

////////////////////////////////////

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ

Баутин А.Е., Карпова Л.И., Маричев А.О., Ташханов Д.М.,
Науменко В.С., Галагудза М.М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский
центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:
Баутин Андрей Евгеньевич
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: abautin@mail.ru.

*Статья поступила в редакцию 18.04.2016
и принята к печати 30.04.2016.*

////////////////////////////////////

Резюме

Ишемическое кондиционирование предполагает индукцию органопротекции при выполнении коротких эпизодов ишемии-реперфузии до или после основного события ишемии. В обзоре рассматриваются современные представления о механизмах развития кардиопротективного действия различных вариантов этой нефармакологической методики, представлены экспериментальные данные, подтверждающие ее эффективность. Кроме того, в статье приведен анализ результатов клинических исследований применения ишемического кондиционирования в различных областях кардиохирургии

Ключевые слова: ишемическое кондиционирование, ишемическое дистантное прекондиционирование, ишемическое посткондиционирование, кардиопротекция, кардиохирургия.

Для цитирования: Баутин А.Е., Карпова Л.И., Маричев А.О., Ташханов Д.М., Науменко В.С., Галагудза М.М. Кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация. Трансляционная медицина. 2016; 3 (1): 50–62.

////////////////////////////////////
**CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF ISCHEMIC
 CONDITIONING. UP-TO-DATE INFORMATION
 IN PHYSIOLOGY, EXPERIMENTAL
 EVIDENCES AND CLINICAL APPLICATIONS**

**Bautin A.E., Karpova L.I., Marichev A.O., Tashkhanov D.M.,
 Naumenko V.S., Galagudza M.M.**

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg,
 Russia

Corresponding author:
 Andrey E. Bautin,
 Federal Almazov North-West Medical Re-
 search Centre,
 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia
 197341.
 E-mail: abautin@mail.ru.

*Received 18 April 2016; accepted 30 April
 2016.*

////////////////////////////////////
Abstract

Ischemic conditioning has been applied before or after an ischemic insult to the myocardium and has taken the form of local induction of ischemia or ischemia of distant tissues. The aim of this article is to review the up-to-date information in physiological mechanism of ischemic conditioning and experimental evidences of it cardioprotective effects. Additionally, the review discusses the results of recent clinical trials of different types of ischemic preconditioning.

Key words: ischemic conditioning, remote hemic preconditioning, ischemic postconditioning, cardioprotection, cardiac surgery.

For citation: Bautin AE, Karpova LI, Marichev AO, Tashkhanov DM, Naumenko V, Galagudza MM. Cardioprotective effects of ischemic conditioning. Up-to-date information in physiology, experimental evidences and clinical applications. Transljacionnaja medicina = Translational Medicine. 2016; 3 (1): 50–62.

Под ишемическим кондиционированием понимают феномен повышения устойчивости тканей к ишемическому и реперфузионному повреждению путем выполнения нескольких коротких эпизодов ишемии и реперфузии. При этом, в случаях ишемического **прекондиционирования** органопротективные эффекты развиваются после нескольких предварительно выполняемых кратковременных периодов ишемии-реперфузии (Рис. 1). Значительное повышение устойчивости миокарда к реперфузионному повреждению возникает и при выполнении нескольких коротких эпизодов ишемии и реперфузии после состоявшейся пролонгированной ишемии. Подобное явление называют ишемическим **посткондиционированием** (Рис. 2).

На основании данных литературы может быть предложена следующая классификация видов кондиционирования миокарда:

1. Ишемическое preconditioning.

1.1. Локальное ишемическое preconditioning. Короткие предварительные эпизоды ишемии-реперфузии выполняются в том же регионе миокарда, который впоследствии будет подвергнут основному ишемическому эпизоду.

1.2. Дистантное ишемическое preconditioning.

1.2.1. Интракардиальное дистантное ишемическое preconditioning. Короткие предварительные эпизоды ишемии-реперфузии выполняются в регионе миокарда, отдаленном от зоны последующего основного ишемического эпизода.

1.2.2. Внекардиальное дистантное ишемическое preconditioning. Короткие предварительные эпизоды ишемии-реперфузии выполняются в органах, отдаленных от сердца.

2. Ишемическое postconditioning.

2.1. Локальное ишемическое postconditioning.

Рисунок 1. Упрощенная схема ишемического preconditionирования

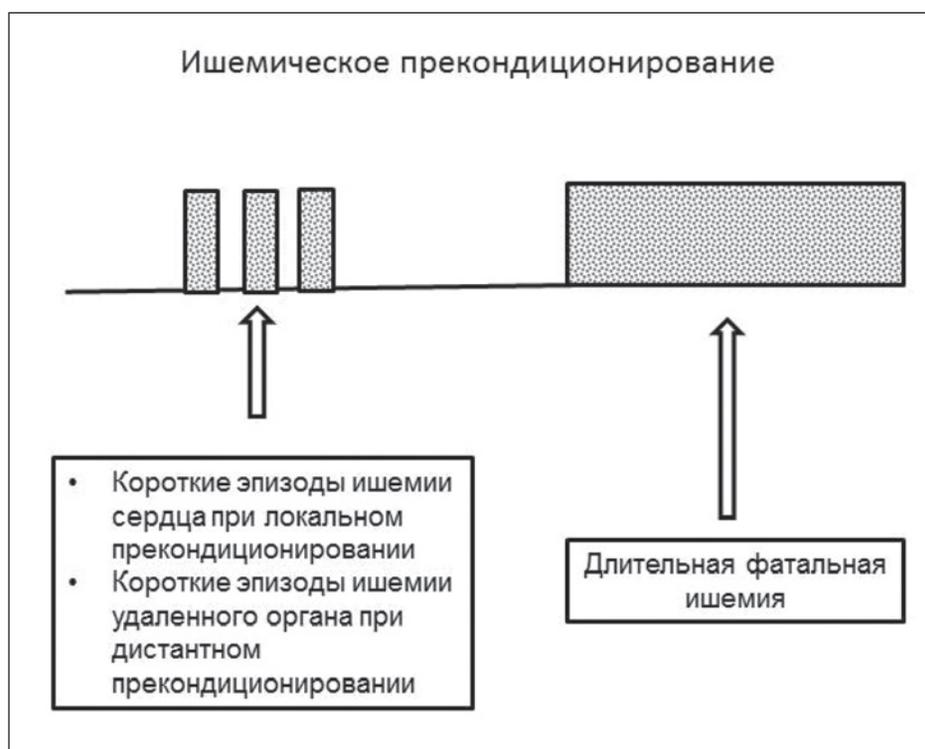
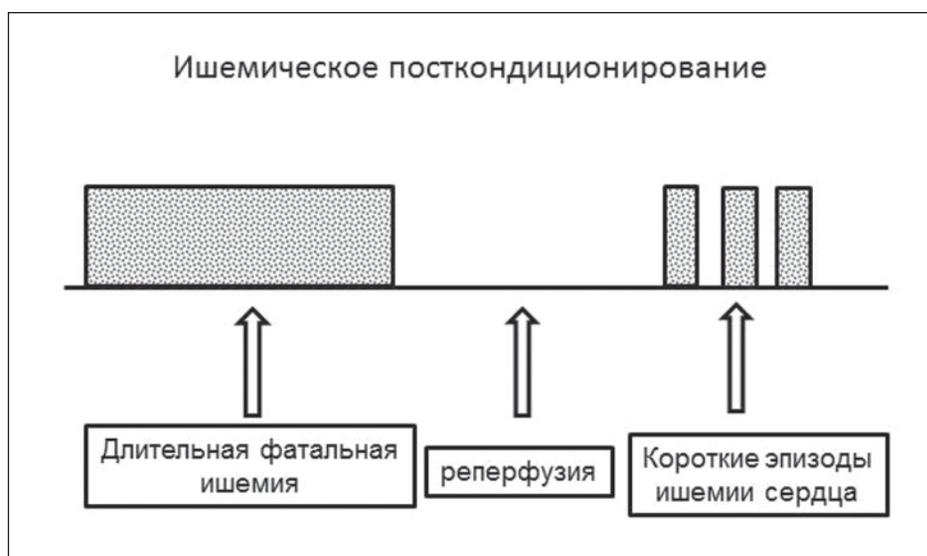


