

Получена: 22 августа 2021 / Принята: 04 ноября 2021 / Опубликовано online: 30 декабря 2021

DOI 10.34689/SH.2021.23.6.016

УДК 612.172.1(048.8)

ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ: КЛЕТЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Асель А. Чиныбаева*,

* Корпоративный фонд «University medical center», Республиканский клинично-диагностический центр. Отделение функциональной диагностики, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Миокардиальное прекондиционирование в настоящее время представляет большой клинический интерес, так как при его инициировании запускаются механизмы кардиопротекции и метаболической адаптации к нелетальной ишемии, что очень важно для пациентов со сниженным коронарным резервом. Применение феномена миокардиального прекондиционирования в реабилитационных программах является патогенетически обоснованным и инновационным.

Цель: Анализ литературных источников о текущем состоянии патогенетических, клеточно-молекулярных механизмов ишемического прекондиционирования (ИП), клинических вариантов, возможности фармакологического прекондиционирования.

Стратегия поиска: проведен поиск научных публикаций в базах данных доказательной кардиологии (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (ThomsonReuters), (ResearchGate) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka) *Критериями включения* являлись: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные статьи на английском и русском языках. Глубина поиска 20 лет (2001-2021).

Результаты: В клинических условиях прекондиционирование напоминает феномен «прохождения через боль». Пациенты при нагрузочных пробах могут испытывать приступы стенокардии, но продолжают нагрузку, через время боль проходит. Доказательством существования прекондиционирования является тот факт, что у больных со стенокардией напряжения при повторных нагрузочных пробах часто развивается феномен разминки или разогревания (warm-up), т. е. повышение порога переносимости физической нагрузки при повторной нагрузке.

Выводы: Анализ многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о высокой эффективности фармакологического прекондиционирования в предупреждении ишемического повреждения миокарда. Использование некоторых антиангинальных фармакологических препаратов для инициации данного феномена позволит существенно улучшить прогноз заболевания и обеспечить эффективность вторичной профилактики ИБС.

Ключевые слова: Ишемическая болезнь сердца, ишемическое прекондиционирование.

Abstract

ISCHEMIC PRECONDITIONING CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS, PROSPECTS FOR CARDIOLOGICAL APPLICATION. REVIEW

Assel A. Chinybaeva*

* Corporate Foundation "University Medical Center", Republican Clinical and Diagnostic center. Department of Functional Diagnostics, Nur-Sultan c. Republic of Kazakhstan.

Introduction: Myocardial preconditioning currently has great clinical interest, since its initiation triggers the mechanisms of cardioprotection and metabolic adaptation to non-lethal ischemia, which is very important for patients with reduced coronary reserve. The use of the phenomenon of myocardial preconditioning in rehabilitation programs is pathogenetically substantiated and innovative.

Aim: Analysis of literature sources on the current state of pathogenetic, cellular and molecular mechanisms of ischemic preconditioning, clinical variants, the possibility of pharmacological preconditioning.

Search strategy: The review of scientific publications was carried out in the databases (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (ThomsonReuters), (ResearchGate). Inclusion criteria: reports of randomized and cohort studies, meta-analyses and systematic reviews, original articles in English and Russian. Search depth 20 years (2001-2021).

Results: In clinical settings, preconditioning resembles the "going through pain" phenomenon. Patients with stress tests may experience attacks of angina pectoris, but if they continue to exercise, after a while the pain disappears. The evidence for the existence of preconditioning is the fact that patients with exertional angina often develop the phenomenon of warming up, so that raising the threshold of exercise tolerance during repeated exercise.

Conclusions. The results of numerous experimental and clinical studies indicate the high efficiency of preconditioning in the prevention of ischemic myocardial damage. The use of pharmacological drugs to initiate this phenomenon is an alternative for many patients, this will significantly improve not only the treatment, but also the secondary prevention of CHD.

Key words: Ischemic heart disease, ischemic preconditioning.

Түйіндеме

ИШЕМИЯЛЫҚ АЛДЫН АЛА КОНДИЦИЯЛАУДЫҢ: ЖАСУШАЛЫҚ-МОЛЕКУЛАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІ, КАРДИОЛОГИЯЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ ҚОЛДАНУДЫҢ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ. ӘДЕБИЕТТЕРДІ ШОЛУ

Асель А. Чиныбаева*

*"University medical center" корпоративтік қоры, Республикалық клиникалық-диагностикалық орталық, Функционалдық диагностика бөлімі, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Миокардиальды алдын ала кондициялау қазіргі уақытта үлкен клиникалық қызығушылық тудырады, өйткені оны жандандыру кезінде жүректі қорғау және өлімге әкелмейтін ишемияға метаболикалық бейімделу механизмдері іске қосылады, бұл коронарлық қоры төмен науқастар үшін өте маңызды. Оңалту бағдарламаларында миокардты алдын ала кондициялау феноменін қолдану патогенетикалық негізделген және инновациялық болып табылады.

Мақсаты: Ишемиялық алдын ала кондициялаудың патогенетикалық, жасушалық және молекулалық механизмдерінің қазіргі жағдайы, клиникалық нұсқалары, фармакологиялық алғышарттау мүмкіндігі туралы әдебиет көздерін талдау.

Іздеу стратегиясы: Зерттеу жарияланымдары дәлелді кардиология деректер базасында (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medine, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (ThomsonReuters), (ResearchGate) және электронды ғылыми кітапханаларда (CyberLeninka) іздестірілді. Қосылу критерийлері: үлкен популяциялар бойынша жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар және жүйелі шолулар, ағылшын және орыс тілдеріндегі түпнұсқа мақалалар, іздеу тереңдігі 20 жыл (2001-2021).

Нәтижелер: Соңғы жылдары ишемиялық алдын ала кондициялаудың молекулалық механизмдері қарқынды зерттелді және осы уақытқа дейін бұл мәселе бойынша көптеген мәліметтер жиналды. Клиникалық жағдайларда алдын ала кондициялау "ауырсындан өту" феноменіне ұқсайды. Жүктемелік сынама кезінде науқастарда стенокардия ұстамалары сезілуі мүмкін, бірақ жүктемені жалғастыра береді, уақыт өте келе ауырсыну өтеді. Қайта жүктемелік сынама кезінде жүктемелі стенокардиясы бар науқастарда қыздыру немесе қыздыру феномені (warm-up) жиі дамидыны алдын ала кондициялаудың бар екендігінің дәлелі болып табылады, яғни қайталанатын жүктеме кезінде дене жүктемесіне төзімділік шегін арттыру. Көптеген зерттеулердің нәтижелері ишемиялық алдын ала кондициялауды ынталандыратын және/немесе ұзартатын бірқатар фармакологиялық препараттар бар екенін көрсетті.

