

Адаптация к гипоксии и ишемическое preconditioning: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией

Н.П.Лямина^{✉1}, Е.В.Котельникова¹, Э.С.Карпова¹, Е.А.Бизязева¹, С.В.Лямина²

¹ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В настоящее время активно развивается направление исследования кардиопротекции и эндогенных методов неспецифической защиты миокарда – адаптация к гипоксии и ишемическое preconditioning. Для больных с сердечно-сосудистой патологией перспективным подходом в решении проблемы защиты миокарда от ишемических повреждений может являться использование клеточных механизмов, реализуемых посредством адаптации к гипоксии и феномена ишемического preconditioning. Благодаря фундаментальным и клиническим исследованиям по изучению внутриклеточных функционально-метаболических механизмов адаптации к гипоксии и ишемии появилась реальная возможность значительно шире использовать знания о механизмах формирования адаптационных синдромов в клинической практике, а также для разработки новых научно обоснованных эффективных медицинских технологий в лечебно-профилактических программах реабилитации больных с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: адаптация, гипоксия, ишемическое preconditioning, сердечно-сосудистая патология.

✉lyana_n@mail.ru

Для цитирования: Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С. и др. Адаптация к гипоксии и ишемическое preconditioning: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией. Кардиосомастика. 2015; 6 (3): 27–32.

Adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning: pathophysiologic and clinical aspects of cardioprotection in patients with coronary disease

N.P.Liamina^{✉1}, E.V.Kotelnikova¹, E.S.Karpova¹, E.A.Bizyazeva¹, S.V.Liamina²

¹V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, 112;

²A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Research of cardioprotection and endogenous methods of nonspecific myocardial protection – adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning grows rapidly nowadays. In cardiovascular patients the use of cell mechanisms based on adaptation to hypoxia, and the phenomenon of ischemic preconditioning is a perspective and promising approach to solve the problem of myocardium protection in ischemic injury. In consequence of basic and clinical research in intracellular functional and metabolic mechanisms of adaptation to hypoxia and ischemia there is a real opportunity of widespread use of data on the mechanisms of adaptation syndrome formation in clinical practice, as well as to develop new research-based effective health technologies in medical rehabilitation programs in cardiovascular patients.

Key words: adaptation, hypoxia, ischemic preconditioning, cardiovascular disease.

✉lyana_n@mail.ru

For citation: Liamina N.P., Kotelnikova E.V., Karpova E.S. Adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning: pathophysiologic and clinical aspects of cardioprotection in patients with coronary disease. Cardiosomatics. 2015; 6 (3): 27–32.

Проблема повышения устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям, несомненно, является одной из наиболее актуальных в современной клинической медицине. Необратимые повреждения кардиомиоцитов при ишемии/реперфузии возникают достаточно быстро и нередко – у больных с ишемической болезнью сердца при эндоваскулярной реканализации. В связи

с этим изучение молекулярных механизмов адаптационных феноменов, повышающих устойчивость сердца к ишемии и реперфузии, приобретает особую актуальность, особенно в пред- и постоперационном периоде.

Сегодня благодаря проведенным в последние десятилетия экспериментальным и клиническим исследованиям мы располагаем убедительной доказатель-

ной базой успешного применения протективного эффекта гипоксии в клинической практике.

Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: этапы формирования

В России к 1960-м годам гипоксия рассматривалась как важнейшее выражение общей патологии, приводящей к повреждению клеток, вызываемых разными физическими, химическими и биологическими факторами [1].

Проявления гипоксии существенно варьируют в зависимости от этиологического фактора, темпа нарастания и продолжительности гипоксического состояния, степени гипоксии, реактивности организма.

Однако результаты экспериментальных исследований, проведенных в последующие годы по изучению гипоксии, показали, что кратковременное воздействие умеренных степеней гипоксии формирует новый функционально-метаболический статус организма, который не только обеспечивает его приспособление к недостатку кислорода, но и обладает широким спектром защитных эффектов, повышает общую неспецифическую резистентность организма, способствует развитию адаптации к разного рода неблагоприятным воздействиям [2–4].

