

М.Г. Шурыгин<sup>1,2</sup>, И.А. Шурыгина<sup>1,2</sup>, Н.Н. Дремина<sup>1</sup>, О.В. Кая<sup>1</sup>

## ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ КАК ЗАЩИТА ОТ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)<sup>2</sup> ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН (Иркутск)

В статье обсуждается феномен метаболической адаптации к ишемии после повторяющихся кратковременных эпизодов снижения перфузии миокарда. Показано, что феномен ишемического preconditionирования заключается в существенном повышении устойчивости ткани к ишемическому и реперфузионному повреждению, возникающему после нескольких коротких эпизодов ишемии-реперфузии. При этом ишемическое preconditionирование является многофакторным явлением, реализуемым как через адаптацию внутриклеточных каскадов к изменениям метаболических условий, так и структурной перестройкой миокарда с повышением его толерантности к снижению перфузии. Использование внешних воздействий, направленных на отдельные звенья этого процесса или их совокупность, позволит улучшить исходы ишемических эпизодов и сохранение функции миокарда при компрометированном сосудистом русле. Особо подчеркнуто, что одним из значимых стимулов ишемического preconditionирования могут выступать факторы роста — FGF2 и VEGF. При этом защитный эффект реализуется как путем повышения жизнеспособности клеток сократительного миокарда и эндотелиоцитов сосудов миокарда в очаге ишемического повреждения, так и за счет неоангиогенеза и повышения регенераторной способности зрелых кардиомиоцитов.

**Ключевые слова:** ишемия, preconditionирование, факторы роста, FGF2, VEGF

## PRECONDITIONING AS PROTECTION AGAINST ISCHEMIC MYOCARDIAL INJURY

M.G. Shurygin<sup>1,2</sup>, I.A. Shurygina<sup>1,2</sup>, N.N. Dremina<sup>1</sup>, O.V. Kanya<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk<sup>2</sup> Irkutsk Scientific Center of the SB Russian Academy of Sciences, Irkutsk

The article discusses the phenomenon of metabolic adaptation to ischemia after repeated episodes of transient reduction in myocardial perfusion. It is shown that the phenomenon of ischemic preconditioning is to significantly improve the stability of the ischemic tissue and reperfusion injury that occurs after a few brief episodes of ischemia-reperfusion. Thus ischemic preconditioning is a multifactorial phenomenon, as implemented through adaptation to changes in the intracellular cascade of metabolic conditions and the restructuring of the myocardium with increased tolerance to its lower perfusion. The use of external actions aimed at the individual links of the process or set of them, will improve the outcomes of ischemic episodes, and better preservation of myocardial function in a compromised vascular bed. It is shown that one of the major incentives of ischemic preconditioning may make growth factors - FGF2 and VEGF. In this case, the protective effect is realized as by increasing the viability of myocardial contractile cells and vascular endothelial cells in myocardial ischemic damage of the heart, and by neo-angiogenesis and improve the regenerative ability of mature cardiomyocytes.

**Key words:** ischemia preconditioning, growth factors, FGF2, VEGF

Изменениям миокарда при недостаточном обеспечении его метаболическими субстанциями посвящено очень большое количество исследований. Это неудивительно, так как ишемическая болезнь сердца является одной из наиболее значимых причин развития хронической сердечной недостаточности [10], а повторяющиеся эпизоды ишемии приводят к значительным изменениям в структуре и функции сердца [1, 4].

Однако эпизоды ишемии миокарда несут не только негативные последствия.

Достаточно широко в последнее десятилетие обсуждается феномен метаболической адаптации к ишемии после повторяющихся кратковременных эпизодов снижения перфузии («preconditionирование»), который филогенетически обусловлен и типичен для всех органов организма млекопитающих [5, 31, 42].

До середины 90-х годов считалось, что протективный эффект ишемического preconditionирования проявляется непосредственно после кратковременных эпизодов ишемия-реперфузия, а затем теряет свои защитные свойства. В 1994 г. G.F. Vaxter

в соавторстве с D. Yellon [18] показали, что феномен «постишемического preconditionирования» может вновь развиться через 12–24 часа с длительностью до 72 часов, но в ослабленной форме. Эта отдаленная фаза толерантности к ишемическому повреждению была определена как «второе окно защиты» [23].

