

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.127-005.4:615-085

Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии

Е. В. Шляхто, Е. М. Нифонтов, М. М. Галагудза

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова;
ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова»

Ограничение размера инфаркта, формирующегося вследствие острой ишемии миокарда, и ослабление таких проявлений ишемического/реперфузионного повреждения миокарда, как станнирование, нарушения ритма и невосстановление кровотока, являются важными задачами современной кардиологии. Преко́ндиционирование (ПреК) миокарда – один из наиболее эффективных механизмов эндогенной кардиопротекции. Обычно под ПреК понимают повышение устойчивости миокарда к продолжительной ишемии, возникающее после короткого(их) эпизода(ов) ишемии-реперфузии. В настоящее время становится очевидно, что ПреК может быть вызвано целым рядом факторов, оказывающих слабое повреждающее действие на миокард или на организм в целом. В последние годы был разработан новый подход к защите миокарда от реперфузионного повреждения, получивший название ишемического посткондиционирования (ПостК). В настоящем обзоре на основании собственных и литературных данных проводится сравнительная характеристика ПреК и ПостК, а также обсуждаются различные стимулы, вызывающие ПреК. Особое внимание уделяется фармакологическим триггерам ПреК. Кроме того, дается критический анализ клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе ПреК и ПостК; приводятся данные о возможных путях использования ПреК и ПостК в клинической практике, в частности в кардиохирургии. Дальнейшие исследования будут способствовать созданию фармакологических миметиков ПреК и ПостК, индуцирующих воспроизводимый и стабильный кардиопротективный ответ и в то же время лишенных серьезных побочных эффектов.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия, размер инфаркта, кардиопротекция, преко́ндиционирование, посткондиционирование.

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важнейшей причиной смертности в промышленно развитых странах мира. Согласно статистическим данным, летальность от ИБС в Российской Федерации в 1995–1998 гг. составила 484 случая (330 мужчин и 154 женщины) на 100 тыс. населения [51]. Данный показатель является одним из самых высоких в мире. Учитывая большую частоту инвалидизации и сложность реабилитации пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), ИБС представляет собой значимую социально-экономическую проблему. Например, стоимость только первичной госпитализации по поводу ИМ колеблется в различных странах от 1605 до 9196\$ США [40]. В связи с этим предотвращение и/или

ослабление ишемического повреждения миокарда остается одной из наиболее актуальных задач современной кардиологии. Поскольку радикальное устранение непосредственной причины ишемии миокарда в настоящее время невозможно, особое значение приобретают методы защиты миокарда в условиях ИМ.

Широкое внедрение методов реваскуляризации миокарда привело к существенному улучшению результатов лечения ИМ; в то же время активное использование тромболиза и ангиопластики выявило проблему реперфузионного повреждения. Одним из самых серьезных проявлений реперфузионного повреждения является вызванный реперфузией некроз миокарда или летальное реперфузионное повреждение.

Хотя механизмы этого явления сейчас хорошо известны, эффективные способы его лечения до сих пор отсутствуют. К числу наиболее эффективных методов защиты миокарда от ишемического/реперфузионного повреждения (ИРП) относится прекодиционирование (ПреК). Недавно описанный феномен посткодиционирования (ПостК) представляет собой перспективное средство профилактики реперфузионного повреждения. В настоящем обзоре рассматриваются последние данные, касающиеся путей индукции и механизмов реализации ПреК и ПостК.

История вопроса

Феномен ишемического ПреК был открыт 20 лет назад, когда С. Е. Murray и соавт. [60] обнаружили значительное уменьшение размера инфаркта после выполнения четырех эпизодов 5-минутной ишемии и 5-минутной реперфузии в экспериментах на собаках *in vivo*. С тех пор в научной литературе накопилось огромное количество исследований, посвященных механизмам, оценочным критериям и протоколам воспроизведения ишемического ПреК. Важнейшим кардиопротективным эффектом ишемического ПреК является ограничение размера инфаркта. Инфарктлимитирующий эффект ПреК был получен практически на всех видах лабораторных животных многими исследовательскими группами. Важный тезис состоит в том, что инфарктлимитирующий эффект ПреК утрачивается в случае, когда продолжительность последующей (тестовой) ишемии превышает определенное время. Например, ишемическое ПреК не оказывало инфарктлимитирующего эффекта у кролика при продолжительности тестовой ишемии более 3 ч [97]. У животных с высокой частотой сердечных сокращений (например, крыс и мышей) ишемическое ПреК достоверно ограничивает размер инфаркта, вызванного еще более короткими периодами ишемии. Это означает, что ПреК не способно полностью предотвратить развитие ишемического не-

кроза; скорее, под действием ПреК происходит только замедление возникновения инфаркта. Поэтому ПреК не может заменить реперфузию миокарда, остающуюся единственным вмешательством, прекращающим развитие некроза. Тем не менее ПреК может рассматриваться как важное дополнение к реперфузионной терапии, поскольку его выполнение позволяет расширить интервал времени между началом ангинозных болей и процедурой реваскуляризации. Согласно данным Национального института сердца, легких и крови (США), опубликованным в 1998 г., в настоящее время известно два наиболее эффективных способа защиты миокарда от ИРП – ранняя реперфузия и ишемическое ПреК [45].

Помимо значительного инфарктлимитирующего эффекта ПреК способно ослаблять выраженность ишемических и реперфузионных аритмий, эндотелиальной дисфункции, апоптоза и станнирования миокарда [2]. Таким образом, ПреК предотвращает развитие различных аспектов ИРП. В зависимости от продолжительности интервала времени между нанесением прекодиционирующего стимула и наступлением тестовой ишемии выделяют две фазы ПреК – раннюю и позднюю. Раннее ПреК возникает, когда короткий ишемический эпизод отделен от тестовой ишемии 5–120-ю мин, тогда как позднее ПреК или второе окно защиты (ВЗО) формируется через 24–96 ч после выполнения ПреК. Имеется два важнейших различия между ранним и поздним ПреК. Во-первых, раннее ПреК приводит к более выраженному инфарктлимитирующему эффекту, чем позднее. Во-вторых, в противоположность позднему, раннее ПреК не сопровождается активацией синтеза белков *de novo*. В данном обзоре в основном будут рассмотрены механизмы и перспективы клинического использования раннего ПреК.

В 2003 г. Z. Q. Zhao и соавт. [97] описали феномен ишемического посткодицио-

нирования. Это такой подход к защите миокарда от реперфузионного повреждения, который реализуется путем прерывания раннего реперфузионного периода после продолжительной ишемии несколькими короткими эпизодами ишемии. В исследовании Zhao и соавт. ПостК было вызвано у собак тремя 30-секундными эпизодами ишемии, разделенными 30-секундными эпизодами реперфузии, начатыми непосредственно после 60-минутной окклюзии левой передней нисходящей коронарной артерии. ПостК приводило к выраженному ограничению размера инфаркта, уменьшению отека миокарда, улучшению эндотелиальной функции и уменьшению лейкоцитарной инфильтрации миокарда [97]. В дальнейшем кардиопротективные эффекты ПостК были подтверждены на других видах животных с использованием различных моделей ишемии-реперфузии. В частности, H. Kin и соавт. [44] на модели ишемии миокарда у крыс *in vivo* продемонстрировали уменьшение размера инфаркта и уровня креатинкиназы под действием ПостК. Нами на модели изолированного сердца крысы описаны антифибрилляторный эффект ишемического ПостК в отношении персистирующей фибрилляции желудочков, вызванной реперфузией, а также инфарктлимитирующий эффект ПостК у крыс *in vivo* [4, 22]. На изолированном сердце кролика ПостК приводило к улучшению постишемической функции левого желудочка (ЛЖ) и уменьшению размера инфаркта. ПостК, выполненное в виде двадцати 10-секундных циклов ишемии-реперфузии, вызывало ограничение размера инфаркта у бодрствующих крыс, хотя инфарктлимитирующий эффект был достоверным только при тестовой ишемии, длившейся менее 45 мин.

По мнению G. Neusch [34], концепция ПостК в целом не нова и является одной из разновидностей так называемой «модифицированной реперфузии». «Модифицированная реперфузия» была предложена для предотвращения острого репер-

фузионного повреждения в кардиохирургии. Для защиты миокарда от основных проявлений реперфузионного повреждения в разное время были предложены такие подходы, как регионарная гипотермия и кардиоплегия, реперфузия щелочными растворами, обогащение перфузата антиоксидантами и мембранопротекторами и, наконец, градуальная реперфузия. Последний метод предполагает постепенное увеличение коронарного кровотока от нуля до нормальных значений. Градуальная реперфузия характеризуется значительным кардиопротективным потенциалом и, подобно ПостК, приводит к уменьшению размера инфаркта. Одно из важнейших отличий градуальной реперфузии и ПостК состоит в том, что при первой парадоксально происходит усиление накопления нейтрофилов в миокарде, тогда как второе, напротив, уменьшает степень инфильтрации миокарда нейтрофилами [89].

Как ПреК, так и ПостК являются кардиопротективными вмешательствами, направленными на ограничение ИРП. ПреК может рассматриваться как *профилактический* вариант кардиопротекции, поскольку оно эффективно только в случае выполнения *до* тестовой ишемии; ПостК, наряду со многими фармакологическими агентами, является *терапевтическим* подходом, применяемым *после* начала ишемии (рис. 1). Это фундаментальное различие между ПреК и ПостК дает ключи к лучшему пониманию механизмов этих феноменов и путей их клинического применения.

Стимулы, вызывающие прекондиционирование

Исследования последних лет показали, что кардиопротективный ответ, характерный для ишемического ПреК, может быть вызван широким спектром воздействий неишемического характера. В частности, устойчивость миокарда к ИРП может быть существенно повышена с помощью таких неишемических стимулов, как, например, некоторые фармакологические



Рис. 1. Классификация стимулов, вызывающих пре- и посткондиционирование.

препараты, физические факторы и метаболические расстройства. С этой точки зрения ПреК может рассматриваться как неспецифический ответ на различные виды сублетального стресса. В данном обзоре предлагается классификация различных стимулов, способных вызывать ПреК, на основе их происхождения (см. рис. 1). Прежде всего, ишемическое ПреК включает две разновидности – локальное и дистантное. Существует также фармакологическое ПреК, вызываемое определенными фармакологическими агентами. Помимо этого, ПреК может быть вызвано некоторыми физическими факторами (например, механическим растяжением, повышением температуры и др.). Кроме того, кардиопротективный фенотип формируется при хронических метаболических заболеваниях, таких как сахарный диабет и дисфункция щитовидной железы. Наконец, регулярные физические нагрузки также приводят к повышению устойчивости миокарда к ишемии. Более детальная характеристика указанных факторов приводится ниже.

Локальное ишемическое прекондиционирование

Исходно описанное С. Е. Murry и соавт., локальное ишемическое ПреК является наиболее хорошо изученным вариантом ПреК. Механизм локального ишемического ПреК посвящено огромное количество исследований. В целом считается, что локальное ПреК обеспечивает наиболее сильный защитный эффект в отношении инфаркта и других проявлений ИРП. Именно поэтому локальное ПреК рассматривается в качестве «золотого стандарта» кардиопротекции, и многие другие новые кардиопротективные вмешательства подвергаются сравнению с локальным ПреК.