Қорытынды. Көптеген эксперименттік және клиникалық зерттеулердің талдауы миокардтың ишемиялық зақымдануының алдын алуда фармакологиялық алдын ала кондиционерлеудің жоғары тиімділігін көрсетеді. Бұл құбылысты бастау үшін кейбір антиангинальды фармакологиялық препараттарды қолдану аурудың болжамын айтарлықтай жақсартады және коронарлық артерия ауруларының қайталама профилактикасының тиімділігін қамтамасыз етеді.

Түйінді сөздер: жүректің ишемиялық ауруы ишемиялық алдын ала кондициялау.

Библиографическая ссылка:

Чиныбаева А.А. Ишемическое прекодиционирование: клеточно-молекулярные механизмы, перспективы использования в кардиологической практике. Обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. 2021. 6 (Т.23). С. 140-150. doi:10.34689/SH.2021.23.6.016

Chinybaeva A.A. Ischemic preconditioning cellular and molecular mechanisms, prospects for cardiological application. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 6, pp. 140-150. doi:10.34689/SH.2021.23.6.016

Чиныбаева А.А. Ишемиялық алдын ала кондициялаудың: жасушалық-молекулалық механизмдері, кардиологиялық тәжірибеде қолданудың перспективалары. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 6 (Т.23). Б. 140-150. doi:10.34689/SH.2021.23.6.016

Введение

Миокардиальное прекондиционирование в настоящее время представляет большой клинический интерес, так как при его иницировании запускаются механизмы кардиопротекции и метаболической адаптации к нелетальной ишемии, что очень важно для пациентов со сниженным коронарным резервом. Применение феномена миокардиального прекондиционирования в реабилитационных программах является патогенетически обоснованным и инновационным.

Последние годы клеточно-молекулярные механизмы ишемического прекондиционирования интенсивно изучались и к настоящему времени по этому вопросу накоплено большое количество данных.

Результаты многочисленных исследований показали, что существует ряд фармакологических препаратов, способных стимулировать и/или продлевать эффект ишемического прекондиционирования.

Цель: Анализ литературных источников о текущем состоянии патогенетических, клеточно-молекулярных механизмов ИП, клинических вариантов, возможности фармакологического прекондиционирования.

Стратегия поиска: проведен поиск научных публикаций в базах данных доказательной кардиологии (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge (ThomsonReuters), (ResearchGate) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka) Критериями включения являлись: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные статьи на английском и русском языках. Глубина поиска 20 лет (2001-2021).

Результаты

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важнейшей причиной смертности населения в промышленно развитых странах мира. Учитывая большую частоту инвалидизации и сложность реабилитации пациентов с инфарктом миокарда, ИБС представляет собой значимую социально-экономическую проблему [40]. В связи с этим, предотвращение 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 ишемии/реперфузии [10]. Миокардиальное прекондиционирование в настоящее время представляет большой клинический интерес, так как при его иницировании запускаются механизмы кардиопротекции и метаболической адаптации к нелетальной ишемии, что очень важно для пациентов со сниженным коронарным резервом [38]. Этот феномен филогенетически обусловлен и типичен для всех органов организма млекопитающих [3,9,7]. Применение феномена миокардиального прекондиционирования в реабилитационных программах является патогенетически обоснованным и инновационным в настоящее время [3]. Широкое

внедрение методов реваскуляризации миокарда привело к существенному улучшению результатов лечения ИМ; в то же время активное использование тромболитика и ангиопластики выявило проблему реперфузионного повреждения миокарда [10]. Одним из самых серьезных проявлений реперфузионного повреждения является вызванный реперфузией некроз миокарда или жизнеугрожающие аритмии [7]. Важно знать и об изменениях ишемического прекондиционирования (угнетение, стимулирование) при различных патологических процессах и сопутствующих заболеваниях.

Кроме того, ряд используемых нами медикаментозных препаратов также могут неблагоприятно влиять или стимулировать ишемическое прекондиционирование и тем самым снижать его эффективность, блокировать его или напротив – иницировать, подкреплять его, увеличивать его продолжительность. Поэтому очень важно, как можно глубже изучить проблему адаптации миокарда к ишемии и разработать подходы, направленные на более эффективную защиту сердца от ишемических поражений [85,66,62].

Представление о прекондиционировании в клиническую кардиологию пришло из экспериментальных лабораторий, изучающих состояние сердца в период после ишемии [2, 60, 6]

В экспериментальных моделях известно, что этот феномен глубоко ограничивает размеры инфаркта. Уже в 1986 г. *C.E. Murry et al.* представили результаты работы, в которой были описаны преимущества коротких эпизодов преходящей ишемии (продолжительностью 5 мин) на миокард, а именно уменьшение размера инфаркта на 25% при последующей окклюзии коронарной артерии сердца собаки продолжительностью 40 мин (по сравнению с отсутствием предварительного проведения пятиминутной ишемии в группе контроля). Для обозначения этого любопытного феномена авторы предложили использовать термин «ишемическое прекондиционирование» [66]. Это исследование не только убедительно продемонстрировало реальные преимущества обнаруженного защитного механизма, но и представило популярную впоследствии модель изучения ишемического прекондиционирования.

В статье «Preconditioning in humans» *Shereif H. Rezkalla u Robert A. Kloner (США)* приводят основные доказательные данные, связанные с историей открытия и изучения ишемического прекондиционирования [62]. Индуцирование эпизодов короткой нелетальной ишемии и реперфузии миокарда до, во время или даже после периода продолжительной тяжелой миокардиальной ишемии способно существенно снизить поражение сердца.

Всеми исследователями была показана кратковременность протективного действия коротких эпизодов ишемии на миокард. В среднем продолжительность защитного эффекта колебалась в пределах 60-90 минут [62,56].

Клинические исследования последних лет дают серьезные основания полагать, что феномен ИП встречается у людей, страдающих ИБС [28,33,68].

В настоящее время ИП определяют как адаптивный феномен, возникающий после одного или нескольких коротких периодов ишемии-реперфузии и заключающийся в повышении устойчивости клеток миокарда к повреждающему действию длительного периода ишемии и реперфузии. Такая защита включает следующие возможные проявления: ограничение зоны, снижение выраженности ишемических и реперфузионных аритмий и более быстрое восстановление сократительной функции миокарда после реперфузии инфаркта миокарда [86,43].

При дальнейшем изучении было обнаружено, что вслед за первым пиком толерантности к ишемии, примерно через 24 часа после прекодиционирующего ишемического эпизода, возникает вторая фаза защиты миокарда (позднее прекодиционирование) с продолжительностью ишемической кардиопротекции от 48 до 72-х часов [29,45].