Проявления этого феномена в клинической практике описаны, например, в виде кардиопротективной роли прединфарктной стенокардии. Однако механизмы данного явления требуют дальнейшего изучения.

Описанный в 1986 г. С.Е. Murry et al. феномен ишемического preconditionирования в настоящее время детально изучен и продемонстрирован на множестве экспериментальных моделей [43].

Феномен ишемического preconditionирования заключается в существенном повышении устойчивости ткани к ишемическому и реперфузионному повреждению, возникающему после нескольких коротких эпизодов ишемии-реперфузии. В экспериментальных исследованиях показано, что preconditionирование миокарда обладает значительной инфаркт-лимитирующей и антиаритмической

эффективностью, а также способно ослаблять постшемическую сократительную и эндотелиальную дисфункцию [29].

При поиске возможных механизмов реализации данных эффектов наибольшую поддержку получила теория, согласно которой запуск ишемического прекодиционирования осуществляется взаимодействием эндогенных факторов (триггеров), выделяющихся при «прекодиционировании», с их специфическими рецепторами. Триггеры – биологические активные вещества, выделяющиеся из кардиомиоцитов при ишемических эпизодах и реперфузии (аденозин, брадикинин, простагоиды, катехоламины, эндорфины, NO, активные формы кислорода и др.), реализуют свои эффекты разными путями внутриклеточной сигнализации.

Основным источником реактивных форм кислорода в нормальном сосуде является семейство мембранассоциированных NADPH оксидаз, которые выявлены в нейтрофилах и эндотелиальных клетках в сочетании с цитохромом b558. Нейтрофилы в условиях ишемии прикрепляются к сосудистому эндотелию. Их активация ведет к повреждению этого эндотелия путем генерации большого количества метаболитов кислорода и выброса лизосомальных ферментов. Реактивные формы кислорода, включая супероксид, перекись водорода, гидроксил-анион, реактивные соединения азота (NO и пероксинитрит), биологически активные органические радикалы, играют значительную роль в запуске внутриклеточных сигнальных путей [9, 28].

Одним из них является вовлечение комплекса NF-κB через активацию нескольких семейств (TNFR и TLR) рецепторов клеточной мембраны и последующий каскад реакций. Образовавшийся на конечной стадии этого процесса димер NF-κB транслоцируется в ядро клетки и активирует транскрипцию ряда генов [20].

Также имеются данные, что, наряду с NF-κB – редокс-чувствительным фактором транскрипции, – другой редокс-чувствительной сигнальной молекулой и важным регулятором экспрессии генов является белок AP-1, который индуцируется разнообразными стрессовыми сигналами (включая экогеномные), а также окислительным и ишемическим стрессом. AP-1 реагирует на окислительный стресс, и активные формы кислорода играют ключевую роль в его активации [39].

Исследованием F.G. Cai et al. [19] на модели частичной ишемии/реперфузии печени у крыс продемонстрировано участие в механизмах противоишемической защиты белка *cyclin D1*. При ишемическом прекодиционировании (дважды 5 мин ишемии) перед длительным (1 час) эпизодом ишемии-реперфузии уровни АлАТ с 1 по 4 час были значительно ниже наблюдаемых в группе животных без прекодиционирования. Уменьшение ишемического повреждения, кроме снижения цитолиза, выразилось и в сохранности регенераторного потенциала у животных с прекодиционированием – у них сохранялся достаточно высокий индекс пролиферации. К сожалению, кроме экспрессии мРНК *cyclin D1* и определения уровня

этого белка авторами не анализировались известные пути внутриклеточной сигнализации, сопряженные с регуляцией геномных процессов.

Еще одним выявленным механизмом прекодиционирования стал каскад, связанный с белком HIF-1α. В настоящее время этот белок считается критичным для регуляции гликолитического пути обеспечения клетки энергией. При отсутствии HIF-1α пул АТФ в клетке резко снижен. Тканевая ишемия приводит к быстрой стимуляции экспрессии факталькина (fractalkine), а на модели ишемии задних конечностей инъекции факталькина приводили к значительному повышению выживаемости миоцитов [15].

