

УДК 616.12

ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ СЕРДЦА. АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Л. Н. МАСЛОВ¹, И. Г. ХАЛИУЛИН²¹ *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Россия*² *Университет Бристоля, Бристоль, Великобритания*

Литературные данные о влиянии экспериментального атеросклероза на инфаркт-лимитирующий эффект ишемического посткондиционирования (ИПост) носят противоречивый характер. Представленные данные свидетельствуют о том, что старение устраняет или ослабляет инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования, но не влияет на антиаритмический эффект ИПост. Большинство экспериментальных данных сообщают о том, что стрептозотоцин-индуцированный диабет устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ИПост. Относительно сахарного диабета 2-го типа сведения носят противоречивый характер: одни авторы утверждают, что подобный диабет полностью нивелирует кардиопротекторный эффект ИПост, другие говорят о том, что он только ослабляет, но не устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ИПост. Посткондиционирование у крыс с повышенным артериальным давлением предупреждает появление реперфузионной сократительной дисфункции сердца и оказывает инфаркт-лимитирующий эффект. Гипертрофия сердца, постинфарктное ремоделирование и дилатационная кардиомиопатия не влияют на инфаркт-лимитирующий и инотропный эффект посткондиционирования. Согласно большинству публикаций, ИПост усиливает инотропный и кардиопротекторный эффект кардиоплегии. Данные о влиянии посткондиционирования на толерантность сердца человека к действию ишемии-реперфузии носят ограниченный характер и не позволяют сделать однозначный вывод о том, может ли ИПост предупреждать реперфузионные повреждения миокарда у кардиологических пациентов.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия, посткондиционирование.

ISCHEMIC POSTCONDITIONING OF HEART. ANALYSIS OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL DATA

L. N. MASLOV¹, I. G. KHALIULIN²¹ *Federal State Budgetary Scientific Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russia*² *University of Bristol, Bristol, United Kingdom*

Published data on the impact of the experimental atherosclerosis on the infarct-limiting effect of ischemic postconditioning (IPost) are controversial. The reviewed data indicate that aging eliminates or reduces the infarct-limiting effect of postconditioning but does not affect the antiarrhythmic effect of IPost. Most of the experimental data reported that streptozotocin-induced diabetes removes the infarct-limiting effect of IPost. Regarding the second type of diabetes, information is contradictory: some authors argue that this diabetes completely eliminates the cardioprotective effect of IPost, others say that it only weakens but does not eliminate the infarct-limiting effect of IPost. Postconditioning in rats with high blood pressure prevents the appearance of reperfusion contractile dysfunction of the heart and provides the infarct-limiting effect. Cardiac hypertrophy, post-infarction remodeling and dilated cardiomyopathy have no effect on the infarct-reducing and inotropic effect of postconditioning. The majority of publications indicates that IPost enhances the inotropic and cardioprotective effect of cardioplegia. Data on the effect of postconditioning on the tolerance of the human heart to ischemia/reperfusion are limited and do not allow to make an unambiguous conclusion about whether IPost prevents reperfusion myocardial injury in cardiac patients.

Key words: heart, ischemia, reperfusion, postconditioning.

В 2003 г. группа кардиологов из Отдела кардиоторакальной хирургии Университета Эмори (Атланта, США) во главе с проф. J. Vinten-Johansen [1] обнаружила феномен, названный «ишемическим посткондиционированием» (ischemic postconditioning). Эксперименты выполняли на собаках с 60-минутной окклюзией и последующей 3-часовой реперфузией левой нисходящей коронарной артерии (группа контроля). Оказалось, что если в реперфузионном периоде

осуществляли три сеанса 30-секундной коронароокклюзии, чередующиеся с 30-секундными интервалами возобновления коронарного кровотока, то миокард становился устойчивым к реперфузионным повреждениям. Проявляется этот защитный феномен в уменьшении соотношения зона инфаркта/область риска (ЗИ/ОР) на 44 % по сравнению с контролем [1]. Областью риска принято назвать зону ишемии-реперфузии.

Большинство экспериментов по посткондиционированию выполнено на здоровых животных. Между тем острый инфаркт миокарда (ОИМ) обычно бывает у пожилых людей с атеросклерозом коронарных артерий, который нередко сочетается с сахарным диабетом и артериальной гипертензией [2, 3]. Поэтому особого внимания заслуживают эксперименты по моделированию ишемического посткондиционирования (ИПост) на животных с сопутствующей патологией. Кардиохирургов, безусловно, волнует вопрос о том, может ли ИПост оказывать кардиопротекторный эффект после кардиоплегической остановки сердца. Повторный инфаркт миокарда наблюдается у 13 % больных, перенесших ОИМ [3]. У многих из них после первого инфаркта миокарда отмечается постинфарктное ремоделирование сердца [4], которое тоже может сказаться на эффективности ИПост. Известно, что ОИМ встречается в 4 раза реже у женщин, чем у мужчин [2, 3]. Связано ли это с тем, что у них феномен ИПост более эффективен? На этот вопрос мы попытаемся ответить, опираясь на экспериментальные данные.

Атеросклероз и гиперхолестеринемия. В 2006 г. Е. К. Пидромитис и соавт. [5] опубликовали результаты своих экспериментов на кроликах, у которых воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (3 ч) с последующим посткондиционированием. Часть животных для моделирования атеросклероза находилась на холестериновой диете. Оказалось, что ИПост не ограничивает размер инфаркта миокарда у животных с атеросклерозом. В более поздней работе Е. К. Пидромитис и соавт. [6] подтвердили факт отсутствия инфаркт-лимитирующего эффекта ИПост у кроликов с экспериментальным атеросклерозом. Прямо противоположные данные получили М. Donato и соавт. [7], которые проводили эксперименты на изолированных перфузируемых сердцах обычных кроликов и сердцах животных, длительное время получавших холестерин. Авторы моделировали глобальную ишемию (30 мин) и реперфузию (2 ч), а затем воспроизводили ИПост. Согласно их данным, ИПост способствовало уменьшению размера инфаркта в три раза, как в случае экспериментов на сердцах обычных особей, так и в опытах на сердцах кроликов с атеросклерозом [7]. В чем причина столь явного противоречия между данными Е. К. Пидромитис и соавт. [5] и результатами исследований М. Donato и соавт. [7]? На наш взгляд, она кроется в использовании различных протоколов ИПост. Греческие физиологи добивались повышения устойчивости сердца к действию коронароокклюзии и реперфузии с помощью 6 циклов репер-

