

- Medical Research Council Working Party. Lancet. 1981; 1: 681—6.
32. Mason D.P., Brizzio M.E., Alster J.M., McNeill A.M., Murthy S.C., Budev M.M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann. Thorac. Surg. 2007; 84: 1121—8.
 33. Keating D., Levvey B., Kotsimbos T., Whitford H., Westall G., Williams T. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. Transplant. Proc. 2009; 41: 289—91.
 34. Thabut G., Mal H., Castier Y., Groussard O., Brugiere O., Mar-rash-Chahla R., Fournier M. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003; 126: 469—75.
 35. Nishiyama O., Kondoh Y., Kimura T., Kato K., Kataoka K., Oga-wa T. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology. 2008; 13: 394—9.
 36. Ferreira A., Garvey C., Connors G.L., Hilling L., Rigler J. Pul-monary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predic-tors of response. Chest. 2009; 135: 442—7.
 37. Kim D.S., Collard H.R., King T.E. Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. Proc. Am. Thorac. Soc. 2006; 3: 285—92.
 38. Sakamoto S., Homma S., Miyamoto A., Kurosaki A., Fujii T., Yo-shimura K. Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Intern. Med. 2010; 49: 109—15.
 39. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walmrath D., Schermuly R., Temmesfeld-Wollbrück B., Grimminger F. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fi-brosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 600—7.
 40. Minai O.A., Sahoo D., Chapman J.T., Mehta A.C. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. Respir. Med. 2008; 102: 1015—20.
 41. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A. et al.; ATS/ERS Task Force. General consid-erations for lung function testing. Eur. Respir. J. 2005; 26: 153—61.
 42. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A. et al.; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirom-etry. Eur. Respir. J. 2005; 26: 319—38.
 43. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F. et al. Standardisation of the measurement of lung vol-umes. Eur. Respir. J. 2005; 26: 511—22.
 44. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., van der Grinten C.P. et al. Standardisation of the single-breath determina-tion of carbon monoxide uptake in the lung. Eur. Respir. J. 2005; 26: 720—35.
 45. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Cas-aburi R. et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur. Respir. J. 2005; 26: 948—68.
 46. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 111—7.
 47. Zisman D.A., Karlamangla A.S., Kawut S.M., Shlobin O.A., Saggari R., Ross D.J. et al. Validation of a method to screen for pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibro-sis. Chest. 2008; 133: 640—5.

Поступила 05.06.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616-008.922.1-008.64-092:612.014.49

АДАПТАЦИЯ К ГИПОКСИИ И ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.П. Лямина, Э.С. Карпова, Е.В. Котельникова

ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздрава России, 410028 Саратов

Благодаря проведенным экспериментальным и клиническим исследованиям в настоящее время имеется доказательная база успешного применения протективного эффекта гипоксии в клинической практике. Представление о гипоксии только как о факторе повреждения претерпело существенные изменения. Перспективным подходом к решению проблемы адаптации сердца к ишемическим повреждениям является использование клеточных механизмов, реализуемых посредством феномена ишемического preconditionирования миокарда. Современные представления о механизмах формирования защитного действия ишемического preconditionирования связаны с процессами, происходящими при формировании адаптации к гипоксии, поскольку обусловлены изменениями внутриклеточного обмена, но сопровождаются более мощной активацией систем, ответственных за адаптацию. Все это дает реальную возможность изучения внутриклеточных функционально-метаболических механизмов адаптации к гипоксии и ишемии, механизмов формирования адаптационных синдромов в клинической практике, разработки и внедрения новых научно обоснованных медицинских технологий в клиническую практику при диагностике, профилактике и реабилитации кардиологических пациентов.

Ключевые слова: ишемическое preconditionирование; гипоксия; адаптация, ишемия; белки теплового шока.