Однако, кроме запуска некоторых эндогенных в отношении клетки путей повышения ее толерантности к ишемии, предложены варианты воздействий, направленные на подавление оксидативного стресса и повреждения ткани при нем. В частности, установлено, что при удалении гена *r66ShcA* у животных на модели ишемии задних конечностей развивается меньшее повреждение мышц. Более того, у лишенных гена животных раньше начиналась и раньше завершалась регенерация мышцы после иссечения бедренной артерии в сравнении с обычными животными. Авторы связывают ускорение регенерации с тем, что при количественном паритете в отношении сателлитных клеток у обычных и лишенных гена животных у последних повышалась скорость пролиферации и дифференцировки сателлитов, а также наблюдалась выраженная миогенная конверсия фибробластов. Однако, в отличие от различного ответа на ишемическое повреждение, независимо от наличия гена *r66ShcA* при повреждении кардиотоксином различий выявлено не было [37].

Конечной целью активации внутриклеточных сигнальных путей, запущенных редокс-триггерными стимулами, является снижение накопления клетками продуктов распада гликогена и адениновых нуклеотидов, таких как ионы H<sup>+</sup>, NH<sub>3</sub>, лактат, неорганические фосфаты, аденозин, а также повышение активности или синтеза ферментных систем, оказывающих протективный эффект от ишемического повреждения [33].

Инактивация кислород-зависимых триггерных стимулов осуществляется в первую очередь внутриклеточными антиоксидантами, такими как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза. В качестве защитного рубежа выступают и белки теплового шока, экспрессия которых повышается в ответ на окислительный стресс [3, 36].

После описания ишемического прекодиционирования органа рядом авторов было обнаружено, что устойчивость ткани к ишемии существенно повышается не только после нескольких эпизодов ишемии-реперфузии непосредственно подвергающейся ишемическому повреждению тканей, но также и при ишемическом прекодиционировании анатомически удаленных органов. Так, оказалось, что «тренировка» кратковременными эпизодами ишемии-реперфузии таких органов, как скелетные мышцы, почки, тонкая кишка, приводит к повышению толерантности к

ишемическому повреждению миокарда. Это явление получило название удаленного ишемического прекодиционирования в противоположность ранее описанному локальному варианту [40].

Внутрисердечный вариант «удаленного» ишемического прекодиционирования описан в 1993 г., когда авторы в условиях эксперимента описали меньшее ишемическое повреждение в зоне кровоснабжения до этого интактной артерии, в то время как предшествующие кратковременные эпизоды ишемии развивались в участках, получающих кровоснабжение из другого сосуда [38].

Предполагая, что медиаторы удаленного прекодиционирования воздействуют на ткани органа-мишени, поступая с током крови от тканей, подвергающихся ишемическим эпизодам, E.W. Dickson et al. [21] выявили, что при трансфузии крови от животного, которого подвергали ишемическому прекодиционированию, интактному животному у последнего уменьшалось повреждающее влияние ишемии так, как будто его ткани подвергались «тренировке» кратковременными ишемическими эпизодами. Дальнейшее развитие идеи удаленного прекодиционирования привело к описанию развития эффекта прекодиционирования от донорского органа к акцептору, достигнутому на изолированных сердцах [34]. Так как в описанном эксперименте между двумя органами отсутствовала какая-либо связь, кроме раствора перфузата, становится очевидным гуморальный характер развития толерантности к ишемическому повреждению в случае удаленного ишемического прекодиционирования.

Однако взгляд на механизмы развития феномена прекодиционирования далеко неоднозначен. Более того, высказываются мнения, что они могут различаться в зависимости от органа, в котором создается дистантная ишемия-реперфузия.

Так, для органов с богатой сенсорной иннервацией большое значение придается висцеральной афферентной стимуляции аденозином и брадикинином, рост концентрации которых отмечается в процессе кратковременных повторных эпизодов ишемии-реперфузии. По мнению В.С. Gho et al. [32], в отношении миокарда как мишени прекодиционирования это приводит к увеличению ответной симпатической стимуляции через сердечные нервы. Медиатором протективного ответа при этом должны выступать катехоламины.