фузии (10 с) и ишемии (10 с), а М. Donato и соавт. [7] использовали 2 цикла реоксигенации (30 с) и ишемии (30 с). В 2007 г. китайские физиологи опубликовали результаты экспериментов на обычных мини-свиньях и животных с гиперхолестеринемией [8]. У животных индуцировали коронароокклюзию (3 ч) и реперфузию (24 ч). Выяснилось, что ИПост уменьшает размер инфаркта и ослабляет проявления no-reflow только у обычных свиней, но не оказывает позитивных эффектов у особей с гиперхолестеринемией. Данная модель ишемии-реперфузии максимально приближена к клинической практике, потому что: 1) использованы свиньи с повышенным уровнем холестерина; 2) продолжительность коронароокклюзии составляла 3 ч, что характерно для клинической практики [2]; 3) свиное сердце *in situ* с региональной ишемией и реперфузией является уникальной моделью для трансляции экспериментальных данных в клинику, поскольку размер сердца, ЧСС и артериальное давление (АД) у сердца свиньи сходно с сердцем человека [9]. Эти данные свидетельствуют о том, что при отсутствии гиперхолестеринемии ИПост может ограничивать размер инфаркта и области no-reflow даже после 3-часовой ишемии.

В 2012 г. С. Huang и соавт. [10] опубликовали результаты своих экспериментов на кроликах обычных и с атеросклерозом. В обеих группах животных воспроизводили коронароокклюзию (35 мин) и реперфузию (12 ч). Оказалось, что ИПост оказывает инфаркт-лимитирующий эффект у кроликов с атеросклерозом. Заслуживают внимания результаты исследований Х. Li и соавт. [11], выполненных на крысах с гиперхолестеринемией: было установлено, что ИПост оказывает инфаркт-лимитирующий эффект у этих животных. К сожалению, авторы не проводили сравнительных экспериментов на животных с нормальным уровнем холестерина, поэтому осталось неясно, ослабляет ли гиперхолестеринемия инфаркт-лимитирующий эффект ИПост. К прямо противоположному заключению пришел другой коллектив китайских физиологов [12]. Исследования проводили на изолированных перфузируемых сердцах интактных крыс и животных с повышенным уровнем холестерина в крови. Сердца подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч). Посткондиционирование способствовало уменьшению размера инфаркта миокарда и снижало реперфузионный апоптоз кардиомиоцитов. Однако этот положительный эффект ИПост наблюдался только в случае экспериментов на сердцах интактных крыс [12].

Таким образом, литературные данные о влиянии экспериментального атеросклероза на инфаркт-

лимитирующий эффект посткондиционирования носят противоречивый характер. Одни авторы утверждают, что атеросклероз полностью блокирует кардиопротекторный эффект ИПост [5, 6], другие предоставляют убедительные доказательства того, что атеросклероз не влияет на ИПост-индуцированное повышение толерантности сердца к ишемии-реперфузии [7, 10]. Данные о влиянии гиперхолестеринемии на инфаркт-лимитирующий эффект ИПост также носят противоречивый характер, как и в случае с атеросклерозом: одни авторы утверждают, что повышенный уровень холестерина препятствует формированию устойчивости сердца к действию ишемии-реперфузии [8, 12], а согласно данным других исследователей [11], у особей с гиперхолестеринемией сохраняется инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования. На наш взгляд, окончательно решить вопрос о том, влияет ли атеросклероз и гиперхолестеринемия на ИПост, призваны дальнейшие исследования.

Старение. В 2008 г. K. Przyklenk и соавт. [13] опубликовали результаты экспериментов на изолированных перфузируемых сердцах взрослых мышей (4 мес.) и сердцах старых особей (2 года). Воспроизводили глобальную ишемию (30 мин), реперфузию (2 ч) и посткондиционирование. Последнее способствовало уменьшению индекса ЗИ/ОР в 2 раза у взрослых животных, но не влияло на этот показатель у старых мышей. У взрослых мышей в ответ на ИПост наблюдалось фосфорилирование (активация) ERK-киназы (extracellular-signal regulated kinase), обеспечивающей толерантность сердца к ишемии-реперфузии. У старых мышей наблюдалась парадоксальная реакция на ИПост: в ответ на посткондиционирование отмечается дефосфорилирование (инактивация) ERK-киназы, что, по мнению авторов, нивелирует инфаркт-лимитирующий эффект ИПост [13]. Такой парадоксальный эффект ИПост физиологи связывают с активацией МАПК-фосфатазы (МАПК-митоген-активируемые протеинкиназы) – фермента, который дефосфорилирует ERK-киназу и другие МАПК. Действительно, добавление в перфузионный раствор ортованадата натрия (ингибитора МАПК-фосфатазы) восстанавливает инфаркт-лимитирующий эффект ИПост в экспериментах на сердцах старых животных [13].

В 2008 г. K. Voengler и соавт. [14] сообщили о результатах опытов на молодых мышках (3 мес.) и старых животных (>13 мес.). У них воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (2 ч) с ИПост и без посткондиционирования. Посткондиционирование моделировали двумя