Установлено, что развитие адаптации к условиям гипоксии и повышение общей неспецифической резистентности организма существенно ускоряются в том случае, когда гипоксическое воздействие разделяется на несколько отдельных повторных периодов гипоксической экспозиции, когда сила и продолжительность гипоксического воздействия ограничиваются той физиологической нормой, при которой еще возможны эффективная компенсация происходящих функциональных сдвигов и быстрое восстановление после прерывания гипоксии [5].

Однако чрезмерная по интенсивности и длительности гипоксия может быть стартовым процессом для возникновения ишемии – более грозного состояния.

Как это ни кажется парадоксальным, многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями было доказано, что гипоксия, приводящая к кратковременным сублетальным ишемическим эпизодам, может оказывать адаптационное действие. Применительно к сердцу экспериментально установлено, что кратковременная ишемия миокарда в условиях гипоксии запускает каскад целого ряда биохимических процессов в кардиомиоцитах, которые приводят к активации внутриклеточных сигнальных систем, запускающих защитные адаптационные механизмы, позволяющие миокарду лучше адаптироваться к последующим эпизодам более продолжительной ишемии.

В 1952 г. Г.Селье [6] показал, что адаптация к одному экстремальному воздействию может обеспечивать повышение толерантности организма и к другим экстремальным факторам, такой феномен получил название «перекрестный эффект адаптации». Эти данные были подтверждены многими исследователями. Так, например, адаптация к иммобилизационному стрессу обеспечивает повышение устойчивости организма крыс к холоду [7] и гипоксии [8]. Адаптация к иммобилизационному стрессу [8, 9] или холоду [10] повышает толерантность сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии. Также установлено, что адаптация к периодической гипоксии обеспечивает повышение толерантности сердца к дей-

ствию ишемии и реперфузии [11–13]. Установление длительного сохранения протективного эффекта адаптации к гипоксии [8, 12, 14–17] способствовало заметной активации исследований в этом направлении.

В результате из экспериментальных лабораторий в клиническую кардиологию пришло представление об ишемических синдромах. Разные степени ишемии, сопровождающиеся последовательно совмещенными или разнесенными по времени адаптационно-деадаптационными этапами, сегодня известны в кардиологии как «ишемическое прекондиционирование» (метаболическая адаптация), «гибернация миокарда» (функциональная адаптация), «оглушенность миокарда» (биологическая реабилитация) [18].

Ишемическое прекондиционирование применительно к континууму процесса ишемизации следует рассматривать как наиболее эффективное адаптивное состояние, которое при последующей длительной ишемии способствует лучшему «выживанию» кардиомиоцитов, уменьшению размеров миокардиального некроза, сохранению функциональной способности левого желудочка, снижению риска развития желудочковых аритмий, а также уменьшению реперфузионного повреждения миокарда и ослаблению стенокардии и постишемической дисфункции эндотелия [19–21].

Таким образом, раннее представление о гипоксии только как о факторе повреждения претерпело существенные изменения – использование умеренной гипоксии или ее повторных кратковременных гипоксических воздействий является патогенетически обоснованным и клинически перспективным в целях увеличения адаптационного резерва организма, лечения и профилактики патологических состояний, обусловленных недостатком кислорода.

Механизмы формирования протективного эффекта гипоксии и ишемического прекондиционирования

Феномен адаптации к гипоксии много лет глубоко изучался и разрабатывался зарубежными и отечественными исследователями, особый вклад в развитие этого направления был сделан отечественной школой профессора Ф.З.Меерсона (1981 г.). Ф.З.Меерсоном и его учениками изучались механизмы и особенности адаптационных реакций разных органов, в том числе сердца, а также организма в целом, путем дробного стрессирования, повышение резистентности жизненно важных его систем к повреждающему действию ишемии с помощью тренирующих воздействий средней- и высокогорной гипоксии. В этих исследованиях изучался вопрос и о том, какие условия, возникающие к моменту повторного действия раздражителя, позволяют снизить его стрессогенный эффект. Описанное профессором [3, 4] повышение резистентности организма с целью профилактики стрессорных повреждений легло в основу сформулированной им концепции о механизме адаптации организма к разным факторам окружающей среды.