Рисунок 2. Упрощенная схема ишемического postconditionирования



2.2. Дистантное ишемическое postconditionирование.

Историческая справка

Существует мнение, что впервые феномен ишемического preconditionирования был обнаружен и описан R. Lange и соавт. в 1984 г. [1]. Авторы в экспериментальном исследовании показали, что исчерпание АТФ после повторных коротких эпизодов ишемии происходит в меньшей степени, чем в случае однократного длительного эпизода. Однако чаще

приоритет первооткрывателей отдается С. Murry и соавт., которые в 1986 г. описали преимущества коротких эпизодов преходящей ишемии (продолжительностью 5 мин) перед последующей 40-минутной окклюзией коронарной артерии у собак [2]. В основной группе было отмечено уменьшение размера инфаркта в 4 раза по сравнению с группой контроля. Вскоре это открытие было подтверждено в экспериментах на других видах животных, а обнаруженный феномен получил название локального ишемического preconditionирования.

Сведения о первом клиническом использовании этой методики кардиопротекции во время аортокоронарного шунтирования (АКШ) были опубликованы D. Yellon и соавт. в 1993 г. [3]. Клинические подтверждения феномена ишемического preconditionирования были получены и при субанализе исследования TIMI-4 (Thrombolysis in Myocardial Infarction), выполненного в 1995 г. Так, было обнаружено, что у пациентов, испытывавших приступы стенокардии до момента развития инфаркта миокарда, имели место меньшие размеры зоны инфаркта и более благоприятные клинические исходы (меньшая частота кардиогенного шока и нарушений ритма сердца) [4].

Возможность уменьшения зоны инфаркта путем выполнения предварительных эпизодов ишемии-реперфузии в удаленных участках миокарда впервые была продемонстрирована в эксперименте на собаках K. Przyklenk и соавторами в 1993 г. Авторы установили, что короткие периоды окклюзии левой огибающей артерии защищали от поврежденных при последующей длительной окклюзии левой передней нисходящей артерии [5]. Несколько позже в экспериментальной работе B. Gho и соавт. показали возможность индукции кардиопротективных эффектов при предварительной ишемии удаленного органа — тонкого кишечника [6]. Указанные варианты кардиопротекции, учитывая первоначальную ишемию отдаленных регионов, получили название дистантного ишемического preconditionирования, интракардиального или внекардиального. Результаты первого контролируемого клинического исследования эффективности дистантного ишемического preconditionирования в кардиохирургии были опубликованы M. Cheung и соавт. в 2006 г. [7].

Феномен ишемического посткондиционирования впервые описали Z. Zhao и соавт. в 2003 г. Авторы показали, что три кратковременных (30 сек.) эпизода ишемии-реперфузии миокарда, выполненные после длительного периода ишемии, уменьшали размер зоны инфаркта, ограничивали отек миокарда и снижали выраженность лейкоцитарной инфильтрации [8]. Впервые о выполненном клиническом контролируемом исследовании эффективности ишемического посткондиционирования при чрескожном коронарном вмешательстве сообщили в 2005 г. P. Staat и соавт. [9].