Локальное ишемическое ПреК возникает после одного или нескольких коротких эпизодов ишемии-реперфузии миокарда. Протокол локального ПреК оказывает

значительное влияние на степень кардиопротективного эффекта. Другими словами, число и/или продолжительность эпизодов ПреК очень важны для обеспечения значимого ограничения размера инфаркта. Эти данные легли в основу концепции порога реализации ПреК, которая может быть проиллюстрирована следующим примером. Такой подпороговый стимул, как однократный 2-минутный эпизод ишемии, не ограничивает размер инфаркта у кролика. Однако увеличение продолжительности эпизода ишемии до 5 мин уже дает достоверный эффект. Кроме того, если число эпизодов увеличивается с одного до трех, защита миокарда становится еще более эффективной. Примечательно, что различные оценочные критерии защиты миокарда могут иметь разный порог реализации. Так, у крысы антиаритмический эффект ПреК имеет более низкий порог реализации, чем инфарктулимитирующий. Y. Liu и J. M. Downey [52] показали, что однократный 5-минутный эпизод ишемии-реперфузии приводит к практически полному устранению ишемических тахикардий у крыс *in vivo*, но не защищает от инфаркта. Достоверное уменьшение размера инфаркта наблюдалось только после трех эпизодов ПреК. Эти факты позволяют сделать заключение о том, что подпороговые ишемические стимулы, естественно возникающие у пациентов с ИБС, теоретически могут быть усилены с помощью фармакотерапии.

Дистантное ишемическое прекондиционирование

Устойчивость миокарда к ишемии может быть увеличена не только путем создания коротких эпизодов локальной ишемии-реперфузии, но также с помощью ишемии-реперфузии анатомически удаленных от сердца органов. Этот феномен был назван дистантным ПреК. Было обнаружено, что кратковременная окклюзия-реперфузия аорты ниже места отхождения почечных артерий, а также брыжеечной,

почечной и бедренной артерий приводит к повышению устойчивости миокарда к ишемии [26]. К. Przyklenk и соавт. [71] выделяют три вида дистантного ПреК (см. рис. 1), а именно внутрисердечный, межорганный и передаваемый через оттекающий от сердца перфузат. Внутрисердечное дистантное ПреК было впервые описано ранее той же группой авторов [70]. В экспериментах на собаках эти авторы показали, что короткие эпизоды окклюзии-реперфузии левой огибающей артерии защищают от последующей длительной ишемии миокард, лежащий в зоне кровоснабжения левой передней нисходящей артерии. Межорганный дистантный ПреК возникает в том случае, когда короткая ишемия-реперфузия некоторых органов (например, почки, тонкой кишки) приводит к повышению толерантности сердца к продолжительной ишемии. Наконец, E. W. Dickson и соавт. [16] установили, что перенос перфузата, оттекающего от прекондиционированного сердца к интактному сердцу, сопровождается повышением устойчивости последнего к ишемии. Та же группа исследователей показала, что сердце интактного животного может быть прекондиционировано *in vivo* путем перелива-

ния цельной крови от животного, у которого было осуществлено локальное ишемическое ПреК [15].

Наиболее интересный вопрос относительно механизмов межорганного дистантного ПреК состоит в том, каким образом осуществляется передача сигнала от дистантного органа к сердцу. Для ответа на этот вопрос были предложены две гипотезы. Одна из них предполагает наличие нейрогенного пути передачи сигнала. Так, В. С. Gho и соавт. [26] обнаружили, что кардиопротективный эффект ишемии-реперфузии тонкой кишки может быть устранен введением гексаметония (рис. 2). Более того, эффект дистантного ПреК воспроизводится электрической стимуляцией звездчатого ганглия и устраняется капсаицином [82]. Известно, что кратковременная ишемия кишки сопровождается активацией висцеральных афферентов за счет локального накопления аденозина и брадикинина. В свою очередь, это может приводить к активации висцеро-висцерального рефлекса с вовлечением симпатических эфферентов. Если эта гипотеза верна, стимуляция α_1 -адренорецепторов на поверхности кардиомиоцитов может в конечном итоге индуцировать кардио-

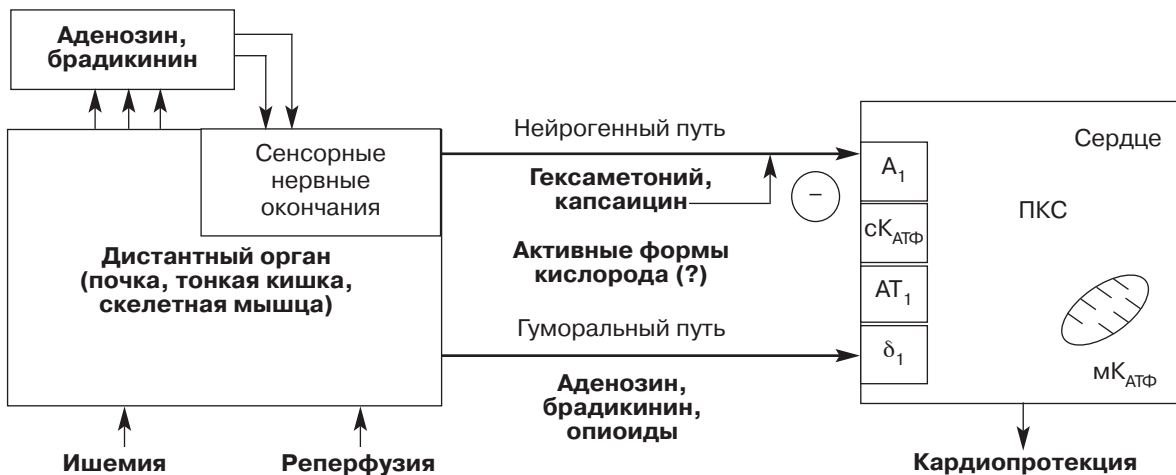


Рис. 2. Гипотетические механизмы дистантного прекоондиционирования миокарда.

A_1 – аденозиновые рецепторы; AT_1 – рецепторы к ангиотензину; δ_1 – опиоидные рецепторы; sK_{ATP} и mK_{ATP} – соответственно сарколеммальные и митохондриальные АТФ-чувствительные калиевые каналы; ПКС – протеинкиназа С.

протекцию. На первый взгляд эти данные противоречат результатам исследования С. Weinbrenner и соавт., поскольку в этом случае эффект дистантного ПреК, вызванного окклюзией-реперфузией брюшной аорты, не устранялся ганглиоблокаторами [92]. Авторы сделали вывод, согласно которому протективный эффект дистантного ПреК передается к сердцу от скелетной мышцы преимущественно гуморальным путем. Известно, что реперфузия скелетной мышцы сопровождается усиленным высвобождением в системный кровоток аденозина, брадикинина и опиоидных пептидов. Действительно, эффект дистантного ПреК устраняется антагонистами A_1 -аденозиновых, δ_1 -опиоидных и AT_1 -ангиотензиновых рецепторов. Что же касается передачи сигнала к сердцу от органов с богатой сенсорной иннервацией (например, тонкая кишка), то, по-видимому, в этом случае доминирует нейрогенный путь, описанный выше.

Данные о внутриклеточных механизмах дистантного ПреК немногочисленны. Установлено, что протективный эффект дистантного ПреК устраняется блокаторами протеинкиназы С (ПКС) и АТФ-чувствительных калиевых (K_{ATP}) каналов. Кроме того, С. Weinbrenner и соавт. [92] показали, что активные формы кислорода (АФК) также принимают участие в механизмах дистантного ПреК. Наше исследование, выполненное на крысах *in vivo* с применением синтетического антиоксиданта N-2-меркаптопропионил-глицина, не выявило участия АФК в реализации инфарктлимитирующего эффекта дистантного ПреК, хотя та же доза антиоксиданта приводила к частичному устранению эффекта локального ПреК [3].

Таким образом, дистантное ПреК представляет собой отдельную разновидность ишемического ПреК, вызванную короткой ишемией-реперфузией фенотипически различных тканей. Среди них с клинической точки зрения наиболее перспективной является скелетная мышца.

Фармакологическое прекондиционирование

Предположение о возможности индукции ПреК с помощью определенных фармакологических препаратов возникло вскоре после открытия ишемического ПреК. В экспериментальных исследованиях целый ряд препаратов при их введении вместо короткой ишемии-реперфузии вызывал кардиопротективный фенотип, аналогичный ишемическому ПреК. В данной статье рассматриваются важнейшие группы химических соединений, используемых в целях фармакологического ПреК (см. рис. 1).

Первая группа включает агонисты G-белоксвязанных рецепторов (G-БСР), известные также как рецепторно-зависимые триггеры ПреК: брадикинин, аденозин, ацетилхолин, опиоидные пептиды и катехоламины. Исчерпывающие данные по кардиопротективным эффектам лигандов G-БСР приведены в двух последних обзорах [21, 28]. Важнейшим представителем рецепторно-независимых триггеров ПреК является оксид азота (NO). Хотя данные об участии эндогенного NO в запуске ПреК несколько противоречивы, это вещество индуцирует кардиопротекцию при введении извне. М. Bilinska и соавт. [7] на модели изолированного сердца крысы показали, что донаторы NO имитируют эффект ПреК в отношении предотвращения реперфузионных аритмий. А. Lochner и соавт. [55] наблюдали улучшение постишемической функции изолированного сердца крысы после введения нитропруссид натрия и S-нитрозо-N-пеницилламина (S-НПА). Однако введение предшественника NO L-аргинина не сопровождалось повышением устойчивости миокарда к ишемии. С другой стороны, Н. Nogimoto и соавт. [35] показали, что L-аргинин обладал инфарктлимитирующим эффектом на модели изолированного сердца кролика. Используя ту же модель, А. Nakano и соавт. [62] обнаружили меньший размер инфаркта как после ишемического ПреК, так и после введения S-НПА. Позднее эти данные

были подтверждены Q. Qin и соавт. [72], которые показали, что опосредованная S-НПА кардиопротекция зависела от активации протеинкиназы G (ПКГ), открытия митохондриальных K_{ATP} -каналов и образования АФК. Итак, экспериментальные данные показывают, что экзогенное введение NO индуцирует кардиопротективный ответ.

До последнего времени считалось, что как митохондриальные, так и сарколеммальные K_{ATP} -каналы являются важнейшими конечными эффекторами ПреК. Было изучено множество активаторов («открывателей») этих каналов, среди которых достоверным кардиопротективным эффектом обладали, например, пинацидил, бимакалим, кромакалим и diazoxid. Последние данные говорят о том, что активатор митохондриальных K_{ATP} -каналов никорандил в значительной степени улучшает постишемическую функцию ЛЖ благодаря сохранению внутриклеточного пула дистрофина [77].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (варденафил, силденафил и др.) в настоящее время широко используются для лечения эректильной дисфункции. Примечательно, что эти препараты оказывают кардиопротективное действие при введении перед продолжительной ишемией в эксперименте. Механизм, по-видимому, связан с ингибированием цГМФ-специфичной фосфодиэстеразы (изоформа 5), приводящим к накоплению в клетке цГМФ. R. C. Kukreja и соавт. [48] обсуждают следующие механизмы кардиопротективного действия силденафила. Во-первых, накопление цГМФ приводит к сильной вазодилатации. Во-вторых, известно, что силденафил активирует транскрипцию гена индуцируемой NO-синтазы, что характерно и для второго окна ПреК. В-третьих, повышение концентрации цГМФ может также активировать ПКГ и, следовательно, стимулировать открытие K_{ATP} -каналов. Помимо этого, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 оказывают умеренное гипо-

тензивное действие. Все вместе эти фармакологические характеристики обосновывают применение ингибиторов фосфодиэстеразы-5 у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС.

В ряде экспериментальных и клинических исследований была изучена возможность фармакологического ПреК с помощью ингаляционных галогенсодержащих анестетиков. В частности, известно, что галотан, энфлюран и изофлюран улучшают постишемическую сократительную функцию и ограничивают размер инфаркта у различных видов животных. В. А. Cason и соавт. [11] впервые высказали предположение о том, что механизмы защиты миокарда под действием этих препаратов могут быть сходными с механизмами ишемического ПреК. Последние данные подтвердили эту гипотезу, поскольку кардиопротективный эффект ингаляционных анестетиков устранялся блокаторами K_{ATP} -каналов, ингибиторами ПКС и ингибитором Gi белка. Таким образом, кардиопротекция, вызванная ПреК и ингаляционными анестетиками, может включать одинаковые внутриклеточные события. Кроме того, известно, что галогенсодержащие анестетики ослабляют кальциевую перегрузку кардиомиоцитов в ходе ишемии-реперфузии и обладают антиоксидантными свойствами [76]. Нами изучались эффекты широко используемых анестетиков (пентобарбитал, изофлюран и смесь мидазолама, фентанила и флюанизона) на устойчивость изолированного сердца мыши к ИРП [23]. Ни один из использованных режимов анестезии не влиял на функциональное состояние сердца после ишемии и размер инфаркта. Эти данные могут указывать на наличие видовых особенностей, связанных с реализацией фармакологического ПреК.