В подтверждение данного механизма приводятся данные о блокирующем влиянии фармакологических средств, направленных на разрыв вегетативной рефлекторной дуги (ганглиоблокаторы, капсаицин) [44], а также возможности получить сходный защитный эффект и без прекодиционирования, заменяя это воздействие стимуляцией паравертебральных симпатических ганглиев [26]. Однако в сходных работах не было подтверждено нивелирование эффекта удаленного прекодиционирования путем блокады вегетативной стимуляции, в результате чего авторы посчитали основным медиатором прекодиционирования прямую стимуляцию опиоидных, аденозиновых и брадикининовых рецепторов, реализующуюся по-

средством гуморального транспорта. Это мнение было основано на том, что при кратковременных эпизодах ишемии-реперфузии задних конечностей эффекты прекодиционирования были блокированы при внутривенном введении антагонистов аденозиновых, опиоидных и ангиотензиновых рецепторов [35].

В отличие от медиаторов удаленного прекодиционирования механизмам внутриклеточной передачи сигнала и реализации защитного эффекта посвящено значительно меньше исследований. Имеются подтверждения, что, как и при обычном ишемическом прекодиционировании ткани, при удаленном варианте процедуры также имеет значение активация K+АТФ каналов и протеинкиназ [16].

Несомненный интерес с точки зрения понимания механизмов прекодиционирования имеет тот факт, что развитие этого эффекта неоднозначно во времени. Как было показано, существует классический, ранний вариант – в этом случае для реализации защитного эффекта интервал времени от эпизодов ишемии-реперфузии до события некротизирующей ишемии не должен превышать 3 часов. После этого различий в ишемическом повреждении ткани с прекодиционированием или без него не наблюдается. Однако Х.М. Yang et al. [25] было выявлено, что через 12 часов после эпизодов прекодиционирования вновь начинает проявляться эффект и «натренированные» к ишемии ткани демонстрируют большую толерантность к повреждению. Отсроченный эффект, получивший название «второго окна» прекодиционирования, характеризуется меньшим проявлением защиты клеток от ишемического повреждения в сравнении с ранним прекодиционированием. В показателях относительного объема подвергающихся некрозу тканей при окклюзии питающей артерии различие достигает 2-кратного.

Исследования внеклеточных медиаторов «второго окна» защиты не принесли откровений и выявили участие все тех же аденозина, брадикинина, активных форм кислорода, NO [17, 22]. При этом формат проведения данных исследований не позволяет разделить «ранние» внеклеточные сигналы от «поздних». В отношении же внутриклеточных сигнальных цепей выявлена активация тирозинкиназ, каскада MAPK и протеинкиназы С. Так как активность этих сигнальных систем приводит к ядерной транслокации внутриклеточных мессенджеров и регуляции транскрипции [7], то неудивительно, что при отсроченном варианте прекодиционирования были выявлены изменения экспрессии белков, выполняющих защитную функцию и участвующих в окислительных процессах (супероксиддисмутаза, циклооксигеназа, индукбельная NO синтазы и белки теплового шока) [17, 30].

В механизмах отдаленного прекодиционирования одним из медиаторов выступает активация A1-рецептора аденозина, модулирующее влияние системы, генерирующей NO, которая опосредует, в свою очередь, активацию синтеза белков теплового шока [41].

Исследования, проведенные нашим коллективом по изучению взаимосвязи изменения гуморального статуса при ишемическом повреждении миокарда

[13] позволяют предполагать, что одним из значимых стимулов ишемического прекондиционирования могут выступать факторы роста, в частности основной фактор роста фибробластов (FGF2) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). При этом защитный эффект реализуется как путем повышения жизнеспособности клеток сократительного миокарда и эндотелиоцитов сосудов миокарда в очаге ишемического повреждения [11, 12], так и за счет неоангиогенеза, обеспечивающего лучшие условия метаболического обеспечения, и повышения регенераторной способности зрелых кардиомиоцитов [1, 2, 14].