ADAPTATION TO HYPOXIA AND ISCHEMIC PRECONDITIONING: FROM BASIC RESEARCH TO CLINICAL PRACTICE

N.P. Lyamina, E.S. Karpova, E.V. Kotelnikova

Saratov Research Institute of Cardiology, Russia

Experimental and clinical studies of the last ten years gave evidence of successful application of the protective effect of hypoxia in clinical practice. The view of hypoxia as an exclusively injurious factor has undergone significant changes. A promising approach to solving the problem of heart adaptation to ischemic injury is the use of cellular mechanisms realized through myocardial ischemic preconditioning (IP). Modern understanding of the mechanisms of IP protective effect takes into consideration the processes underlying the development of adaptation to hypoxia related to the changes in intracellular metabolism and accompanied by a stronger activation of the systems responsible for adaptation. All this provides a real opportunity for studying intracellular functional and metabolic mechanisms of adaptation to hypoxia and ischemia, formation of adaptive syndromes in clinical practice, development and implementation of new evidence-based medical technologies for diagnostics, prevention, and rehabilitative treatment of heart pathology.

Keywords: ischemic preconditioning, hypoxia, urgent adaptation, long-term adaptation, ischemia, heat shock proteins

Этапы формирования представлений об адаптации к гипоксии и ишемическом прекондиционировании

Несмотря на то что в нашей стране исследования, посвященные проблеме кислородного голодания, были начаты еще в XIX веке, только к 60-м годам XX столетия сложилось современное представление о гипоксии как о важнейшем выражении общей патологии, приводящей к повреждению клеток, вызываемому различными физическими, химическими и биологическими факторами [1].

В зависимости от этиологического фактора, темпа нарастания и продолжительности гипоксического состояния, степени гипоксии, реактивности организма проявления гипоксии могут значительно варьировать.

В экспериментальных исследованиях, посвященных изучению гипоксии, показано, что кратковременное воздействие умеренной гипоксии формирует новый функционально-метаболический статус организма, который не только обеспечивает его приспособление к недостатку кислорода, но и обладает широким спектром защитных свойств, повышает общую неспецифическую резистентность организма, способствует развитию адаптации к разного рода неблагоприятным воздействиям [2—4].

Отмечено, что развитие адаптации к условиям гипоксии и повышение общей неспецифической резистентности организма существенно ускоряются в том случае, когда гипоксическое воздействие разделяется на несколько отдельных повторных периодов гипоксической экспозиции, когда сила и продолжительность гипоксического воздействия ограничиваются той физиологической нормой, при которой еще возможны эффективная компенсация происходящих функциональных сдвигов и быстрое восстановление после прерывания гипоксии [5].

Чрезмерная по интенсивности и длительности гипоксия может быть стартовым процессом для возникновения более грозного состояния — ишемии.

Как это ни кажется парадоксальным, многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что гипоксия, приводящая к кратковременным сублетальным ишемическим эпизодам, также может оказывать благоприятное адаптационное воздействие. Так, например, применительно к сердцу экспериментальным путем доказано, что кратковременная ишемия миокарда в условиях гипоксии запускает каскад ряда биохимических процессов в кардиомиоцитах, которые приводят к активации внутриклеточных сигнальных систем, запускающих защитные адаптационные механизмы, позволяющие миокарду лучше адаптироваться к последующим эпизодам более продолжительной ишемии.

Таким образом, из экспериментальных лабораторий в клиническую кардиологию пришло представление об ишемических синдромах. Разные степени ишемии, сопровождающиеся последовательно совмещенными или разнесенными по времени адаптационно-дезадаптации-

онными этапами, известны в кардиологии как «ишемическое прекондиционирование» (метаболическая адаптация), «гибернация миокарда» (функциональная адаптация), «оглушенность миокарда» (биологическая реабилитация) [6].