Известно, что рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рЭПО) уменьшает вызванный гипоксией апоптоз кардиомиоцитов и улучшает постишемическое восстановление функции изолированного

сердца крысы. Более того, L. Calvillo и соавт. [10] показали, что однократное введение рЭПО приводит к уменьшению размера инфаркта на модели ишемии миокарда *in vivo*. В последнем исследовании M. Joyeux-Faure и соавт. [39] были изучены некоторые механизмы ПреК, вызванного рЭПО. Внутривенное введение крысам рЭПО за 1 ч до начала эксперимента с ишемией изолированного сердца приводило к значительному улучшению пост-ишемического восстановления функции. Кардиопротективный эффект рЭПО устранялся блокатором K_{ATP} -каналов и ингибиторами NO-синтазы. Дальнейшее изучение механизмов рЭПО-индуцированного ПреК заслуживает особого внимания, так как данный препарат уже давно широко применяется в клинической практике.

Данные последних исследований показали, что оксид азота является не единственным газообразным веществом, способным индуцировать кардиопротективный ответ. D. Johansen и соавт. [38] продемонстрировали на изолированном сердце крысы, что добавление гидросульфида натрия (донатора сероводорода) к перфузионному раствору за 10 мин до ишемии-реперфузии приводит к концентрационно-зависимому ограничению размера инфаркта. Защитный эффект гидросульфида натрия утрачивался в случае введения блокаторов K_{ATP} -каналов глибенкламида и 5-гидроксидеканоата.

На пути эффективного профилактического использования фармакологических препаратов, имитирующих действие ПреК, имеется несколько препятствий, а именно: 1) нестабильность эффекта, 2) наличие гемодинамических и/или других побочных эффектов, 3) быстрое наступление тахифилаксии в случае непрерывного введения препаратов. Так, непрерывная инфузия агониста A_1 -аденозиновых рецепторов вызывала тахифилаксию у кроликов уже через 3 дня [87]. Более того, привыкание к агонисту сопровождалось потерей эффективности ишемического ПреК.

A. Dana и соавт. [13], однако, показали, что повторные дробные инфузии агониста A_1 -аденозиновых рецепторов могут обеспечивать пролонгированный кардиопротективный ответ, длящийся несколько недель.

Следует отметить, что многие фармакологические препараты могут понижать порог реализации ишемического ПреК, хотя сами по себе они не повышают устойчивость миокарда к ишемии. Например, A. Tsuchida и соавт. [86] показали на модели инфаркта у кроликов *in vivo*, что комбинация введения акадесина и однократного 2-минутного эпизода ишемии приводила к достоверному ограничению размера инфаркта. В то же время раздельное выполнение 2-минутного ишемического эпизода и введения акадесина не обеспечивало инфарктлимитирующего действия. На сходной модели T. Miki и соавт. [58] обнаружили потенциацию эффекта ишемического ПреК с помощью ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприла в дозе 1 мг/кг. Раздельное выполнение эпизода ишемии и введения каптоприла не оказывало влияния на размер инфаркта. Примечательно, что потенциация подпорогового ишемического стимула каптоприлом зависела от активации брадикининовых рецепторов. Это заставляет предполагать, что основным механизмом такой потенциации является замедление деградации брадикинина и его накопление в миокарде под действием ингибитора АПФ. Недавно Z. Ebrahim и соавт. [19] установили, что омапатрилат (комбинированный ингибитор АПФ и нейтральной эндопептидазы) понижал порог ишемического ПреК на изолированном сердце крысы, причем этот эффект также зависел от активации B_2 -брадикининовых рецепторов.

Можно ожидать, что в ближайшие годы список химических веществ, обладающих эффектами фармакологического ПреК, существенно расширится. После доклинического тестирования кардиопротективная

эффективность некоторых из этих веществ потребует проведения проспективных рандомизированных клинических исследований. Однако в последние годы фармацевтическая индустрия проявляет некоторый скептицизм в отношении поддержки такого рода исследований. Как отмечают J. M. Downey и M. V. Cohen [18], это может объясняться тем, что фактически кардиопротектанты являются препаратами «одной дозы», и поэтому их продажа не сулит производителям больших прибылей.

Прекодиционирование физическими факторами

Некоторые физические факторы (например, гипероксия, гипертермия, механическое растяжение миокарда) также обеспечивают защиту миокарда при локальном или системном действии, осуществляемом до продолжительной ишемии (см. рис. 1). P. Taherold и соавт. [81] обнаружили, что сердце может быть защищено от ИРП с помощью гипероксии. В этих экспериментах крысы содержались в гипероксической среде (>95% O₂) в течение 60 мин непосредственно перед изоляцией сердца и созданием глобальной ишемии-реперфузии. Как следствие, отмечались уменьшение размера инфаркта, улучшение пост-ишемической сократительной функции и умеренный оксидативный стресс. Дальнейшие исследования, выполненные теми же авторами, показали, что одним из механизмов гипероксического ПреК является уменьшение активации ядерного фактора κВ в ходе продолжительной ишемии.

Другой физический фактор, вызывающий ПреК, — это гипертермия. Q. J. Song и соавт. [79] показали, что 15 мин системной гипертермии (42°C), равно как и 5 мин ретроградной гипертермической перфузии (42°C) изолированного сердца крысы, приводят к выраженной защите миокарда от ишемии. В качестве одного из механизмов гипертермического ПреК авторами рассматривается высвобождение эндогенного белка, связанного с геном кальцито-

нина. Не исключено, что гипертермия может также приводить к высвобождению других нейротрансмиттеров и аутокоидов, задействованных в механизмах защиты миокарда.

Растяжение миокарда путем транзиторного повышения конечного диастолического давления в левом желудочке является еще одним физическим фактором, прекодиционирующим изолированное сердце крысы [61]. Кратковременная перегрузка ЛЖ давлением у кролика *in vivo* путем частичной окклюзии восходящей аорты также сопровождалась повышением толерантности миокарда к ишемии [36]. Хотя точный механизм защиты миокарда при этом остается неизвестным, он может включать открытие механочувствительных ионных каналов. G. Falck и соавт. [20] наблюдали ПреК изолированного сердца крысы после короткого периода перфузии (2 мин) гиперосмотическим раствором, причем защитный эффект не устранялся ингибиторами ПКС, Na⁺/H⁺обменника и механочувствительных анионных каналов.

В работе M. E. Kolpakova и соавт. [46], выполненной на изолированном сердце крысы, изучались эффекты низкоинтенсивного гелий-неонового лазерного излучения на устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии. Было показано, что облучение сердца лазером сопровождалось лучшим постишемическим восстановлением функции ЛЖ, но протективный эффект устранялся блокатором K_{ATP}-каналов глибенкламидом.

Термические эффекты терапевтического ультразвука (УЗ) в настоящее время широко используются в физиотерапии. В наших экспериментах изучались нетепловые эффекты терапевтического УЗ на функцию изолированного сердца крысы. Было показано, что воздействие на сердце УЗ (45–298 кГц, 0,3 Вт/см²) приводило к умеренному повышению конечного диастолического давления в левом желудочке и возникновению желудочковых

экстрасистол и пробежек желудочковой тахикардии [67, 68]. Мы рассматривали эти изменения как проявления слабого повреждающего действия УЗ, возникающие вследствие ультразвуковой кавитации. Эти данные позволили выдвинуть гипотезу о том, что определенный режим воздействия УЗ может прекондиционировать миокард. Последующие эксперименты подтвердили эту гипотезу, поскольку 10-минутное УЗ-воздействие перед 30-минутной глобальной ишемией приводило к уменьшению размера инфаркта и значительному улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ [90]. Защитный эффект УЗ не устранялся синтетическим антиоксидантом N-2-меркаптопропионилглицином, но ослаблялся глибенкламидом (неопубликованные данные).

Таким образом, данные ряда исследований свидетельствуют о том, что кардиопротективный ответ, характерный для ПреК, может быть вызван некоторыми физическими факторами. Механизмы реализации этих видов ПреК требуют дальнейшего изучения.

Метаболическое прекондиционирование

Термин «хроническое метаболическое прекондиционирование» был впервые введен G. Nadouг и соавт. [30]. Авторы обнаружили, что размер инфаркта у кроликов с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом I типа (СД-I) был значительно меньше, чем у здоровых животных. Ранее Y. Liu и соавт. [54] также наблюдали меньший размер инфаркта у крыс с СД II типа. Согласно концепции метаболического ПреК, молекулярно-клеточные изменения фенотипа кардиомиоцитов, возникающие при экспериментальном СД, могут быть ответственны за защиту сердца от ИРП. Тем не менее данные литературы об устойчивости миокарда к ишемии при экспериментальном СД достаточно противоречивы. Так, некоторые данные указывают на большую устойчивость диабетического сердца к ишемии,

в то время как в других исследованиях наблюдалось отсутствие каких-либо изменений или даже снижение устойчивости к ишемии. В первую очередь эти противоречия могут объясняться различными моделями СД и ишемии-реперфузии. В частности, большое значение имеет стадия экспериментального диабета. Выделяют две его стадии – острую (1–3 недели) и хроническую (6–9 недель). Последние данные показывают, что инфарктлимитирующий и антиаритмический эффекты метаболического ПреК более выражены в острой стадии [74]. В дальнейшем происходит их постепенное ослабление и, наконец, полная утрата. Механизмы защиты миокарда при экспериментальном СД изучены недостаточно. Некоторые данные говорят о том, что при СД-I происходит хроническая активация K_{ATP} -каналов, что в определенной степени роднит механизмы метаболического и ишемического ПреК. Согласно другой гипотезе, за повышение устойчивости миокарда к ишемии при СД ответственна меньшая интенсивность гликолиза и, следовательно, меньшая степень внутриклеточного ацидоза. Нами изучалась устойчивость миокарда к ишемии у крыс с СД-I через 6 недель после инъекции аллоксана [1]. Было показано, что размер инфаркта у животных с СД-I был достоверно меньше, чем в контроле; кроме того, у крыс с СД-I была значительно меньше встречаемость ишемических аритмий. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что кардиопротективный фенотип при СД-I сохраняется в течение более длительного времени, чем предполагалось ранее.

Хотя концепция метаболического ПреК подтверждается многочисленными экспериментальными исследованиями, ее клиническая значимость может быть подвергнута сомнению. В противоположность экспериментальным данным, результаты крупных эпидемиологических исследований показывают более высокую частоту возникновения ИМ и его осложнений

у пациентов с СД-I и -II [59]. Считается, что более тяжелые клинические проявления ИБС у пациентов с СД могут объясняться агрессивным течением атеросклероза и более выраженной диастолической дисфункцией. Оба процесса противодействуют возможным кардиопротективным эффектам метаболического ПреК и могут в конечном счете отрицательно влиять на прогноз. Несмотря на это, дальнейшее изучение механизмов, лежащих в основе метаболического ПреК, может быть полезным для разработки новых кардиопротективных средств.