Механизмы развития эффектов ишемического пре- и посткондиционирования

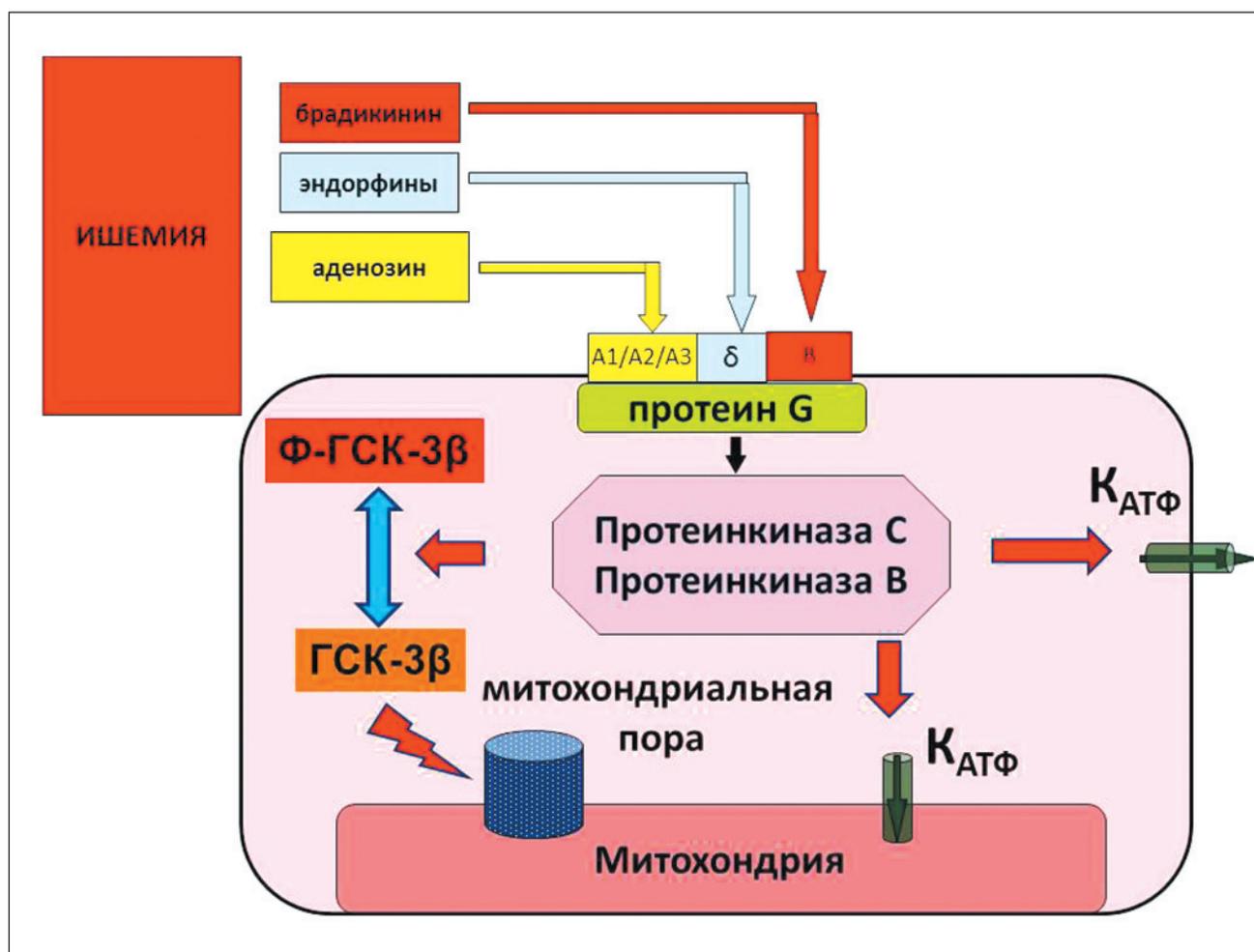
Сегодня большинство авторов придерживаются мнения, согласно которому развитие кардиопротективных эффектов *локального ишемического preconditionирования (ЛИП)* можно предста-

вить как сложный биохимический каскад со своими триггерами, медиаторами и эффекторами [10–12]. Триггерная стадия preconditionирования сопровождается накоплением биологически активных веществ (аденозина, брадикинина, катехоламинов и др.), связывающихся со специфическими рецепторами на сарколемме кардиомиоцитов и запускающих внутриклеточный каскад передачи сигнала (Рис. 3). Стадия внутриклеточной передачи сигнала реализуется путем активации протеинкиназ, включая семейство протеинкиназ типа С, типа В, цитоплазматической тирозинкиназы, митогенактивируемых протеинкиназ. В настоящее время считается, что эффекторное звено ишемического preconditionирования в основном локализовано в митохондриях, причем механизмы кардиопротекции реализуются как во время собственно ишемии, так и на стадии реперфузионного повреждения [10, 13, 14].

Доказанными эффекторами ишемического preconditionирования 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 [10, 13, 14]. На стадии реперфузии эффекты ишемического preconditionирования 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 [10, 13–15]. Открытие митохондриальных пор считается одним из важнейших механизмов, ведущих к летальному реперфузионному повреждению миокарда за счет некроза и апоптоза кардиомиоцитов. Закрытие указанных пор приводит к снижению трансмембранного тока кальция в митохондрии, что предупреждает их разрушение и гибель кардиомиоцитов.

Одним из ключевых механизмов удержания неспецифических митохондриальных пор в закрытом состоянии считается ингибирование гликогенсинтетазы-киназы 3-бета (ГСК-3 β) путем ее фосфорилирования протеинкиназами типов В и типа С. Именно этот внутриклеточный механизм реали-

Рисунок 3. Схема биохимического каскада ишемического preconditionирования. K_{ATP} – ATP -зависимые калиевые каналы; ГСК-3 β – активная форма гликогенсинтетазы-киназы 3-бета; Ф-ГСК-3 β – фосфорилированная (неактивная) форма гликогенсинтетазы-киназы 3-бета



зует кардиопротективные эффекты ишемического preconditionирования на стадии реперфузионных повреждений [10, 11, 13–15].

В настоящее время считается, что в реализации эффектов *дистантного ишемического preconditionирования (ДИП)* участвуют три механизма: гуморальный, нейрогенный и модуляция системного воспалительного ответа. Перечисленные пути развития ДИП были подтверждены в экспериментальных исследованиях и в той или иной степени представлены при любом варианте реализации этой методики кардиопротекции [11]. Гуморальный механизм идентичен описанному выше биохимическому каскаду ЛИП, с той разницей, что инициирующие биологически активные вещества (аденозин, брадикинин, катехоламины) выделяются не в самом сердце, а в отдаленных органах, после чего 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 [16]. Второй механизм реализации эффектов ДИП предполагает участие нервной системы в передаче сигнала от периферических органов к сердцу [11]. 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 [6]. В работе X. Ren и соавт. была выявлена кардиопротекция в ответ на возбуждение нейронов задних рогов спинного мозга после мини-

мальной травмы (разреза передней брюшной стенки) [17, 18]. Есть мнение, что кардиопротективные свойства ДИП связаны с противовоспалительным эффектом, о чем в своих работах сообщала группа под руководством I. Konstantinov [19]. В исследованиях на добровольцах было показано, что ДИП подавляет экспрессию провоспалительных генов, кодирующих ключевые белки синтеза цитокинов, хемотаксиса, экзоцитоза и адгезии лейкоцитов [20]. Кроме того, экспериментальные работы указывают на то, что подобное противовоспалительное воздействие вносит значимый вклад в кардиопротективные эффекты [21, 22].