Таким образом, ишемическое прекондиционирование является многофакторным явлением, реализуемым как через адаптацию внутриклеточных каскадов к изменениям метаболических условий, так и структурной перестройкой миокарда с повышением его толерантности к снижению перфузии. Использование внешних воздействий, направленных на отдельные звенья этого процесса или их совокупность, позволит улучшить исходы ишемических эпизодов и лучше сохранить функции миокарда при компрометированном сосудистом русле.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное ремоделирование миокарда крыс / Н.Н. Дремина [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 330–336.
2. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Изменение микроциркуляторного компонента миокарда под воздействием фактора роста эндотелия сосудов в постинфарктный период // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4. – С. 73–75.
3. Критерии оценки дисфункции эндотелия и пути ее коррекции / Т.А. Пушкарева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 5. – С. 1–8.
4. Лебединский В.Ю., Шурыгин М.Г., Дудкин В.В. Внутримиекардиальное давление (природа, способы измерения и регистрации): метод. рекомендации. – Иркутск: Реаниматор, 1991. – 76 с.
5. Писаренко О.И. Ишемическое прекондиционирование: от теории к практике // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 62–72.
6. Регенерация миокарда: пролиферативный потенциал кардиомиоцитов и индукция кардиомиогенеза при альтернативной и пластической недостаточности сердца / Л.М. Непомнящих [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 5. – С. 3–11.
7. Роль тар-киназных механизмов в регуляции клеточного роста (обзор литературы) / И.А. Шурыгина [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 89, № 6. – С. 36–40.
8. Саидова М.А. Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 47–54.
9. Трансплантация ксеногенных кардиомиоцитов при экспериментальном адреналиновом повреждении миокарда: ферментативная активность и морфологические параметры / С.Л. Богородская [и

др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2008. – № 3. – С. 132–135.

10. Шурыгин М.Г., Малышев В.В., Дремина Н.Н. Закономерности ремоделирования миокарда при постинфарктном кардиосклерозе. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2007. – 196 с.

11. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Влияние основного фибробластического фактора роста на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 6. – С. 58–60.

12. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – Т. 59, № 1. – С. 68–71.

13. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Динамика факторов роста эндотелия сосудов и фибробластического фактора роста при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 6. – С. 169–174.

14. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда // Бюл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 89–92.

15. Activation of fractalkine/CX3CR1 by vascular endothelial cells induces angiogenesis through VEGF-A/KDR and reverses hindlimb ischemia / J. Ryu [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 78, N 2. – P. 333–340.

16. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart / E.F. du Toit [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 154, N 1. – P. 41–50.

17. Baxter G.F., Ferdinandy P. Delayed preconditioning of myocardium: current perspectives // Basic. Res. Cardiol. – 2001. – Vol. 96, N 4. – P. 329–344.

18. Baxter G.F., Yellon D.M. Ischaemic preconditioning of myocardium: a new paradigm for clinical cardioprotection? // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1994. – Vol. 38, N 5. – P. 381–387.

19. Cai F.G., Xiao J.S., Ye Q.F. Effects of ischemic preconditioning on cyclinD1 expression during early ischemic reperfusion in rats // World. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 18. – P. 2936–2940.

20. Cardiac-specific blockade of NF-kappaB in cardiac pathophysiology: differences between acute and chronic stimuli in vivo / M. Brown [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 289, N 1. – H. 466–476.

21. Dickson E.W., Reinhardt C.P., Renzi F.P. et al. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence // J. Thromb. Thrombolysis. – 1999. – Vol. 8, N 2. – P. 123–129.

22. Endothelial protective effects of preconditioning / K. Laude [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 55, N 3. – P. 466–473.

23. Evidence for enhanced eNOS function in coronary microvessels during the second window of protection / S.J. Kim [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 292, N 5. – P. 2152–2158.

24. Heat shock protein gp96 interacts with protein phosphatase 5 and controls toll-like receptor 2 (TLR2)-mediated activation of extracellular signal-regulated

kinase (ERK) 1/2 in post-hypoxic kidney cells / S.B. Mkaddem [et al.] // J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284, N 18. – P. 12541–12549.