Приступ стенокардии не только является симптомом ИБС, но и является важным сигналом для пациента и лечащего врача об эпизоде кратковременной ишемии миокарда. При непродолжительном приступе стенокардии также может развиваться ишемическое прекодиционирование миокарда. В подтверждение сказанному интересные данные были выявлены в процессе анализа результатов клинического исследования TIMI-4 (1995), показавшем, что пациенты, страдавшие стенокардией до развития ИМ, имели меньшие размеры зоны некроза и более благоприятный клинический исход заболевания [22]. В частности, частота развития тяжелой сердечной недостаточности (СН) или кардиогенного шока у них составляла 1%, в то время как в контрольной группе (без признаков стенокардии до ИМ) - 7% (p=0,006). Эти данные были подтверждены и в исследовании TIMI-9B (1998) [18], в

котором у пациентов с предшествующей стенокардией было меньше сердечно-сосудистых событий в первые 30 суток после развития ИМ и отмечалась тенденция к более низкому уровню креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови по сравнению с контрольной группой. В дальнейшем и другие клинические исследования [36, 74, 44] подтвердили благоприятное влияние предшествующей ИМ стенокардии на тяжесть его течения.

Клеточно-молекулярные механизмы развития феномена ишемического (ИП).

Последние годы молекулярные механизмы ишемического прекодиционирования интенсивно изучались и к настоящему времени по этому вопросу накоплено большое количество данных. Согласно современным представлениям [31,61] весь процесс прекодиционирования делится на три последовательных этапа: восприятие стимула (триггерный), его передача ферментами-медиаторами (сигнальный) и воздействие на клеточные мишени, ответственные за защиту миокарда (эффektorный). В основе первого этапа лежит накопление в сердечной мышце под воздействием коротких последовательных эпизодов ишемии определённых веществ-триггеров [39,82,25]. Эти триггеры делятся на две группы: рецептор-зависимые и независимые. К первой группе относят вещества (опиоиды, норадреналин, аденозин, брадикинин и др.), инициирующие процесс путём активации специфических рецепторов на мембране кардиомиоцитов, ко второй (активные формы кислорода (АФК), ионы кальция, оксид азота и др.), воздействующие на эндотелий, ионные каналы мембран клеток сердца и сосудов. По происхождению триггеры могут быть эндогенными и экзогенными (табл. 1).

Таблица 1.

Классификация триггеров ишемического прекодиционирования.

(Table 1. Classification of ischemic preconditioning triggers).

ЭНДОГЕННЫЕ	Аденозин	РЕЦЕПТОР - ЗАВИСИМЫЕ
	Опиоиды	
	Норадреналин	
	Брадикинин	
	Серотонин	
	Ацетилхолин	
	NO	РЕЦЕПТОР - НЕЗАВИСИМЫЕ
	Цитокины IL-1B, IL-2	
	TNF - α	
	АФК	
Ионы кальция		
ЭКЗОГЕННЫЕ	Липополисахарид (бактериальный эндотоксин)	
	Монофосфолипид (MLA)	
	Активаторы K _{ATP} -каналов	

Примечания: IL-1B - интерлейкин-1B, IL-2- интерлейкин-2, TNF-α - фактор некроза опухоли- α, АФК - активные формы кислорода, K_{ATP} - АТФ-зависимые калиевые каналы.

Наиболее подробно изучены механизмы прекодиционирования, запускаемые рецепторзависимыми триггерами. Передача сигнала от рецепторов к клеточным мишеням кардиопротекции осуществляется системой медиаторов ферментативной природы, к которым относятся протеинкиназа С,

тирозинкиназа, митоген-активирующая протеинкиназа, киназа, регулируемая внеклеточными сигналами, фосфатидилинозитол-3-киназа и прочие [63,67]. Две последние, так называемые RISK-киназы, согласно данным литературы [16], играют важную роль в снижении реперфузионного повреждения миокарда.

Следующим этапом механизма preconditionирования является активация белков эффекторов, а именно митохондриальных и сарколеммальных K_{ATP} -каналов, NO-синтазы [16,74].

Следствием такой активации являются открытие K_{ATP} -каналов сарколеммы и митохондрий клеток миокарда, предотвращение чрезмерного образования АФК, препятствование открытию специфических ионных каналов внутренней мембраны митохондрий, оптимизация метаболизма жирных кислот.

Всё вышеперечисленное в итоге приводит к:

- 1) ослаблению внутриклеточной, в т.ч. и внутримитохондриальной перегрузки ионами Ca^{2+} ;
- 2) снижению сократительной способности миокарда и, соответственно его, потребности в энергии;
- 3) стимулированию образования необходимого количества АФК и уменьшению выраженности оксидативного стресса;
- 4) предотвращению отёка матрикса митохондрий;
- 5) оптимизации синтеза АТФ;
- 6) замедлению процесса апоптоза;
- 7) стабилизации структуры мембран кардиомиоцитов (рис.1).