Ишемическое прекондиционирование применительно к континууму процесса ишемизации следует рассматривать как наиболее эффективное адаптивное состояние, которое при последующей длительной ишемии способствует лучшему «выживанию» кардиомиоцитов, уменьшению миокардиального некроза, сохранению функциональной способности левого желудочка, снижению риска развития желудочковых аритмий, а также уменьшению реперфузионного повреждения миокарда и способности ослаблять стэннингирование и постишемическую дисфункцию эндотелия [7, 8].

Таким образом, представление о гипоксии только как о факторе повреждения претерпело существенные изменения; использование умеренной гипоксии или повторных кратковременных гипоксических воздействий является патогенетически обоснованным и клинически перспективным в целях увеличения адаптационного резерва организма, лечения и профилактики развития патологических состояний, обусловленных недостатком кислорода.

Механизмы формирования протективного эффекта гипоксии и ишемического прекондиционирования

Феномен адаптации к гипоксии много лет глубоко изучался и разрабатывался зарубежными и отечественными исследователями. Ф.З. Меерсон изучал механизмы и особенности адаптационных реакций разных органов, в том числе сердца, а также организма в целом путем дробного стрессирования, повышение резистентности жизненно важных его систем к повреждающему действию ишемии с помощью тренирующих воздействий средне- и высокогорной гипоксии. Описанное Ф.З. Меерсоном [3, 4] повышение резистентности организма с целью профилактики стрессовых повреждений легло в основу сформулированной им концепции о механизме адаптации организма к различным факторам окружающей среды, обеспечивающей возможность жить в условиях, ранее не совместимых с жизнью.

По определению Ф.З. Меерсона в начале воздействия на организм любого фактора среды закономерно возникает стресс-реакция. Ее роль состоит в том, что она потенцирует формирование системного структурного следа, составляющего основу специфической адаптации к конкретному фактору или ситуации среды [9].

В процессе развития адаптации к любому фактору среды определяется 2 основных этапа: начальный этап — первичная, но несовершенная адаптация, и последующий этап — долговременная, устойчивая адаптация.

Начальный этап адаптационной реакции — «первичной» возникает непосредственно после начала дей-

ствия раздражителя, который является стрессорным, так как предъявляет дополнительные требования к организму, вызывает потребность к адаптации, включению новых приспособительных механизмов. В результате возникают 2 цепи явлений: мобилизация функциональной системы, которая доминирует в адаптации к данному конкретному фактору, например к физической нагрузке, холоду, недостатку кислорода; неспецифическая, возникающая при действии любого нового или сильного раздражителя стандартная активация стресс-реализующей системы. Главными результатами активации указанной системы являются мобилизация энергетических ресурсов организма и их перераспределение с избирательным направлением в органы и ткани функциональной системы адаптации; потенциация работы самой этой системы; формирование структурной основы долговременной адаптации. Ведущая роль в этих процессах принадлежит катехоламинам и кортикостероидам.

В целом эта «аварийная» стадия характеризуется максимальной по уровню и неэкономной гиперфункцией системы, ответственной за адаптацию, утратой функционального резерва этой системы, явлениями чрезмерной стресс-реакции и повреждения [9, 10].

Этап долговременной адаптации развивается постепенно и формируется на основе многократной реализации «первичной» адаптации.

Переход от первичной адаптации к долговременной характеризуется активацией в ответ на дефицит богатых энергией фосфорных соединений синтеза нуклеиновых кислот и белков. Активация синтеза нуклеиновых кислот приводит к формированию структурных изменений, которые принципиально увеличивают мощность систем, ответственных за адаптацию. В процессе формирования долговременной адаптации увеличивается физиологическая функция клеток систем, ответственных за адаптацию и повышается скорость транскрипции РНК на структурных генах ДНК в ядрах этих клеток. Увеличение количества информационной РНК приводит к увеличению количества программированных этой РНК рибосом и полисом, в которых интенсивно протекает процесс синтеза клеточных белков, которые «делают» структуры, а структуры «делают» функцию. Масса структур возрастает, и происходит увеличение функциональных возможностей клетки, а именно мощности структур, ответственных за управление, ионный транспорт, энергообеспечение; увеличиваются масса и функциональные возможности клеточных структур, лимитирующих интенсивность их работы. Повышение функциональной мощности модуляторных стресс-лимитирующих систем препятствует чрезмерной активации стресс-системы и соответственно реализации повреждающих эффектов избыточных концентраций стресс-гормонов.