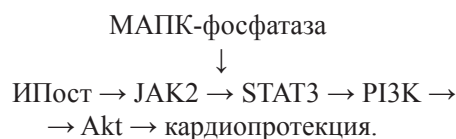
способами: 1) 3 цикла реперфузии (10 с) и ишемии (10 с) (3×10); 2) 5 циклов реперфузии (5 с) и ишемии (5 с) (5×5). У молодых мышей оба способа ИПост оказывали инфаркт-лимитирующий эффект, у старых особей уменьшение размера инфаркта наблюдалось только после ИПост 5×5. Авторы попытались выяснить, почему ИПост 3×10 неэффективно у старых животных? Выяснилось, что у молодых мышей в ответ на ИПост 3×10 наблюдается фосфорилирование транскрипционного фактора STAT3 (STAT-signal transducer and activator of transcription), а у старых особей STAT3 не фосфорилируется. Инъекция молодым животным AG-490, ингибитора JAK-2-киназы (Janus kinase), устраняла инфаркт-лимитирующий эффект ИПост и препятствовала фосфорилированию STAT3 [14]. Кроме того, в экспериментах на «нокаутированных» мышках с делецией гена STAT3 авторами было показано, что у этих особей ИПост 3×10 не влияет на размер инфаркта, в то время как инфаркт-лимитирующий эффект ИПост 5×5 сохраняется. Эти данные согласуются с результатами исследований K. Przyklenk и соавт. [13], которые показали, что у старых особей повышена активность МАПК-фосфатазы. Возможно, что этот фермент дефосфорилирует JAK-2-киназу и тем самым устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ИПост 3×10. Кроме того, полученные K. Voengler и соавт. [14] данные свидетельствуют о том, что существуют, по меньшей мере два сигнальных механизма ИПост: один «выключается» у старых особей (при ИПост 3×10), другой (при ИПост 5×5) у них сохраняется. Представленные данные были частично подтверждены D. Vessey и соавт. [15], которые выполняли эксперименты на изолированных перфузируемых сердцах молодых (3 мес.) и старых (28 мес.) крыс. Исследователи индуцировали глобальную ишемию (40 мин) и реперфузию (40 мин), ИПост обеспечивали с помощью четырех сеансов реперфузии (15 с) и ишемии (15 с). В случае эксперимента на сердцах молодых особей ИПост способствовало уменьшению индекса ЗИ/ОР в 4 раза, в опытах на сердцах старых крыс этот показатель уменьшался только в 2 раза. Согласно представленным данным, старение уменьшает, но не устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ИПост. Сходные данные были получены физиологами из Южной Африки [16], проводившим эксперименты на мышках, возраст которых был почти одинаков (различие в 3–4 недели). Авторы разделили мышей на две группы: «молодых» (14–16 недель) и «старых» (18–20 недель). Однако результаты экспериментов с обеими возрастными группами существенно различались. В исследова-

ниях на изолированном перфузируемом сердце авторы моделировали глобальную ишемию (35 мин) и реперфузию (45 мин). Посткондиционирование воспроизводили двумя способами: 1) 3 цикла реперфузии (10 с) и ишемии (10 с); 2) 6 циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с). Оба воздействия у молодых мышей вызвали уменьшение соотношения ЗИ/ОР в 3 раза, у старых особей этот показатель уменьшался в 2 раза. Физиологи продолжили эксперименты на животных с нарушенной экспрессией гена STAT3. Исследования показали, что у молодых животных ИПост 6×10 не оказывает инфаркт-лимитирующего эффекта, ИПост 3×10 уменьшает соотношение ЗИ/ОР только в 2 раза. Этот факт свидетельствует о том, что существует по меньшей мере два сигнальных механизма посткондиционирования. Один зависит от экспрессии гена STAT3, другой не зависит от указанного транскрипционного фактора. У «старых» животных, которых следовало бы называть половозрелыми особями, с нарушением транскрипции гена STAT3 защитного эффекта ИПост не наблюдается. Следовательно, у подобных животных сигнальный механизм посткондиционирования является преимущественно STAT3-зависимым.

Одним из проявлений ИПост является повышение устойчивости сердца к реперфузионным аритмиям [17]. Исследователи из группы проф. R. Kloner опубликовали результаты экспериментов на взрослых крысах (4 мес.) и старых животных (2 года). Моделировали коронароокклюзию (5 мин) и реперфузию (5 мин). Оказалось, что ИПост предупреждает появление реперфузионных аритмий как у взрослых, так и у старых особей [17]. Представленные данные не противоречат результатам исследований K. Przyklenk и соавт. [13], поскольку патогенез некроза кардиомиоцитов при коронароокклюзии и реперфузии существенно различается от аритмогенеза реперфузионных аритмий [18]. Более того, авторы [17] отмечают, что они специально выбрали 5-минутную коронароокклюзию, при которой не возникает необратимых повреждений кардиомиоцитов.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что старение устраняет или ослабляет инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования, но не влияет на антиаритмический эффект ИПост. Эти данные нельзя механистически перенести на человека, тем более что некоторые авторы [16] «старыми» называют животных, которые находятся всего лишь в «половозрелом возрасте». Анализ данных литературы говорит о том, что существуют по меньшей мере два сигнальных механизма посткондициониро-

вания: STAT3-зависимый и STAT3-независимый. Ослабление кардиопротекторного эффекта посткондиционирования при старении, по всей видимости, связано с активацией МАПК-фосфатазы. Согласно данным M. D. Goodman и соавт. [19], инфаркт-лимитирующий эффект ИПост зависит от активации следующей сигнальной цепочки: ИПост → JAK2 → STAT3 → PI3K → Akt → кардиопротекция, где PI3K – phosphatidylinositol-3-kinase, Akt-киназа – antiapoptotic kinase, впервые была идентифицирована как онкоген ретровируса АКТ8. У старых особей этот механизм может быть заблокирован МАПК-фосфатазой:



Сахарный диабет. В 2006 г. коллектив кардиологов, возглавляемый профессором D. M. Yellon [20], сообщил о результатах экспериментов на обычных крысах и животных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа (линия Goto – Kakizaki). Изолированные сердца обеих групп подвергали воздействию ишемии (35 мин) и коронароокклюзии (2 ч). Оказалось, что ИПост оказывает инфаркт-лимитирующий эффект только в экспериментах на изолированных сердцах обычных крыс. Как мы уже отмечали выше, важную роль в кардиопротекции играет активация Akt-киназы. Согласно данным британских кардиологов [20], у крыс с СД после ИПост не наблюдается фосфорилирования (активации) Akt-киназы. Авторы полагают, что отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования у крыс с СД связано с нарушением активации Akt-киназы. Эти исследования продолжили физиологи из США [21], которые проводили эксперименты на изолированных сердцах обычных мышей линии C57BL/6J; особей линии db/db (СД 2-го типа); животных, получавших стрептозотцин (СД 1-го типа). Сердца подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч). За область риска принимали левый желудочек. Посткондиционирование воспроизводили по двум протоколам: 1) три цикла реперфузии (10 с) и ишемии (10 с); 2) шесть циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с). В ходе экспериментов было установлено, что у обычных мышей ИПост 3×10 и ИПост 6×10 обеспечивает уменьшение индекса ЗИ/ОР в 2 раза. У мышей линии db/db и животных с СД 1-го типа посткондиционирование по первому и второму протоколу не влияло на размер инфаркта [21]. Авторы связывают исчезновение инфаркт-лимитирующего эффекта у животных

с СД с отсутствием фосфорилирования (активации) ERK-киназы в ответ на ИПост. Указанный фермент, как известно, играет важную роль в кардиопротекторном эффекте посткондиционирования [22]. Способность стрептозотоцин-индуцированного диабета блокировать инфаркт-лимитирующий эффект ИПост была подтверждена другими исследователями [23–25].