По определению Ф.З.Меерсона, в начале воздействия на организм любого фактора среды закономерно возникает стресс-реакция. Ее роль состоит в том, что она потенцирует формирование системного структурного следа, составляющего основу специфической адаптации к конкретному фактору или ситуации среды [22].

В процессе развития адаптации к любому фактору среды определяются два основных этапа: начальный этап – «срочная», но несовершенная адаптация и последующий этап – «долговременная», устойчивая адаптация.

Начальный этап адаптационной реакции – срочной – возникает непосредственно после начала действия раздражителя, который является стрессорным, так как предъявляет дополнительные требования к организму, вызывает потребность в адаптации, включении новых приспособительных механизмов. В результате возникают две цепи явлений:

1. Мобилизация функциональной системы, которая доминирует в адаптации к данному конкретному фактору, например к физической нагрузке, холоду, недостатку кислорода.
2. Совершенно неспецифическая, возникающая при действии любого нового или сильного раздражителя стандартная активация стресс-реализующей системы. Главными результатами активации стресс-реализующей системы являются:
 - 1) мобилизация энергетических ресурсов организма и их перераспределение с избирательным направлением в органы и ткани функциональной системы адаптации;
 - 2) потенциация работы самой этой системы;
 - 3) формирование структурной основы долговременной адаптации.

Ведущая роль в этих процессах принадлежит катехоламинам и кортикостероидам.

В целом эта срочная стадия характеризуется максимальной по уровню гиперфункцией систем, ответственных за адаптацию, утратой функционального резерва систем, явлениями чрезмерной стресс-реакции и повреждения [8, 22].

Долговременный этап адаптации возникает постепенно и формируется на основе многократной реализации срочной адаптации.

Переход срочной адаптации к долговременной характеризуется активацией в ответ на дефицит богатых энергией фосфорных соединений синтеза нуклеиновых кислот и белков. Активация синтеза нуклеиновых кислот приводит к формированию структурных изменений, которые принципиально увеличивают мощность систем, ответственных за адаптацию. Это составляет основу перехода от срочной адаптации к долговременной – решающий фактор формирования системного структурного следа. В процессе формирования долговременной адаптации увеличивается физиологическая функция клеток систем, ответственных за адаптацию, увеличивается скорость транскрипции РНК на структурных генах ДНК в ядрах этих клеток. Увеличение количества информационной РНК приводит к увеличению количества программированных этой РНК рибосом и полисом, в которых интенсивно протекает процесс синтеза клеточных белков, которые «делают структуры», а структуры «делают» функцию. Масса структур возрастает, и происходит увеличение функциональных возможностей клетки, а именно мощности структур, ответственных за управление, ионный транспорт, энергообеспечение, увеличиваются масса и функциональные возможности клеточных структур, лимитирующих интенсивность их работы. Повышение функциональной мощности модуляторных стресс-лимитирующих систем препятствует чрезмерной активации стресс-системы и, соответственно, реализации повреждающих эффектов избыточных концентраций стресс-гормонов.

Стресс-лимитирующие системы могут быть подразделены на центральные, главная задача которых состоит в ограничении и активации центральных звеньев стресс-системы, и периферические, действия которых направлено на повышение устойчивости клеточных структур конкретных систем и органов к повреждениям [22, 23].

Ограничение активности стресс-реализующих механизмов прежде всего достигается за счет усиления выделения центральных тормозных медиаторов, таких как дофамин, серотонин, глицин и особенно γ -аминомасляная кислота (Ф.З.Меерсон, 1980), что приводит к снижению повреждающего воздействия стресс-фактора на органном, клеточном и молекулярном уровне.

Еще одним из механизмов ограничения стресс-индуцированных повреждений является активация синтеза высокоактивных защитных стресс-белков теплового шока, которые помогают клетке пережить стрессовые ситуации. Синтез белков теплового шока (heat-shock proteins – HSP) резко увеличивается в ответ на разнообразные повреждения клеток. Они участвуют в восстановлении, «ремонте» белков, поврежденных, с неправильной конформацией в результате неблагоприятных воздействий, ограничивают протеолиз, стабилизируют сигнальные рецепторы, способствуют работе репарационной системы, индуцируя программы, устраняющие повреждения в клетке или сами поврежденные клетки. В условиях стресса HSP взаимодействуют с рецепторами стероидных гормонов и блокируют избыточное воздействие этих гормонов на клетки [22].