Стресс-лимитирующие системы могут быть подразделены на центральные, главная задача которых состоит в ограничении активации центральных звеньев стресс-системы, и периферические, действие которых

направлено на повышение устойчивости клеточных структур конкретных систем и органов к повреждениям [9, 11].

Ограничение активности стресс-реализующих механизмов прежде всего достигается за счет усиления выделения центральных тормозных медиаторов, таких как дофамин, серотонин, глицин и особенно γ -аминомасляная кислота, что приводит к уменьшению повреждающего воздействия стрессорного фактора на органном, клеточном и молекулярном уровне.

Еще одним из механизмов ограничения стресс-индуцированных повреждений является активация синтеза высокоактивных защитных белков теплового шока (БТШ), которые помогают клетке пережить стрессорные ситуации. Синтез БТШ резко увеличивается в ответ на разнообразные повреждения клеток. БТШ участвуют в восстановлении, «ремонте» белков, поврежденных, с неправильной конформацией в результате неблагоприятных воздействий, ограничивают протеолиз, стабилизируют сигнальные рецепторы, способствуют работе репарационной системы, индуцируя программы, устраняющие повреждения в клетке или сами поврежденные клетки. В условиях стресса БТШ взаимодействуют с рецепторами стероидных гормонов и блокируют избыточное воздействие этих гормонов на клетки [9].

Не менее важным компонентом естественной профилактики стрессовых повреждений является антиоксидантная система, непосредственно защищающая клеточные мембраны от повреждающего действия свободных радикалов. Главными элементами защиты организма от действия токсичных факторов метаболизма кислорода являются антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), расщепляющие главные активные формы кислорода. Стимуляция антиоксидантных механизмов защиты организма способствует ограничению свободнорадикального окисления при стрессе.

Таким образом, от степени выраженности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем и характера их взаимодействия зависят развитие общего адаптационного синдрома и его исход, на основе сбалансированности этих систем организм имеет возможность противостоять длительному действию стрессорных факторов.

Причины, непосредственно обуславливающие возникновение и развитие состояния гипоксии, могут быть как внешнего (изменение газового состава среды, подъем на высоту, затруднение легочного дыхания), так и внутреннего (функциональная недостаточность или патологические изменения жизненно важных органов, резкие изменения обмена веществ, сопровождающиеся увеличением кислородного запроса тканей, действие ядов и вредных продуктов обмена и т. д.) характера [5, 12].

Проявления гипоксии под воздействием различных этиологических факторов могут значительно варьировать в зависимости от темпа нарастания и продолжительности гипоксического состояния, степени

гипоксии, реактивности организма. Возникающие в организме изменения представляют совокупность непосредственных последствий воздействия гипоксического фактора, вторично возникающих нарушений, а также развивающихся компенсаторных и приспособительных реакций. В ходе гипоксического воздействия может возникать нелетальная ишемия, которая способствует развитию адаптации к гипоксии на основе формирования состояния преколондиционирования. Состояние ишемического преколондиционирования можно представить как сложный каскад внутриклеточных событий, которые вызывают повышенную устойчивость миокарда к последующей, более выраженной ишемии. В последние годы протективный эффект ишемического преколондиционирования широко используется в клинической, кардиохирургической практике, на основе моделирования ишемического преколондиционирования появилась возможность использования его в программах восстановительной медицины.

Когда действующий на организм этиологический фактор достигает чрезвычайной интенсивности и длительности, требуемая приспособительная реакция оказывается неосуществимой, эффективная функциональная система и системный структурный «след» в ней не формируется. В такой ситуации указанная реакция приводит не к формированию адаптации, а наоборот, к многочисленным стресс-обусловленным патологическим состояниям.