Впрочем, не все исследователи согласны с тем, что СД блокирует инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования. В 2012 г. L. Lacerda и соавт. [26] опубликовали результаты своих экспериментов на мышах обычных и со стрептозотоциновым диабетом. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце моделировали глобальную ишемию (35 мин) и реперфузию (45 мин). Посткондиционирование индуцировали с помощью шести циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с). У животных, получавших стрептозотоцин, наблюдался инфаркт-лимитирующий эффект ИПост. Такой же протокол ИПост использовали другие исследователи, которым не удалось обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования у животных со стрептозотоцин-индуцированным диабетом 1-го типа [21, 24]. Следовательно, противоречия в полученных данных не связаны с разницей в использованных протоколах. На наш взгляд, причина кроется в разных сроках проведения экспериментов после инъекции стрептозотоцина. Так, L. Lacerda и соавт. [26] включали мышей в опыт через 5 или 10 дней после введения стрептозотоцина, в то время как другие исследователи начинали эксперимент через 2 [21], 4 [24] и 8 недель [23, 25] после применения названного токсина. Кроме того, продолжительность реперфузии у L. Lacerda и соавт. [26] составляла 45 мин, тогда как для формирования очага некроза обычно требуется 2 ч [21, 24]. В 2013 г. были опубликованы результаты экспериментов на обычных мышах и животных линии Ob/Ob (СД 2-го типа) [27]. В обеих группах воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (60 мин). Посткондиционирование индуцировали с помощью трех циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с), как в работе K. Przyklenk и соавт. [21]. Оказалось, что у обычных мышей ИПост способствовало уменьшению соотношения ЗИ/ОР в 2 раза, а у животных линии Ob/Ob – на 25 %. Авторы пришли к выводу, что СД 2-го типа ослабляет, но не устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ИПост [27]. Очевидно, что причина того, что K. Przyklenk и соавт. [21] не смогли обнаружить кардиопротекторный эффект ИПост, заключалась в том, что количество животных с СД 2-го

типа в этих экспериментах было недостаточным для обнаружения достоверных различий по сравнению с контролем. Так, в работе W. Oosterlinck с соавт. в каждой группе было задействовано от 18 до 24 животных, тогда как K. Przyklenk и соавт. использовали только 6–10 мышей в каждой группе.

Таким образом, большинство экспериментальных данных свидетельствует, что стрептозотоцин-индуцированный диабет устраняет инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования, в то время как СД 2-го типа скорее ослабляет, чем полностью устраняет защитный эффект ИПост.

Артериальная гипертензия. Швейцарские физиологи артериальную гипертензию воспроизводили с помощью наложения зажима, частично перекрывающего почечную артерию [28]. В опыт животных брали через 6 недель, когда формируется стойкое повышение артериального давления (АД) и гипертрофия левого желудочка (ЛЖ). На изолированном сердце моделировали глобальную ишемию (40 мин) и реперфузию (90 мин). Выяснилось, что ИПост в 7 раз уменьшает соотношение ЗИ/ОР в случае использования здоровых крыс и в 3,5 раза – при проведении экспериментов на сердцах животных с гипертензией. Посткондиционирование способствовало снижению реперфузионного выброса лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в перфузат, оттекающий от сердца. Названный фермент является маркером некроза кардиомиоцитов [28]. Посткондиционирование улучшало показатели сократимости сердца в реперфузионном периоде [28]. Указанные эффекты наблюдались при использовании сердец здоровых особей и у сердец животных с повышенным АД. В 2007 г. были опубликованы данные экспериментов, выполненных на крысах спонтанно гипертензивных (SHR, spontaneously hypertensive rats) и нормотензивных линии Вистар Киото [29]. В опытах на изолированном сердце воспроизводили глобальную ишемию (20 мин) и реперфузию (40 мин). Оказалось, что ИПост в равной мере предупреждает возникновение реперфузионной сократительной дисфункции (РСД) как в опытах на сердцах крыс SHR, так и в экспериментах на сердцах здоровых животных линии Вистар Киото. Сходные эксперименты выполнили С. Penna и соавт. [30]. В экспериментах *in vitro* они моделировали глобальную ишемию (30 мин) и реперфузию (2 ч) сердца. Авторами было показано, что ИПост способствует восстановлению давления, развиваемого левым желудочком (ДРЛЖ) как у крыс линии SHR, так и у нормотензивных особей. Посткондиционирование вызывало уменьшение индекса ЗИ/ОР

в 2 раза у здоровых крыс, а у особей с повышенным АД подобного эффекта не наблюдалось. Вместе с тем в опытах на изолированных сердцах крыс SHR-линии L. F. Gonzalez Arbelaez и соавт. показали [31], что ИПост ограничивает размер инфаркта после глобальной ишемии (45 мин) и реперфузии (60 мин). Возможно, что столь явное противоречие между данными С. Penna и соавт. [30] и результатами исследований L. F. Gonzalez Arbelaez и соавт. [31] кроется в использовании разных протоколов ИПост. Итальянские физиологи использовали 5 циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с) [30], а их аргентинские коллеги применяли 3 цикла реперфузии (30 с) и ишемии (30 с) [31]. В этой связи следует отметить, что в экспериментах на изолированном сердце крыс линии Вистар, согласно нашим данным [32], кардиопротекторный эффект ИПост наблюдается при воспроизведении 3 циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с) и не фиксируется при моделировании 3 циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с). Вполне вероятно, что ИПост, использованное итальянскими физиологами, оказалось недостаточно эффективным, чтобы вызвать ограничение размера инфаркта миокарда.