Как отмечалось выше, в отличие от ишемического прекодиционирования, являющегося по своей сути методом профилактики ишемического повреждения, *ишемическое посткодиционирование (ИПост)* представляет собой метод лечения уже развившегося поражения миокарда. Выполняемое после произошедшей фатальной ишемии, ИПост неспособно повлиять на ее выраженность, но значительно снижает проявления реперфузионного повреждения миокарда. Достаточно глубокое экспериментальное и клиническое изучение механизмов ИПост указало на гуморальный путь как наиболее значимый в реализации кардиопротективных эффектов. Так, существуют подтверждения участия в процессах ИПост образующегося в миокарде аденозина. Возможно, прерывание раннего реперфузионного периода несколькими короткими эпизодами ишемии способствует задержке в миокарде накопленного в ходе продолжительной ишемии аденозина [23]. Об участии аденозина в механизме реализации ИПост свидетельствует и то, что инфарктулимитирующий эффект посткодиционирования устраняется блокаторами аденозиновых рецепторов [23]. Как было показано в эксперименте, эндогенный аденозин в ходе ИПост может ослаблять высвобождение оксидантов и цитокинов из активированного эндотелия коронарных сосудов и кардиомиоцитов, а также ингибировать адгезию нейтрофилов к эндотелию [24]. Выполненные в начале века исследования указали на вовлеченность в кардиопротекцию ИПост уже упомянутых АТФ-зависимых калиевых каналов. В частности, было показано, что инфарктулимитирующий эффект ИПост не развивался при предварительном введении таких ингибиторов АТФ-зависимых калиевых каналов, как глибенкламид или 5-гидроксидеканоат [25]. Также, как и в случаях ишемического прекодиционирования, доказана роль различных внутриклеточных киназ в реализации кардиопротективного эффекта ИПост. Так, уста-

новлено участие протеинкиназ типов В, С и ГСК-3 β в обеспечении выживания кардиомиоцитов при реперфузионном повреждении за счет снижения апоптоза, предотвращения внутриклеточного отека и кальциевой перегрузки [26]. Влияние ИПост на киназные сигнальные пути имеет еще одно важное последствие — удержание в закрытом состоянии неспецифических пор митохондрий, что, как указывалось выше, предупреждает повреждение этих органелл во время реперфузии [27]. Результатом влияния ИПост на указанные выше механизмы в конечном счете становится значительное снижение реперфузионного повреждения путем ингибирования образования высоких концентраций активных форм кислорода, ослабления внутриклеточного отека и перегрузки клетки кальцием [28, 29].

Описанные выше механизмы кардиопротекции, свойственные для ишемического пре- и посткодиционирования, на органном уровне приводят к уменьшению размера инфаркта, улучшению систолической и диастолической функций, снижению частоты развития реперфузионных аритмий, в том числе и жизнеугрожающих [22].

Протоколы выполнения ишемического пре- и посткодиционирования, используемые в клинической практике

Сегодня известно несколько десятков различных протоколов реализации ишемического пре- и посткодиционирования, используемых в экспериментальных работах как *in vivo*, так и *in vitro*. Однако строгие критерии безопасности и особенности реальной клинической практики значительно ограничили число применяемых у человека протоколов ишемического кондиционирования [11, 12, 30, 31].

На пути практического применения *локального ишемического прекодиционирования* существовало несколько препятствий, в конечном счете, определивших современную позицию этого метода в кардиологии. Первое обстоятельство обусловлено необходимостью создания нескольких эпизодов ятрогенной ишемии миокарда, что вызывало проблемы этического характера и значительные технические трудности, связанные с обеспечением доступа к миокарду. Вторым препятствием являлась невозможность точного прогнозирования времени развития фатальной ишемии для определения момента выполнения ЛИП с целью кардиопротекции. Указанные обстоятельства ограничили применение ЛИП случаями чрескожных коронарных вмешательств и операций на открытом сердце, когда возможно как направленное изменение коронарного кровотока, так и точное определение времени на-

чала ишемии [11, 30]. Наиболее распространенный клинический протокол ЛИП выполняется при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) и предполагает несколько (2–5) кратковременных (1–2 мин) раздуваний введенного в коронарную артерию баллона непосредственно перед ангиопластикой или стентированием. Второй, используемый в клинической практике, протокол ЛИП применяется во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. За 2–10 мин до пережатия аорты и выполнения основного этапа операции производят 1–2 коротких эпизода пережатия аорты продолжительностью от 1 до 5 мин с интервалом 2–10 мин. Однако, по мнению большинства авторов, эти протоколы ЛИП достаточно опасны вследствие возможности развития эмболических осложнений у пациентов с выраженным атеросклерозом восходящей аорты [11, 30]. Описана более щадящая методика воспроизведения ЛИП в кардиохирургии, при выполнении которой производят два эпизода ишемии-реперфузии гемодинамически разгруженного сердца за счет прекращения и возобновления подачи нормокалиемической крови через антеградную кардиоплегическую канюлю перед индукцией кардиopleгии [32].

В большинстве случаев использования **дистантного ишемического прекондиционирования** выполняют периоды ишемии верхних или нижних конечностей, на которые накладывают манжеты для измерения артериального давления. В манжеты нагнетают воздух до давления, превышающего систолическое АД на 40 мм рт. ст. (иногда до 200 мм рт. ст.) [11, 12]. Обычно выполняют 3–5 эпизодов ишемии продолжительностью по 3–5 мин с пятиминутными интервалами реперфузии. Существует протокол ДИП, выполняемый при оперативных вмешательствах на брюшной аорте и предполагающий три трехминутных эпизода пережатия общих подвздошных артерий непосредственно перед наложением зажима на брюшную аорту во время основного этапа операции [33].

Ишемическое посткондиционирование может применяться как при ЧКВ, так и при открытых операциях на сердце [31]. В первом случае после выполнения основного этапа (коронарной ангиопластики или стентирования) проводят несколько (2–5) коротких (1–2 мин.) эпизодов интракоронарного раздувания баллона. При операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения протоколы ИПост предполагают прерывание реперфузии миокарда перед снятием зажима с аорты в конце основного этапа вмешательства. При этом выполняют несколько (2–3) эпизодов прекращения реперфузии продолжительностью по 2–3 мин. Вто-

рой возможный протокол ИПост при операциях на открытом сердце предполагает несколько (2–3) коротких (1–3 мин.) эпизодов пережатия аорты после выполнения основного этапа операции, перед окончательным снятием зажима с аорты.

Факторы, влияющие на кардиопротективную эффективность ишемического кондиционирования

Анализ накопленных данных, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях ишемического кондиционирования, позволил выделить факторы, влияющие на кардиопротективную эффективность этого метода, такие как пол, возраст, наличие сопутствующей патологии, изменений структуры и функции миокарда, прием некоторых лекарственных средств.

Негативное влияние пожилого возраста на кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования было показано еще в конце прошлого века. В 1997 г. P. Abete и соавт. обнаружили, что при развитии инфаркта миокарда у лиц старше 65 лет исчезали преимущества, обусловленные предсуществующей стенокардией. В то же время, у более молодых пациентов, имевших до инфаркта стенокардию, был ниже риск развития кардиогенного шока и нарушений ритма сердца, по сравнению с больными без предшествующей стенокардии [34]. По мнению экспертов, обзор результатов клинических исследований различных протоколов ЛИП, ДИП и ИПост указывает на высокую вероятность снижения кардиопротективных эффектов этих методов у пациентов старше 65 лет [35].

Значительное число как экспериментальных, так и клинических работ подтверждает большую устойчивость кардиомиоцитов к ишемии-реперфузии у женщин в сравнении с мужчинами. Сегодня показано, что эти эффекты во многом обусловлены высоким эстрогенным фоном, вызывающим активацию киназных сигнальных путей [36]. Подобный высокий исходный уровень кардиопротекции маскирует эффекты ишемического кондиционирования у женщин [35], что может влиять на результаты контролируемых исследований. В экспериментальных работах показано, что по мере старения и снижения эстрогенного фона кардиопротективная эффективность ишемического кондиционирования возрастает [36].

Как эпидемиологические, так и проспективные исследования однозначно указывают на то, что сахарный диабет является независимым фактором риска ишемической болезни сердца, развития инфаркта миокарда и его осложнений. Этим бесспорным фактам противоречат результаты многих экспери-

ментальных исследований, в которых у животных с индуцированным сахарным диабетом показана повышенная устойчивость миокарда к ишемии и реперфузионному повреждению [37]. На клеточно-молекулярном уровне эффекторами подобной «метаболической кардиопротекции» оказались внутриклеточные киназы и АТФ-зависимые калиевые каналы [35]. В тоже время, многие экспериментальные и большей частью клинические работы показали однонаправленные результаты в отношении эффективности различных методик ишемического кондиционирования при сопутствующем сахарном диабете — кардиопротективное действие было значительно снижено или не развивалось вовсе [35, 38]. Широкий круг возможных причин этой неэффективности можно условно разделить на две группы. Первая предполагает наличие уже запущенной сахарным диабетом «метаболической кардиопротекции», которая маскирует эффекты ишемического кондиционирования и истощает эффекторы кардиопротекции. Механизмы второй группы связаны с нарушениями метаболизма, которые могут влиять на ишемическое кондиционирование. Например, показано угнетение фосфорилирования ГСК-3 β при сахарном диабете [39], что приводит к невозможности удержания неспецифических митохондриальных пор в закрытом состоянии после выполнения ишемического пре- и посткондиционирования. По мнению экспертов, факт сниженной эффективности ишемического кондиционирования у пациентов с сахарным диабетом должен учитываться при планировании контролируемых исследований [35].

Лекарственные препараты могут как подавлять, так и усиливать кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования. Примером ингибиторов кардиопротекции могут быть сульфаниламидные сахароснижающие препараты, неселективно блокирующие АТФ-зависимые калиевые каналы и, таким образом, снижающие ответ на кондиционирование [35]. Есть сведения об угнетении эффектов ДИП на фоне анестезии пропофолом [40]. Средства, пролонгирующие и усиливающие эффекты ЛИП и ДИП, активируют киназный сигнальный путь, таким образом, открывая АТФ-зависимые калиевые каналы или удерживая неспецифические поры митохондрий в закрытом состоянии. Подобные эффекты сегодня подтверждены для аденозина, галогенсодержащих анестетиков, никорандила, левосимендана и др. [35].

Результаты клинических исследований ишемического кондиционирования

Локальное ишемическое прекондиционирование. Первое контролируемое рандомизированное ис-

следование ЛИП при кардиохирургических вмешательствах было выполнено под руководством D. M. Yellon, результаты опубликованы в 1993 г. [41]. Пациентам основной группы проводили два 3-минутных эпизода пережатия аорты с интервалом 2 мин. В случаях выполнения прекондиционирования ткань миокарда содержала достоверно больше АТФ, что послужило доказательством эффекта кардиопротекции. В последующем было проведено около сорока небольших (число включенных пациентов не превышало сотни) контролируемых исследований ЛИП при 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 [12, 42, 43]. 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 [12]. Большинство исследований, в которых в качестве критерия эффективности оценивали активность маркеров повреждения миокарда, выявили достоверное снижение абсолютных значений или площади под кривой концентрации тропонина I и T или МВ-фракции КФК в группах прекондиционирования. Клинические результаты, полученные в 22 из указанных работ были проанализированы в метаанализе, объединившем 933 пациента, выполненном S. Walsh и соавт. в 2008 г. [42]. 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 считается возможность повреждения аорты и эмболических осложнений во время нескольких эпизодов пережатия у пациентов с выраженным атеросклеротическим поражением этого магистрального сосуда [12, 42]. Возможно, именно с этим связано то обстоятельство, что с 2010 г. опубликованы лишь единичные сообщения о новых исследованиях данного метода кардиопротекции.

В клинических условиях эффективность *дистантного ишемического прекондиционирования* впервые была продемонстрирована M. Cheung и соавт. в 2006 г. В исследование включили 37 де-

тей, 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 [7]. Обнадешивающие результаты, полученные М. Cheung, стали стимулом для выполнения череды 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 том числе 30 — у пациентов кардиохирургического профиля. 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 [44], потребность в инотропных препаратах [7], снижает частоту развития фибрилляции предсердий [44]. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, включившем 329 пациентов, М. Thielmann и соавт. продемонстрировали снижение частоты развития инфарктов миокарда и летальности при использовании ДИП во время кардиохирургических вмешательств [45]. Результаты первого метаанализа, обобщившего данные 4 рандомизированных исследований применения ДИП при кардиохирургических вмешательствах, были опубликованы Н. Takagi в 2008 г. [46], а в настоящее время доступны сведения о 16 метаанализах. В тех, в которых учитывалось влияние ДИП на концентрацию маркеров повреждения миокарда (12) подтверждено кардиопротективное действие этой методики. В пяти метаанализах было обнаружено достоверное снижение частоты развития инфаркта миокарда при использовании ДИП. Полученные данные позволили в 2011 г. включить ДИП в руководство Американской ассоциации сердца (АНА) по выполнению АКШ с классом клинических рекомендаций Ib и уровнем доказательности B [47]. В 2015 г. S. Le Page и соавт. опубликовали результаты наиболее полного мета-анализа, обобщившего результаты 44 рандомизированных исследований ДИП при различных эндоваскулярных и открытых вмешательствах и включавшего 5317 пациентов [48]. Авторы показали достоверное снижение летальности, частоты развития инфарктов миокарда и неблагоприятных цереброваскулярных событий в группах ДИП [48]. Возможность снижения летальности при выполнении ДИП во время кардиохирургических вмешательств было продемонстрировано в мета-анализе

