp. 295–305.
44. González-Alonso J., Olsen D. B., Saltin B., *Circ. Res.*, 2002, vol. 91, pp. 1046–1055.
45. Yellon D. M., Alkhulaifi A. M., Pugsley W. B., *Lancet*, 1993, vol. 342, pp. 276–277.
46. Duncker D. J., Bache R. J., *Physiol. Rev.*, 2008, vol. 88, pp. 1009–1086.
47. Yue X., Lin X., Yang T., Yang X. et al., *Hypertension*, 2016, vol. 67, pp. 597–605.
48. Marzilli M., Orsini E., Marraccini P., Testa R., *Circulation*, 2000, vol. 101, No 18, pp. 2154–2159.
49. Madonna R. et al., *Int. J. Cardiol.*, 2015, vol. 191, pp. 203–210.
50. Lyubimov A. V., Shabanov P. D., *Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii*, 2016, vol. 14, No 3, pp. 3–11.
51. Ross A. M. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, vol. 45, No 11, pp. 1775–1780.
52. Maslov L. N., *Sib. med. zhurn.*, 2010, vol. 25, No 2, vyp. 1, pp. 17–24.
53. Parxomenko A. N., *Ukr. med. chas.*, 2001, No 3 (23), pp. 5–11.
54. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P., *Cell*, 2011, No 146 (6), pp. 873–887.

Поступила в редакцию: 25.11.2016 г.

Контакт: Любимов Андрей Владимирович, lyubimov_av@mail.ru

Сведения об авторах:

Любимов Андрей Владимирович — старший ординатор кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Загородный пр., д. 47; e-mail: lyubimov_av@mail.ru;

Черкашин Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Загородный пр., д. 47; e-mail: dm-cherk@yandex.ru.