Не менее важным компонентом естественной профилактики стрессорных повреждений является антиоксидантная система, непосредственно защищающая клеточные мембраны от повреждающего действия свободных радикалов. Главными элементами защиты организма от действия токсических факторов метаболизма кислорода являются антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, расщепляющие главные активные формы кислорода. Стимуляция антиоксидантных механизмов защиты организма способствует ограничению свободнорадикального окисления при стрессе.

Таким образом, от степени выраженности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем и характера их взаимодействия зависят развитие общего адаптационного синдрома и его исход, на основе сбалансированности этих систем организм имеет возможность противостоять длительному действию стрессорных факторов.

Причины, непосредственно обуславливающие возникновение и развитие состояния гипоксии, могут быть как внешнего (изменение газового состава среды, подъем на высоту, затруднение легочного дыхания), так и внутреннего характера (функциональная недостаточность или патологические изменения жизненно важных органов, резкие изменения обмена веществ, сопровождающиеся увеличением кислородного запроса тканей, действие ядов и вредных продуктов обмена и т.д.) [5, 24].

Проявления гипоксии под воздействием разных этиологических факторов могут значительно варьировать в зависимости от темпа нарастания и продолжительности гипоксического состояния, степени гипоксии, реактивности организма. Возникающие в организме изменения представляют собой совокупность непосредственных последствий воздействия

гипоксического фактора, вторично возникающих нарушений, а также развивающихся компенсаторных и приспособительных реакций. В ходе гипоксического воздействия может возникать нелетальная ишемия, которая способствует развитию адаптации к гипоксии на основе формирования состояния прекоондиционирования. Состояние ишемического прекоондиционирования можно представить как сложный каскад внутриклеточных событий, которые вызывают повышенную устойчивость миокарда к последующей, более выраженной ишемии. В последние годы протективный эффект ишемического прекоондиционирования широко используется в клинической, кардиохирургической практике, а также на основе моделирования ишемического прекоондиционирования появилась возможность использования его в программах восстановительной медицины.

Когда действующий на организм этиологический фактор достигает чрезвычайной интенсивности и длительности, требуемая приспособительная реакция оказывается неосуществимой, эффективная функциональная система и системный структурный «след» в ней не формируются. В такой ситуации данная реакция приводит не к адаптации, а наоборот, к формированию патогенеза, следствием которого являются многочисленные стрессорные заболевания.

Механизм повышения устойчивости к длительной ишемии после серии повторных кратковременных эпизодов нефатальной ишемии-реперфузии, индуцированных гипоксией, происходит в 2 периода: ранний (классическое прекоондиционирование) и поздний, получивший название «второе окно защиты». Ранний – защищает миокард в интервале от нескольких минут до 2 ч. Поздний – развивается через 12–24 ч после адаптационного воздействия и длится до 72 ч [25, 26].

Основная причина снижения гибели прекоондиционированных миоцитов – уменьшение энергетического запроса, который проявляется снижением скорости катаболизма макроэргических фосфатов, уменьшением осмотической перегрузки и внутриклеточного ацидоза. Замедление развития этих патогенных факторов ишемии, каждый из которых неизбежно сопровождает гибель клеток, хорошо согласуется с отсрочкой необратимого повреждения миокарда. В развитии феномена ишемического прекоондиционирования основную роль играют АТФ-зависимые калиевые каналы, расположенные как на сарколемальной, так и на митохондриальной мембранах кардиомиоцитов. При возникновении ишемии АТФ-зависимые калиевые каналы в кардиомиоцитах открываются, это приводит к ряду внутриклеточных реакций и сложных механизмов, которые позволяют более длительно сохранять аденозинтрифосфат (АТФ) в клетке, т.е. уменьшать потребление энергии, расходуя ее более экономно. Как следствие – кардиомиоциты могут более длительное время поддерживать жизнедеятельность в условиях ишемии [27, 28].