А. Zangrillo и соавт. [49]. Необходимо отметить, что вопрос о кардиопротективной эффективности ДИП сегодня нельзя считать решенным. Несколько недавно проведенных, хорошо организованных рандомизированных исследований показали, что ДИП не приводит к снижению концентрации маркеров повреждения миокарда и не влияет на гемодинамику и исходы операций на сердце [50–53]. В конце 2015 г. были опубликованы результаты двух рандомизированных многоцентровых исследований, включавших 1612 и 1403 пациентов [54, 55]. В этих исследованиях не было выявлено каких-либо различий между группами ДИП и контроля в клиническом течении, кроме того, в работе D. Hausenloy и соавт. не было обнаружено различий в концентрации маркеров повреждения миокарда. По мнению экспертов [11, 35, 48], негативные результаты контролируемых исследований и метаанализов во многом связаны с гетерогенностью групп как по видам оперативных вмешательств (в некоторых исследованиях объединяли АКШ в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце, а также вмешательства на клапанном аппарате), так и по вариантам используемой кардиopleгии. В большинстве работ не учитывался примененный метод анестезии, в то время как есть четкие указания на потенцирование кардиопротективных эффектов при ингаляционной анестезии галогенсодержащими препаратами [40, 49, 56]. Остаются открытыми такие вопросы, как влияние на клинические результаты ДИП фармакологических агентов, включая бета-адреноблокаторы, сахароснижающие препараты, опиоиды. Существуют сомнения относительно эффективности ДИП у пациентов с ИБС, поскольку каждый приступ стенокардии является аналогом эпизода локального ишемического preconditionирования, возможно превосходящего по кардиопротективному воздействию ишемию-реперфузию в отдаленных от сердца бассейнах. Указанные нерешенные вопросы стимулируют продолжение клинических исследований ДИП у пациентов кардиохирургического профиля.

Первое рандомизированное контролируемое исследование эффективности *ишемического preconditionирования* было проведено P. Staat и соавт. в 2005 г. [58]. Во время ЧКВ у 30 пациентов, после возобновления кровотока в пораженной коронарной артерии, выполняли четыре одноминутных эпизода раздувания баллона с последующей одноминутной реперфузией. Было обнаружено достоверное снижение пикового значения МВ-фракции КФК и снижение площади под кривой концентрации этого маркера. Общее число проведенных рандомизированных контролируемых исследований ИПост при ЧКВ превысило два десятка [29],

причем наиболее масштабное из них включает 700 пациентов [58]. В выполненных исследованиях использовали незначительно различающиеся протоколы ИПост, а в качестве критериев эффективности применяли показатели концентрации маркеров повреждения миокарда, размера зоны инфаркта миокарда (по данным ЭхоКГ, компьютерной томографии или сцинтиграфии с технецием-99), частоты развития реперфузионных аритмий. Большинство выполненных контролируемых исследований показали достоверные преимущества сочетания ЧКВ с протоколами ИПост. Однако четыре недавно проведенных исследования, результаты которых были опубликованы в 2013–2014 гг. (в том числе упомянутая работа J. Nahn, включившая 700 пациентов), не выявили каких-либо различий между группами ИПост и контроля. Учитывая указанное обстоятельство, по мнению экспертов, в настоящее время нет достаточной доказательной базы для признания клинической эффективности ИПост при ЧКВ [31]. Возможно, взгляд на кардиопротективные свойства посткондиционирования при чрескожных вмешательствах изменится после завершения многоцентрового рандомизированного исследования DANAMI-3 (DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients With ST-elevation Myocardial Infarction (NCT01435408)), в которое планируется включить 2000 пациентов.

В настоящее время имеются сведения о трех выполненных контролируемых исследованиях эффективности ИПост при кардиохирургических вмешательствах. Впервые этот метод кардиопротекции изучили W. Luo и соавт. в 2007 г. В исследование было включено 24 ребенка, прооперированных по поводу тетрады Фалло. ИПост предполагало выполнение двух эпизодов пережатия аорты на 30 сек. с интервалом реперфузии 30 сек. перед окончательным снятием зажима с аорты. У пациентов основной группы было отмечено достоверное снижение концентрации МВ-фракции КФК и тропонина Т через два часа после вмешательства [59]. Повторное использование этого же протокола B. Li и соавт. в группе из 90 детей, прооперированных по поводу тетрады Фалло, выявило не только снижение концентрации маркеров повреждения миокарда, но и уменьшение применения инотропных препаратов, а также сокращение сроков проведения респираторной поддержки при выполнении ИПост [60]. В 2008 г. были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности ИПост у 50 взрослых пациентов при протезировании аортального клапана [61]. В группе посткондиционирования было отмечено достоверное снижение концентрации МВ-

фракции КФК и снижение потребности в инотропной поддержке. Учитывая то обстоятельство, что повторное пережатие аорты у взрослых пациентов с ее возможным атеросклерозом чревато тромбоэмболическими осложнениями, были предложены протоколы ИПост, предполагающие выполнение повторных интервалов прерывания реперфузии миокарда перед снятием зажима с аорты. Эффективность подобного протокола при протезировании аортального клапана в настоящее время проверяется в исследовании IPICS (Ischemic Postconditioning in Cardiac Surgery (NCT01813968)), в которое планируется включить 250 пациентов.

Заключение

Достаточная экспериментальная доказательная база кардиопротективных эффектов ишемического пре- и посткондиционирования, а также подтвержденное влияние на клинические результаты, стимулируют продолжение исследований этих нефармакологических методов защиты миокарда. Учитывая накопленные знания о механизмах органопротективных свойств ишемического кондиционирования, можно предполагать, что в будущем повышение клинической эффективности будет достигнуто на пути определения групп пациентов, для которых кондиционирование наиболее показано, отработки действенных и безопасных протоколов, а также создания технологий сочетания фармакологического и ишемического кондиционирования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 15-04-08138

Список литературы / References

1. Lange R, Ingwall JS, Hale SL, Alker KJ, Kloner RA. Effects of recurrent ischemia on myocardial high energy phosphate content in canine hearts. *Basic Res Cardiol.* 1984; 79 (4): 469-478.
2. Murry C, Jennings R, Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74 (5): 1124-1136.
3. Yellon D, Alkhalaf A, Pugsley W. Preconditioning the human myocardium. *Lancet.* 1993; 342: 276-277.
4. Kloner R, Przyklenk K, Shook T. Protection Conferred by Preinfarct Angina is Manifest in the Aged Heart: Evidence from the TIMI 4 Trial. *J Thromb Thrombolysis.* 1998; 6(5): 89-92.
5. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner R, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation.* 1993; 87(3): 893-899.

6. Gho B, Schoemaker R, Van den Doel M, Duncker D, Verdouw P. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*. 1996; 94(9): 2193-2200.
7. Cheung M, Kharbanda R, Konstantinov I, Shimizu M, Frndova H, Li J, Holtby H. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006; 47(9): 2277-2282.
8. Zhao Z, Corvera J, Halkos M, Kerendi F, Wang N, Guyton R, Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 2003; 285(2): 579-588.
9. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung T, L'Huillier I, Aupetit J. Postconditioning the human heart. *Circulation*. 2005; 112(14): 2143-2148.
10. Ruiz-Meana M. Ischaemic preconditioning and mitochondrial permeability transition: a long-lasting relationship. *Cardiovasc Res*. 2012; 96(2): 157-159.
11. Heusch G, Bøtker H, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(2): 177-195.
12. Williams T, Waksman R, De Silva K, Jacques A, Mahmoudi M. Ischemic preconditioning – an unfulfilled promise. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015; 16(2): 101-108.
13. Juhaszova M, Zorov D, Kim S, Pepe S, Fu Q, Fishbein K, Ziman B. Glycogen synthase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest*. 2004; 113(11): 1535-1549.
14. Murphy E, Steenbergen C. Preconditioning: the mitochondrial connection. *Annu. Rev. Physiol*. 2007; 69: 51-67.
15. Lihvancev VV, Moroz VV, Grebenchikov OA, Gorohovatskij JuI, Zarzheckij JuV, Timoshin SS, Levikov DI, Shajbakova VL. Ischemic and pharmacological preconditioning. *Obshhaja reanimatologija*. 2012; 8(1): 61-66. In Russian. [Лихванцев В.В, Мороз В.В, Гребенчиков О.А, Гороховатский Ю.И, Заржецкий Ю.В, Тимошин С.С, Левиков Д.И, Шайбакова В.Л. Ишемическое и фармакологическое прекардионирование. *Общая реаниматология*. 2012; 8(1): 61-66].
16. Weinbrenner C, Nelles M, Herzog N, Sárváry L, Strasser R. Remote preconditioning by infrarenal occlusion of the aorta protects the heart from infarction: a newly identified non-neuronal but PKC-dependent pathway. *Cardiovasc Res*. 2002; 55(3): 590-601.
17. Jones W, Fan G, Liao S, Zhang J, Wang Y, Weintraub N, Kranias E. Peripherally elicited remote nonischemic cardioprotection via neurogenic activation of protein kinase C signaling. *Circulation*. 2009; 120(Suppl.11): S1-S9.
18. Ren X, Wang Y, Jones W. TNF- α is required for late ischemic preconditioning but not for remote preconditioning of trauma. *J. Surg. Res*. 2004; 121(1): 120-129.
19. Konstantinov I, Arab S, Kharbanda R, Li J, Cheung M, Cherepanov V, Downey G. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol. Genomics*. 2004; 19(1): 143-150.
20. Kharbanda R, Peters M, Walton B, Kattenhorn M, Mullen M, Klein N, Vallnce P. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. *Circulation*. 2001; 103(12): 1624-1630.
21. Dawn B, Xuan Y, Guo Y, Rezazadeh A, Stein A, Hunt G, Wu W. IL-6 plays an obligatory role in late preconditioning via JAK-STAT signaling and upregulation of iNOS and COX-2. *Cardiovasc. Res*. 2004; 64(1): 61-71.
22. Maslov LN, Podoksenov JuK, Tsybul'nikov SYu, Gorbunov AS, Cepokina AV, Hutornaja MV, Kutihin AG, Zhang I, Pej ZhM. The phenomenon of remote preconditioning of the heart and its major effects. *Rossiskij fiziologicheskij zhurnal im. Sechenova = Russian physiological journal*. 2016; 102(4): 398-410. In Russian. [Маслов Л.Н, Подоксенов Ю.К, Цибульников С.Ю, Горбунов А.С, Цепокина А.В, Хуторная М.В, Кутихин А.Г, Жанг И., Пей Ж.М. Феномен дистантного прекардионирования сердца и его основные проявления. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016; 102(4): 398-410].
23. Kin H, Zatta A, Lofye M, Amerson B, Halkos M, Kerendi F, Zhao Z. Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine. *Cardiovasc Res*. 2005; 67(1): 124-133.
24. Vinten-Johansen J, Zhao Z, Q, Zatta A, Kin H, Halkos M, Kerendi F. Postconditioning: a new link in nature's armor against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2005; 100(4): 295-310.
25. Yang XM, Proctor JB, Cui L, Krieg T, Downey JM, Cohen MV. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(5): 1103-1111.
26. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Yellon DM. Postconditioning: a form of "modified reperfusion" protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circ Res*. 2004; 95(5): 230-232.
27. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raisy O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation*. 2005; 111(2): 194-197.
28. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Atherosclerosis*, 2009; 204(2): 34-41.
29. Vinten-Johansen J, Granfeldt A, Mykytenko J, Undyala VV, Dong Y, Przyklenk K. The multidimensional physiological responses to postconditioning. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2011; 14(5): 791-810.
30. Apostolakis E, Baikoussis NG, Papakonstantinou NA. The role of myocardial ischaemic preconditioning during beating heart surgery: biological aspect and clinical outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012; 14(1):68-71.
31. Jivraj N, Liew F, Marber M. Ischaemic postconditioning: cardiac protection after the event. *Anaesthesia*. 2015; 70(5): 598-612.
32. Kurapeev DI, Kabanov VO, Grebennik VK, Sheshurina TA, Dorofeykov VV, Galagudza MM, Shlyakhto EV. New technique of local ischemic preconditioning induction without repetitive aortic cross-clamping in cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2015; 10(1): 1-8.
33. Walsh SR, Sadat U, Boyle JR, Tang TY, Lapsley M, Norden AG, Gaunt ME. Remote ischemic preconditioning for renal protection during elective open infrarenal

abdominal aortic aneurysm repair: randomized controlled trial. *Vasc Endovascular Surg.* 2010; 44(5): 334-340.

34. Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, Madrid A, Bianco S, Calabrese C, Napoli C, Scognamiglio P, Bollella O, Cioppa A, Longobardi G, Rengo F. Angina-induced protection against myocardial infarction in adult and elderly patients: a loss of preconditioning mechanism in the aging heart? *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(4): 947-954.

35. Ferdinandy P, Hausenloy D, Heusch G, Baxter G, Schulz R. Interaction of risk factors, comorbidities and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. *Pharma-col Rev.* 2014; 66(4): 1142-1174.

36. Ostadal B, Netuka I, Maly J, Besik J, Ostadalova I. Gender differences in cardiac ischemic injury and protection—experimental aspects. *Exp Biol Med.* 2009; 234(9): 1011-1019.

37. Galagudza MM, Nekrasova MK, Syrenskij AV, Nifontov EM. Myocardial resistance to ischemia and effectiveness of ischemic preconditioning in experimental diabetes mellitus. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova=Russian physiological journal.* 2006; 92(3): 284-291. In Russian. [Галагудза М. М., Некрасова М.К., Сыренский А.В., Нифонтов Е.М. Устойчивость миокарда к ишемии и эффективность ишемического preconditionирования при экспериментальном сахарном диабете. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* 2006; 92(3): 284-291].