Таким образом, ИПост у крыс с повышенным АД предупреждает появление реперфузионной сократительной дисфункции сердца и оказывает инфаркт-лимитирующий эффект.

Гипертрофия сердца и постинфарктное ремоделирование. В 2006 г. М. Zhu и соавт. [28] опубликовали результаты экспериментов на крысах с постинфарктным ремоделированием сердца. Животных включали в эксперимент через 6 недель после коронароокклюзии, когда формируется гипертрофия левого желудочка. В опытах *in vitro* моделировали глобальную ишемию (40 мин) и реперфузию (90 мин) сердца. Посткондиционирование способствовало уменьшению в 7 раз индекса ЗИ/ОР в опытах на сердцах крыс обычных и с ремоделированием миокарда. Одновременно в обеих группах отмечалось снижение выброса ЛДГ из миокарда в перфузат и уменьшение проявлений реперфузионной сократительной дисфункции сердца [28]. Китайские физиологи вызывали гипертрофию ЛЖ у мышей с помощью констрикции аорты [33]. В опытах на изолированном сердце воспроизводили ишемию (30 мин) и реперфузию (2 ч). Оказалось, что ИПост способствует уменьшению размера инфаркта и улучшает сократимость гипертрофированного сердца в реперфузионном периоде. Как мы уже отмечали выше, аналогичный эффект ИПост отмечается у крыс, у которых гипертрофию ЛЖ моделирова-

ли посредством почечной гипертензии [28]. Мексиканские физиологи у крыс вызывали дилатационную кардиомиопатию с помощью длительного введения ангиотензина II [34]. В опытах на изолированном перфузируемом сердце воспроизводили глобальную ишемию (30 мин) и реперфузию (60 мин). Авторы установили, что ИПост способствует улучшению реперфузионных параметров сократимости сердца в опытах на сердцах обычных мышей и в экспериментах на сердцах животных с дилатационной кардиомиопатией. В обеих названных группах после ИПост отмечается уменьшение индекса ЗИ/ОР [34].

Таким образом, гипертрофия сердца, постинфарктное ремоделирование и дилатационная кардиомиопатия не влияют на инфаркт-лимитирующий и инотропный эффект посткондиционирования.

Кардиоплегия. Кардиоплегическая остановка сердца, по сути, является глобальной ишемией сердца, поэтому следствием кардиopleгии являются ишемические и реперфузионные повреждения сердца, от которых этот орган необходимо защитить. Группа исследователей под руководством проф. М. Ovize опубликовала результаты экспериментов [35], выполненных на изолированном сердце крысы, которое подвергали 8-часовой холодной кардиopleгии (4°C) с последующей нормотермической реперфузией. Посткондиционирование воспроизводили с помощью двух циклов нормотермической реперфузии (30 с) и ишемии (30 с). Посткондиционирование ослабляло проявления РСД сердца, уменьшало индекс ЗИ/ОР в 2 раза, снижало выброс в перфузионный раствор из миокарда маркеров некроза миокарда – креатинфосфокиназы (КФК) и ЛДГ [35]. Сходные данные опубликовали В. Lauzier и соавт. [36]. Эксперименты они выполняли на изолированном сердце крысы, которое подвергали 4-часовой холодной кардиopleгии (4 °С), а затем реперфузии (30 мин) при 37 °С. Оказалось, что ИПост способствует улучшению сократимости сердца в реперфузионном периоде. После ИПост в 2 раза снижается выброс ЛДГ в перфузионный раствор, оттекающий от сердца, уменьшается частота возникновения реперфузионных желудочковых аритмий [36]. В 2011 г. G. Shinohara и соавт. [37] опубликовали результаты экспериментов *in vivo*, выполненных на поросятах. У поросят вызывали кардиоплегическую остановку сердца (90 мин) в условиях охлаждения перикарда (лед с водой) и реперфузию (30 мин). Посткондиционирование воспроизводили с помощью 6 циклов снятия зажима с аорты (10 с) и наложения зажима на аор-

ту (10 с) или 3 циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с). Улучшение параметров сократимости сердца наблюдалось только при использовании 3 циклов реперфузии и ишемии [37]. Антинекротический эффект, который оценивали по уровню в плазме крови тропонина Т, был зафиксирован только при использовании 6 циклов реперфузии и ишемии. Остается неясно, почему при использовании одного протокола ИПост наблюдается положительный инотропный эффект, а при применении другого – антинекротический.

Впрочем, не всем исследователям удалось подтвердить кардиопротекторный эффект ИПост в условиях кардиоплегической остановки сердца. В 2012 г. британские кардиологи опубликовали результаты экспериментов на изолированном перфузируемом сердце крысы, которое подвергали ишемии (30, 45, 60 мин) и реперфузии (2 ч). ИПост обеспечивали посредством 6 циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с) [38]. Посткондиционирование оказывало кардиопротекторный эффект только при 30-минутной ишемии-реперфузии. Кардиоплегия также повышала устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям. Однако ИПост не усиливало кардиопротекторный эффект кардиоплегии. Авторы заключили, что ИПост не может быть использовано для усиления защитного эффекта кардиоплегической остановки сердца [38]. Возможно, что авторы просто выбрали малоэффективный протокол посткондиционирования, при котором в условиях проводимых ими экспериментов ИПост было неспособно в достаточной мере усилить протекторное действие кардиоплегии.

Таким образом, согласно большинству публикаций, посткондиционирование усиливает инотропный и кардиопротекторный эффект кардиоплегии.

Эффективность посткондиционирования у особей женского пола. В 2009 г. С. Penna и соавт. [39] опубликовали результаты экспериментов, выполненных на изолированных сердцах крыс-самцов и крыс-самок, которых подвергали глобальной ишемии (10 или 30 мин) и реперфузии (2 ч). Посткондиционирование обеспечивали посредством 5 циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с). После 10-минутной ишемии РСД была более выражена у сердец женских особей, а размер инфаркта у них был в 2 раза больше, чем у крыс-самцов. В то же время защитный эффект ИПост после кратковременной ишемии (10 мин) наблюдался только у крыс-самок. После 30-минутной ишемии инфаркт был больше у крыс-самцов, чем у самок, хотя сократительная дисфункция была идентичной у особей обоего пола. Посткондиционирова-

ние (после 30-минутной ишемии) способствовало уменьшению индекса ЗИ/ОР в равной мере у обоих полов, а ДРЛЖ после ИПост увеличивалось только у крыс-самок.