Другой причиной является образование свободнорадикальных форм кислорода (супероксид-аниона и гидроксильного радикала) и перекиси водорода во время коротких ишемических и реперфузионных стимулов. Предполагают, что их полезное, а не повреждающее действие связано с ингибированием активности АТФаз и ферментов, использующих АТФ, т.е. с энергосберегающими эффектами [29, 30].

Увеличение продукции активных форм кислорода, модифицирующих структуру белка, повышающих окислительную деструкцию, является одним из фак-

торов, стимулирующих усиление синтеза ключевых ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), энергетического обмена (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа), индуцибельной iNO-синтазы и HSP, которые удаляют модифицированные, необратимо поврежденные белки, способствуя их протеолизу, защищают структуру, участвуют в процессах репарации, таким образом обеспечивая конформационную стабильность клеточных белков. HSP и повышенная активность iNO-синтазы, которые обнаруживаются в миокарде даже спустя сутки после начала реперфузии, являются маркерами ишемического повреждения и посредниками прекоондиционирования [31, 32].

Таким образом, короткие периоды ишемии и реперфузии вызывают заметные изменения в активности ферментов и метаболизме. Сохранение этих изменений увеличивает толерантность миокарда к последующему длительному ишемическому стрессу, обеспечивая лучшее выживание кардиомиоцитов в условиях сниженного обеспечения энергетическими субстратами и кислородом, что является важным для кардиологических больных.

Существование «второго окна защиты», или позднего ишемического прекоондиционирования – более медленного адаптационного ответа миокарда, отчасти можно объяснить теми же механизмами, которые являются ведущими в формировании долгосрочной адаптации. Быстро индуцируемые классическим прекоондиционированием механизмы являются необходимым звеном для индукции отсроченных геномзависимых механизмов, благодаря которым развивается полноценный протективный эффект ишемического прекоондиционирования. Механизмы этой формы ишемического прекоондиционирования обязательно включают экспрессию генов, синтез HSP и iNO-синтазы. Активация HSP играет ключевую роль в повышении устойчивости миокарда к последующей длительной ишемии [33–35].

Таким образом, механизмы формирования защитного действия классического прекоондиционирования очень схожи с процессами, происходящими при формировании адаптации к гипоксии, они связаны с изменениями внутриклеточного обмена, но сопровождаются более мощной активацией систем, ответственных за адаптацию, так как интенсивность стрессорного фактора индуцировала ишемию.

HSP в механизмах формирования долгосрочной адаптации и ишемического прекоондиционирования

HSP играют существенную роль в работе клетки, отвечая за:

- 1) образование третичной и четвертичной структур некоторых вновь синтезированных белков;
- 2) транслокацию белков через мембраны разных органелл клеток;
- 3) разборку олигомерных белковых комплексов;
- 4) регуляцию протеолиза нестабильных белков;
- 5) контроль биологической активности регуляторных белков, в том числе транскрипционных факторов [28].

Характерным клеточным проявлением стресса являются активация свободнорадикальных процессов, нарушение структуры внутриклеточных и мембраносвязанных белков, агрегация и накопление денатурированных белков и кальциевая перегрузка. Как оказалось, HSP, и прежде всего HSP70, могут огра-

ничивать эти сдвиги, дизагрегируя аномальные белковые агрегаты, участвуя в деградации необратимо поврежденных белков, повышая мощность антиоксидантных ферментов и ограничивая повреждающие эффекты кальциевой перегрузки за счет связывания рецептора кальция – кальмодулина. В условиях стресса синтез HSP70 резко увеличивается [26, 27].