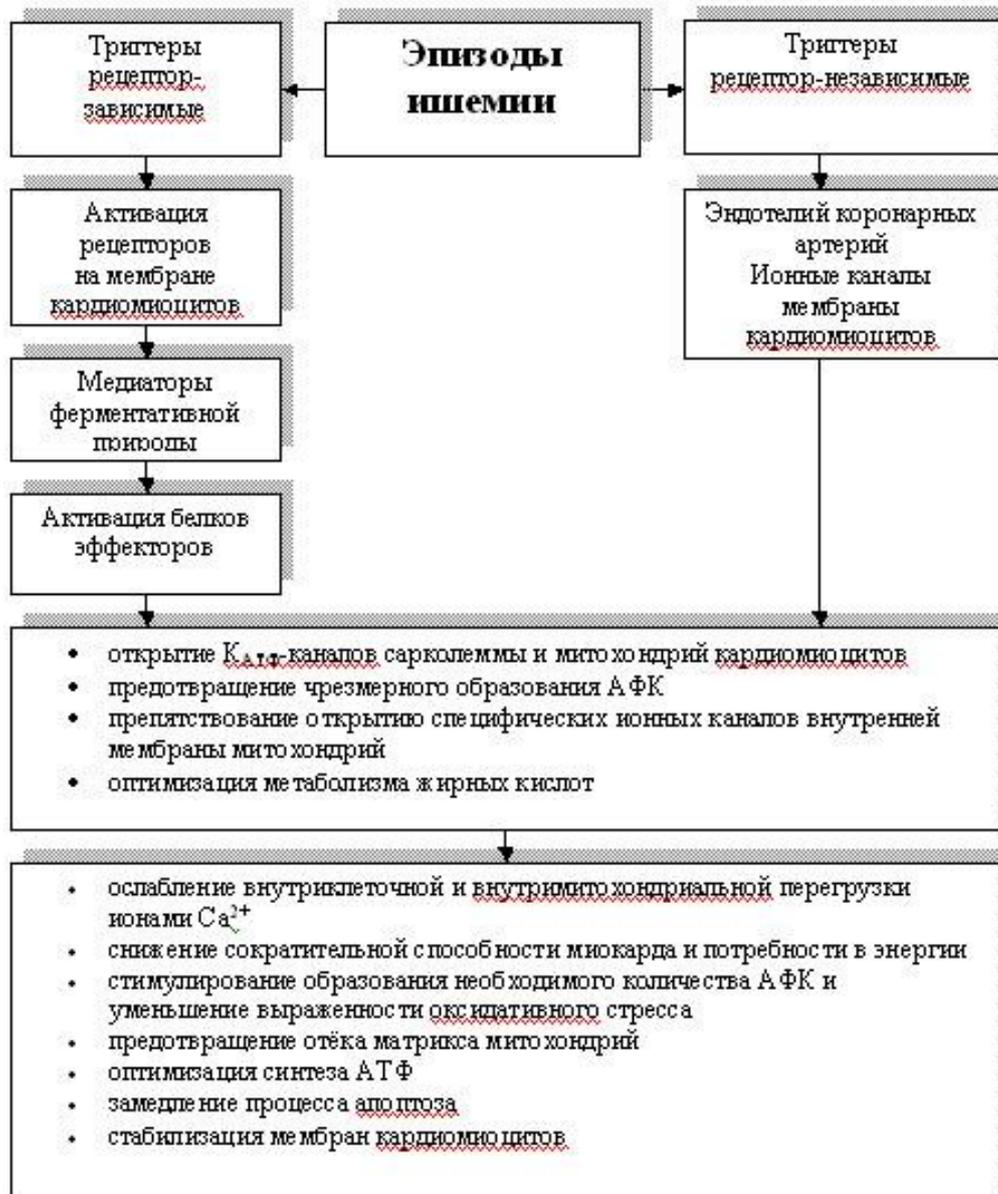


Рисунок 1. Механизмы preconditionирования.

(Figure 1. Preconditioning mechanisms).

Следует отдельно отметить роль АФК в процессе передачи и реализации ферментно-медиаторного сигнала. Образующиеся в умеренных количествах свободные радикалы могут служить как триггерами, так и эффекторами в процессе preconditionирования. Однако избыточное их образование является

губительным и приводит к оксидативному стрессу и повреждению миокарда [54]. Имеются также сведения об участии в изучаемом эффекте белков теплового шока [48,81] и прочих биологически активных веществ, выступающих в роли конечных звеньев preconditionирования.

Преко́ндициони́рование и возраст.

Результаты некоторых исследований [17] показали, что между возрастом и способностью миокарда адекватно реагировать на преко́ндициони́рование существует определённая зависимость. В клинических наблюдениях [76] у пациентов старшей возрастной группы вне зависимости от частоты и продолжительности эпизодов индуцируемой ишемии, кардиомиоциты сохраняли уязвимость к острой нехватке кислорода.

Так, *P. Abete et al.* [11] обнаружили, что у людей моложе 65 лет, отмечавших наличие стенокардии до развития ИМ, реже встречались кардиогенный шок, застойная СН и также была более низкая внутригоспитальная смертность по сравнению с группой лиц того же возраста без ангинозных приступов. После 65 лет наличие стенокардии до развития ИМ не способствовало снижению риска осложнений и смерти, что подтверждает снижение с возрастом адаптационных возможностей, в частности, миокарда. Предполагают [50], что по мере старения в миокарде возникают изменения в строении и функционировании рецепторов, сигнальных систем и эффекторов, участвующих в формировании механизма преко́ндициони́рования, что приводит к снижению эффективности кардиопротекции.

Ишемическое преко́ндициони́рование и сопутствующая патология.

Согласно данным литературы [58,54,61,80,73] при некоторых патологических состояниях и заболеваниях, таких как дислипидемия, атеросклероз, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) эффективность ишемического преко́ндициони́рования может уменьшаться. Так, в клинических исследованиях [70] было установлено, что в условиях гипергликемии, обусловленной СД, ишемическое преко́ндициони́рование не запускается или недостаточно выражено, чтобы обеспечивать защиту миокарда. Предполагают [57], что основным механизмом этого является вызванная гипергликемией дисфункция ферментов, ответственных за передачу сигнала на белки-эффекторы ионных каналов клеточной и митохондриальной мембран. В то же время в литературе встречаются данные, свидетельствующие, что на ранних стадиях СД естественные кардиопротективные механизмы более активны, но этот адаптивный эффект быстро истощается, и миокард становится крайне чувствительным к ишемии, а феномен ишемического преко́ндициони́рования не запускается [84]. При оценке влияния дислипидемии/ атеросклероза на феномен преко́ндициони́рования, были получены различные данные [77]. С одной стороны, было установлено негативное влияние гиперхолестеринемии на кардиопротекцию, с другой - независимость защитных механизмов от уровней липидов крови. Тем не менее, наиболее аргументированной остаётся точка зрения, подтверждающая снижение преко́ндициони́рования при нарушении липидного обмена. Известно, что в состав мембраны кардиомиоцитов входят фосфолипиды, прешествники которых (липопротеиды высокой

плотности) циркулируют в плазме и входят в состав общего липидного профиля. Поскольку мембрана принимает участие в передаче сигнала со специфических рецепторов, расположенных на её поверхности, нарушение её структуры по причине дефицита «строительного материала» снижает или полностью нивелирует [23] эффект преко́ндициони́рования. Показано [19], что применение препаратов, снижающих уровень холестерина (статинов) приводит к повышению защитного потенциала миокарда. Результаты изучения влияния АГ на исследуемый феномен также не однозначны. Так, в ходе эксперимента [90] на гипертензивных крысах было установлено, что нормализация артериального давления (АД) приводила к увеличению эффективности ишемического преко́ндициони́рования. Вместе с тем в другой экспериментальной работе [27] было показано, что ишемическое преко́ндициони́рование сохраняло кардиопротекторный эффект у животных с АГ.

Преко́ндициони́рование и стволовые клетки.

Говоря о различных вариантах кардиопротекции, следует упомянуть о стволовых клетках, введение которых в зону ишемического повреждения сердца приводило к воссозданию элементов мышечной и сосудистой ткани [88]. Они способны трансформироваться в кардиомиоциты, гладкомышечные клетки стенок сосудов, клетки эндотелия и проводящей системы сердца. Вместе с тем, в первые сутки ИМ погибает 40% физиологического пула клеток-предшественников, что наносит практически невосполнимый ущерб резервным свойствам миокарда [30]. Кроме того, в условиях острой ишемии резко снижается способность клеток к пролиферации и дифференцировке, а длительная ишемия препятствует интеграции трансплантированных в миокард стволовых клеток. В связи с этим существует необходимость обеспечить защиту клеточных культур, пересаженных в поврежденный миокард, от факторов агрессии, в частности, от дефицита кислорода.

Недавно в серии экспериментов на животных [15] было показано, что прерывистая гипоксия приводила к существенному повышению уровня выработки СХС-хемокина ростового фактора стволовой клетки 1 (SDF-1), вызывала возрастание миграционной активности клеток-предшественников за счёт увеличения на их поверхности количества рецепторов CXCR4. Кроме того, культивированные на протяжении 6 ч в гипоксических условиях стволовые клетки показали большую способность к дифференцировке в кардиомиоциты, эндотелиоциты и гладкомышечные клетки стенок сосудов, чем при адекватной доставке кислорода.

Антиапоптотический эффект мезенхимальных стволовых клеток также усиливается под влиянием преко́ндициони́рования [32]. Так, стволовые клетки, подвергавшиеся эпизодам кратковременной гипоксии до введения, не только значительно ограничили зону ишемического повреждения миокарда лабораторных крыс в сравнении с контрольной группой, но и обладали более выраженным, по сравнению с обычными клетками, антиапоптотическим эффектом и способствовали увеличению жизнеспособной массы

миокарда [37,79,46,41]. По всей видимости, указанные положительные сдвиги связаны с удлинением жизнеспособности стволовых клеток после их пересадки в ткань миокарда, что, соответственно, улучшает их адаптацию к новой среде. В клинических условиях прекондиционирование напоминает феномен «прохождения через боль» [2,60]. Пациенты при нагрузочных пробах могут испытывать приступы стенокардии, но продолжать нагрузку, через время боль проходит. Доказательством существования прекондиционирования является тот факт, что у больных со стенокардией напряжения при повторных нагрузочных пробах часто развивается феномен разминки или разогревания (*warm-up*), т. е. повышение порога переносимости физической нагрузки при повторной нагрузке через несколько минут (например, через 10 мин) после положительной пробы с первой ФН [6,21]. Возможно, это обусловлено увеличением коронарного кровотока вследствие изменения просвета коронарного сосуда в месте критического стеноза и/или расширения (активации) коронарных коллатералей [24], а также, возможно, снижением потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения сократимости миокарда, тренирующим эффектом ФН и ИПРК при повторной ФН [13]. Феномен «разминки» отмечается в случаях, когда пациент прекращает нагрузку в связи с приступом стенокардии, но затем, когда он вновь испытывает ФН, приступ больше не развивается. «Разминка» представляет собой феномен адаптации, что подтверждается инвазивными исследованиями, которые показывают, что первый эпизод стенокардии создает условия для толерантности к последующей ишемии [14]. Это выражается в менее тяжелых клинических проявлениях или в меньших изменениях сегмента ST, уменьшении продукции лактата миокардом и снижении потребления кислорода с соответственно более низким «двойным произведением» (ДП) при второй нагрузке по сравнению с первой [49,35].

В последние годы было обнаружено, что у больных с инфарктом миокарда (ИМ) со стенокардией в анамнезе, по сравнению с теми больными, у которых ИМ оказался первым в жизни проявлением коронарной болезни, отмечается меньший размер некроза, лучше сократимость ЛЖ, реже встречаются желудочковые, в т.ч. фатальные, аритмии и в результате - лучше прогноз [52,71,65]. Так, в многоцентровом исследовании GISSI-2 проведен анализ влияния предынфарктной стенокардии на результаты тромболитической терапии у 10000 пациентов ИМ. Эффективность тромболитизиса была значительно выше у больных со стенокардией в анамнезе. Этот эффект сочетался с более низкой госпитальной летальностью и меньшим числом случаев развития сердечной недостаточности в этой группе больных [64]. Положительный эффект предынфарктной стенокардии на размер инфаркта, улучшение краткосрочного прогноза, функции ЛЖ, уменьшение желудочковых аритмий и частоты развития аневризмы ЛЖ подтверждены в ряде других работ [42,83,26]. Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что у больных ИБС нестабильная, предынфарктная стенокардия является спонтанным фактором защитным

механизмом, улучшающим течение ИМ и прогноз заболевания.

Фармакологическое прекондиционирование. Перспективы клинического применения.

Результаты многочисленных исследований [47,51,8] показали, что существует ряд фармакологических препаратов, способных стимулировать и/или продлевать эффект ишемического прекондиционирования. В первую очередь он может быть достигнут с помощью аденозина, являющегося одним из основных триггеров физиологического прекондиционирования, и агонистов его рецепторов. В сравнении с контрольной группой введение этого препарата ассоциировалось с увеличением фракции выброса ЛЖ, снижением количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов со значительным атеросклеротическим поражением коронарных артерий [72,35]. Действуя на специфические опиоидные рецепторы кардиомиоцитов, ремифентанил (селективный агонист мю-опиоидных рецепторов) [69,89], морфин [34,4,87] и дельторфин II (специфический агонист дельта-рецепторов) [87] также способны ограничивать размеры ишемического некроза миокарда. В частности, в эксперименте на крысах *Sun H.T. и Xue F.S.* [55] установили значительное уменьшение зоны инфаркта и уровня МВ-фракции КФК в крови после введения ремифентанила.

Защитными свойствами обладают также ингаляционные анестетики севофлюран и изофлюран [59,20,1], применение которых сопровождается достоверным снижением уровня маркеров некроза миокарда и уменьшением числа реперфузионных злокачественных желудочковых аритмий. Никорандил, являющийся донатором оксида азота и относящийся к группе модуляторов калиевых каналов, повышая концентрацию NO, как рецептор-независимого триггера, и одновременно активируя K_{ATP} -каналы митохондрий, достоверно снижал риск развития ИМ с зубцом Q [12]. В других исследованиях [99,12] показано, что назначение никорандила пациентам с острым ИМ непосредственно перед интервенционным вмешательством на коронарных сосудах приводило к улучшению функции ЛЖ и снижало риск кардиальных осложнений. Этот эффект объясняется как сосудорасширяющими свойствами препарата и, соответственно, улучшением микроциркуляции в миокарде, так и стимулированием прекондиционирования. Использование вальсартана при экспериментальном ИМ у крыс [5] сохраняло способность миокарда к прекондиционированию, что также приводило к уменьшению масштабов поражения миокарда при ИМ, сопровождалось более низкой концентрацией маркеров некроза кардиомиоцитов и провоспалительных медиаторов по сравнению с контрольной группой. Интервальное гипоксическое кондиционирование: опыт и перспективы применения в программах кардиореабилитации. В обзоре обосновано применение протоколов интервального гипоксического кондиционирования в программах реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По результатам рандомизированных контролируемых исследований проанализированы эффективность и безопасность применения интервального

гипоксического кондиционирования у пациентов с кардиоваскулярной патологией, в т.ч. с высокой коморбидностью, в клинической практике. Не исключено, что кардиопротекторные свойства левосимендана и других фармакологических агентов, в частности статинов [90], в определённой степени также обусловлены эффектом прекодиционирования.

Заключение

Анализ многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности фармакологического прекодиционирования в предупреждении ишемического повреждения миокарда. Использование некоторых антиангинальных фармакологических препаратов для инициации данного феномена позволит существенно улучшить прогноз заболевания и обеспечить эффективность вторичной профилактики ИБС.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: не проводилось.

Сведения о публикации: Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Литература:

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: Медицина; 2003. 296с.
2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М: Медпресс-Информ 2007, 212с.
3. Атрощенко Е.С. Новые ишемические синдромы – новая цель для кардиологов // Сердце. Журнал для практикующих врачей. 2006. Т.5, №2 (26),73–78;
4. Бадриддинова Л.Ю., Юргель Н.В., Павлова Л.И. и др. Эффективность и безопасность никорандила у больных стабильной стенокардией // Фарматека : медицинский журнал. 2009. №8. С. 65-68.
5. Глазачев О.С., Лямина Н.П., Спирина Г.К. Интервальное гипоксическое кондиционирование: опыт и перспективы применения в программах кардиореабилитации. Российский кардиологический журнал 2021. 26(5):4426 doi:10.15829/1560-4071-2021-4426
6. Иванов А.П., Горностаева Т.С., Эльгардт И.А. Роль предшествующей инфаркту миокарда стенокардии и феномена ишемического прекодиционирования в сохранности коронарного резерва в раннем постинфарктном периоде // Кардиоваск тер профил 2006. 5(1): 71-5.
7. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Ишемическое посткондиционирование сердца. Часть I // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2012. №.3.Т. 27. С.27-34.
8. Маслов Л.Н., Барзах Е.И., Крылатов А.В и др. Опиоидный пептид дельторфин II имитирует кардиопротекторный эффект ишемического прекодиционирования: роль μ 2-опиоидных рецепторов, протеинкиназы С, КАТФ-каналов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. № 5. С. 524.
9. Писаренко О.И. Ишемическое прекодиционирование: от теории к практике. Кардиология. 2005. №9. С.62–72.
10. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии // Креативная кардиология. 2007. №. 1-2. С. 94.
11. Abete P., Rengo F. Ischemic preconditioning in the aging heart: from bench to bedside // Ageing Res Rev. 2010. Vol. 9. P. 153-162.
12. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: Executive Summary and Recommendations (Crawford M.H. et al.) // Circulation 1999. 100: 886-893.
13. Avkiran M. Protection of the myocardium during ischemia and reperfusia // Circulation. 1999. Vol.100. P.2469.
14. Bahr R.D., Leino E.V., Christenson R.H. Prodromal unstable angina in acute myocardial infarction: prognostic value of short- and long-term outcome and predictor of infarct size // Am. Heart. J. 2000. Vol. 140(1). P. 126-133.
15. Chacko S.M., Ahmed S. Hypoxic preconditioning induces the expression of pro-survival and pro-angiogenic markers in mesenchymal stem cells // Am J Physiol Cell Physiol 2010. Vol. 299. P. 1562 - 1570.
16. Cohen M.V., Yang X.M. Cardioprotective PKG-independent NO signaling at reperfusion // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010. Vol. 299. P. 2028-2036.
17. Cokkinos D.V., Pantos C. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice // Heart Fail Rev 2007;12:345-62.
18. Dai W., Simkhovich B.Z., Kloner R.A. Ischemic preconditioning maintains cardioprotection in aging normotensive rats // Exp Gerontol. 2009. Vol. 44. P. 344-349.
19. Dai W., Simkhovich B.Z., Kloner R.A. Ischemic preconditioning maintains cardioprotection in spontaneously hypertensive rats // Exp Gerontol. 2009. Vol. 44. P. 350-359.
20. Deanfield J.E., Maseri A., Selwyn A.P., et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. Lancet. 1983. 2: 753–8.
21. Downey J.M., Cohen M.V. Reducing infarct size in the setting of acute myocardial infarction // Prog Cardiovasc Dis. 2006. 48: 363.
22. Ebrahim Z., Yellon D.M., Baxter G.F. Ischemic preconditioning is lost in aging hypertensive rat heart // Exp Gerontol. 2007. Vol.42. P. 807-814.
23. Ebrahim Z., Yellon D.M., Baxter G.F. Ischemic preconditioning and independent effects of aging and longstanding hypertension // Exp Gerontol. 2007. Vol.42. P. 815-823.
24. Evrengul H., Selegi D., Tanriverdi H., Kaftan A. The antiarrhythmic effect and clinical consequences of ischemic preconditioning. Coron Artery Dis 2006. 17(3): 283-8.
25. Fan W.J., van Vuuren D., Genade S., Lochner A. Kinases and phosphatases in ischaemic preconditioning: a re-evaluation // Basic Res Cardiol. 2010. Vol. 105. P. 495-511.
26. Frässdorf J., Huhn R., Niersmann C., Weber N.C. Morphine induces preconditioning via activation of

mitochondrial K(Ca) channels // *Can J Anaesth*. 2010. Vol. 57. P. 767-773.

27. Haider H.Kh., Ashraf M. Preconditioning and stem cell survival // *J Cardiovasc Transl Res*. 2010. Vol.3. P.89-102.

28. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Preconditioning and postconditioning: underlying mechanisms and clinical application // *Atherosclerosis*. 2009. T.23. №.2. C.334-341.

29. Hausenloy D.J., Yellon D.M. The second window of preconditioning (SWOP) where are we now? // *Cardiovascular drugs and therapy*. 2010. T.24. №.3. C.235-254.

30. He A., Jiang Y., Gui C. *et al*. The antiapoptotic effect of mesenchymal stem cell transplantation on ischemic myocardium is enhanced by anoxic preconditioning // *Can J Cardiol*. 2009. Vol. 25. P. 353-358.

31. Headrick J.P., Lasley R.D. Adenosine receptors and reperfusion injury of the heart // *Handb Exp Pharmacol*. 2009. Vol. 193. P. 189-214.

32. Herrmann J.L., Abarbanell A.M., Weil B.R. Optimizing Stem Cell Function for the Treatment of Ischemic Heart Disease // *J Surg Res*. 2010. Vol.161. P.173.

33. Hong D.M. *et al*. Effects of remote ischemic preconditioning with postconditioning in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery--randomized controlled trial // *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011. T.76. №. 4. C.884-890.

34. Horinaka S., Yabe A., Yagi H. *et al*. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study // *Circ J*. 2010. Vol.74. P.503-509.

35. Hu Z.Y., Liu J. Mechanism of cardiac preconditioning with volatile anesthetics // *Anaesth Intensive Care*. 2009. Vol. 37. P. 532-538.

36. John Peart., Headrick J. Clinical cardioprotection and the value of conditioning responses // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009. Vol. 296. P. 1705-1720.

37. Kamota T., Li T.S., Morikage N. *et al*. Ischemic preconditioning enhances the mobilization and recruitment of bone marrow stem cells to protect against ischemia/reperfusion injury in the late phase // *J Am Coll Cardiol*. 2009. Vol. 53. P. 1814-1822.

38. Kharbanda R.K. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischemia-reperfusion injury. *Heart* 2010; 96: 1179-86

39. Kawada T., Akiyama T., Shimizu S. *et al*. Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: a possible trigger for ischemic preconditioning // *Life Sci*. 2009. Vol. 85. P.597-601.

40. Kauf T.L. *et al*. The cost of acute myocardial infarction in the new millennium: evidence from a multinational registry // *American heart journal*. 2006. T. 151. №.1. C. 206-212.

41. Kay IP, Kittelson J, Stewart RA. Collateral recruitment and "warm-up" after first exercise in ischemic heart disease. *Am Heart J* 2000; 140: 121-5.

42. Kim H.S., Cho J.E., Hong S.W. *et al*. Remifentanyl protects myocardium through activation of anti-apoptotic pathways of survival in ischemia-reperfused rat heart // *Physiol Res*. 2010. Vol. 59. P. 347-356.

43. Kis A., Yellon D.M., Baxter G.F. Second window of protection following myocardial preconditioning: an essential role for PI3 kinase and p70S6 kinase // *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2003. T.35. №.9. C.1063-1071.

44. Kremastinos D.Th. The Phenomenon of Preconditioning Today // *Hellenic J Cardiol*. 2005. Vol. 46. P.1-4.

45. Kondo-Nakamura M., Shintani-Ishida K., Uemura K. *et al*. Brief exposure to carbon monoxide preconditions cardiomyogenic cells against apoptosis in ischemia-reperfusion // *Biochem Biophys Res Commun*. 2010. Vol. 393. P. 449-454.

46. Li JJ, Huang CX, Jiang H, *et al*. Ischemic preconditioning detected by treadmill exercise tests in patients with stable angina *Angiology* 2003; 54(1): 45-50.

47. Li R., Wong G.T., Wong T.M. *et al*. Intrathecal morphine preconditioning induces cardioprotection via activation of delta, kappa, and mu opioid receptors in rats // *Anesth Analg*. 2009. Vol. 108. P. 23-29.

48. Lishmanov I.B., Maslov L.N., Khaliulin I.G. *et al*. Role of heat shock proteins, aldose reductase, Bcl-2 protein and microRNA in the mechanism of delayed preconditioning of heart // *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2010. Vol. 96. - P. 472-488.

49. Liodromitis E.K., Cokkinos P., Zoga A. *et al*. Oral nicorandil recaptures the waned protection from preconditioning in vivo // *Br J Pharmacol*. 2003. Vol.138. P.1101-1106.

50. Loubani M. The aging human myocardium: tolerance to ischemia and responsiveness to ischemic preconditioning // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003. Vol. 126. P. 143-147.

51. Lu Xh., Ran K., Xu Jm. Preconditioning of morphine protects rabbit myocardium from ischemia-reperfusion injury // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009. Vol. 38. P. 399-403.

52. Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata A. *et al*. For the AMISTAD Investigators: Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // *J Am Coll*. 1999. Vol.34. P.1711-1720.

53. Masaharu Ishihara. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol*. 2001. Vol. 38. P. 1007-1011.

54. Matsuzaki S., Szweda P.A., Szweda L.I. *et al*. Regulated production of free radicals by the mitochondrial electron transport chain: Cardiac ischemic preconditioning // *Adv Drug Deliv Rev*. 2009. Vol. 61. P.1324-1331.

55. Meyer K., Schipke J.D. Inotropic, vasodilating and preconditioning actions of levosimendan in the heart // *Thorac Cardiovasc Surg*. 2008. Vol. 56. P. 379-385.

56. Pan H.L. *et al*. Cardiac interstitial bradykinin release during ischemia is enhanced by ischemic preconditioning // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000. T. 279. №. 1. C. H116-H121.

57. Pantos C., Mourouzis I. Protection of the abnormal heart // *Heart Fail Rev*. 2007. Vol. 12. P. 319-330.

58. Peart J., Headrick J. Clinical cardioprotection and the value of conditioning responses // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009. Vol. 296. P. 1705-1720.