Таким образом, согласно данным С. Penna и соавт. [39], посткондиционирование предупреждает возникновение реперфузионной сократительной дисфункции сердца только у крыс-самок. Эти данные пока не подтверждены другими исследователями. Кроме того, результаты экспериментов С. Penna и соавт. [39] противоречат публикациям других авторов, которые смогли обнаружить положительный инотропный эффект ИПост у крыс-самцов в реперфузионном периоде [29, 30, 35, 36]. В чем причина подобного противоречия, до настоящего времени неясно. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить этот вопрос.

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что феномен ишемического посткондиционирования удается воспроизвести у животных с такой экспериментальной патологией, как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка различной этиологии. Однако механистически экстраполировать экспериментальные данные на человека нельзя, поскольку: а) могут существовать видовые различия между человеком и подопытными животными; б) у человека патология часто носит сочетанный характер.

Клинические данные. В этом разделе мы попытаемся проанализировать ограниченные литературные данные, касающиеся наличия феномена ИПост у человека. В 2007 г. британские кардиологи опубликовали результаты экспериментов, выполненных на мышечных трабекулах, изолированных из правого предсердия кардиохирургических пациентов [40]. Трабекулы подвергали воздействию гипоксии (90 мин) и реоксигенации (2 ч). Посткондиционирование воспроизводили посредством 4 циклов реоксигенации (30 с) и гипоксии (30 с). Авторы установили, что ИПост способствует восстановлению сократительной функции трабекулы. Этот факт свидетельствует о том, что ИПост можно воспроизвести у человека, по крайней мере, в отношении сократительной функции сердца. Эти данные были подтверждены в независимом исследовании, выполненном в 2013 г. [41].

В 2009 г. пекинские кардиологи опубликовали результаты своих наблюдений, выполненных на пациентах с острым инфарктом миокарда, у которых осуществляли ангиопластику инфаркт-связанной коронарной артерии [42]. Посткондиционирование осуществляли с помощью раздувания интракоронарного баллона. Использовали три цикла

реперфузии (30 с) и ишемии (30 с) или три сеанса реперфузии (60 с) и ишемии (60 с). Через 7 суток после ангиопластики в сыворотке крови определяли концентрацию Fas-лигандов [42]. Известно, что Fas-лиганды могут индуцировать апоптоз клеток, содержащих Fas-рецепторы [43]. Установлено, что Fas-лиганды встроены в клеточные мембраны некоторых иммунокомпетентных клеток (макрофаги, активированные Т-лимфоциты, натуральные киллеры) [44]. В результате частичного протеолиза под действием матриксных металлопротеиназ мембраносвязанные Fas-лиганды превращаются в свободные Fas-лиганды, которые действуют как гуморальные факторы, индуцирующие апоптоз [45]. Вышеупомянутые китайские кардиологи установили, что посткондиционирование с помощью трех сеансов реперфузии (60 с) и ишемии (60 с) приводит к снижению уровня циркулирующих в крови Fas-лигандов на 25 % по сравнению с пациентами с инфарктом, но без посткондиционирования. Эти данные можно рассматривать как косвенное доказательство антиапоптотического эффекта посткондиционирования. Вместе с тем авторы не осуществляли сцинтиграфию миокарда с маркером апоптоза – меченым аннексином-V, поэтому утверждать, что посткондиционирование проявляет антиапоптотический эффект у человека, пока преждевременно.

В клинических наблюдениях посткондиционирование у пациентов с острым инфарктом миокарда моделировали с помощью трехкратной инфляции (по 30 с) с последующей дефляцией (30 с) интракоронарного баллона в инфаркт-связанной коронарной артерии [46]. Процедуру осуществляли уже после того, как удалось возобновить кровоток в инфарцированном миокарде. Оказалось, что фракция выброса ЛЖ через 7 дней после инфаркта была выше у пациентов, которым осуществляли посткондиционирование, по сравнению с больными, у которых выполнили коронарную ангиопластику без посткондиционирования [46].

Однако не все исследователи смогли подтвердить кардиопротекторный эффект ИПост. В экспериментах на изолированных трабекулах предсердия человека К. Casas и соавт. [47] обнаружили, что ИПост не увеличивает силу сокращений трабекул в реоксигенационном периоде и даже повышает выброс ЛДГ из изолированного сердечно-мышечного препарата в среду инкубации, что свидетельствует об усилении некроза кардиомиоцитов в ответ на посткондиционирование.

Таким образом, литературные данные о влиянии посткондиционирования на толерантность сердца человека к действию ишемии-реперфузии

носят ограниченный характер и не позволяют сделать однозначный вывод о том, может ли ИПост предупреждать реперфузионные повреждения миокарда у кардиологических пациентов.

Заключение

Таким образом, литературные данные о влиянии экспериментального атеросклероза на инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования носят противоречивый характер. Одни авторы утверждают, что атеросклероз полностью блокирует кардиопротекторный эффект ИПост [5, 6]. Другие физиологи предоставляют убедительные доказательства того, что атеросклероз не влияет на ИПост-индуцированное повышение толерантности сердца к ишемии-реперфузии [7, 10]. Представленные данные свидетельствуют о том, что старение устраняет или ослабляет инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования, но не влияет на антиаритмический эффект ИПост. Большинство экспериментальных данных сообщают о том, что стрептозотоцин-индуцированный диабет устраняет инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования. Относительно СД 2-го типа сведения носят противоречивый характер: одни авторы утверждают, что подобный диабет полностью нивелирует кардиопротекторный эффект ИПост [21], другие говорят о том, что он только ослабляет, но не устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ИПост [27]. Авторы данного обзора склонны считать мнение W. Oosterlinck и соавт. [27] по этому вопросу более обоснованным. Посткондиционирование у крыс с повышенным АД предупреждает появление реперфузионной сократительной дисфункции сердца и оказывает инфаркт-лимитирующий эффект. Гипертрофия сердца, постинфарктное ремоделирование и дилатационная кардиомиопатия не влияют на инфаркт-лимитирующий и инотропный эффект посткондиционирования. Согласно большинству публикаций, ИПост усиливает инотропный и кардиопротекторный эффект кардиоплегии. Относительно влияния пола на эффективность ИПост данные литературы носят ограниченный характер. Данные о влиянии посткондиционирования на толерантность сердца человека к действию ишемии-реперфузии также ограничены и не позволяют сделать однозначный вывод о том, может ли ИПост предупреждать реперфузионные повреждения миокарда у кардиологических пациентов.