При этом большинство HSP70 после стресса накапливаются в наиболее уязвимых участках клетки, а именно: в первые 4–5 ч – в ядре, а затем перинуклеарной, присарколеммальной зонах и вдоль актиновых филаментов (W.Welch, J.Suhan, 1986). Смысл накопления HSP в ядре после повреждения клетки заключается в защите генетического материала, в частности, нормализации формирования рибосом в поврежденном ядре, предупреждении агрегационных процессов при фолдинге белков в условиях значительного накопления первичных полипептидов, восстановлении нормальной структуры миофибрилярного аппарата в цитоплазме. В постстрессорный период HSP70 участвуют в дисагрегации комплекса с восстановлением нормальной структуры белка или с окончательной деградацией поврежденных полипептидов, являясь составной частью клеточной системы репарации, защищая процессы биосинтеза белка и структурную целостность клеточных пептидов [28].

Таким образом, HSP70 играют значительную роль в повышении устойчивости к повреждающим воздействиям клеточного аппарата биосинтеза белка, необходимого для быстрого восстановления мембранных белков, к которым, в частности, относятся белки ионных каналов, рецепторные белки, ферменты [29].

Высокая концентрация HSP связана с поддержанием активного состояния сенситизации ряда ферментов, таких как фосфолипаза С и аденилатциклаза, т.е. в процессе адаптации эти ферменты приобретают способность повышать свою активность не только в ответ на внешний стрессорный стимул, но и при действии внутриклеточных факторов. Таким образом, за счет внутриклеточного механизма самоусиления клетки приобретают способность отвечать на стрессорный сигнал многократной активацией генов и накоплением белков, что доказано в экспериментальных исследованиях [30].

Современный уровень лабораторной диагностики позволяет определять самые ранние и более чувствительные маркеры гипоксии и ишемии, к которым можно отнести и HSP. Уровень HSP возрастает очень быстро и достигает диагностически значимого уровня в течение короткого времени, что дает возможность оценить возникновение миокардиальной ишемии до момента развития необратимого повреждения клетки. Это особенно важно для клинической практики, когда можно использовать чувствительные маркеры для подтверждения гипоксического состояния у больных с кардиоваскулярной патологией, у которых степень гипоксии не всегда можно оценить клинически.

Заключение

Проведенные в последнее десятилетие экспериментальные и клинические исследования представили убедительную доказательную базу успешного применения протективного эффекта гипоксии в клинической практике.

Большинство адаптивных стратегий гипоксической терапии используют одни и те же основные сочетающиеся процессы, направленные на поддержание кислородного гомеостаза с повышением устой-

чивости к недостатку кислорода, в том числе и путем снижения потребности в нем.

Таким образом, сегодня благодаря экспериментальным и клиническим исследованиям по изучению внутриклеточных функционально-метаболических механизмов адаптации к гипоксии и ишемии появилась реальная возможность значительно шире использовать знания о механизмах формирования адаптационных синдромов в клинической практике, а также для разработки новых научно обоснованных эффективных медицинских технологий в лечебно-профилактических программах кардиореабилитации. Данное направление является перспективным и активно разрабатываемым, так как дает возможность расширения лечебно-профилактических программ.