Важный вопрос заключается в том, происходит ли суммирование эффектов метаболического и ишемического ПреК. Наши эксперименты показали, что эффективность ишемического ПреК значительно ослаблена у крыс с аллоксан-индуцированным СД-I [1], что согласуется с данными других исследователей. Так, Н. F. del Valle и соавт. [14] обнаружили отсутствие эффекта ишемического ПреК против станнирования у бодрствующих овец. Е. Nieszner и соавт. [63] не нашли инфарктлимитирующего эффекта ишемического ПреК у кроликов с аллоксановым СД-I. Некоторыми авторами было установлено, что ишемическое ПреК может быть индуцировано у животных с диабетом, но для этого требуется более сильный ишемический стимул, чем у здоровых животных. Например, А. Tsang и соавт. [84] обнаружили, что сердца крыс с СД могут быть прекондиционированы несколькими эпизодами ишемии-реперфузии, тогда как единичный эпизод оказался неэффективным. Защитный эффект трех прекондиционирующих эпизодов осуществлялся с участием фосфатидил-инозитол-3-киназного (PI3K) сигнального пути.

Клинические данные об эффективности ишемического ПреК у пациентов с СД в целом согласуются с результатами экспериментальных исследований. М. Ishihara и соавт. [37] обнаружили, что у пациентов с СД-II и ИМ отсутствовали протектив-

ные эффекты преинфарктной стенокардии. Одно из последних исследований, выполненное М. Hassouna и соавт. [32] на фрагментах миокарда правого предсердия, показало, что ишемическое ПреК не защищает миокард от гипоксического/реоксигенационного повреждения у пациентов с СД-I и -II. Одним из факторов, объясняющих сниженную эффективность ишемического ПреК при СД-II, может являться лечение таких пациентов производными сульфонилмочевины, в частности глибенкламидом. Глибенкламид неселективно блокирует K_{ATP} -каналы различных тканей, что может приводить к устранению эффектов как метаболического, так и ишемического ПреК у пациентов с СД-II. Необходимо отметить, что эффект ишемического ПреК не устранялся глимперидом – новым препаратом сульфонилмочевины с более избирательным действием в отношении β -клеток островков поджелудочной железы. Следовательно, разработка новых сахаропонижающих препаратов, не блокирующих механизмы эндогенной кардиопротекции, может способствовать сохранению возможности прекондиционирования миокарда у пациентов с СД-II.

В последние годы концепция метаболического ПреК дополнилась наблюдениями о формировании кардиопротективного фенотипа при гипер- и гипотиреоидных состояниях. Подкожное введение L-тироксина в течение 2 недель приводит к существенному улучшению постишемического восстановления сократимости на модели изолированного сердца у крыс [65]. В качестве механизмов тироксин-индуцированной кардиопротекции авторами рассматривается повышение базальной миокардиальной экспрессии ПКС δ и белков теплового шока 27 и 70 в результате длительного воздействия тироксина, а также уменьшение активации р38МАПК в ходе ишемии. Гипотиреоз, вызванный пероральным введением пропилтиоурацила, также был ассоциирован с повышени-

ем устойчивости изолированного сердца крысы к ишемии [64]. При этом в миокарде животных с гипотиреозом наблюдалась усиленная экспрессия ПКСε и в то же время имело место уменьшение активации c-jun NH₂-терминальной киназы (JNK) в ответ на ишемию-реперфузию. Примечательно, что метаболическое ПреК, вызванное СД-I, также может отчасти объясняться сопутствующим гипотиреозом. Так, в исследовании L. Zhang и соавт. [96] систематическое введение животным со стрептозотоцин-индуцированным СД-I трийодтиронином с целью поддержания эутиреоза приводило к устранению антиаритмического эффекта метаболического ПреК, вызванного СД-I.

Следовательно, такие метаболические расстройства, как сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз индуцируют стабильный кардиопротективный фенотип, характеризующийся значительным повышением устойчивости миокарда к ишемии. Наиболее важный вывод, касающийся метаболического ПреК, состоит в том, что кардиопротективный ответ может сохраняться в течение сравнительно длительного периода времени. Возможность формирования персистирующего состояния устойчивости миокарда к ишемии с помощью малоинвазивного вмешательства (например, приема фармакологического препарата) была бы оптимальной для профилактики ИРП в клинической практике.

Другие факторы

Известно, что физическая нагрузка также может способствовать повышению устойчивости миокарда к ИРП. Например, Z. Radak и соавт. [73] показали, что физическая нагрузка у крыс предотвращала оксидативную модификацию белков миокарда, вызванную перекисью водорода. P. Venditti и соавт. [88] наблюдали улучшение пост-ишемического восстановления сократительной функции сердца крысы после 5 ч плавания. Однако физическая работа, длившаяся 8 ч, не оказывала влияния на

постишемическую сократительную функцию. Механизмы ПреК, вызванного физической нагрузкой, остаются неизвестными; гипотетически они могут быть связаны со следующими факторами. Во-первых, нагрузка сопровождается умеренным оксидативным стрессом, который является триггером ПреК. Во-вторых, в ходе физической нагрузки в системный кровоток высвобождаются некоторые рецепторно-зависимые триггеры ПреК (например, катехоламины, опиоиды, аденозин). В-третьих, физическая работа приводит к значительному возрастанию пред- и постнагрузки. Таким образом, ПреК с помощью физической нагрузки теоретически может запускаться несколькими факторами, участие которых в других видах ПреК в настоящее время считается доказанным.

Механизмы прекондиционирования: в поисках загадочного конечного эффектора

В настоящее время имеется очень большой массив данных относительно механизмов ПреК. Традиционно механизмы ПреК рассматриваются в виде сложного сигнального каскада, включающего три последовательных этапа – триггерный, медиаторный и эффекторный:

1. Триггеры прекондиционирования:

а) рецепторно-зависимые (лиганды рецепторов):

- аденозин,
- опиоидные пептиды,
- брадикинин,
- катехоламины (?),
- ангиотензин (?),
- простагландины (?),
- эндотелин (?);

б) рецепторно-независимые:

- свободные радикалы кислорода,
- ионы кальция,
- оксид азота (?).

2. Медиаторы прекондиционирования:

- протеинкиназа С (ПКС),
- протеинкиназа G (ПКГ),
- протеинкиназа А (ПКА),

- протеинкиназа В (Akt),
- тирозинкиназа (ТК),
- киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (ERK),
- p38 митоген-активируемая киназа (p38МАПК),
- c-jun NH₂-терминальная киназа (JNK),
- фосфатидилинозитол-3 киназа (PI3K),
- сфингозинкиназа,
- киназа гликогенсинтазы-3β (GSK-3β).

3. Конечные эффекторы прекондиционирования:

- сарколеммальные K_{АТФ}-каналы,
- K⁺-каналы внутренней мембраны митохондрий,
- митохондриальные поры, регулирующие проницаемость,
- ослабление образования АФК при реперфузии (?),
- изменения метаболизма жирных кислот (?),
- митохондриальные K_{АТФ}-каналы (?).

Таким образом, триггерный этап характеризуется накоплением в миокарде ряда химических веществ, способных активировать внутриклеточные ферменты рецепторным и нерцепторным путем. Медиаторная стадия включает активацию нескольких семейств внутриклеточных киназ и сложные взаимодействия между ними, в конечном итоге приводящие к активации эффектора(ов) ПреК. Наконец, эффекторная стадия подразумевает активацию гипотетических внутриклеточных мишеней, непосредственно ответственных за защиту миокарда. Необходимо признать, что, несмотря на интенсивные исследования последних лет, эффекторная стадия остается наименее ясным этапом реализации ПреК. Далее представлен обзор последних данных, касающихся механизмов ПреК.

Триггерная стадия

Нанесение стимула, вызывающего ПреК, приводит к повышению концентрации в ткани миокарда нескольких веществ, известных как триггеры ПреК.

Кроме того, некоторые экзогенно вводимые агенты также способны запускать ПреК. Триггеры ПреК могут быть разделены на рецепторно-зависимые и рецепторно-независимые. Важнейшие рецепторно-зависимые триггеры – это аденозин, опиоидные пептиды и брадикинин. Участие этих веществ в инициации ПреК подтверждается двумя группами фактов. Во-первых, введение антагонистов соответствующих G-БСР частично или полностью устраняет протективный эффект ишемического ПреК. Во-вторых, введение самих рецепторно-зависимых триггеров или агонистов их рецепторов перед тестовой ишемией воспроизводит эффекты ПреК. Данные о роли таких рецепторно-зависимых триггеров, как простагландин, катехоламины, ангиотензин и эндотелин, весьма противоречивы.

Имеется три рецепторно-независимых триггера ПреК, а именно: NO, АФК и Ca²⁺. Как уже упоминалось выше, роль эндогенного NO в запуске ПреК не является доказанной. В некоторых исследованиях отмечено, что введение ингибиторов NO-синтазы не приводит к ослаблению ПреК. Нами изучалась роль эндогенного NO в механизмах локального и дистантного ПреК с использованием N^ω-нитро-L-аргинина в качестве ингибитора NO-синтазы на модели инфаркта миокарда у крыс *in vivo* [69]. Было показано, что прекращение эндогенной продукции NO не приводит к исчезновению эффектов ПреК, что говорит о несущественной роли NO в запуске ПреК. Роль АФК в механизмах ПреК подтверждается данными о том, что некоторые синтетические антиоксиданты предотвращают формирование кардиопротективного фенотипа в случае их введения на фоне осуществления ишемического ПреК. С другой стороны, защитный эффект ПреК воспроизводится при введении смесей, генерирующих умеренные количества АФК. Ситуация осложняется тем, что АФК играют двойственную роль в механизмах ПреК. С одной стороны, об-

разование АФК в ходе коротких эпизодов ишемии-реперфузии может запускать кардиопротекцию. С другой стороны, известно, что дополнительное небольшое количество АФК образуется в митохондриях уже после активации внутриклеточных киназ и, следовательно, может рассматриваться как медиатор защиты. Транзиторное повышение внеклеточной концентрации Ca^{2+} является еще одним рецепторно-независимым триггером. Следует, впрочем, отметить, что антагонисты кальция не устраняют эффект ишемического ПреК.

Очень важной отличительной чертой сигнального каскада ПреК является наличие множественных, зачастую дублирующих друг друга путей. Это особенно наглядно проявляется на триггерной стадии, характеризующейся существованием многих синергично действующих факторов.

Медиаторная стадия

В последнее десятилетие произошло значительное обогащение знаний о путях передачи внеклеточного сигнала, инициированного триггерами ПреК, к клеточным мишеням кардиопротекции. Эти пути включают такие виды протеинкиназ, как ПКС, ТК, МАПК, ПКА, Акт, PKG, ERK, JNK, PI3K и GSK-3 β . Детальное описание взаимодействий перечисленных киназных каскадов и основных эффектов их активации дается в последних обзорах [6].

Эффекторная стадия

До последнего времени важнейшим конечным эффектором ПреК считались митохондриальные K_{ATP} -каналы. Эта точка зрения была впервые высказана K. D. Gargлиd и соавт. [25] и Y. Liu и соавт. [53]. Ранние исследования показали, что ПреК приводит к открытию митохондриальных K_{ATP} -каналов в ходе последующей длительной ишемии, что, в свою очередь, обеспечивает ослабление перегрузки митохондрий Ca^{2+} и защиту миокарда от ишемического повреждения. Кроме того, было установлено, что открытие митохон-

дриальных K_{ATP} -каналов сопровождается образованием АФК, необходимых для дальнейшей передачи сигнала. Наконец, в ряде работ предполагалось, что активация гипотетических митохондриальных K_{ATP} -каналов изменяет объем матрикса митохондрий, что оптимизирует образование АТФ. Необходимо, однако, подчеркнуть, что молекулярная структура K_{ATP} -каналов так и не была полностью установлена. Таким образом, данные об участии K_{ATP} -каналов в ПреК базируются исключительно на том, что некоторые ингибиторы этих каналов устраняют эффект ПреК, а некоторые их активаторы (диазоксид) воспроизводят эффекты ПреК, уменьшая степень некроза и апоптоза. Наиболее широко используются два ингибитора K_{ATP} -каналов – глибенкламид и 5-гидроксидеканоат. Однако глибенкламид является неселективным блокатором, подавляющим функцию как митохондриальных, так и сарколеммальных K_{ATP} -каналов. Более того, последние данные говорят о том, что как глибенкламид, так и 5-гидроксидеканоат обладают рядом плейотропных эффектов, включая способность к ингибированию β -окисления жирных кислот. С другой стороны, известно, что изменения метаболизма жирных кислот могут принимать участие в механизмах ПреК; следовательно, устранение ПреК под действием глибенкламида и 5-гидроксидеканоата может в действительности объясняться иными эффектами этих препаратов, не связанными с ингибированием митохондриальных K_{ATP} -каналов. Примечательно, что триметазидин, также являющийся блокатором окисления жирных кислот, ослабляет вызванное ПреК ограничение размера инфаркта. Следовательно, подтверждение эффекторной роли митохондриальных K_{ATP} -каналов в ПреК требует проведения дальнейших исследований.