Материалы подготовлены при поддержке Российского научного фонда, грант 14-15-00008.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Zhao Z. Q., Corvera J. S., Halkos M. E., Kerendi F., Wang N. P., Guyton R. A. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2003; 285 (2): H579–588.
2. Simes R. J., O'Connell R. L., Aylward P. E., Varshavsky S., Diaz R., Wilcox R. G. et al. HERO-2 Investigators. Unexplained international differences in clinical outcomes after acute myocardial infarction and fibrinolytic therapy: lessons from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial. *Am. Heart J.* 2010; 159 (6): 988–997.
3. Antman E. M., Morrow D. A., McCabe C. H., Murphy S. A., Ruda M., Sadowski Z. et al. ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (14): 1477–1488.
4. Soejima H., Ogawa H., Sakamoto T., Miyamoto S., Kajiwara I., Kojima S. et al. Increased serum matrix metalloproteinase-1 concentration predicts advanced left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Circ. J.* 2003; 67 (4): 301–304.
5. Iliodromitis E. K., Zoga A., Vrettou A., Andreadou I., Paraskevaidis I. A., Kaklamanis L. et al. The effectiveness of postconditioning and preconditioning on infarct size in hypercholesterolemic and normal anesthetized rabbits. *Atherosclerosis.* 2006; 188 (2): 356–362.
6. Iliodromitis E. K., Andreadou I., Prokavas E., Zoga A., Farmakis D., Fotopoulou T. et al. Simvastatin in contrast to postconditioning reduces infarct size in hyperlipidemic rabbits: possible role of oxidative/nitrosative stress attenuation. *Basic. Res. Cardiol.* 2010; 105 (2): 193–203.
7. Donato M., D'Annunzio V., Berg G., Gonzalez G., Schreier L., Morales C. et al. Ischemic postconditioning reduces infarct size by activation of A₁ receptors and K⁺_{ATP} channels in both normal and hypercholesterolemic rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007; 49 (5): 287–292.
8. Zhao J. L., Yang Y. J., You S. J., Cui C. J., Gao R. L. Different effects of postconditioning on myocardial no-reflow in the normal and hypercholesterolemic mini-swines. *Microvasc. Res.* 2007; 73 (2): 137–142.
9. Heusch G., Skyschally A., Schulz R. The in-situ pig heart with regional ischemia/reperfusion – Ready for translation. *J. mol. Cell. Cardiol.* 2011; 50 (6): 951–963.
10. Huang C., Li R., Zeng Q., Ding Y., Zou Y., Mao X. et al. Effect of minocycline postconditioning and ischemic postconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury in atherosclerosis rabbits. *J. Huazhong Univ. Sci. Technology Med. Sci.* 2012; 32 (4): 524–529.
11. Li X., Zhao H., Wu Y., Zhang S., Zhao X., Zhang Y. et al. Up-regulation of hypoxia-inducible factor-1 α enhanced the cardioprotective effects of ischemic postconditioning in hyperlipidemic rats. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* 2014; 46 (2): 112–118.
12. Wu N., Zhang X., Guan Y., Shu W., Jia P., Jia D. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 β and the mitochondrial permeability transition pore. *Cell. Biochem. Biophys.* 2014; 69 (1): 123–130.
13. Przyklenk K., Maynard M., Darling C. E., Whittaker P. Aging mouse hearts are refractory to infarct size reduction with post-conditioning. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (14): 1393–1398.
14. Boengler K., Buechert A., Heinen Y., Roeskes C., Hilfiker-Kleiner D., Heusch G. et al. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice. *Circ. Res.* 2008; 102 (1): 131–135.
15. Vessey D. A., Kelley M., Li L., Huang Y. Sphingosine protects aging hearts from ischemia/reperfusion injury: Superiority to sphingosine 1-phosphate and ischemic pre- and post-conditioning. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2009; 2 (3): 146–151.
16. Somers S. J., Lacerda L., Opie L., Lecour S. Age, genetic characteristics and number of cycles are critical factors to consider for successful protection of the murine heart with post-conditioning. *Physiol. Res.* 2011; 60 (6): 971–974.
17. Dow J., Bhandari A., Kloner R. A. Ischemic postconditioning's benefit on reperfusion ventricular arrhythmias is maintained in the senescent heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2008; 13 (2): 141–148.
18. Ostadal B., Kolar F. Cardiac Ischemia: From Injury to Protection. Boston, Dordrecht, London: Kluwer. Academic Publishers. 1999, 173.
19. Goodman M. D., Koch S. E., Fuller-Bicer G. A., Butler K. L. Regulating RISK: a role for JAK-STAT signaling in postconditioning? *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2008; 295 (4): H1649–1656.
20. Hausenloy D. J., Tsang A., Yellon D. M. Postconditioning does not protect the diabetic heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2006; 40 (6): 958.
21. Przyklenk K., Maynard M., Greiner D. L., Whittaker P. Cardioprotection with postconditioning: loss of efficacy in murine models of type-2 and type-1 diabetes. *Antioxid. Redox. Signal.* 2011; 14 (5): 781–790.
22. Darling C. E., Jiang R., Maynard M., Whittaker P., Vinten-Johansen J., Przyklenk K. Postconditioning via stuttering reperfusion limits myocardial infarct size in rabbit hearts: role of ERK1/2. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2005; 289 (4): H1618–1626.
23. Ren J. Y., Song J. X., Lu M. Y., Chen H. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in isolated perfused heart from diabetic rats: Involvement of transient receptor potential vanilloid 1, calcitonin gene-related peptide and substance P. *Regul. Pept.* 2011; 169 (1–3): 49–57.
24. Fan Y., Yang S., Zhang X., Cao Y., Huang Y. Comparison of cardioprotective efficacy resulting from a combination of atorvastatin and ischaemic post-conditioning in diabetic and non-diabetic rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012; 39 (11): 938–943.
25. Najafi M., Farajnia S., Mohammadi M., Badalza-deh R., Ahmadi Asl N., Baradaran B. et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore restores the cardioprotection by postconditioning in diabetic hearts. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2014; 13 (1): 106.
26. Lacerda L., Opie L. H., Lecour S. Influence of tumour necrosis factor alpha on the outcome of ischaemic postconditioning in the presence of obesity and diabetes. *Exp. Diabetes Res.* 2012; 2012: 502–654.
27. Oosterlinck W., Dresselaers T., Geldhof V., Nevelsteen I., Janssens S., Himmelreich U. et al. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome do not abolish, but might reduce, the cardioprotective effect of ischemic postconditioning. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 145 (6): 1595–1602.