Литература/References

1. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. / Litvitskii P.F. Patofiziologiya. M.: GEOTAR-MED, 2002. [in Russian]
2. Колчинская А.З. Интервальная гипоксическая тренировка: эффективность, механизмы действия. Киев: КГИФК-ЕЛТА, 1992. / Kolbinskaia A.Z. Interval'naia gipoksicheskaia trenirovka: effektivnost', mekhanizmy deistvii. Kiev: KGIFK-ELTA, 1992. [in Russian]
3. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Медицина, 1993. / Meerson F.Z. Adaptatsionnaia meditsina: mekhanizmy i zasbchitnye efekty adaptatsii. M.: Meditsina, 1993. [in Russian]
4. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М. и др. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. М.: Наука, 1989. / Meerson F.Z., Tverdokhlil V.P., Boev V.M. i dr. Adaptatsia k periodicheskoj gipoksii v terapii i profilaktike. M.: Nauka, 1989. [in Russian]
5. Шкроботко П.Ю. Дозированная гипоксия как немедикаментозный метод терапии. Актуальні питання фармацевтичної і методичної науки та практики. 2011; XXIV (1): 147–8. / Shkrobot'ko P.Yu. Dozirovannaia gipoksiia kak nemedikamentoznyi metod terapii. Aktual'ni pitannia farmatsevtichnoi i metodichnoi nauki ta praktiki. 2011; XXIV (1): 147–8. [in Russian]
6. Selye H. The Story of the Adaptation Syndrome. ACTA Medical Montreal, PQ, 1952.
7. Kuroshima A, Habara Y, Uehara A et al. Cross adaption between stress and cold in rats. Pflugers Arch 1984; 402 (4): 402–8.
8. Меерсон Ф.З., Пушенникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. / Meerson F.Z., Psbennikova M.G. Adaptatsiia k stressovym situatsii-am i fizicheskim nagruzkam. M.: Meditsina, 1988. [in Russian]
9. Meerson FZ, Mahyshev Yu. Adaptation to stress increases the heart resistance to ischemic and reperfusion arrhythmias. J Mol Cell Cardiol 1989; 21 (3): 299–303.
10. Барбараши Н.А. Адаптация к холоду. Успехи физиологических наук. 1996; 27 (4): 116–32. / Barbarash N.A. Adaptatsiia k kholodu. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 1996; 27 (4): 116–32. [in Russian]
11. Ding H.L. et al, 2004; Fitzpatrick C.M. et al, 2005; Kolar F. et al, 2005; Neckar J. et al. 2002; 2005.
12. Fitzpatrick C.M., Shi Y, Hutchins W.C. et al. Cardioprotection in chronically hypoxic rabbits persists on exposure to normoxia: role of NOS and KATP channels. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288 (1): H62–8.
13. Neckar J, Szarszoi O, Koten L. et al. Effects of mitochondrial K (ATP) modulators on cardioprotection induced by chronic high altitude hypoxia in rats. Cardiovasc Res 2002; 55 (3): 567–75.
14. Дудко В.А., Соколов А.А. Моделированная гипоксия в клинической практике. Томск, 2000. / Dudko V.A., Sokolov A.A. Modelirovannaia gipoksiia v klinicheskoi praktike. Tomsk, 2000. [in Russian]

15. Меерсон ФЗ, Малышев ИЮ. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. М.: Наука, 1993. / Meerson FZ, Malyshev IYu. Fenomen adaptatsionnoi stabilizatsii struktur i zashchita serdtsa. M.: Nauka, 1993. [in Russian]
16. Ošťádal B, Kolář F, Pelouch V et al. Ontogenetic differences in cardiopulmonary adaptation to chronic hypoxia. *Physiol Res* 1995; 44: 45–51.
17. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN et al. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *J Hypertens* 2011; 29 (11): 2265–72.
18. Мастыкин АС., Дривотинов БВ., Апанель Е.И. Прерывистая ишемия мозга: случайный эпизод, запрограммированный риск или «предлечение?». Весті НАН Беларусі. Сер. мед. наук. 2006; 3: 22–7. / Mastykin AS., Drivotinov BV., Apanel' EI. Preryvistiata ishemii mozga: sluchainyi epizod, zaprogrammirovannyi risk ili «predlechenie?». *Vesti NAN Belarusi. Ser. med. nauk.* 2006; 3: 22–7. [in Russian]
19. Bin-Jaliah I, Ammar HI, Mikbailidis DP et al. Cardiac adaptive responses after hypoxia in an experimental model. *Angiology* 2010; 61 (2): 145–56.
20. Wasserfub D, Cetin SM, Yang J et al. Protection of the right ventricle from ischemia and reperfusion by preceding hypoxia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2008; 378 (1): 27–32.
21. Lyamina N, Kotelnikova E, Karpova E et al. A New Physical Rehabilitation Program Based on Adaptation to Myocardial Ischemia is Cardioprotective for Patients With Ischemic Heart Disease: A Manifestation of Ischemic Preconditioning? *Circulation* 2013; 128: A14121.
22. Меерсон ФЗ. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. / Meerson FZ. Adaptatsiia, stress i profilaktika. M.: Nauka, 1981. [in Russian]
23. Меерсон ФЗ. Физиология адаптационных процессов. М., 1986. / Meerson FZ. Fiziologiya adaptatsionnykh protsessov. M., 1986. [in Russian]
24. Лукьянова ЛД, Ушаков ИБ. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М., 2004. / Luk'ianova LD, Ushakov IB. Problemy gipoksii: molekuliarnye, fiziologicheskie i meditsinskie aspekty. M., 2004. [in Russian]
25. Yellon DM, Dana A, Walker JM. Эндогенная защита миокарда: значение метаболической адаптации («прекондиционирования»). *Медикография*. 1999; 21 (2): 80–3. / Yellon DM, Dana A, Walker JM. Endogennaia zashchita miokarda: znachenie metabolicheskoi adaptatsii («prekonditsionirovaniia»). *Medikografii*. 1999; 21 (2): 80–3. [in Russian]
26. Сидоренко ГИ, Турин АВ, Сополева ЮВ. и др. Феномен прерывистой ишемии у человека и его роль в клинических проявлениях в ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1997; 10: 10–6. / Sidorenko GI, Turin AV, Sopoleva IuV. i dr. Fenomen preryvistoi ishemii u cheloveka i ego rol' v klinicheskikh proiavleniiakh v ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Kardiologiya*. 1997; 10: 10–6. [in Russian]
27. Gargid KD, Paucek P, Yarovoy V et al. Cardioprotective effects of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP sensitive K⁺ channels. Possible mechanisms of cardioprotection. *Circ Res* 1997; 81: 1072–82.
28. Liu Y, Sato T, O'Rourke B et al. Mitochondrial ATP dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection. *Circulation* 1998; 97: 2463–9.
29. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part II *Circulation* 2001; 104: 3158–67.
30. Doenst T, Taegtmeyer H. Ischemic preconditioning—from bench to bedside. In: Beyersdorf F, ed. *Ischemia-reperfusion injury in cardiac surgery*. Landes Biosci 2001.
31. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part I *Circulation* 2001; 104: 2981–9.
32. Шиминская ТВ, Добровольский ФВ, Вавилова ГЛ. NO-зависимая модуляция чувствительности открытия митохондриальной поры при ишемии/реперфузии изолированного сердца. *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова*. 2009; 95 (1): 28–37. / Shiminskaia TV, Dobrovol'skii FV, Vavilova GL. NO-zavisimaia modulatsiia chuvstvitel'nosti otkrytiia mitokhondrial'noi pory pri ishemii/reperfuzii izolirovannogo serdtsa. *Ros. fiziol. zhurn. im. IM.Sechenova*. 2009; 95 (1): 28–37. [in Russian]
33. Писаренко О.И. Ишемическое preconditioning: от теории к практике. *Кардиология*. 2005; 9: 62–72. / Pisarenko OI. Ishemicheskoe prekonditsionirovanie: ot teorii k praktike. *Kardiologiya*. 2005; 9: 62–72. [in Russian]
34. Портниченко АГ. Феномен позднего preconditioning миокарда, или фенотипическая кардиопротекция. В кн.: *Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца*. Под ред. А.А.Мойбенко, В.Е.Досенко, А.Н. Пархоменко. Киев: Наукова думка НАН Украины, 2008; с. 305–31. / Portnichenko AG. Fenomen pozdnego prekonditsionirovaniia miokarda, ili fenotipicheskaia kardioprotektsiia. V kn.: *Endogennye mekhanizmy kardioprotektsii kak osnova patogeneticheskoi terapii zabolevanii serdtsa*. Pod red. AA.Moibenko, VE.Dosenko, AN. Parkhomenko. Kiev: Naukova dumka NAN Ukraini, 2008; s. 305–31. [in Russian]
35. Valdez LB, Zaobornyj T, Alvarez S. Heart mitochondrial nitric oxide synthase. *Effects of hypoxia and aging*. *Mol Aspects Med* 2004; 25: 49–59.

Сведения об авторах

Лямина Надежда Павловна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науке НИИ кардиологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского. E-mail: lyana_n@mail.ru

Котельникова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ кардиологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского

Карпова Элла Станиславовна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. НИИ кардиологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского

Бизязева Екатерина Александровна – аспирант, ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского

Лямина Светлана Владимировна – д-р. мед. наук, проф. каф. патологической физиологии, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

— * —