На основе тщательного анализа имеющейся литературы P. J. Hanley и J. Daut [31] пришли к выводу о том, что ПреК

может иметь несколько различных конечных эффекторных механизмов. Один из этих эффекторов – активация сарколеммальных K_{ATP} -каналов, которая была зафиксирована после осуществления практически всех известных видов ПреК. Активация сарколеммальных K_{ATP} -каналов сопровождается уменьшением продолжительности потенциала действия и, следовательно, ослаблением внутриклеточной Ca^{2+} перегрузки. Интересно, что ишемическое ПреК не защищает сердца мышей, нокаутных по гену *Kir6.2*, кодирующему субъединицу сарколеммального K_{ATP} -канала. Важные эффекторные значения могут также иметь калиевые каналы внутренней мембраны митохондрий, имеющие значительное функциональное сходство с митохондриальными K_{ATP} -каналами. Кроме того, вызванное ПреК ограничение образования АФК в ходе продолжительной ишемии-реперфузии также может рассматриваться как эффекторный механизм, учитывая, что высокие концентрации АФК вызывают нарушение работы электронно-транспортной цепи митохондрий, а оксидативный стресс, возникающий в начальные моменты реперфузии, ведет к тяжелому повреждению миокарда. Таким образом, представляется обоснованным предположение, что ПреК может ослаблять массивное образование АФК в ходе реперфузии после длительной ишемии, но в то же время малые количества АФК, образующиеся в ходе самого ПреК, играют первостепенную триггерную роль. Наконец, считается, что ключевую роль в ослаблении реперфузионного повреждения под действием ПреК могут играть поры, регулирующие проницаемость внутренней мембраны митохондрий (мПРП). Открытие мПРП происходит в раннем периоде реперфузии и несет целый ряд опасных для клетки последствий, в частности взрывообразное набухание матрикса митохондрий, уменьшение продукции АТФ и активацию апоптоза. Таким образом, ингибирование открытия мПРП может

рассматриваться как благоприятное событие, ослабляющее проявления реперфузионного повреждения. Имеются данные о том, что несколько медиаторов ПреК (например, PI3K, Akt, MAPK) ингибируют активность GSK-3 β ; это, в свою очередь, приводит к повышению порога открытия мПРП.

Таким образом, создается впечатление, что существовавшее на протяжении последних лет мнение об универсальной эффекторной роли митохондриальных K_{ATP} -каналов в реализации ПреК было не совсем корректно. Скорее можно предполагать, что защита миокарда под действием ПреК формируется в результате активации нескольких механизмов, включая открытие K^+ -каналов внутренней мембраны митохондрий и сарколеммальных K_{ATP} -каналов, ослабление образования АФК в ходе реперфузии, модуляцию метаболизма жирных кислот и ингибирование мПРП. Что же касается непосредственного механизма защиты, концептуально можно не сомневаться лишь в том, что он включает уменьшение потребности миокарда в АТФ в ходе продолжительной ишемии.

***Прекодиционирование:
защита от ишемического
или от реперфузионного повреждения?***

Для эффективной разработки новых способов защиты миокарда от ИРП необходимо четко представлять, какой вклад в итоговое, суммарное повреждение вносит ишемия, а какой – реперфузия. К сожалению, в настоящее время даже в экспериментальных условиях не существует надежных маркеров, позволяющих характеризовать по отдельности выраженность ишемического и реперфузионного повреждения, а эффективность различных кардиопротективных вмешательств оценивается по уменьшению размера инфаркта, вызванного ишемическим и реперфузионным повреждением в комплексе. Косвенные данные позволяют рассматривать

развитие некроза миокарда в ходе ишемии-реперфузии и модуляцию этого процесса под действием ПреК и ПостК в виде схемы, представленной на рисунке 3.

Ишемия миокарда, не прерываемая реперфузией, безусловно, приводит к прогрессирующей гибели кардиомиоцитов и формированию зоны инфаркта, приближающейся по объему к объему анатомической зоны риска. Реперфузия, выполненная на ранних этапах ишемии, приводит к сохранению жизнеспособности миокарда, лежащего в пределах зоны риска, однако, несмотря на это, привносит некоторую долю дополнительного необратимого повреждения по сравнению с той, что имелаась на момент окончания ишемии. При этом, согласно

классическим взглядам, при достаточно большой продолжительности ишемии именно она вызывает львиную долю формирующегося в итоге некроза. Ишемическое ПреК способно ослаблять выраженность как ишемического, так и реперфузионного повреждения, и именно поэтому оно обеспечивает столь выраженный инфарктлимитирующий эффект. Ишемическое ПостК может приводить к уменьшению итогового размера инфаркта за счет полного или частичного устранения летального реперфузионного повреждения. Исходя из этих теоретических предпосылок, следует, что инфарктлимитирующий эффект ПостК в значительной степени слабее аналогичного эффекта ПреК, что согласуется с результатами проведенных нами исследований. И все же в настоящее время в литературе имеются факты, которые так или иначе не укладываются в описанную схему.

В частности, в экспериментах на собаках показано, что инфарктлимитирующий эффект ПостК сопоставим по выраженности с эффектом ПреК [97]. Данное поло-

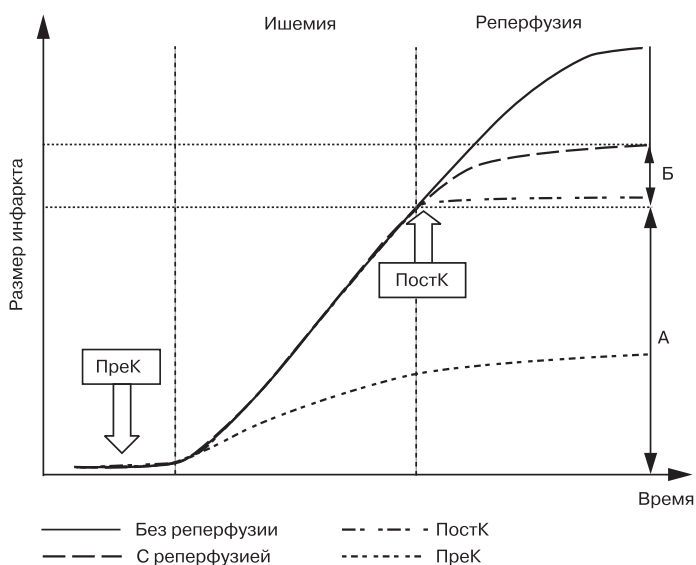


Рис. 3. Вклад ишемического и реперфузионного повреждения в формирование результирующего повреждения миокарда и эффекты пре- и посткондиционирования.

А — размер некроза, вызванного ишемическим повреждением; Б — размер некроза, вызванного летальным реперфузионным повреждением.

жение, хотя и убедительно показанное, может служить предметом для обсуждения и обоснованной критики. Если согласиться с положением Z. Q. Zhao и соавт. о том, что ПреК и ПостК способны в равной степени снижать размер инфаркта, следует признать, что как ишемия, так и реперфузия одинаково способствуют формированию некроза. Последнее кажется маловероятным или, по крайней мере, малоприменимым к клинической практике, где реперфузия, будь она действительно столь патогенной, никогда бы не приводила к значительному улучшению состояния и прогноза пациентов.

Кроме того, экспериментальные работы последних лет показали, что кардиопротективный эффект ПреК может быть полностью (!) устранен при введении ингибиторов RISK киназ (в частности, ERK1/2 и PI3K), осуществляемом в начальном периоде реперфузии после продолжительной ишемии. Так, D. J. Hausenloy и соавт. [33] на модели изолированного сердца крысы установили, что внушительный инфарктлимитирующий эффект ПреК может быть

устранен с помощью ингибирования PI3K и ERK1/2, осуществленного в ходе реперфузии после тестовой ишемии. Этот результат был позднее подтвержден в экспериментах N. V. Solenkova и соавт. [78] на изолированном сердце кролика, где ингибитор PI3K вортманнин, введенный в течение первого часа реперфузии, вызывал отмену инфарктлимитирующего эффекта ПреК.

Несомненно, эти факты нуждаются в тщательной экспериментальной проверке с использованием различных моделей и видов животных. С другой стороны, в случае подтверждения этих фактов, очевидно, потребуются коренной пересмотр всей теории ПреК, первые тенденции к которому уже наметились в литературе. При этом отвергается длительно существовавший тезис о том, что ПреК реализует свой инфарктлимитирующий эффект главным образом за счет ослабления ишемического повреждения и замедления наступления ишемического некроза кардиомиоцитов. Напротив, предполагается, что ПреК и ПостК имеют общие механизмы, которые реализуются в первые минуты реперфузии после продолжительной ишемии. Сторонники этого взгляда полагают, что продолжительная ишемия вызывает далеко неоднозначные изменения со стороны кардиомиоцитов. Некоторая их часть подвергается необратимому повреждению и погибает еще в ходе ишемии, тогда как весьма значительная (преобладающая) доля находится в состоянии обратимого повреждения, и именно условия реперфузии определяют, сохранят они жизнеспособность или нет. В отсутствие каких-либо вмешательств происходит гибель обратимо поврежденных клеток, и реализуется летальное реперфузионное повреждение. В этом случае, действительно, следует признать, что доля некроза, вызванная реперфузией, может быть равна или даже превышать долю, вызванную ишемией. Процедуры ПреК и ПостК вызывают активацию RISK киназ, что пре-

пятствует открытию мПРП и вызывает сопоставимое ограничение размера инфаркта за счет влияния исключительно на события, происходящие после реперфузии миокарда. Описанная альтернативная гипотеза механизма реализации ПреК на сегодняшний день является не до конца подтвержденной, и лишь дополнительные эксперименты позволят определить, насколько она соответствует действительности. Одно из наиболее «слабых» мест в данной гипотезе, по нашему мнению, заключается в том, что, согласно взглядам ее авторов, вызываемая ПреК до продолжительной ишемии активация RISK киназ сохраняется в условиях выраженного ишемического повреждения до момента реперфузии. Последнее маловероятно, учитывая все те глубокие биохимические, метаболические и ультраструктурные изменения, которые претерпевает ишемизированная ткань миокарда в ходе тестовой ишемии.

Механизмы посткондиционирования: ограничение реперфузионного повреждения

Острое реперфузионное повреждение развивается в течение первых минут после восстановления кровотока к ишемизированному миокарду. Основными механизмами реперфузионного повреждения являются образование токсических количеств АФК и появление трансмембранных градиентов осмолярности, рН и концентраций ионов. Эти факторы способствуют внутриклеточному отеку и неконтролируемой активации сократительного аппарата (гиперконтрактура), что приводит к разрыву сарколеммы и некрозу. Таким образом, предотвращение отека кардиомиоцитов и гиперконтрактуры путем прерывистой реперфузии может играть важную роль в ограничении реперфузионного повреждения. Учитывая, что ПостК представляет собой разновидность модифицированной реперфузии, логично предположить, что механизмы ПостК мо-

гут быть, по крайней мере отчасти, сходны с механизмами градуальной реперфузии. А. Tsang и соавт. [85] предложили выделять две группы механизмов ПостК — активные и пассивные. Пассивные механизмы едины для ПостК и градуальной реперфузии и включают ослабление образования АФК и «сглаживание» трансмембранных градиентов за счет временного возвращения условий ишемии.