28. Zhu M., Feng J., Lucchinetti E., Fischer G., Xu L., Pedrazzini T. et al. Ischemic postconditioning protects remodeled myocardium via the PI3K-PKB/Akt reperfusion injury salvage kinase pathway. *Cardiovasc. Res.* 2006; 72 (1): 152–162.
29. Fantinelli J. C., Mosca S. M. Comparative effects of ischemic pre and postconditioning on ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Mol. Cell. Biochem.* 2007; 296 (1–2): 45–51.
30. Penna C., Tullio F., Moro F., Folino A., Merlino A., Pagliaro P. Effects of a protocol of ischemic postconditioning and/or captopril in hearts of normotensive and hypertensive rats. *Basic. Res. Cardiol.* 2010; 105 (2): 181–192.
31. Gonzalez Arbeláez L. F., Pérez Núñez I. A., Mosca S. M. Gsk-3 β inhibitors mimic the cardioprotection mediated by ischemic pre- and postconditioning in hypertensive rats. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 317–456.
32. Maslov L. N., Gorbunov A. S., Lishmanov Y. B. Cardioprotective effect of ischemic postconditioning on the model of isolated heart. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 153 (3): 313–314.
33. Li X. M., Ma Y. T., Yang Y. N., Zhang J. F., Chen B. D., Liu F. et al. Ischemic postconditioning protects hypertrophic myocardium by ERK1/2 signaling pathway: experiment with mice. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009; 89 (12): 846–850.
34. Hernandez-Resendiz S., Roldán F. J., Correa F., Martínez-Abundis E., Osorio-Valencia G., Ruíz-de-Jesús O. et al. Postconditioning protects against reperfusion injury in hypertensive dilated cardiomyopathy by activating MEK/ERK1/2 signaling. *J. Card. Fail.* 2013; 19 (2): 135–146.
35. Ferrera R., Bopassa J. C., Angoulvant D., Ovize M. Post-conditioning protects from cardioplegia and cold ischemia via inhibition of mitochondrial permeability transition pore. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2007; 26 (6): 604–609.
36. Lauzier B., Sicard P., Bouchot O., Delemasure S., Menetrier F., Moreau D. et al. After four hours of cold ischemia and cardioplegic protocol, the heart can still be rescued with postconditioning. *Transplantation.* 2007; 84 (11): 1474–1482.
37. Shinohara G., Morita K., Nagahori R., Koh Y., Kinouchi K., Abe T. et al. Ischemic postconditioning promotes left ventricular functional recovery after cardioplegic arrest in an in vivo piglet model of global ischemia reperfusion injury on cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 142 (4): 926–932.
38. Maruyama Y., Chambers D. J. Ischaemic postconditioning: does cardioplegia influence protection? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 42 (3): 530–539.
39. Penna C., Tullio F., Merlino A., Moro F., Raimondo S., Rastaldo R. et al. Postconditioning cardioprotection against infarct size and post-ischemic systolic dysfunction is influenced by gender. *Basic Res Cardiol.* 2009; 104 (4): 390–402.
40. Sivaraman V., Mudalagiri N. R., Di Salvo C., Kolvekar S., Hayward M., Yap J. et al. Postconditioning protects human atrial muscle through the activation of the RISK pathway. *Basic. Res. Cardiol.* 2007; 102 (5): 453–459.
41. Roleder T., Golba K. S., Kunecki M., Malinowski M., Biernat J., Smolka G. et al. The co-application of hypoxic preconditioning and postconditioning abolishes their own protective effect on systolic function in human myocardium. *Cardiol. J.* 2013; 20 (5): 472–477.
42. Zhao W. S., Xu L., Wang L. F., Zhang L., Zhang Z.Y., Liu Y. et al. A 60-s postconditioning protocol by percutaneous coronary intervention inhibits myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction. *Apoptosis.* 2009; 14 (10): 1204–1211.
43. Ярилин А. А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии. Актуальные проблемы патофизиологии: избранные лекции. Под ред. Б. Б. Мороза. М.: Медицина; 2001; 15–56.
- Yarilin A. A. Apoptosis: the nature of the phenomenon and its role in health and disease. In: Actual problems of pathophysiology: Selected lectures. Ed. B. B. Moroz. Moscow: Meditsina; 2001; 15–56. [In Russ].
44. Nagata S., Golstein P. The Fas death factor. *Science.* 1995; 267 (5203): 1449–1456.
45. Musiał K., Zwolińska D. Matrix metalloproteinases and soluble Fas/FasL system as novel regulators of apoptosis in children and young adults on chronic dialysis. *Apoptosis.* 2011; 16 (7): 559–653.
46. Fan Q., Yang X. C., Liu Y., Wang L. F., Liu S. H., Ge Y. G. et al. Postconditioning attenuates myocardial injury by reducing nitro-oxidative stress in vivo in rats and in humans. *Clin. Sci. (Lond).* 2010; 120 (6): 251–261.
47. Casos K., Perez M., Blasco-Lucas A., Gracia J., Permyer E., Sureda C. et al. Is ischemic postconditioning really effective in protecting the human myocardium? The role of the protocol applied and of clinical conditions. *Cardiovasc. Res.* 2014; 103 Suppl 1: P421.

Статья поступила 28.05.2015

Для корреспонденции:

Маслов Леонид Николаевич
 Адрес: 634012, г. Томск,
 ул. Киевская, д. 111А
 Тел. 8 (3822) 26-21-74
 E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

For correspondence:

Maslov Leonid
 Address: 111A, Kievskaya st., Tomsk,
 634012, Russian Federation
 Tel. +7 (3822) 26-21-74
 E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru