

## ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА В ХИРУРГИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г., Гороховатский Ю.И., Ермаков Д.Ю.\*

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616.127.12-005.4-089

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.72.91.023

**Резюме.** Ишемическое и реперфузионное повреждение является актуальной проблемой в хирургии ишемической болезни сердца, так как восстановление кровотока в ишемизированной области миокарда может приводить к повреждению кардиомиоцитов за счет неблагоприятных метаболических изменений. Ишемическое и фармакологическое preconditioning являются эффективными способами кардиопротекции при вмешательствах на коронарных артериях вследствие активации митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов. Несмотря на широкое распространение данных методик защиты сердца в кардиохирургической практике, они требуют тщательного изучения в рамках рентгенэндоваскулярной хирургии. При этом, действенный метод интраоперационного контроля ишемии-реперфузии – интракоронарная электрокардиография.

Таким образом, preconditioning миокарда с помощью физических факторов и фармакологических агентов представляется перспективным методом защиты сердца от ишемического-реперфузионного повреждения при интервенционных вмешательствах на коронарных артериях, требующего комплексной оценки эффективности в клинической практике. Унификация существующих инструментальных и лабораторных методов контроля ишемии необходима для минимизации хирургической агрессии в рентгенэндоваскулярной хирургии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, ишемическое и реперфузионное повреждение, кардиопротекция, ишемическое preconditioning, фармакологическое preconditioning, интракоронарная электрокардиография.

Среди причин инвалидизации и смертности населения первое место занимает патология сердечно-сосудистой системы. Высокий уровень заболеваемости болезнями системы кровообращения в значительной мере определяется широкой распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. Реваскуляризации ишемизированного миокарда можно добиться с помощью операций коронарного шунтирования или коронарного стентирования. Однако есть доказательства, что интраоперационная реперфузия сама по себе также вызывает повреждение и гибель кардиомиоцитов, что может уменьшить ее положительный эффект [4].

Реперфузионное повреждение миокарда (РПМ) – это синдром, возникающий вследствие восстановления венозного кровотока в ишемизированной зоне миокарда и характеризующийся миокардиальной, электрофизиологической и/или сосудистой дисфункцией. РПМ может проявляться контрактильной дисфункцией («станнированный» или «оглушенный» миокард), повреждением сосудов микроциркуляторного русла и отсутствием восстановления кровотока на тканевом уровне тканей (феномен no-reflow), реперфузионными аритмиями и

### MYOCARDIAL PRECONDITIONING IN SURGERY FOR CORONARY HEART DISEASE

Shevchenko Yu.L., Viller A.G., Gorohovatskiy Yu.I., Ermakov D.Yu.\*

Federal State Public Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Abstract.** Ischemic and reperfusion injury is a relevant problem in surgery for coronary heart disease, since the recovery of blood flow in the ischemic region of the myocardium can lead to damage to cardiomyocytes due to adverse metabolic changes. Ischemic and pharmacological preconditioning are effective cardioprotective methods for interventions on the coronary arteries due to the activation of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels. Despite widespread of these cardiac protection techniques in cardiac surgery, they require careful examination as part of endovascular surgery. At the same time, an effective method of intraoperative control of ischemia is reperfusion – intracoronary electrocardiography.

Thus, myocardial preconditioning using physical factors and pharmacological agents appear promising method of protecting the heart from ischemic reperfusion damage during interventions on the coronary arteries requiring a comprehensive assessment of efficacy in clinical practice. Unification of existing instrumental and laboratorial ischemia control methods are needed to minimize surgical aggression in endovascular surgery.

**Keywords:** coronary heart disease, ischemic and reperfusion injury, cardioprotection, ischemic preconditioning, pharmacological preconditioning, intracoronary electrocardiography.

необратимым повреждением миокарда, которое заключается в ускоренной гибели кардиомиоцитов, функция которых была нарушена предшествовавшей ишемией [8; 13; 14; 16; 18].

### Биохимические особенности реперфузионного повреждения

Сердце способно утилизировать различные энергетические субстраты для обеспечения своих чрезвычайно высоких энергетических потребностей. Основными субстратами, обеспечивающими сердечную деятельность, являются глюкоза, лактат и жирные кислоты. При этом определяющими для синтеза АТФ являются жирные кислоты и углеводы (главным образом, глюкоза). В нормальных физиологических условиях утилизация жирных кислот и углеводов абсолютно сбалансирована и зависит от доступности каждого из них. Преобладание того или иного из этих субстратов зависит от физиологического состояния и нагрузки на миокард, а также от снабжения его кислородом. Независимо от того, какой из них используется в качестве источника энергии, энергоносителем, непосредственно обеспечивающим сокращение, является АТФ [3].

\* e-mail: ermakov.hs@gmail.com

Сниженная при ишемии продукция АТФ приводит к изменению контрактильной функции миокарда, ассоциируемой с нарушением взаимодействия между сократительными белками функционирующих кардиомиоцитов (речь идет не о тривиальном субстратном истощении, а об отрицательном аллостерическом влиянии на работу ионных насосов, ионных обменников и каналов пассивного ионного транспорта при повышении отношения аденозиндифосфата (АДФ) к АТФ) и приводящей к депрессии инотропной (систолической) и люситропной (диастолической) функций пораженных сегментов миокарда [7; 11].

Самым ранним проявлением ишемической дисфункции миокарда, как правило, выступает нарушение активной релаксации, так как в отличие от систолы желудочков, когда ионы кальция пассивно высвобождаются из саркоплазматического ретикула, во время релаксации кардиомиоцита для разрыва связей между нитями актина и миозина необходима активная секвестрация кальция саркоплазматическим ретикулом против градиента концентрации (цитозоль : саркоплазматический ретикулум = 1 : 10000), на которую тратится много макроэргических фосфатов. Именно поэтому энергоемкий процесс релаксации – «слабое звено», которое нарушается при различной патологии сердечно-сосудистой системы в первую очередь. При этом дисфункция бывает транзиторной, продолжительностью всего несколько минут или часов (ишемическая контрактура длится до тех пор, пока не будет рефосфорилирована молекула АДФ). Если сегментарные нарушения приводят к выраженной глобальной систолической и (или) диастолической дисфункции, то возникают клинические проявления сердечной недостаточности (последняя, как известно, нередко является эквивалентом ангинозного состояния). В настоящее время четко очерчены основные метаболические последствия ишемии, приводящие к сегментарной дисфункции миокарда: накопление ионов водорода (ацидоз), избыток фосфата, а также увеличенный выход аденозина и ионов калия из клеток [7; 11; 16].

Реперфузия миокарда инициирует целый ряд неблагоприятных метаболических изменений, способствующих повреждению и гибели кардиомиоцитов. Так, восстановление кровотока сопровождается быстрой нормализацией рН внеклеточного пространства за счет вымывания катоболитов (в частности ионов водорода), это создает градиент рН между кардиомиоцитами, в которых еще сохраняется ацидоз, обусловленный предшествующей ишемией, и их окружением. В результате этого активируются механизмы коррекции внутриклеточного ацидоза, включающие обмен  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  и транспорт  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ , что влечет за собой увеличение внутриклеточной концентрации натрия. Избыток натрия в клеточной цитоплазме ведет к электрической нестабильности миокарда, усиливает гидратацию клеток и активирует обмен  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , что способствует дополнительному притоку кальция в клетку.

Восстановление синтеза АТФ в митохондриях в первые минуты реперфузии миокарда приводит к активации  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикула, ответственной за захват и удаление из цитоплазмы избыточного количества кальция, аккумулированного во время ишемии. Когда накопительные возможности саркоплазматического ретикула исчерпываются, кальций высвобождается через рיאнодиновые рецепторы в цитоплазму и подвергается повторному захвату. Чередующиеся захват и выброс кальция саркоплазматическим ретикулом приводят к высокоамплитудным колебаниям его концентрации в цитоплазме, что создает условия для возникновения реперфузионных аритмий. Кроме того, перегрузка ионами кальция приводит к неконтролируемой активации сократительного аппарата клетки и развитию гиперконтрактур миофибрилл кардиомиоцитов. Установлено, что распространение гиперконтрактуры и повреждения на соседние интактные кардиомиоциты обусловлено транспортом натрия по щелевым соединениям с последующей активацией обмена  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  и повышением уровня кальция в этих клетках. Избыток кальция также инициирует активацию кальцийзависимых протеаз и фосфолипаз, что ведет к дальнейшему повреждению клеточных мембран. Кроме того, стойкое повышение содержания ионов кальция в цитоплазме обуславливает нарушение функции митохондрий, вызывает разобщение окисления и фосфорилирования, в результате уменьшается продукция АТФ. Еще одним механизмом повреждения миокарда во время реперфузии является гиперпродукция активных форм кислорода (АФК). Поступление кислорода к тканям после ишемии ведет к реэнергизации электрон-транспортной цепи в митохондриях, ее активации и неконтролируемой продукции электронов, что способствует образованию большого количества АФК и выходу их из митохондрий в цитоплазму клетки. Кроме того, АФК образуются в процессе катаболизма катехоламинов и адениловых нуклеотидов, а также активации НАДФН-оксидазного комплекса лейкоцитов. Гиперпродукция АФК и других радикалов, образующихся вследствие активации индуцибельной NO-синтазы и синтеза пероксинитрита приводит к повреждению кардиомиоцитов. Избыток АФК вызывает нарушение проницаемости мембран кардиомиоцитов, изменение ионного гомеостаза, повреждение их генетического аппарата и активацию запрограммированных механизмов гибели клетки. Оксидантный стресс в сочетании с повышенным содержанием кальция и быстрой нормализацией рН способствует открытию митохондриальной поры – структуры в мембране митохондрий, через которую выходят в цитоплазму проапоптотические факторы. Она расположена в так называемых контактных сайтах (местах сближения внутренней и наружной мембраны митохондрий) и в норме выполняет функции по переносу вновь синтезированного АТФ из матрикса к креатинкиназе, которая фосфорилирует креатин, поступающий из цитоплазмы. В процессе ишемии – реперфузии кон-

тактный сайт трансформируется в митохондриальную пору, открытие которой приводит к потере электрохимического градиента и отеку матрикса митохондрий, истощению пула АТФ, выходу ряда апоптогенных факторов, в том числе и цитохрома С, что сопровождается бурной активацией апоптоза. Увеличение осмолярности кардиомиоцитов вследствие накопления в них ионов натрия, кальция, мелкодисперсных органических соединений, гипергидратация, повышение проницаемости и снижение механической прочности клеточных мембран может приводить к их перерастяжению, разрыву и клеточной гибели. Определенную роль в генезе реперфузионного повреждения миокарда играет и воспаление. Так, высокое содержание кальция в клетке инициирует активацию фосфолипазы А<sub>2</sub>, под действием которой из мембранных фосфолипидов высвобождается арахидоновая кислота. В процессе ее метаболизма образуются медиаторы воспаления – лейкотриены, простагландины, тромбоксан, что приводит к миграции в зону повреждения нейтрофилов и развитию воспалительного ответа. Активированные нейтрофилы продуцируют большое количество АФК, способствуют высвобождению биологически активных веществ, которые вызывают повреждение эндотелия, вазоконстрикцию, активацию и агрегацию тромбоцитов, что блокирует микроциркуляцию миокарда. Возникающие в процессе ишемии – реперфузии эндотелиальная дисфункция, отек перикапиллярных тканей, микроэмболизация атероматозными и тромботическими массами, воспалительная реакция обуславливают развитие и феномена no-reflow, заключающегося в отсутствии адекватного кровотока в зоне успешной реканализации коронарной артерии [4].

#### Биохимические маркеры повреждения миокарда

Ишемия миокарда и РПМ приводят к закономерному повышению маркеров повреждения сердечной мышцы. На протяжении последних лет в клинике все шире используется определение компонентов тропонинового комплекса миокардиоцитов – кардиоспецифических белков TnT и TnI. Тропонин – универсальная для поперечно-полосатой (миокард, скелетные мышцы) мускулатуры структура белковой природы, локализуемая на тонких миофиламентах сократительного аппарата кардиомиоцита. Тропониновый комплекс состоит из 3-х компонентов – TnC, TnT и TnI. Аминокислотная последовательность миокардиального TnC идентична содержащемуся в скелетной мускулатуре, и только TnT и TnI существуют в специфичных для миокарда изоформах, отличающихся от изоформ скелетных мышц. Именно этим объясняется абсолютная специфичность миокардиальных изоформ TnT и TnI. Молекулярная масса TnT составляет 37000 дальтон, у TnI он несколько меньше – 24000 дальтон. Содержание TnT в миокардиоцитах примерно в 2 раза превышает уровень TnI. Тропонины содержатся в клетках преимущественно в структурно-организованной форме, однако их небольшое количество

находится в цитоплазме в свободном виде – примерно 6–8% всего сердечного TnT и 2,8–4,1% – TnI.

При повреждении кардиомиоцитов тропонины поступают в периферический кровоток как в свободном, так и в связанном с другими компонентами тропонинового комплекса виде. В венозной крови тропонины определяются спустя 3–5 часов и достигают своего пика в первые 12–24 часа от начала инфаркта миокарда (ИМ). Процесс высвобождения TnI имеет однофазный характер, а TnT – практически двухфазный, что объясняется большим содержанием его цитоплазматической фракции [9].

Высокочувствительным маркером повреждения миокарда (ПМ) также является миоглобин (МГ) – сложный белок мышц, связывающий переносимый гемоглобином кислород с образованием оксимиоглобина и, таким образом, обеспечивающий работающую мышцу некоторым запасом кислорода, перенося его к цитохромоксидазе митохондрий кардиомиоцитов. Молекула миоглобина образована единичной полипептидной цепью и железосодержащим гемом, сходна по строению и функциям с гемоглобином крови. Поскольку МГ является низкомолекулярным протеином (18 000 дальтон), он легко диффундирует через мембраны поврежденных мышечных клеток и быстро появляется в периферической крови при альтерации миокарда. МГ недостаточно специфичен, так как может повышаться при повреждении скелетной мускулатуры, травмах, быстро возвращается к нормальным значениям, что ограничивает возможность применения МГ как самостоятельного диагностического маркера.

Высокой информативностью для оценки ПМ, наряду с Tn и МГ, обладает метод определения массы изофермента креатинкиназы МВ (КК МВ) в крови. КК МВ – это гетеродимер с молекулярной массой 86 кДа. КК МВ, в отличие от общей КК и изофермента КК ММ, в очень высоких концентрациях со держится в сердечных мышцах (15–38% от общей КК) и лишь в незначительных количествах (3–4%) – в миоцитах скелетных мышц. В других органах и тканях (кроме мозговой) изофермент не идентифицируется. Повышение КК МВ при повреждении миокарда является высокоспецифичным и высокочувствительным признаком ПМ. Изоформа КК МВ при ПМ появляется в сыворотке крови через 3–4 часа после начала альтерации кардиомиоцитов и достигает диагностически значимого уровня через 4–6 часов. Недостатком данного маркера является отсутствие абсолютной кардиоспецифичности, что прежде всего обусловлено его возможным выходом из поврежденных скелетных мышц [12].

#### Интракоронарная ЭКГ в интраоперационном мониторинге ишемии-реперфузии миокарда при эндоваскулярных вмешательствах

ЭКГ в стандартных и дополнительных отведениях традиционно используется для интраоперационного мониторинга ишемии миокарда при эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. Острая ишемия кардиомиоцитов приводит к снижению потенциала покоя

мембраны и сокращению длительности потенциала действия. В результате между зоной неповрежденного миокарда и зоной ишемии (ЗИ) появляется разность потенциалов, вследствие чего возникает микроэлектроток повреждения с соответствующим суммарным вектором, который на ЭКГ отражается подъемом или депрессией сегмента ST. Однако характерные для ишемии изменения на ЭКГ зависят от расстояния между регистрирующим электродом (РЭ) и ЗИ. Гипоперфузия определенных зон миокарда и/или небольшой объем ишемии могут вообще не вызвать динамики сегмента ST в классических отведениях, а перенесенный ИМ способен привести к фиксированным изменениям ЭКГ. Использование интракоронарного монополярного электрода (ИМП) позволяет увеличить корреляцию ЭКГ с уровнем ишемии миокарда [21].

Для улучшения выявления миокардиальной ишемии Friedman P. et al. (1986) впервые применили ИП для регистрации ЭКГ при эндоваскулярном вмешательстве на коронарных артериях [21]. Степень корреляции интракоронарной ЭКГ (иЭКГ) с поверхностной ЭКГ (пЭКГ) оценивалась по динамике изменения сегмента ST и T-зубца. 25 пациентам во время ангиопластики одновременно выполняли иЭКГ и пЭКГ. В результате в 71% случаев баллонной коронароокклюзии была зафиксирована элевация сегмента ST и/или изменения T-зубца при иЭКГ, в то же время сходная динамика пЭКГ наблюдалась лишь в 31% эпизоде раздутия баллона. Maeda T. et al. (1992) сравнили информативность иЭКГ и пЭКГ у 12 пациентов с поражением передней нисходящей артерии (ПНА) [29]. В исследование вошли 6 пациентов со стабильной стенокардией, 2 – с ИМ без Q-зубца и 4 – с ИМ с Q-зубцом. Было показано, что укорочение сегмента QT вследствие миокардиальной ишемии во время баллонной коронароокклюзии произошло быстрее в группе с иЭКГ (20 с), в отличие от пациентов, которым выполнялось пЭКГ (40 с). Dosev L. et al. (2015) доказали большую эффективность иЭКГ при стентировании бифуркационных стенозов и определили, что изоляция ИМП микрокатетером позволяет повысить информативность иЭКГ [20]. Также, в ряде работ была доказана целесообразность ее применения при кондиционировании миокарда различными фармакологическими препаратами.

Несмотря на увеличение информативности иЭКГ по отношению к пЭКГ, данный метод оценки интраоперационной ишемии недостаточно унифицирован. Поливариантность локализации и степени поражения КА не всегда позволяет снять иЭКГ с целевого дистального участка артерии, на которой выполняется эндоваскулярное вмешательство, а вариабельность коронарной анатомии ограничивает универсальность методики. Таким образом, представляется перспективной модификация способа получения интракоронарной электрокардиограммы.

### Ишемическое preconditionирование миокарда

В последнее время большое распространение получили исследования эффектов и механизмов адаптации

сердца к кратковременным ишемическим воздействиям, повышающим устойчивость сердца к повреждающим факторам последующей длительной ишемии и реперфузии. Такой интерес к этому явлению объясняется тем, что несмотря на современные достижения в области кардиологии, рентгенэндоваскулярной хирургии (РЭВХ) и кардиохирургии восстановление коронарного кровотока после длительной ишемии не приводит к полной нормализации сократительной функции сердца [11]. Эффективным способом нивелирования подобных осложнений является ишемическое preconditionирование (ИП). Под ИП понимают феномен повышения устойчивости тканей к ишемическому и реперфузионному повреждению путем выполнения нескольких коротких эпизодов ишемии и реперфузии.

Сегодня большинство авторов придерживаются мнения, согласно которому развитие кардиопротективных эффектов ИП можно представить как сложный биохимический каскад со своими триггерами, медиаторами и эффекторами. Триггерная стадия preconditionирования сопровождается накоплением биологически активных веществ (аденозина, брадикинина, катехоламинов и др.), связывающихся со специфическими рецепторами на саркомере кардиомиоцитов и запускающих внутриклеточный каскад передачи сигнала. Стадия внутриклеточной передачи сигнала реализуется путем активации протеинкиназ, включая семейство протеинкиназ типа С и В, цитоплазматической тирозинкиназы, митогенактивируемых протеинкиназ. В настоящее время считается, что эффекторное звено ИП в основном локализовано в митохондриях, причем механизмы кардиопротекции реализуются как во время собственно ишемии, так и на стадии РПМ.

Доказанными эффекторами ИП на этапе ишемии считаются АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрий. Активация этих структур приводит к умеренному протективному отеку матрикса митохондрии, снижению тока ионов кальция внутрь митохондрии и снижению образования активных форм кислорода. На стадии реперфузии эффекты ИП замыкаются на неспецифические митохондриальные поры. В настоящее время убедительно показано, что перегрузка клетки кальцием и кислородными радикалами на стадии ишемии приводит к открытию этих структур уже в первые минуты реперфузии, что ведет к резкому повышению проницаемости внутренней мембраны митохондрий, вследствие чего в матрикс митохондрий из цитозоля поступают низкомолекулярные соединения. В результате развиваются отек митохондрий, потеря протонного градиента и разобщение окисления и фосфорилирования с последующим неизбежным повреждением митохондрий вплоть до их разрушения. Открытие митохондриальных пор считается одним из важнейших механизмов, ведущих к летальному РПМ за счет некроза и апоптоза кардиомиоцитов. Закрытие указанных пор приводит к снижению трансмембранного тока кальция в митохондрии, что предупреждает их разрушение и гибель кардиомиоцитов [2].

Следует заметить, что стандартное ИП (в виде одного или более коротких эпизодов миокардиальной ишемии и реперфузии) обнаруживает бифазный характер кардиопротекции. Первая фаза проявляется почти сразу же вслед за ИП и продолжается 1–2 часа, после которых ее эффект снижается (это называют классическим или ранним ИП). Вторая фаза кардиопротекции появляется на 12–24 часа позже и продолжается 48–72 часов (ее называют «второе окно защиты»). Эффекты задержанного ИП проявляются вполне заметно, но они не столь велики как при классическом ИП. Несмотря на некоторое сходство механизмов раннего и позднего ИП, одно из основных различий между ними связано с необходимостью для последнего осуществления белкового синтеза (*de novo*) дистальных медиаторов, таких как iNOS (индуцибельная NO-синтаза) и COX-2 (циклооксигеназа-2), опосредующих кардиопротективный эффект на 24 часа позже проведения ИП.

Таким образом, если одна или несколько кратковременных адаптирующих окклюзий КА отделены от длительной ишемии более продолжительным сроком (от 12 до 72 ч), защитный эффект вновь начинает проявляться. В реализации механизмов второго окна защиты выделяют триггерный этап, осуществляемый аденозином, свободными радикалами кислорода и эндотелиальной NO-синтазой. Далее идет каскад передачи сигнала, реализуемый внутриклеточными киназами, такими как тирозинкиназа и протеинкиназа С. Механизмы второго окна ИП связаны с активацией белкового синтеза или модификацией функциональной активности белков на посттрансляционном уровне. Показано, что второе окно защиты ассоциировано с повышенной активностью миокардиальной супероксиддисмутазы, циклооксигеназы, индуцибельной NO-синтазы, индуцибельного белка теплового шока HSP72 и др. индуцированных стрессом белков с цитопротективными свойствами [8].

### **Роль белков теплового шока в ишемическом preconditionировании миокарда**

Белки теплового шока (HSP) – полипептиды, синтез которых увеличивается при стрессовых воздействиях на миокард. Наиболее изученным на сегодняшний день является семейство HSP с молекулярной массой 70 кДа – HSP70. Было показано, что кратковременная ишемия (несколько минут), индуцирующая накопление в сердце HSP70, значительно повышает устойчивость миокарда к последующей длительной ишемии. Аналогичная ситуация наблюдается при тепловом preconditionировании миокарда, когда синтез HSP70 предварительно стимулируют с помощью теплового шока.

В условиях стресса общий биосинтез белка снижается, а синтез HSP70 резко увеличивается. Известно, что характерным клеточным проявлением стресса является агрегация и накопление денатурированных белков, активация свободнорадикальных процессов и кальциевая перегрузка. HSP70 могут ограничивать эти сдвиги, уча-

ствуя в деградации необратимо поврежденных белков, повышая активность антиоксидантных ферментов и ограничивая повреждающие эффекты кальциевой перегрузки за счет связывания рецептора кальция – кальмодулина. HSP70 и HSP90 являются основными структурными компонентами глюкокортикоидного, стероидного и прогестеронового рецепторов, тем самым участвуя в генерации сигнала после взаимодействия рецептора со своим лигандом. HSP70 также участвует в регуляции транскрипции NO-синтазы. Таким образом, активация HSP70 является одним из компонентов адаптации миокарда к повреждениям при preconditionировании [13; 14; 17].

### **Клиническое применение локального ишемического preconditionирования миокарда**

Первое контролируемое рандомизированное исследование локального ишемического preconditionирования (ЛИП) при кардиохирургических вмешательствах было выполнено D. Yellon et al. (1994) [36]. Пациентам основной группы проводили два 3-минутных эпизода пережатия аорты с интервалом 2 мин. В случаях выполнения preconditionирования ткань миокарда содержала достоверно больше АТФ, что послужило доказательством эффекта кардиопротекции. В последующем было проведено около сорока контролируемых исследований ЛИП при аорто-коронарном шунтировании (АКШ), вмешательствах по поводу патологии клапанного аппарата и врожденных пороков сердца. Эффекты ЛИП оценивали как при использовании искусственного кровообращения с различными вариантами кардиopleгии, так и при операциях на работающем сердце. В большинстве случаев протоколы ЛИП предполагали выполнение коротких периодов пережатия аорты после начала искусственного кровообращения, в двух исследованиях выполнялось дополнительное пережатие нижней полой вены, в трех работах ЛИП проводили путем кратковременного пережатия коронарных артерий. Большинство исследований, в которых в качестве критерия эффективности оценивали активность маркеров повреждения миокарда, выявили достоверное снижение абсолютных значений или площади под кривой концентрации тропонинов I и T или МВ-фракции КФК в группах preconditionирования.

Клинические результаты, полученные в 22 из указанных работ были проанализированы в метаанализе, объединившем 933 пациента, выполненном S. Walsh et al. (2008) [33]. Авторы обнаружили, что применение ЛИП приводило к достоверному снижению частоты развития желудочковых нарушений ритма сердца и уменьшению использования инотропных препаратов. Кроме того, выполненный метаанализ показал сокращение сроков пребывания пациентов в отделениях интенсивной терапии при использовании ЛИП. Одним из ведущих факторов, сдерживающих широкое распространение ЛИП в кардиохирургии, считается возможность повреждения аорты и эмболических осложнений во время нескольких эпизодов

пережата у пациентов с выраженным атеросклеротическим поражением этого магистрального сосуда [2].

В то же время роль ЛИП в РЭВХ до конца не изучена. Отсутствуют рандомизированные исследования, посвященные возможности применения эпизодов баллонной окклюзии КА непосредственно перед выполнением коронарного стентирования, что могло бы стать перспективным методом кардиопротекции при тяжелых неокклюзирующих поражениях коронарных артерий.

### Дистанционное ишемическое preconditionирование

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 дистанционным ишемическим preconditionированием (ДИП). 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.