38. Miki T, Itoh T, Sunaga D, Miura T. Effects of diabetes on myocardial infarct size and cardioprotection by preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11: 67-72.

39. Miki T, Miura T, Hotta H, Tanno M, Yano T, Sato T, Terashima Y. En-doplasmic reticulum stress in diabetic hearts abolishes erythropoietin-induced myocardial protection by impairment of phospho-glycogen synthase kinase-3beta-mediated suppression of mitochondrial permeability transition. *Diabetes.* 2009; 58(12): 2863-2872.

40. Kottenberg E, Thielmann M, Bergmann L, Heine T, Jakob H, Heusch G, Peters J. Protection by remote ischaemic preconditioning during coronary artery bypass grafting with isoflurane but not with propofol anesthesia - a clinical trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2012; 56(1): 30-38.

41. Alkhulaifi A, Yellon D, Pugsley W. Preconditioning the human heart during aorto-coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994; 8(5): 270-275.

42. Walsh S, Tang T, Kullar P, Tang T.Y, Lapsley M, Norden A.G, Gaunt M.E. Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008. 34(5): 985-994.

43. Shlyakhto EV, Nifontov EM, Galagudza MM. Pre- and postconditioning as methods of cardioprotection: pathophysiological and clinical aspects. *Serdechnaya nedostatochnost = Heart failure.* 2008; 9(1): 4-10. In Russian. [Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопротекции: патофизиологические и клинические аспекты. *Сердечная недостаточность.* 2008; 9(1): 4-10].

44. Candilio L, Malik A, Ariti C, Barnard M, Di Salvo C, Lawrence .D, Hayward M, Yap J, Roberts N, Sheikh A, Kolvekar S, Hausenloy D.J, Yellon D.M.. Effect of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes in patients

undergoing cardiac bypass surgery: a randomised controlled clinical trial. *Heart.* 2015; 101(3): 185-192.

45. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D, Gedik N, Pasa S, Price V, Tsagakis K, Neuhäuser M, Peters J, Jakob H, Heusch G. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing cor-onary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2013; 382(17): 597-604.

46. Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto S, Umemoto T. Review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials of remote ischemic preconditioning in cardiovascular surgery. *Am J Cardiol.* 2008; 102 (11): 1487-4788.

47. Hillis L, Smith P, Anderson J, Bittl J, Bridges C, Byrne J, Cigarroa J. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011; 124(23): 2610-2642.

48. Le Page S, Bejan-Angoulvant T, Angoulvant D, Prunier F. Remote ischemic conditioning and cardioprotection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Basic Res Cardiol.* 2015; 110(2): 11-21.

49. Zangrillo A, Musu M, Greco T, Di Prima A, Matteazzi A, Testa V, Nardelli P. Additive effect on survival of anaesthetic cardiac protection and remote ischemic preconditioning in cardiac surgery: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0134264.

50. Lomivorotov V.V, Shmyrev V, Nepomnyaschih V, Ponomarev D, Knyazkova L, Lomivorotov V.N, Karaskov A. Remote ischaemic preconditioning does not protect the heart in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 15: 18-22.

51. Young P, Dalley P, Garden A, Horrocks C, La Flamme A, Mahon B, Miller J. A pilot study investigating the effects of remote ischemic preconditioning in high-risk cardiac surgery using a randomised controlled double-blind protocol. *Basic Res. Cardiol.* 2012; 107(3): 256-270.

52. Karuppasamy P, Chaubey S, Dew T, Musto R, Sherwood R, Desai J, John L. Remote intermittent ischemia before coronary artery bypass graft surgery: a strategy to reduce injury and inflammation?. *Basic Res. Cardiol.* 2011; 106(4): 511-519.

53. Lucchinetti E, Bestmann L, Feng J, Freidank H, Clanachan A, Finegan B, Zaugg M. Remote ischemic preconditioning applied during isoflurane inhalation provides no benefit to the myocardium of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery: lack of synergy or evidence of antagonism in cardioprotection? *Anesthesiology.* 2012; 116(2): 296-310.

54. Hausenloy D, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins D, Knight R, Kunst G. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *ERICCA Trial Investigators.* *N Engl J Med.* 2015; 373(15): 1408-1417.

55. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, Coburn M. RIPHeart Study Collaborators. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med.* 2015; 373(15): 1397-1407.

56. Bautin AE, Galagudza MM, Dacenko SV et al. Effects of remote ischemic preconditioning on perioperative period in elective aortic valve replacement. *Anesteziologiya*

i reanimatologiya. 2014; 3: 11-17. In Russian. [Баутин А.Е., Галагудза М.М., Даценко С.В. et al. Влияние дистантного ишемического прекодиционирования на течение периоперационного периода при изолированном протезировании аортального клапана. Анестезиология и реаниматология. 2014; 3: 11-17].

57. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung T, L'Huillier I, Aupetit J. Postconditioning the human heart. *Circulation*. 2005; 112(14): 2143-2148.

58. Hahn J, Song Y, Kim E, Yu C, Bae J, Chung W, Choi S. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: the effects of postconditioning on myocardial perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial. *Circulation*. 2013; 128(17): 1889-1896.

59. Luo W, Li B, Lin G, Huang R. Postconditioning in cardiac surgery for tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133(5): 1373-1374.

60. Li B, Chen R, Huang R, Luo W. Clinical benefit of cardiac ischemic postconditioning in corrections of tetralogy of Fallot. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2009; 8(1): 17-21.

61. Luo W, Li B, Chen R, Huang R, Lin G. Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33(2): 203-208.

Информация об авторах

Баутин Андрей Евгеньевич — к.м.н, доцент, заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Карпова Людмила Игоревна — врач анестезиолог-реаниматолог ОАРИТ оперблока ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Маричев Александр Олегович — заведующий ОАРИТ №7 ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Ташханов Дмитрий Маратович — врач анестезиолог-реаниматолог ОАРИТ № 2 ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Науменко Виталий Сергеевич — врач анестезиолог-реаниматолог ОАРИТ № 4 ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., профессор. Директор института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова».

Author information

Andrey E. Bautin, PhD, Associate Professor. Head of the laboratory of anesthesiology and intensive care, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Lyudmila I. Karpova, Anesthesiologist-resuscitator, Surgery unit, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Aleksandr O. Marichev, Head of the ICU No. 7, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Dmitriy M. Tashanov, Anesthesiologist-resuscitator, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Vitaliy S. Naumenko, Anesthesiologist-resuscitator, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Mikhail M. Galagudza, MD, Professor, Director of the Institute of experimental medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.