25. Infarct limitation of the second window of protection in a conscious rabbit model / X.M. Yang [et al.] // Cardiovasc. Res. – 1996. – Vol. 31, N 5. – P. 777–783.

26. Ischemic preconditioning suppresses the noradrenaline turnover in the rat heart / Y. Takasaki [et al.] // Cardiovasc. Res. – 1998. – Vol. 39, N 2. – P. 373–380.

27. Griendling K.K., Fitzgerald G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and *in vivo* monitoring of ROS // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1912–1916.

28. Griendling K.K., Fitzgerald G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2034–2040.

29. Loke K.E., Woodman O.L. Preconditioning improves myocardial function and reflow, but not vasodilator reactivity, after ischaemia and reperfusion in anaesthetized dogs // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1998. – Vol. 25, N 7–8. – P. 552–558.

30. Loubani M., Hassouna A., Galinanes M. Delayed preconditioning of the human myocardium: signal transduction and clinical implications // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61, N 3. – P. 600–609.

31. Myocardial adaptation of energy metabolism to elevated preload depends on calcineurin activity: a proteomic approach / P. Schott [et al.] // Basic. Res. Cardiol. – 2008. – Vol. 103, N 3. – P. 232–243.

32. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue / B.C. Gho [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94, N 9. – P. 2193–2200.

33. Peart J., Headrick J.P. Adenosine-mediated early preconditioning in mouse: protective signaling and concentration dependent effects // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 58, N 3. – P. 589–601.

34. “Preconditioning at a distance” in the isolated rabbit heart / E.W. Dickson [et al.] // Acad. Emerg. Med. – 2000. – Vol. 7, N 4. – P. 311–317.

35. Protection of the ischaemic heart: investigations into the phenomenon of ischaemic preconditioning / A. Lochner [et al.] // Cardiovasc. J. Afr. – 2009. – Vol. 20, N 1. – P. 43–51.

36. Protective Effect of Adeno-Mediated Human Bcl-xL Gene Transfer to the Mouse Liver in a Partial Ischemia/Reperfusion Model / K. Honda [et al.] // J. Surg. Res. – 2008. – N 21. [Epub ahead of print].

37. p66(ShcA) and oxidative stress modulate myogenic differentiation and skeletal muscle regeneration after hind limb ischemia / G. Zaccagnini [et al.] // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, N 43. – P. 31453–31459.

38. Regional ischemic ‘preconditioning’ protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion / K. Przyklenk [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 87, N 3. – P. 893–899.

39. Regulation of cardiomyocyte apoptosis by redox-sensitive transcription factors / N. Maulik [et al.] // FEBS Lett. – 2000. – Vol. 485, N 1. – P. 7–12.

40. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury – a review / N. Tapuria [et al.] // J. Surg. Res. – 2008. – Vol. 150, N 2. – P. 304–330.

41. Remote preconditioning reduces ischemic injury in the explanted heart by a KATP channel-dependent mechanism / S.B. Kristiansen [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 288, N 3. – P. 1252–1256.

42. Quaglietta D., Belanger M.P., Wittnich C. Ventricle-specific metabolic differences in the newborn piglet myocardium *in vivo* and during arrested global ischemia // Pediatr. Res. – 2008. – Vol. 63, N 1. – P. 15–19.

43. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology // Physiol. Rev. – 2003. – Vol. 83, N 4. – P. 1113–1151.

44. Zhou F.W. Li Y.J., Deng H.W. Mediation of calcitonin gene-related peptide in protection of ischemic preconditioning in rat hindlimbs // Zhongguo Yao Li Xue Bao. – 1998. – Vol. 19, N 5. – P. 477–480.

#### Сведения об авторах

**Шурыгин Михаил Геннадьевич** – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторных отделом ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, главный научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий СО РАН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1, тел. (3952) 29-03-69)

**Шурыгина Ирина Александровна** – доктор медицинских наук, зам. директора по научной и инновационной деятельности, заведующая лабораторией патоморфологии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, главный научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий СО РАН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1, тел. (3952) 29-03-38)

**Дремина Наталья Николаевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1)

**Каня Олег Витославович** – аспирант ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1)