В настоящее время считается, что в реализации эффектов ДИП участвуют три механизма: гуморальный, нейрогенный и модуляция системного воспалительного ответа. Гуморальный механизм идентичен описанному выше биохимическому каскаду ИП, с той разницей, что инициирующие биологически активные вещества (аденозин, брадикинин, катехоламины) выделяются не в самом сердце, а в отдаленных органах и с током крови доставляются к миокарду. В частности, гуморальный путь превалирует при передаче триггерного сигнала к сердцу при кратковременных эпизодах ишемии таких органов, как почки или скелетные мышцы. Второй механизм реализации эффектов ДИП предполагает участие нервной системы в передаче сигнала от периферических органов к сердцу. Этот механизм в большей степени характерен для органов с богатой сенсорной иннервацией, таких как тонкая кишка. При этом происходит активация висцеральных афферентов аденозином и брадикинином, накопившимися в ходе ишемии-реперфузии. Следующим этапом становится замыкание висцеро-висцерального рефлекса, имеющего в качестве эфферентного звена симпатические нервы сердца, активация которых ведет к стимуляции адренорецепторов кардиомиоцитов эндогенными катехоламинами с последующим кардиопротективным ответом. В экспериментальных работах показано, что эффект ДИП, вызванный ишемией кишки, может быть заблокирован введением ганглиоблокаторов и воспроизведен путем стимуляции звездчатого ганглия.

Есть мнение, что кардиопротективные свойства ДИП связаны с противовоспалительным эффектом, о чем в своих работах сообщили I. Konstantinov et al. (2004) [25]. В исследованиях на добровольцах было показано, что ДИП подавляет экспрессию провоспалительных генов, кодирующих ключевые белки синтеза цитокинов,

хемотаксиса, экзоцитоза и адгезии лейкоцитов. Кроме того, экспериментальные работы указывают на то, что подобное противовоспалительное воздействие вносит значимый вклад в кардиопротективные эффекты [1].

### Клиническое применение дистанционного ишемического preconditionирования миокарда в эндоваскулярной хирургии и кардиохирургии

В клинических условиях эффективность дистанционного ИП впервые была продемонстрирована M. Cheung et al. (2006) [19]. В исследование включили 37 детей, которым предстояла хирургическая коррекция пороков сердца. Пациентам основной группы после индукции анестезии выполняли четыре пятиминутных эпизода ишемии нижней конечности. Было продемонстрировано снижение концентрации тропонина I и уменьшение потребности в инотропной поддержке после выполнения ДИП. Обнадеживающие результаты данного исследования стали стимулом для выполнения ряда работ по изучению эффективности ДИП при открытых и эндоваскулярных вмешательствах на сердце и других органах. К настоящему времени проведено около 50 подобных рандомизированных контролируемых исследований. В большинстве из них показано снижение концентрации маркеров повреждения миокарда в группах ДИП. В ряде исследований обнаружено, что ДИП достоверно улучшает такие показатели клинического течения, как время пребывания в отделении интенсивной терапии, потребность в инотропных препаратах, снижает частоту развития фибрилляции предсердий. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включившем 329 пациентов, M. Thielmann et al. (2013) продемонстрировали снижение частоты развития ИМ и летальности при использовании ДИП во время кардиохирургических вмешательств [32]. Результаты первого метаанализа, обобщившего данные 4 рандомизированных исследований применения ДИП при кардиохирургических вмешательствах, были опубликованы H. Takagi et al. (2008) [31], а в настоящее время доступны сведения о 16 метаанализах, в которых было подтверждено кардиопротективное действие данного метода. В пяти метаанализах подтвердили достоверное снижение частоты развития ИМ при использовании ДИП. S. Le Page et al. (2015) опубликовали результаты наиболее полного мета-анализа, обобщившего результаты 44 рандомизированных исследований ДИП при различных эндоваскулярных и открытых вмешательствах, включавшего 5317 пациентов [26]. Авторы показали достоверное снижение летальности, частоты развития ИМ и неблагоприятных цереброваскулярных событий в группах ДИП [2; 4; 8].

### Фармакологическое preconditionирование миокарда

Влияние на звенья биохимического каскада preconditionирования миокарда возможно не только путем непосредственной механической окклюзии артерии, но и с помощью различных фармакологических средств (ФС).

В экспериментальных исследованиях ряд препаратов при их введении вызывал кардиопротективный фенотип, аналогичный ИП. Существует несколько групп соединений, которые могут использоваться в целях фармакологического preconditionирования (ФП):

- оксид азота (NO) и его донаторы;
- агонисты G-белоксвязанных рецепторов (G-БСР): брадикинин, аденозин, ацетилхолин, опиоидные пептиды и катехоламины;
- активаторы АТФ-зависимых K<sup>+</sup>-каналов (КАТР): никорандил, пинацидил, бимакалим, кромакалим и диазоксид.

### Биохимические особенности фармакологического preconditionирования миокарда

Известно, что при блокаде митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (mitoКАТР), ингибитором 5-гидроксидеканоатом (5-HD) в кардиозащитный эффект ишемического preconditionирования исчезает, что предполагает важность mitoКАТР для кардиопротекции при ишемических-реперфузионных повреждениях. Последние исследования механизма ИП предполагают, что во время краткого эпизода ишемии из кардиомиоцитов высвобождаются 3 лиганда. Эти лиганды (брадикинин, эндогенный опиоид и аденозин) связываются с G-белоксвязанными рецепторами (G-БСР), что приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и фосфолипид-зависимой киназы (PDK). PDK приводит к фосфорилированию и активации протеинкиназы B, при этом она (протеинкиназа B) индуцирует дальнейшее фосфорилирование ингибитора NO-синтазы (NOS), вследствие чего генерируется оксид азота. После этого растворимая гуанилилциклаза (srGC), активированная оксидом азота, трансформирует гамма-глутамилтрансферазу в циклический гуанозин монофосфат (сGMP), конечной точкой, которой является активация протеинкиназы G (PKG). На последнем этапе цитозольной сигнализации, PKG воздействует на митохондрии, что приводит к открытию mitoКАТР. Открытие этого канала приводит к ингибированию митохондриальных проводящих пор (mPTP), что защищает митохондрии от повреждений при ишемии. Так, сGMP-зависимый механизм был представлен как главный путь для активации mitoКАТР при фосфорилировании с помощью PKG. ИП индуцирует высвобождение из кардиомиоцитов аденозина, брадикинина и эндогенного опиоида, которые связываются с соответствующими им G-БСР. Таким образом, КАТР и G-БСР являются точками приложения ФС при ИП, а NO является одним из ключевых участников биохимического каскада preconditionирования [6].

### Клиническое применение фармакологического preconditionирования миокарда в коронарной хирургии

Наиболее хорошо изучены эффекты аденозина и агонистов аденозиновых рецепторов. Как было пока-

зано R.M. Mentzer et al. (1997), высокие дозы аденозина при использовании в качестве дополнения к кровяной кардиopleгии ассоциированы с более высокой ФВ и меньшей потребностью в дофамине после кардиохирургических вмешательств [30]. 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 et al. (2001), введение аденозина до наложения зажима на аорту у пациентов, проходящих АКШ, приводило к повышению сердечного выброса и уменьшению общего периферического сопротивления [34]. ИП миокарда с помощью аденозина изучалось также при проведении коронарных эндоваскулярных вмешательств. M.A. Leesar et al. (2003) обнаружили, что введение аденозина за 10 мин до ЧКВ приводило к уменьшению систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, а также к уменьшению продукции лактата [28].

Другие фармакологические агенты, такие как нитроглицерин и брадикинин, также использовались в качестве миметиков ИП. M.A. Leesar et al. (2001) показали, что нитроглицерин может вызывать второе окно ИП при эндоваскулярных вмешательствах [27]. Той же группой авторов было установлено, что введение брадикинина непосредственно перед КС может давать эффект ФП [13; 27].

Аналогичные исследования кардиопротективных свойств активаторов АТФ-зависимых K<sup>+</sup>-каналов на примере никорандила проводились у больных стабильной ИБС, направленных на плановую эндоваскулярную реваскуляризацию. Так, в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании Kawai, et al. (2009) 408 пациентов (четверть больных с ОКС, остальные плановые) разделили на две группы: группа никорандила и группа контроля [24]. Пациентам в группе никорандила за 1 минуту до раскрытия стента в/в вводилось 6 мг никорандила в 20 мл физиологического раствора, в группе контроля – только 20 мл физиологического раствора. Феномен slow reflow встречался среди 4,4% пациентов из группы никорандила и в 17,8% случаев в группе контроля (p<0,0001). Также феномен slow reflow развивался значительно реже у больных с ОКС и плановых пациентов в группе никорандила по сравнению с группой контроля: 4,3% против 26,2% (p = 0,003) и 4,4% против 14,2% (p = 0,004), соответственно. Среди пациентов с ОИМ уровни максимального увеличения КК и КК-МВ были значительно ниже в группе никорандила (1767±1272 против 2974±2484 IU/mL и 166±122 против 260±180 IU/mL, соответственно, (p = 0,004). В ожидании воспроизведения эффекта ишемического preconditionирования в проспективном рандомизированном исследовании Isono T. et al. (2008) было продемонстрировано, что никорандил усиливает миокардиальный защитный эффект во время ЧКВ-ассоциированного повреждения [35]. Болюс 4 мг никорандила до планового ЧКВ, сопро-

вождаемый инфузией 6 мг/час на сутки с последующим назначением перорального приема никорандила в дозе 15 мг/сут. на срок от 3 до 6 месяцев, достоверно снижал уровень маркеров повреждения миокарда через 24 часа после ЧКВ: креатинкиназа (КК) ( $78,1 \pm 34,9$  против  $117,4 \pm 137,9$  U/L,  $P = 0,0141$ ), КК-МВ ( $1,57 \pm 1,90$  против  $2,67 \pm 4,50$  U/L,  $P = 0,0485$ ) и тропонин ( $0,37 \pm 0,55$  против  $0,86 \pm 1,65$  ng/mL,  $P = 0,0101$ ). В другом проспективном рандомизированном исследовании Hirohata S. et al. (2010) смогли доказать, что 6 мг никорандила, введенные в/в болюсно до ЧКВ, в сопровождении инфузии 6 мг/час на сутки значительно снижают индекс микроциркуляторного сопротивления (ИМС) непосредственно после ЧКВ и тропонин через 24 часа после ЧКВ в группе никорандила по сравнению с группой контроля (ИМС:  $17,9 \pm 9,1$  против  $25,4 \pm 12,1$  единиц,  $p < 0,05$ ; сТnI:  $0,12 \pm 0,08$  против  $0,21 \pm 0,13$  ng/mL) [22]. Подъем тропонина в 5 раз выше верхней границы нормальных значений ( $> 0,20$  ng/mL) встречался в 3,3 раза чаще в группе контроля: 41% против 12% ( $p < 0,01$ ). Также интересен оказался и тот факт, что корреляция между размером бляшки и подъемом уровня тропонина оказалась более существенной в группе контроля (OR 0,55 vs. 0,42,  $p < 0,001$ ) [5].

### Перспективы применения preconditionирования миокарда в эндоваскулярной хирургии

ИП является перспективным методом защиты миокарда от ишемического воздействия при эндоваскулярных вмешательствах. Наряду с ИП, ФП также представляется эффективным способом кардиопротекции в РЭВХ. Однако в настоящее время в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о непосредственных результатах применения ИП в эндоваскулярной хирургии стабильной стенокардии. Протокол выполнения данной методики кардиопротекции при плановых интервенционных вмешательствах не определен.

Одновременно с этим, остается неясной роль ФП в РЭВХ. Несмотря на большое количество исследований, посвященных ФП миокарда в хирургии КА, стремительно развивающаяся фармакологическая индустрия открывает новые возможности для кардиопротекции. В настоящее время существует целый ряд препаратов, которые потенциально могут быть использованы для ФП.

При этом, на сегодняшний день не разработана унифицированная комплексная методика контроля интраоперационной ишемии при плановых эндоваскулярных вмешательствах на КА. Модификация и комбинация существующих инструментальных и лабораторных методов оценки этого процесса в миокарде в РЭВХ требуют тщательного изучения.

Очевидно, что ряд вопросов, касающихся применения ишемического и фармакологического preconditionирования в плановой эндоваскулярной хирургии ИБС, а также методов контроля эффективности использования данных методик в клинической практике, диктует необходимость дальнейшего комплексного анализа.

Минимизация последствий хирургической агрессии – одно из основных требований к медицине XXI века, и внедрение новых методик защиты сердца и контроля повреждения миокарда в рутинную работу рентгенэндоваскулярного специалиста – это дань времени.

### Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Баутин, А.Е., Карпова, Л.И., Маричев, А.О., Ташханова, Д.М., Науменко, В.С., Галагудза, М.М. Кардиопротективные эффекты ишемического preconditionирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация. // Трансляционная медицина. 2016. Т. 1 № 3. С. 50–62. [Bautin, A.E., Karpova, L.I., Marichev, A.O., Tashkhanova, D.M., Naumenko, V.S., Galagudza, M.M. Kardioprotektivnye ehffekty ishemicheskogo kondicionirovaniya: sovremennyye predstavleniya o mekhanizmah, ehksperimental'nye podtverzheniya, klinicheskaya realizatsiya. // Translyacionnaya medicina. 2016. T. 1 № 3. S. 50–62].
2. Бабушкина, Н.В., Рунович, А.А., Боровский, Г.Б., Войников, В.К., Курильская, Т.Е., Пивоваров, Ю.И., Бадуев, Б.К., Сергеева, А.С. Эндогенная защита миокарда: роль белков теплового шока в механизмах preconditionирования. // Бюллетень Восточно-Сибирского Научного центра РАМН. 2006. № 5. С. 28–31. [Babushkina, N.V., Runovich, A.A., Borodsky, G.B., Voinikov, V.K., Kuril'skaya, T.E., Pivovarov, Y.I., Baduyev, B.K., Sergeeva, A.S. Ehndogennaya zashchita miokarda: rol' belkov teplovogo shoka v mekhanizmah prekondicionirovaniya. // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo centra RAMN. 2006. № 5. S. 28–31].
3. Бокерия, Л.А., Бершвили, И.И., Бузиашвили, Ю.И., Сигаев, И.Ю. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация // М.: Бакулева РАМН. 2001. 127 с. [Bokeriya, L.A., Berishvili, I.I., Buziashvili, Y.U.I., Sigayev, I.YU. Transmiokardial'naya lazernaya revaskulyarizatsiya // M.: Bakuleva RAMN. 2001. 127 s.].
4. Ватутин, Н.Т., Калинин, Н.В., Ещенко, Е.В., Кравченко, И.Н. Реперфузионное повреждение миокарда. // Кардиохирургия и интервенционная кардиология. 2013. № 1. С. 15–22. [Vatutin, N.T., Kalinkina, N.V., Eshchenko, E.V., Kravchenko, I.N. Reperfuzionnoe povrezhdeniye miokarda. // Kardiokhirurgiya i intervepcionnaya kardiologiya. 2013. № 1. S. 15–22].
5. Гостищев, Р. В., Соболева, Г.Н., Самко, А.Н., Осиев, А.Г. Фармакологическое preconditionирование. В фокусе – никорандил. // Российский кардиологический журнал. 2017. № 8. С. 114–121. [Gostishchev, R. V., Soboleva, G.N., Samko, A.N., Osiev, A.G. Farmakologicheskoye prekondicionirovanie. V fokuse – nikorandil. // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2017. № 8. S. 114–121].
6. Даниленко, Л.Н., Покровский, М.В., Денисбк, Т.А., Колесник, И.М., Алехин, С.А. NO в сигнальном каскаде фармакологического preconditionирования при ишемии-реперфузии миокарда. // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015. № 2. С. 40–44. [Danilenko, L.N., Pokrovskij, M.V., Denisbk, T.A., Kolesnik, I.M., Alekhin, S.A. NO v signal'nom kaskade farmakologicheskogo prekondicionirovaniya pri ishemii-reperfuzii miokarda. // Vedomosti Nauchnogo centra ehkspertizy sredstv medicinskogo primeneniya. 2015. № 2. S. 40–44].
7. Калюжин, В.В., Тепляков, А.Т., Беспалова, И.Д., Калюжина, Е.В. К вопросу об ишемической дисфункции миокарда. // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13. № 6. С. 57–67. [Kalyuzhin, V.V., Teplyakov, A.T., Bespalova, I.D., Kalyuzhina, E.V. K voprosu ob ishemicheskoy disfunkcii miokarda. // Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2014. T. 13, № 6. S. 57–67].
8. Лупанов, В.П., Максименко, А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы preconditionирования миокарда. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. № 1. С. 111–119. [Lupanov, V.P., Maksimenko, A.V. Protektivnaya ishemiya v kardiologii. Formy kondicionirovaniya miokarda. // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2011. T. 10. № 1. S. 111–119].
9. Островский, А.В., Ткачева, В.В., Островская, В.О. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в современной кардиологии. // Лабораторная диагностика. 2013. № 2. С. 31–36. [Ostrovskij, A.V., Tkacheva, V.V., Ostrovskaya, V.O. Laboratornyye markery povrezhdeniya miokarda v sovremennoj kardiologii // Laboratornaya diagnostika. 2013. № 2. S. 31–36].
10. Пархоменко, А.Н., Иркин, О.И., Лутай, Я.М. Роль биологических маркеров в неотложной кардиологии. // Медицина неотложных состояний. 2011. Т. 39. № 8. С. 46–54. [Parhomenko, A.N., Irkin, O.I., Lutaj, Y.M., Rol' biologicheskikh mark-

- erov v neotlozhnoj kardiologii. // *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2011. t. 39. № 8. S. 46–54].
11. Сайфутдинов, Р.Г., Мухаметшина, Г.А., Галлямов, Н.В. Новые ишемические синдромы: ишемическое preconditionирование, стэннинг и гипертония. // *Практическая медицина*. 2006. Т. 16. № 2. С. 12–14. [Sajfutdinov, R.G., Muhametshina, G.A., Gallyamov, N.V. Novye ishemicheskie sindromy: ishemicheskoe precondicionirovanie, stanning i gibernatsiya. // *Prakticheskaya medicina*. 2006. T. 16. № 2. S. 12–14].
  12. Сапрыгин, Д.Б. Кардиоспецифические тропонины: значение в диагностике, стратификации риска и прогнозе острого коронарного синдрома. Диагностическое значение традиционных и современных маркеров миокардиального повреждения. // *Лабораторная медицина*. 2003. № 2. С. 65–70. [Saprygin, D.B. Kardiospecificheskie tropoiny: znachenie v diagnostike, stratifikacii riska i prognoze ostrogo koronarnogo sindroma. Diagnosticheskoe znachenie tradicionnyh i sovremennyh markerov miokardial'nogo povrezhdeniya. // *Laboratornaya medicina*. 2003. № 2. S. 65–70].
  13. 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. № 2. С. 75–101. [Nifontov, E.M., Galagudza, M.M. Ogranichenie ishemicheskogo i reperfuzionnogo povrezhdeniya miokarda s pomoshch'yu pre- i postkondicionirovaniya: molekulyarnye mekhanizmy i misheni dlya farmakoterapii // *Kreativnaya kardiologiya*. 2007. № 2. S. 75–101].
  14. Шевченко, Ю.Л., Свистов, А.С., Тыренко, В.В., Белевитин, А.Б. Аутоиндуцированная толерантность миокарда к ишемии: роль стресс-белков в механизмах ее возникновения // *Физиология человека*. 1999. Т. 25. № 1. С. 134. [Shevchenko, Y.L., Svistov, A.S., Tyrenko, V.V., Belevitin, A.B., Autoinducirovannaya tolerantnost' miokarda k ishemii: rol' stress-belkov v mekhanizmah ee vozniknoveniya // *Fiziologiya cheloveka*. 1999. T. 25. № 1. S. 134].
  15. Шевченко, Ю.Л., Борисов, И.А., Виллер, А.Г., Палеев, Ф.Н., Колесова, М.Б. Возможности современных эндovasкулярных технологий в лечении тяжелых форм ишемической болезни сердца. // *Качество жизни. Медицина*. 2003. Т. 2. С. 28. [Shevchenko, YU.L., Borisov, I.A., Viller, A.G., Paleev, F.N., Kolesova, M.B. Vozmozhnosti sovremennyh ehndovaskulyarnyh tekhnologij v lechenii tyazhelyh form ishemicheskoy bolezni serdca. // *Kachestvo zhizni. Medicina*. 2003. T. 2. S. 28].
  16. Шевченко, Ю.Л., Бобров, Л.Л., Обрезан, А.Г. Диастолическая функция левого желудочка / Ю.Л. Шевченко, Л.Л. Бобров, А.Г. Обрезан. // *М.: ГЭОТАР-Медиа*, 2002. 240 с. [Shevchenko, YU.L., Bobrov, L.L., Obrezan, A.G. Diastolicheskaya funkciya levogo zheludochka / YU.L. Shevchenko, L.L. Bobrov, A.G. Obrezan. // *М.: GEHOTAR-Media*, 2002. 240 s.].
  17. Шевченко, Ю.Л., Демидов, О.Н., Тыренко, В.В., Свистов, А.С., Белевитин, А.Б., Карпищенко, А.И., Комарова, Е.Ю., Попова, Т.В., Кинев, А.В., Маргулис, Б.А. Роль белков теплового шока БТШ72 в кардиопротекции у больных, прооперированных по поводу ишемической болезни сердца. // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1999. № 3. С. 11. [Shevchenko, YU.L., Demidov, O.N., Tyrenko, V.V., Svistov, A.S., Belevitin, A.B., Karpishchenko, A.I., Komarova, E.YU., Popova, T.V., Kinev, A.V., Margulis, B.A. Rol' belkov teplovogo shoka BTSH72 v kardioprotekcii u bol'nyh, prooperirovannyh po povodu ishemicheskoy bolezni serdca. // *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 1999. № 3. S. 11].
  18. Alkhulaifi, A.M., Yellon, D.M., and Pugsley, W.B. Preconditioning the human heart during aorto-coronary bypass surgery. // *European Journal of cardiothoracic Surgery*. 1994. Vol. 8. № 5. P. 270–275.
  19. Cheung, M.H., Kharbanda, R.K., Konstantinov, I.E., Shimizu, M., Frndova H., Li J., Holtby H.M., Cox, P.N., Smallhorn J.F., Van Arsdell G.S., and Redington, A.N. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery. // *First clinical application in humans. Journal of American college of cardiology*. 2006. Vol. 47. № 3. P. 2277–2282.
  20. Dosev, L., Dobrin, V., Karamilov, K. Intracry ECG guided PCI in the contemporary catheterization laboratory. Part 2. // *Kardiologia Inwazyjna*. 2016. Vol. 11. № 6. P. 38.
  21. Friedman, P.L., Shook, T.L., Kirshenbaum, J.M., Selwyn, A.P., and Ganz, P. Value of the intracoronary electrocardiogram to monitor myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. // *Therapy and prevention. Angioplasty*. 1986. Vol. 74. № 2. – P. 330–340.
  22. Hirohata, S., Yabe, A. Yagi, Ishimitsu, T., Yamazaki, T., Suzuki, S., Kohro, T., and Nagai, R.H. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. // *Circulation*. 2010. Vol. 74. P. 503–509.
  23. Javadov, S., Karmazyn, M., and Escobales, N. Mitochondrial permeability transition pore opening as a promising therapeutic target in cardiac diseases. // *J Pharmacol Exp Ther*. 2009. Vol. 330. № 3. P. 670–678.
  24. Kawai, Y., Hisamatsu, K., Matsubara, H., Dan, K., Akagi, S., Miyaji, K., Munemasa, M., Fujimoto, Y., Kusano, K.F., and Ohe T. Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon. // *Eur Heart J*. 2009. Vol. 30. № 3. P. 765–772.
  25. Konstantinov, I.E., Arab, S., Kharbanda, R.K., Li, J., Cheung, M.H., Cherepanov, V., Downey, G.P., Liu, P.P., Coles, J.G., and Redington A.N. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. // *Physiol. Genomics*. 2004. Vol. 19. № 1. P. 143–150.
  26. Le Page, S., Bejan-Angoulvant, T., Angoulvant, D., and Prunier, F. Remote ischemic conditioning and cardioprotection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. // *Basic Research of cardiology*. 2015. Vol. 110. № 2. – P. 11–21.
  27. Leesar, M.A., Stoddart, M.F., Dawn, B., Jasti, V.G., Masden, R., and Bolli, R. Delayed preconditioning mimetic action of nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 2935–2941.
  28. Leesar, M.A., Stoddart, M.F., Xuan, Y.T., Tang, X.L., and Bolli, R. Non-electrocardiographic evidence that both ischemic preconditioning and adenosine preconditioning exist in humans // *J Amer. Coll. Cardiol*. 2003. Vol. 42. P. 437–445.
  29. Maeda, T., Saikawa, T., Niwa, H., Shimoyama, N., Hara, M., Maruyama, T., Takaki R., Ito, M., and Koshmatsu, K. QT Interval Shortening and ST Elevation in Intracoronary ECG During PTCA. / T. Maeda, T. Saikawa, H. Niwa et al. // *Clinical cardiology*. 1992. Vol. 15. P. 525–528.
  30. Mentzer, R.M., Rahko, P.S., Molina-Viamonte, V., Canver, C.C., Chopra, P.S., Love, R.B., Cook, T.D., Hegge, J.O., and Lasley, R.D. 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.
  31. Takagi, H., Manable, H., Kawai, N., Goto, S., and Umemoto, T. Review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials of remote ischemic preconditioning in cardiovascular surgery. // *American Journal of cardiology*. 2008. Vol. 102. № 11. P. 1487–1488.
  32. Thielmann, M., Kottenberg, E., Kleinbongard, P., Wendt, D., Gedik, N., Pasa, S., Price, V., Tsagakis, K., Neuhauser, M., Jurgen, P., Heinz, J., and Gerd, H. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. // *Lancet*. 2013. Vol. 382. № 17. P. 597–604.
  33. Walsh, S., Tang, T.Y., Kullar, P., Jenkins, D.P., Dutka, D.P., and Gaunt, M.E. Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials. // *European Journal of cardiothoracic Surgery*. 2008. Vol. 34. № 5. P. 985–994.
  34. Wasir, H., Bhan, A., Choudhary, S.K., Sharma, R., Chauhan S., Venugopal, P. Pretreatment of human myocardium with adenosine // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2001. Vol. 19. P. 41–46.
  35. Yasuo S. Nicorandil suppressed myocardial injury after percutaneous coronary intervention. // *Int J Cardiol*. 2008. Vol. 123. № 2. P. 126–128.
  36. Yellon, D., Alkhulaifi, A., and Pugsley, W. Preconditioning the human myocardium. // *Lancet*. 1993. Vol. 342. P. 276–277.