Активные механизмы ПостК уникальны для данного феномена и связаны с активацией специфических молекулярных мишеней внутри клетки. В настоящее время выделяют три важнейших активных механизма, а именно: активацию аденозиновых рецепторов, участие RISK пути и ингибирование мПРП. Роль эндогенного аденозина в реализации инфарктлимитирующего эффекта ПостК была изучена Н. Kin и соавт. [43]. Авторы показали, что, во-первых, ПостК приводит к замедлению вымывания из миокарда накопленного в ходе ишемии аденозина и, во-вторых, защитный эффект ПостК устраняется в присутствии блокаторов A_{2A} и A_3 -аденозиновых рецепторов. Последний факт был позднее подтвержден работой Х. М. Yang и соавт. [94]. Активация RISK пути, включающего два функционально связанных модуля (PI3K-Akt и MEK1/2-ERK1/2), является следствием активации аденозиновых рецепторов. Фармакологическая активация RISK пути в ходе реперфузии приводит к антиапоптотическому эффекту и ограничению размера некроза. Кроме того, ингибирование PI3K-Akt и MEK1/2-ERK1/2 в начальном периоде реперфузии после тестовой ишемии устраняет эффект ПостК. Таким образом, активация RISK пути в ходе реперфузии может представлять собой мишень для терапевтических воздействий. В связи с этим А. Tsang и соавт. [85] обосновали концепцию «фармакологического посткондиционирования», согласно которой отдельные фармакологические агенты, включая инсулин, брадикинин, трансформирующий фактор

роста β , аторвастатин и глюкогеноподобный пептид 1 могут обеспечивать защиту от летального реперфузионного повреждения за счет активации RISK пути.

Активация RISK пути, в свою очередь, приводит к активации нескольких дистальных медиаторов ПостК. К ним относятся эндотелиальная NO-синтаза, p70S6 киназа, GSK-3 β , PKG и PKC ϵ . Имеющиеся данные заставляют предполагать, что все эти медиаторы конвергируют на единственном известном конечном эффекторе ПостК — мПРП. Участие мПРП в механизмах ПостК было впервые показано L. Argaud и соавт. [5], которые обнаружили, что ПреК, ПостК и введение ингибитора мПРП NIM811 обеспечивали приблизительно одинаковый инфарктлимитирующий эффект у наркотизированных кроликов. Кроме того, каждое из трех использованных вмешательств приводило к уменьшению чувствительности митохондрий к Ca^{2+} перегрузке. Недавно J. C. Vorassa и соавт. [9] на модели изолированного сердца крысы установили, что ПостК сопровождалось усилением фосфорилирования Akt и уменьшением индуцированного Ca^{2+} открытия мПРП. Ингибирование мПРП приводит к таким положительным эффектам, как уменьшение накопления Ca^{2+} в митохондриях, ослабление отека матрикса митохондрий и ограничение выхода проапоптотических белков (например, цитохрома c) из межмембранного пространства.

В последние годы появились единичные сообщения о существовании не только локального, но и дистантного ишемического ПостК [42]. Для дистантного ПостК предлагается использовать короткие эпизоды ишемии-реперфузии удаленных от сердца органов (в частности, почки). При этом, согласно данным авторов концепции дистантного ПостК, ишемия-реперфузия удаленных органов, выполненная незадолго перед реперфузией миокарда, обеспечивает выраженный инфарктлимитирующий эффект. В соответствии с данными той же группы авторов,

опубликованными ранее, степень ограничения размера инфаркта под действием дистантного ПостК была в 2 раза выше, чем под действием локального, то есть классического ПостК миокарда (50 и 23% соответственно). Многочисленные данные, касающиеся соотношения выраженности инфарктлимитирующего эффекта локального и дистантного ПреК, говорят о большей эффективности локального ПреК. В связи с этим кажется маловероятным, что эффект дистантного ПостК может превосходить соответствующий эффект локального ПостК. В наших экспериментах с использованием аналогичной модели также была изучена инфарктлимитирующая эффективность дистантного ПостК, но, согласно предварительным результатам, эта процедура вообще не оказывает влияния на размер инфаркта.

Применение прекондиционирования в клинической практике

В начальный период изучения феномена ишемического ПреК возлагались преувеличенные надежды на возможности его клинического использования. Однако на пути практического применения ПреК существует несколько неразрешенных проблем. Во-первых, в случае локального ишемического ПреК необходимость создания нескольких, пусть и кратковременных, эпизодов ятрогенной ишемии миокарда наталкивается на проблемы этического характера и требует инвазивного вмешательства. Во-вторых, для эффективного применения любого варианта ПреК как меры профилактической кардиопротекции необходимо точно знать, когда наступит ишемия, требующая защиты миокарда, что практически невозможно. Таким образом, мощный кардиопротективный потенциал ПреК остается по большей части клинически неиспользованным. Тем не менее на сегодняшний день имеются некоторые данные по применению ПреК в клинике. Наиболее яркое подтверждение наличия прямого кар-

диопротективного эффекта локального ПреК у человека может быть получено при оценке влияния ПреК на течение глобальной ишемии, вызванной наложением зажима на аорту при аортокоронарном шунтировании (АКШ). Впервые этот вопрос был исследован D. M. Yellon и соавт. [95] путем создания двух 3-минутных эпизодов глобальной ишемии перед 10-минутной ишемией. Ткань миокарда прекондиционированных пациентов содержала более высокую концентрацию АТФ, что послужило доказательством существования ПреК у человека. Позднее было показано, что такой же протокол ПреК ограничивает выраженность ишемического повреждения миокарда, оцененную по содержанию в сыворотке тропонина Т. С другой стороны, в некоторых исследованиях ПреК у кардиохирургических пациентов приводило к повышению потребности в инотропной поддержке и повышению уровня креатинфосфокиназы (КФК). Позже в нескольких исследованиях был получен достоверный защитный эффект локального ПреК, выполненного в виде двух эпизодов 2-минутной ишемии миокарда с последующей 3-минутной реперфузией перед продолжительной ишемией миокарда. Кардиопротективный эффект ПреК проявлялся, в частности, в меньшей концентрации тропонина I в послеоперационном периоде и больших значениях фракции изгнания левого и правого желудочка и сердечного индекса. В результате ПреК наблюдалось уменьшение частоты возникновения желудочковых тахикардий, сокращалось время искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде и требовалась меньшая инотропная поддержка.

Немаловажным фактором, сдерживающим более широкое исследование и использование локального ПреК в кардиохирургии, является частое наличие тяжелого атеросклеротического поражения аорты в месте наложения зажима. При этом многие кардиохирурги обосно-

ванно предпочитают избегать повторных наложений зажима на аорту, так как это может приводить к серьезным осложнениям в виде тромбоза и атероэмболии коронарных артерий.

Важнейшее преимущество дистантного ПреК перед локальным, облегчающее внедрение первого в клиническую практику, состоит в его малой инвазивности и технической простоте. Начало исследованию эффективности дистантного ПреК в клинических условиях было положено работой В. Gunaydin и соавт. [29]. В этом исследовании в качестве дистантного ишемического стимула использовались два 3-минутных эпизода ишемии правой верхней конечности, воспроизведенные с помощью компрессии плечевой артерии турникетом. В образцах крови, взятых из коронарного синуса у пациентов, подвергнутых дистантному ПреК, был найден более высокий уровень активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по сравнению с таковым в контрольной группе. Авторы сделали заключение о способности дистантного ПреК защищать миокард посредством усиления анаэробного гликолиза. Результаты первых рандомизированных клинических исследований, направленных на оценку эффективности дистантного ПреК, вселяют определенный оптимизм. Так, в недавнем исследовании М. М. Cheung и соавт. [12] было установлено, что процедура дистантного ПреК в виде четырех 5-минутных эпизодов ишемии-реперфузии нижней конечности перед подключением аппарата искусственного кровообращения приводила к достоверному уменьшению сысороточной концентрации тропонина I и меньшей потребности в инотропной поддержке в послеоперационном периоде у детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца.

Хотя существование таких клинических коррелятов ишемического ПреК, как предынфарктная стенокардия и феномен разминки в настоящее время не вызывает сомнения, их значимость для создания но-

вых кардиопротективных подходов представляется сомнительной. Тем не менее выполнение регулярных физических упражнений может служить эффективным, простым и доступным способом ПреК. I. A. Paraskevaidis и соавт. [66] продемонстрировали, что повторный тредмил-тест у пациентов со стабильной стенокардией приводит к реализации раннего и позднего ПреК, зафиксированного с помощью электро- и эхокардиографических критериев. Таким образом, цитируя S. H. Rezkalla и R. A. Kloner [75], можно сказать, что «усиление эффектов прекодиционирования миокарда — это еще один повод оставаться в хорошей физической форме».

Фармакологическое ПреК является, пожалуй, наименее инвазивным методом ПреК. Именно поэтому исследования фармакологического ПреК были выполнены не только в кардиохирургии, но и у пациентов, проходящих баллонную ангиопластику и имеющих стабильную стенокардию. Наиболее хорошо изучены эффекты аденозина и агонистов аденозиновых рецепторов. Как было показано R. M. Mentzer и соавт. [57], высокие дозы аденозина при использовании в качестве дополнения к кровяной кардиopleгии ассоциированы с более высокой фракцией изгнания ЛЖ и меньшей потребностью в дофамине. Кроме того, введение высоких доз аденозина до и после кардиopleгии приводило к уменьшению частоты возникновения таких неблагоприятных событий, как ИМ, смерть и потребность в баллонной контрпульсации. В исследовании, выполненном H. Wasir и соавт. [91], введение аденозина до наложения зажима на аорту у пациентов, проходящих АКШ, приводило к повышению сердечного выброса и уменьшению общего периферического сопротивления. Однако позитивные эффекты аденозина были показаны не во всех клинических исследованиях. Например, инфузия аденозина и GR79123x в течение 5 мин перед наложением зажима на аорту не приводила к статистически

достоверному уменьшению содержания тропонина I в образцах крови, взятых из коронарного синуса [83]. Таким образом, аденозин в этих исследованиях не показал значимого профилактического кардиопротективного эффекта. ПреК миокарда с помощью аденозина изучалось также при проведении чрескожной баллонной ангиопластики (ЧБА). М. А. Leesar и соавт. [50] обнаружили, что введение аденозина за 10 мин до ЧБА приводило к уменьшению систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, а также к уменьшению продукции лактата. Напротив, S. L. Korecky и соавт. [47] не наблюдали уменьшения размера инфаркта при прекондиционировании аденозином у пациентов, проходящих ЧБА.

На сегодняшний день имеются некоторые данные о возможности фармакологического ПреК с помощью ингаляционных анестетиков. Так, у пациентов, проходящих АКШ, выполненная перед кардиopleгией ингаляция изофлюрана приводила к значимому уменьшению повреждения миокарда, оцененному по концентрации тропонина I и МВ фракции КФК. Анестезия с помощью севофлюрана (но не пропофола) характеризовалась меньшими послеоперационными уровнями тропонина I и более высоким ударным объемом у пациентов, проходящих АКШ. С. Garsia и соавт. [24] показали, что у пациентов, подвергшихся АКШ и получавших севофлюран перед кардиopleгией, развивалось значительно меньшее число неблагоприятных коронарных событий.

Другой класс препаратов, в настоящее время клинически тестируемых в качестве фармакологических индукторов ПреК, — это «открыватели» K_{ATP} -каналов, в частности никорандил. У пациентов с АКШ Т. Kawamiga и соавт. [41] наблюдали значительное понижение послеоперационных уровней тропонина I и КФК после введения никорандила. С другой стороны, P. Blanc и соавт. [8] не обнаружили какого-либо положительного результата от при-

менения никорандила у этой категории пациентов. Результаты недавно завершеного исследования IONA свидетельствуют об уменьшении риска коронарных событий у пациентов со стабильной стенокардией, получавших никорандил. Авторы исследования склонны считать, что наблюдавшееся улучшение прогноза связано с действием никорандила как миметика ПреК.

Другие фармакологические агенты, такие как нитроглицерин и брадикинин, также использовались в качестве миметиков ПреК. Благоприятные эффекты интракоронарной инфузии нитроглицерина перед ЧБА были впервые описаны А. J. Doogey и соавт. [17] за год до открытия ПреК. М. А. Leesar и соавт. [49] показали, что нитроглицерин может вызывать второе окно ПреК при ЧБА. Той же группой авторов было установлено, что введение брадикинина непосредственно перед ЧБА может давать эффект фармакологического ПреК. Итак, различные фармакологические препараты, включая аденозин, ингаляционные анестетики, никорандил, нитроглицерин и брадикинин, могут обеспечивать прекондиционирующий эффект в случае введения пациентам до наступления ишемии миокарда.

В настоящее время имеется достаточно данных, свидетельствующих о том, что сердце человека может быть эффективно прекондиционировано. В то же время необходимость в защите миокарда от ИРП в основном возникает у пациентов старшего возраста, имеющих такие распространенные сопутствующие заболевания, как СД, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия. Экспериментальные и клинические данные показывают, что эти факторы могут ослаблять или даже полностью устранять эффект ПреК. Например, Z. K. Wu и соавт. зафиксировали ослабленный протективный эффект ишемического ПреК у пожилых (старше 68 лет) пациентов, проходящих АКШ [93]. Ослабление эф-

фактов ишемического ПреК при СД уже обсуждалось выше. S. Ghosh и соавт. не обнаружили защитного эффекта гипоксического ПреК на изолированных фрагментах правого предсердия, полученных от пациентов с СД и хронической сердечной недостаточностью [27]. В нескольких исследованиях было показано, что ПреК малоэффективно у пациентов с гиперхолестеринемией. Эти результаты означают, что наличие часто ассоциированных с ИБС заболеваний может препятствовать эффективному клиническому использованию ПреК.

Практическое применение посткондиционирования

Ишемическое ПостК имеет несомненное преимущество перед различными вариантами ПреК, так как может быть использовано после наступления продолжительной ишемии миокарда, в то время как попытка реализовать ПреК в прединфарктный период осложняется непредсказуемостью времени развития инфаркта. Теоретически можно ожидать хороших результатов от применения ПостК для ослабления реперфузионного синдрома при выполнении ЧБА. Особого внимания заслуживают первые клинические исследования, в которых было продемонстрировано уменьшение реперфузионного повреждения под действием ПостК у человека. В многоцентровом, рандомизированном и контролируемом исследовании P. Staat и соавт. [80] были исследованы эффекты ПостК, вызванного четырьмя эпизодами ишемии по 1 мин, разделенными такими же эпизодами реперфузии, у пациентов с ИМ после процедуры ЧБА и имплантации стента. В результате авторы наблюдали уменьшение размера инфаркта, оцененного по площади под кривой сывороточной концентрации КФК в течение 72 ч после процедуры, на 36% по сравнению с таковым в контроле. Кроме того, эффективность ПостК оценивалась и по

субъективной шкале яркости при выполнении контрольной ангиографии, где также была выявлена достоверная разница между контролем и ПостК. Данный показатель характеризует перфузию миокарда в первые минуты восстановления кровотока, и его бóльшая выраженность в группе пациентов с ПостК может косвенно свидетельствовать об уменьшении по-reflow. Авторы исследования не отметили никаких отрицательных последствий выполненной процедуры, тем самым подтвердив ее относительную безопасность. S. P. Loukogeorgakis и соавт. [56] обнаружили, что ПостК приводит к ослаблению дисфункции эндотелия плечевой артерии, вызванной 20-минутной ишемией с последующей 20-минутной реперфузией. При этом ПостК, индуцированное с помощью трех циклов реперфузии-ишемии по 10/30 с, улучшает потокзависимую дилатацию артерии в ответ на реактивную гиперемия.

Заключение

С момента открытия ПреК в 1986 г. на исследование клеточных механизмов данного феномена были затрачены огромные усилия. Хотя конечный(ые) эффектор(ы) ПреК до сих пор неизвестны, исследования последних лет обеспечили существенный прогресс в понимании молекулярных мишеней для фармакологических воздействий, направленных на индукцию ПреК. Концепция фармакологического ПреК является особенно привлекательной с точки зрения клинического использования внутительного кардиопротективного потенциала ПреК. Интересным является изучение механизмов метаболического ПреК; их раскрытие может позволить приблизиться к важнейшей клинической задаче, а именно созданию стабильного и длительного состояния кардиопротекции. Некоторые неинвазивные варианты ПреК, разработанные в эксперименте, могут быть прямо экстраполированы на клиническую практику.

Феномен ПостК, открытый значительно позднее, является эффективным способом предотвращения реперфузионного повреждения миокарда. Хотя наши знания о молекулярных основах ПостК в настоящее время ограничены, можно с уверенностью полагать, что дальнейшие исследования укажут сигнальные молекулы, фармакологическая активация которых будет надежно воспроизводить эффекты ПостК.

Л и т е р а т у р а

1. *Галагудза М. М., Некрасова М. К., Сыренский А. В., Нифонтов Е. М.* Устойчивость миокарда к ишемии и эффективность ишемического preconditionирования при экспериментальном сахарном диабете // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2006. – № 92. – С. 284–291.
2. *Петрищев Н. Н., Шляхто Е. В., Власов Т. Д., Галагудза М. М.* Ишемическая адаптация миокарда: патофизиологические механизмы и возможные перспективы практического применения (обзор литературы) // Там же. – 2001. – № 87. – С. 688–705.
3. *Петрищев Н. Н., Шляхто Е. В., Цырлин В. А.* и др. Роль свободных радикалов кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического preconditionирования миокарда // Вестн. РАМН. – 2006. – № 8. – С. 10–15.
4. *Шляхто Е. В., Галагудза М. М., Сыренский А. В., Нифонтов Е. М.* Кардиопротективные эффекты феномена ишемического postconditionирования миокарда // Кардиология. – 2005. – № 45. – С. 44–48.
5. *Argaud L., Gateau-Roesch O., Raisky O.* Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 194–197.
6. *Armstrong S. C.* Protein kinase activation and myocardial ischemia/reperfusion injury // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61. – P. 427–436.
7. *Bilinska M., Maczewski M., Beresewicz A.* Donors of nitric oxide mimic effects of ischemic preconditioning on reperfusion induced arrhythmias in isolated rat heart // Mol. Cell. Biochem. – 1996. – Vol. 161. – P. 265–271.
8. *Blanc P., Aouifi A., Bouvier H., Joseph P.* et al. Safety of oral nicorandil before coronary artery bypass graft surgery // Brit. J. Anesth. – 2001. – Vol. 87. – P. 848–854.
9. *Bopassa J. C., Ferrera R., Gateau-Roesch O.* et al. PI3-kinase regulates the mitochondrial transition pore in controlled reperfusion and postconditioning // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 69. – P. 178–185.
10. *Calvillo L., Latini R., Kajstura J.* et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 4802–4806.
11. *Cason B. A., Gamperl A. K., Slocum R. E., Hickey R. F.* Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits // Anesthesiology. – 1997. – Vol. 87. – P. 1182–1190.
12. *Cheung M. M., Kharbanda R. K., Konstantinov I. E.* et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 2277–2282.
13. *Dana A., Baxter G. F., Walker J. M., Yellon D. M.* Prolonging the delayed phase of myocardial protection: repetitive adenosine A1 receptor activation maintains rabbit myocardium in a preconditioned state // Ibid. – 1998. – Vol. 31. – P. 1142–1149.
14. *Del Valle H. F., Lascano E. C., Negroni J. A., Crottogini A. J.* Absence of ischemic preconditioning protection in diabetic sheep hearts: role of sarcolemmal K_{ATP} channel dysfunction // Mol. Cell. Biochem. – 2003. – Vol. 249. – P. 21–30.
15. *Dickson E. W., Lorbar M., Porcaro W. A.* et al. Rabbit heart can be «preconditioned» via transfer of coronary effluent // Amer. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277. – P. 2451–2457.
16. *Dickson E. W., Porcaro W. A., Fenton R. A.* et al. «Preconditioning at a distance» in the isolated rabbit heart // Acad. Emerg. Med. – 2000. – Vol. 7. – P. 311–317.
17. *Doorey A. J., Mehmehl H. C., Schwarz F. X., Kubler W.* Amelioration by nitroglycerin of left ventricular ischemia induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty: assessment by hemodynamic variables and left ventriculography // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1985. – Vol. 6. – P. 267–274.
18. *Downey J. M., Cohen M. V.* Reducing infarct size in the setting of acute myocardial infarction // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2006. – Vol. 48. – P. 363–371.
19. *Ebrahim Z., Baxter G. F., Yellon D. M.* Omapatrilat limits infarct size and lowers the threshold for induction of myocardial preconditioning through a bradykinin receptor-mediated mechanism // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2004. – Vol. 18. – P. 127–134.
20. *Falck G., Schjott J., Jynge P.* Hyperosmotic pretreatment reduces infarct size in the rat heart // Physiol. Res. – 1999. – Vol. 48. – P. 331–340.
21. *Fryer R. M., Auchampach J. A., Gross G. J.* Therapeutic receptor targets of ischemic preconditioning // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 55. – P. 520–525.
22. *Galagudza M., Kurapeev D., Minasian S.* et al. Ischemic postconditioning: brief ischemia during reperfusion converts persistent ventricular fibrillation into regular rhythm // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2004. – Vol. 25. – P. 1006–1010.
23. *Galagudza M., Vaage J., Valen G.* Isoflurane and other commonly used anesthetics do not protect the isolated buffer perfused mouse heart from ischemia-

- reperfusion injury // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 315–319.
24. *Garcia C., Julier K., Bestmann L.* et al. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery // *Brit. J. Anesth.* – 2005. – Vol. 94. – P. 159–165.
 25. *Garlid K. D., Paucek P., Yarov-Yarovoy V.* et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels. Possible mechanism of cardioprotection // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81. – P. 1072–1082.
 26. *Gho B. C., Schoemaker R. G., van den Doel M. A.* et al. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 2193–2200.
 27. *Ghosh S., Standen N. B., Galinanes M.* Failure to precondition pathological human myocardium // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 711–718.
 28. *Gross E. R., Gross G. J.* Ligand triggers of classical preconditioning and postconditioning // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 70. – P. 212–221.
 29. *Gunaydin B., Cakici I., Soncul H.* et al. Does remote organ ischemia trigger cardiac preconditioning during coronary artery surgery? // *Pharmacol. Res.* – 2000. – Vol. 41. – P. 493–496.
 30. *Hadour G., Ferrera R., Sebbag L.* et al. Improved myocardial tolerance to ischemia in the diabetic rabbit // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1998. – Vol. 30. – P. 1869–1875.
 31. *Hanley P. J., Daut J.* K(ATP) channels and preconditioning: a re-examination of the role of mitochondrial K(ATP) channels and an overview of alternative mechanisms // *Ibid.* – 2005. – Vol. 39. – P. 17–50.
 32. *Hassouna M., Loubani B., Matata A.* et al. Mitochondrial dysfunction as the cause of the failure to precondition the diabetic human myocardium // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69. – P. 450–458.
 33. *Hausenloy D. J., Tsang A., Mocanu M. M., Yellon D. M.* Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 971–976.
 34. *Heusch G.* Postconditioning: old wine in a new bottle? // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1111–1112.
 35. *Horimoto H., Gaudette G. R., Saltman A. E., Krukenkamp I. B.* The role of nitric oxide, K(+)(ATP) channels, and cGMP in the preconditioning response of the rabbit // *J. Surg. Res.* – 2000. – Vol. 92. – P. 56–63.
 36. *Huang C. H., Wang J. S., Chiang S. C.* et al. Brief pressure overload of the left ventricle preconditions rabbit myocardium against infarction // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 78. – P. 628–633.
 37. *Ishihara M., Sato H., Kawagoe T.* et al. Impact of diabetes mellitus on long term survival after acute myocardial infarction in patients with single vessel disease // *Heart.* – 2001. – Vol. 86. – P. 133–138.
 38. *Johansen D., Ytrehus K., Baxter G. F.* Exogenous hydrogen sulfide (H₂S) protects against regional myocardial ischemia-reperfusion injury. Evidence for a role of K_{ATP} channels // *Basic Res. Cardiol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 53–60.
 39. *Joyeux-Faure M., Ramond A., Beguin P. C.* et al. Early pharmacological preconditioning by erythropoietin mediated by inducible NOS and mitochondrial ATP-dependent potassium channels in the rat heart // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 51–56.
 40. *Kauf T. L., Velazquez E. J., Crosslin D. R.* et al. The cost of acute myocardial infarction in the new millennium: evidence from a multinational registry // *Amer. Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – P. 206–212.
 41. *Kawamura T., Kadosaki M., Nara N.* et al. Nicorandil attenuates NF-kappaB activation, adhesion molecule expression, and cytokine production in patients with coronary artery bypass surgery // *Shock.* – 2005. – Vol. 24. – P. 103–108.
 42. *Kerendi F., Kin H., Halkos M. E.* et al. Remote post-conditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors // *Basic Res. Cardiol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 404–412.
 43. *Kin H., Zatta A. J., Lofye M. T.* et al. Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 67. – P. 124–133.
 44. *Kin H., Zhao Z. Q., Sun H. Y.* et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion // *Ibid.* – 2004. – Vol. 62. – P. 74–85.
 45. *Kloner R. A., Bolli R., Marban E.* et al. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1848–1867.
 46. *Kolpakova M. E., Vlasov T. D., Petrishchev N. N., Vislobokov A. I.* Effect of the He-Ne laser irradiation on resistance of the isolated heart to the ischemic and reperfusion injury // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova.* – 2003. – Vol. 89. – P. 1496–1502.
 47. *Kopecky S. L., Aviles R. J., Bell M. R.* et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging study measuring the effect of an adenosine agonist on infarct size reduction in patients undergoing primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: the ADMIRE (AmP579 Delivery for Myocardial Infarction REduction) study // *Amer. Heart J.* – 2003. – Vol. 146. – P. 146–152.
 48. *Kukreja R. C., Ockaili R., Salloum F.* et al. Cardioprotection with phosphodiesterase-5 inhibition – a novel preconditioning strategy // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2004. – Vol. 36. – P. 165–173.
 49. *Leesar M. A., Stoddard M. F., Dawn B.* et al. Delayed preconditioning-mimetic action of nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2935–2941.
 50. *Leesar M. A., Stoddard M. F., Xuan Y. T.* et al. Nonelectrocardiographic evidence that both

- ischemic preconditioning and adenosine preconditioning exist in humans // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 437–445.
51. *Levi F., Lucchini F., Negri E., La Vecchia C.* Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world // *Heart.* – 2002. – Vol. 88. – P. 119–124.
 52. *Liu Y., Downey J. M.* Ischemic preconditioning protects against infarction in rat heart // *Amer. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263. – P. 1107–1112.
 53. *Liu Y., Sato T., O'Rourke B., Marban E.* Mitochondrial ATP-dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection? // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 2463–2469.
 54. *Liu Y., Thornton J. D., Cohen M. V.* et al. Streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes protects the heart from infarction // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – P. 1273–1278.
 55. *Lochner A., Marais E., Genade S., Moolman J. A.* Nitric oxide: a trigger for classic preconditioning? // *Amer. J. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 2752–2765.
 56. *Loukogeorgakis S. P., Panagiotidou A. T., Yellon D. M.* et al. Postconditioning protects against endothelial ischemia-reperfusion injury in the human forearm // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1015–1019.
 57. *Mentzer R. M., Rahko P. S., Molina-Viamonte V.* et al. Safety, tolerance, and efficacy of adenosine as an additive to blood cardioplegia in humans during coronary artery bypass surgery // *Amer. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 38–43.
 58. *Miki T., Miura T., Ura N.* et al. Captopril potentiates the myocardial infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning through bradykinin B2 receptor activation // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 1616–1622.
 59. *Murcia A. M., Hennekens C. H., Lamas G. A.* et al. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 2273–2279.
 60. *Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A.* Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74. – P. 1124–1136.
 61. *Nakagawa C., Asayama J., Katamura M.* et al. Myocardial stretch induced by increased left ventricular diastolic pressure preconditions isolated perfused hearts of normotensive and spontaneously hypertensive rats // *Basic Res. Cardiol.* – 1997. – Vol. 92. – P. 410–416.
 62. *Nakano A., Liu G. S., Heusch G.* et al. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 1159–1167.
 63. *Nieszner E., Posa I., Kocsis E.* et al. Influence of diabetic state and that of different sulfonylureas on the size of myocardial infarction with and without ischemic preconditioning in rabbits // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2002. – Vol. 110. – P. 212–218.
 64. *Pantos C., Malliopoulos V., Mourouzis I.* et al. Propylthiouracil-induced hypothyroidism is associated with increased tolerance of the isolated rat heart to ischemia-reperfusion // *J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 178. – P. 427–435.
 65. *Pantos C., Malliopoulos V., Varonos D. D., Cokkinos D. V.* Thyroid hormone and phenotypes of cardioprotection // *Basic Res. Cardiol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 101–120.
 66. *Paraskevaïdis I. A., Iliodromitis E. K., Mavrogeni S.* et al. Repeated exercise stress testing identifies early and late preconditioning // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 98. – P. 221–226.
 67. *Petrishchev N. N., Vlasov T. D., Galagudza M. M., Makov Y. N.* Effect of low-frequency low-intensity ultrasound on contractile function of isolated heart // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 133. – P. 327–329.
 68. *Petrishchev N. N., Vlasov T. D., Galagudza M. M.* et al. Frequency-dependent effects of low-intensity ultrasound on activity of isolated heart // *Ibid.* – 2003. – Vol. 136. – P. 239–241.
 69. *Petrishchev N. N., Vlasov T. D., Sipovsky V. G.* et al. Does nitric oxide generation contribute to the mechanism of remote ischemic preconditioning? // *Pathophysiology.* – 2001. – Vol. 7. – P. 271–274.
 70. *Przyklenk K., Bauer B., Ovize M.* et al. Regional ischemic «preconditioning» protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 893–899.
 71. *Przyklenk K., Darling C. E., Dickson E. W., Whittaker P.* Cardioprotection «outside the box» – the evolving paradigm of remote preconditioning // *Basic Res. Cardiol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 149–157.
 72. *Qin Q., Yang X. M., Cui L.* et al. Exogenous NO triggers preconditioning via a cGMP- and mitoK_{ATP}-dependent mechanism // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. 712–718.
 73. *Radak Z., Sasvari M., Nyakas C.* et al. Exercise preconditioning against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in proteins of rat myocardium // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2000. – Vol. 376. – P. 248–251.
 74. *Ravingerova T., Stetka R., Pancza D.* et al. Susceptibility to ischemia-induced arrhythmias and the effect of preconditioning in the diabetic rat heart // *Physiol. Res.* – 2000. – Vol. 49. – P. 607–616.
 75. *Rezkalla S. H., Kloner R. A.* Ischemic preconditioning for the clinician // *World Med. J.* – 2006. – Vol. 105. – P. 22–26.
 76. *Ross S., Foex P.* Protective effects of anaesthetics in reversible and irreversible ischemia-reperfusion injury // *Brit. J. Anesth.* – 1999. – Vol. 82. – P. 622–632.
 77. *Shojima T., Hayashida N., Nishi A.* et al. Effects of nicorandil preconditioning on membrane dystrophin // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 472–479.
 78. *Solenkova N. V., Solodushko V., Cohen M. V., Downey J. M.* Endogenous adenosine protects pre-

- conditioned heart during early minutes of reperfusion by activating // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 441–449.
79. *Song Q. J., Li Y. J., Deng H. W.* Early and delayed cardioprotection by heat stress is mediated by calcitonin gene-related peptide // *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 359. – P. 477–483.
 80. *Staat P., Rioufol G., Piot C.* et al. Postconditioning the human heart // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2143–2148.
 81. *Taheripol P., Valen G., Starkopf J.* et al. Pretreating rats with hyperoxia attenuates ischemia-reperfusion injury of the heart // *Life Sci.* – 2001. – Vol. 68. – P. 1629–1640.
 82. *Tang Z. L., Dai W., Li Y. J., Deng H. W.* Involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in early and delayed cardioprotection induced by a brief ischemia of the small intestine // *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 359. – P. 243–247.
 83. *Teoh L. K., Grant R., Hulf J. A.* et al. The effect of preconditioning (ischemic and pharmacological) on myocardial necrosis following coronary artery bypass graft surgery // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 53. – P. 175–180.
 84. *Tsang A., Hausenloy D. J., Mocanu M. M.* et al. Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 2360–2364.
 85. *Tsang A., Hausenloy D. J., Yellon D. M.* Myocardial postconditioning: reperfusion injury revisited // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 2–7.
 86. *Tsuchida A., Liu G. S., Mullane K., Downey J. M.* Adenosine lowers temporal threshold for the myocardial infarct size limiting effect of preconditioning // *Cardiovasc. Res.* – 1993. – Vol. 27. – P. 116–120.
 87. *Tsuchida A., Thompson R., Olsson R. A., Downey J. M.* The anti-infarct effect of an adenosine A1-selective agonist is diminished after prolonged infusion as is the cardioprotective effect of ischemic preconditioning in rabbit heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1994. – Vol. 26. – P. 303–311.
 88. *Venditti P., Masullo P., Di Meo S., Agnisola C.* Effects of prolonged aerobic exercise on myocardial responses to ischemia-reperfusion in the rat // *Exp. Physiol.* – 2001. – Vol. 86. – P. 341–348.
 89. *Vinten-Johansen J., Zhao Z. Q., Zatta A. J.* et al. Postconditioning—a new link in nature’s armor against myocardial ischemia-reperfusion injury // *Basic Res. Cardiol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 295–310.
 90. *Vlasov T. D., Makov Y. N., Galagudza M. M.* Non-ischemic myocardial preconditioning with therapeutic ultrasound // *Chin. J. Pathophysiol.* – 2006. – Vol. 22. – P. 38–39 (Abstr.).
 91. *Wasir H., Bhan A., Choudhary S. K.* et al. Pretreatment of human myocardium with adenosine // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2001. – Vol. 19. – P. 41–46.
 92. *Weinbrenner C., Nelles M., Herzog N.* et al. Remote preconditioning by infrarenal occlusion of the aorta protects the heart from infarction: a newly identified non-neuronal but PKC-dependent pathway // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 55. – P. 590–601.
 93. *Wu Z. K., Tarkka M. R., Pehkonen E.* et al. Beneficial effects of ischemic preconditioning on right ventricular function after coronary artery bypass grafting // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 70. – P. 551–557.
 94. *Yang X. M., Philipp S., Downey J. M., Cohen M. V.* Postconditioning’s protection is not dependent on circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanylyl cyclase activation // *Basic Res. Cardiol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 57–63.
 95. *Yellon D. M., Alkhulaifi A. M., Pugsley W. B.* Preconditioning the human myocardium // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 276–277.
 96. *Zhang L., Parratt J. R., Beasall G. H.* et al. Streptozotocin diabetes protects against arrhythmias in rat isolated hearts: role of hypothyroidism // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 435. – P. 269–276.
 97. *Zhao Z. Q., Corvera J. S., Halkos M. E.* et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic post-conditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. 579–588.

Поступила 20.02.2007