59. Phadke K, Mulcahy D, Fox K. Clinical validation of four solid state ambulatory monitoring devices in detecting shift of the ST segment // *Int J Cardiol*. 1991. 33:445–6.
60. Reimer K.A., Murry C.E., Jennings R.B. Cardiac adaptation to ischemia. Ischemic preconditioning increases myocardial tolerance to subsequent ischemic episodes. *Circulation* 1990. 82 (6): 2266-8.
61. Prasad V. Myocardial preconditioning against ischemia-reperfusion injury is abolished in Zucker obese rats with insulin resistance // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007. Vol. 292. P. 920-926.
62. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans // *Heart failure reviews*. 2007. T.12. №3-4. C. 201-206.
63. Sadat U. Signaling pathways of cardioprotective ischemic preconditioning // *Int J Surg*. 2009. Vol. 7. P. 490-498.
64. Sadigh B., Shahgaldi K., Sylvén C. Preconditioning effects of adenosine in patients with severe coronary artery disease but preserved coronary flow reserve // *Coron Artery Dis*. 2009. Vol. 20. P. 354-359.
65. Sadigh B., Quintana M., Sylvén C., Berglund M. The ischemic preconditioning effect of adenosine in patients with ischemic heart disease // *Cardiovasc Ultrasound*. 2010. Vol.7. P. 52.
66. Staat P., Rioufol G., Piot C. et al. Postconditioning the human heart // *Circulation*. 2005. Vol.112. P.2143–2148.
67. Sean Davidson. Signalling via the reperfusion injury signalling kinase (RISK) pathway links closure of the mitochondrial permeability transition pore to cardioprotection // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2006. Vol. 38. P. 414-419.
68. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1: regulator of mitochondrial metabolism and mediator of ischemic preconditioning // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2011. T.1813. №7. C.1263-1268.
69. Sepac A., Sedlic F. Isoflurane preconditioning elicits competent endogenous mechanisms of protection from oxidative stress in cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells // *Anesthesiology*. 2010. Vol. 113. P. 906-916.
70. Sivaraman V., Hausenloy D.J., Wynne A.M. et al. Preconditioning the diabetic human myocardium // *J Cell Mol Med*. 2010. Vol. 14. P. 1740-1746.
71. Smul T.M., Redel A., Stumpner J. et al. Time course of desflurane-induced preconditioning in rabbits // *J Cardiothorac VascAnesth*. 2010. Vol.24. P. 91-98
72. Sun H.T., Xue F.S., Liu K.P. et al. Effect of remifentanyl preconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2009. Vol.31. P. 612-615.
73. Takahashi T. Acute hyperglycaemia prevents the protective effect of pre- infarction angina on microvascular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction // *Heart*. 2008. Vol.94. P. 1402-1406.
74. Talukder M.A., Yang F., Shimokawa H. et al. Ischemic preconditioning of the heart // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010. Vol. 299. P.437-445.
75. Talukder M.A., Yang F., Shimokawa H. et al. eNOS is required for acute in vivo ischemic preconditioning of the heart: effects of ischemic duration and sex // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010. Vol. 299. P.446-453.
76. Tani et al. Dysfunctional ischemic preconditioning mechanisms in aging // *Cardiovascular Research*. 2001. Vol.49. P. 11-14.
77. Thuc L.C., Teshima Y., Takahashi N. Mitochondrial K(ATP) channels-derived reactive oxygen species activate pro-survival pathway in pravastatin-induced cardioprotection // *Apoptosis*. 2010. Vol. 15. P. 669-678.
78. Trezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans // *Heart Fail Rev*. 2007. Vol. 12. P. 201-206.
79. Tuomainen P, Vanninen E, Halonen P, et al. Characterization of the warm up phenomenon in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144: 870-6.
80. Wan R., Camandola S. Intermittent Food Deprivation Improves Cardiovascular and Neuroendocrine Responses to Stress in Rats. *The American Society for Nutritional Sciences // J. Nutr*. 2003. Vol.133. P. 1921-1929.
81. Wei H., Vander Heide R.S. Ischemic preconditioning and heat shock activate Akt via a focal adhesion kinase-mediated pathway in Langendorff-perfused adult rat hearts // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010. Vol. 298. P. 152-157.
82. Wong G.T., Ling Ling J., Irwin M.G. Activation of central opioid receptors induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury // *Anesth Analg*. 2010. Vol. 111. P. 24-28.
83. Xu Z.D., Jin M., He W.X. Remifentanyl preconditioning lowers cardiac troponin I levels in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009. Vol.29. P. 1554-1556.
84. Yadav H.N., Singh M., Sharma P.L. Modulation of the cardioprotective effect of ischemic preconditioning in hyperlipidaemic rat heart // *Eur J Pharmacol*. 2010. Vol. 643. P. 78-83.
85. Yang X. M. et al. 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 research in cardiology*. 2005. T.100. №1. C. 57-63.
86. Yang X., Cohen M. V., Downey J.M. Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2010. T.24. №3. C.225-234.
87. Yang J. Valsartan preconditioning protects against myocardial ischemia- reperfusion injury through TLR4/NF-kappaB signaling pathway // *Mol Cell Biochem*. 2009. Vol. 330. P. 39-46.
88. Yao L. Hypoxic Preconditioning Enhances the Benefit of Cardiac Progenitor-Cell Therapy for Treatment of Myocardial Infarction by Inducing CXCR4 Expression // *Circ Res*. 2009. Vol. 104. P. 1209-1216.
89. Zadorozhny M.V., Iavorovski A.G. Method of pharmacological myocardial preconditioning with halogen-containing anesthetics in cardiosurgical patients // *Anesteziol Reanimatol*. 2008. Vol. 5. P. 4-8.
90. Zeher A. et al. Stem cell therapy of cardiac disease: an update // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004. Vol. 19. P. 1673-1677.

References [1-10]:

1. Aronov D.M., Lupanov V.P. *Funktsional'nye proby v kardiologii* [Functional tests in cardiology]. M.: Meditsina [M.: Medicine], 2003. 296p. [in Russian]
2. Aronov D.M., Lupanov V.P. *Funktsional'nye proby v kardiologii* [Functional tests in cardiology]. M: Medpress-Inform, 2007, 212p.
3. Atroshchenko E.S. Novye ishemicheskie sindromy – novaya tsel' dlya kardiologov [New ischemic syndromes – a new goal for cardiologists]. *Serdtse. Zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachei* [Heart. Journal for practicing physicians]. 2006. T.5, №2 (26), pp.73–78 [in Russian]
4. Badriddinova L.Yu., Yurgel' N.V., Pavlova L.I. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' nikorandila u bol'nykh stabil'noi stenokardiei [Efficacy and safety of nicorandil in patients with stable angina pectoris]. *Farmateka: meditsinskii zhurnal* [Pharmateka: medical Journal]. 2009. №8. pp. 65-68. [in Russian]
5. Glazachev O.S., Lyamina N.P., Spirina G.K. Interval'noe gipoksicheskoe konditsionirovanie: opyt i perspektivy primeneniya v programmakh kardioreabilitatsii. [Interval hypoxic conditioning: experience and prospects of application in cardiorehabilitation programs]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology] 2021. 26(5):4426 doi:10.15829/1560-4071-2021-4426 [in Russian]
6. Ivanov A.P., Gornostaeva T.S., El'gardt I.A. Rol' predshestvuyushchei infarktu miokarda stenokardii i fenomena ishemicheskogo pre konditsionirovaniya v sokhrannosti koronarnogo rezerva v rannem postinfarktnom periode [The role of angina pectoris preceding myocardial infarction and the phenomenon of ischemic preconditioning in the preservation of the coronary reserve in the early postinfarction period]. *Kardiovask ter profil* [Cardiovascular therapy profile]. 2006. 5(1); pp.71-5. [in Russian]
7. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B. Ishemicheskoe postkonditsionirovanie serdtsa. Chast' I. [Ischemic postconditioning of the heart. Part I]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Tomsk)* [Siberian Medical Journal (Tomsk)]. 2012. №3. T. 27. pp.27-34. [in Russian]
8. Maslov L.N., Barzakh E.I., Krylatov A.V i dr. Opioidnyi peptid del'torfin II imitiruet kardioprotekorniye effekt ishemicheskogo pre konditsionirovaniya: rol' d2-opioidnykh retseptorov, proteinkinazy S, KATF-kanalov [Opioid peptide deltorfin II simulates the cardioprotective effect of ischemic preconditioning: the role of d2-opioid receptors, protein kinase C, CATF channels]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2010. № 5. pp. 524. [in Russian]
9. Pisarenko O.I. Ishemicheskoe pre konditsionirovanie: ot teorii k praktike [Ischemic preconditioning: from theory to practice]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2005. №9. pp.62–72. [in Russian]
10. Shlyakhto E.V., Nifontov E.M., Galagudza M.M. Ogranichenie ishemicheskogo i reperfuzionnogo povrezhdeniya miokarda s pomoshch'yu pre- i postkonditsionirovaniya: molekulyarnye mekhanizmy i misheni dlya farmakoterapii [Limitation of ischemic and reperfusion myocardial injury by pre- and postconditioning: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy]. *Kreativnaya kardiologiya* [Creative Cardiology]. 2007. №. 1-2. 94 p. [in Russian]

Контактная информация:

Чиныбаева Асель Абильбековна – доктор PhD, специалист отделения функциональной диагностики, Республиканский клинико-диагностический центр корпоративный фонд «University medical center» г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 001000, г.Нур-Султан, ул. Сыганак 46.

E-mail: chena@bk.ru

Телефон: + 7 701 388 06 79