Механизм повышения устойчивости к длительной ишемии после серии повторных кратковременных эпизодов нефатальной ишемии и реперфузии, индуцированных гипоксией, включает 2 периода: ранний (классическое преколондиционирование) и поздний, получивший название «второе окно защиты». Ранний период защищает миокард в интервале от нескольких минут до 2 ч, поздний развивается через 12—24 ч после адаптационного воздействия и длится до 72 ч [13, 14].

Основная причина уменьшения гибели преколондиционированных миоцитов — снижение энергетического запроса, которое проявляется снижением скорости катаболизма макроэргических фосфатов, уменьшением осмотической перегрузки и внутриклеточного ацидоза. Замедление развития этих патогенных факторов ишемии, каждый из которых неизбежно сопровождает гибель клеток, хорошо согласуется с отсрочкой необратимого повреждения миокарда. В развитии феномена ишемического преколондиционирования основную роль играют АТФ-зависимые калиевые каналы, расположенные как на сарколеммальной, так и на митохондриальной мембране кардиомиоцитов. При возникновении ишемии АТФ-зависимые калиевые каналы в кардиомиоцитах открываются; это приводит к ряду внутриклеточных реакций и сложных механизмов, которые позволяют более длительно сохранять АТФ в клетке, т. е. уменьшать потребление энергии, расходуя ее более экономно. Как следствие, кардиомиоциты могут более длительное время поддерживать жизнедеятельность в условиях ишемии [15, 16].

Другой причиной является образование свободнорадикальных форм кислорода (супероксид-аниона и гидроксильного радикала) и перекиси водорода во время коротких ишемических и реперфузионных стимулов. Предполагают, что их полезное, а не повреждающее действие связано с ингибированием активности АТФаз и ферментов, использующих АТФ, т. е. с энергосберегающими эффектами [17, 18].

Увеличение продукции активных форм кислорода, модифицирующих структуру белка, повышающих окислительную деструкцию, является одним из факторов, стимулирующих усиление синтеза ключевых ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы), энергетического обмена (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы — КФК), индуцибельной iNO-синтазы, и БТШ, которые удаляют модифицированные, необратимо поврежденные белки, способствуют их протеолизу, защищают структуру, участвуют в процессах репарации и таким образом обеспечивают конформационную стабильность клеточных белков. БТШ и повышенная активность iNO-синтазы, которые обнаруживаются в миокарде даже через сутки после начала реперфузии, являются маркерами ишемического повреждения и посредниками преколондиционирования [19, 20].

Таким образом, короткие периоды ишемии и реперфузии вызывают заметные изменения активности ферментов и метаболизма. Сохранение этих изменений увеличивает толерантность миокарда к последующему длительному ишемическому стрессу, обеспечивая лучшее выживание кардиомиоцитов в условиях сниженного обеспечения энергетическими субстратами и кислородом, что является важным для кардиологических больных.

Существование «второго окна защиты» или позднего ишемического преколондиционирования — более медленного адаптационного ответа миокарда отчасти можно объяснить теми же механизмами, которые являются ведущими в формировании долговременной адаптации. Быстро индуцируемые классическим преколондиционированием механизмы являются необходимым звеном для индукции отсроченных геномзависимых механизмов, благодаря которым развивается полноценный протективный эффект ишемического преколондиционирования. Механизмы этой формы ишемического преколондиционирования обязательно включают экспрессию генов, синтез БТШ и iNO-синтазы. Активация БТШ играет ключевую роль в повышении устойчивости миокарда к последующей длительной ишемии [21—23].

Таким образом, механизмы формирования защитного действия классического преколондиционирования очень напоминают процессы, происходящие при формировании адаптации к гипоксии; они связаны с изменениями внутриклеточного обмена, но сопровождаются более мощной активацией систем, ответственных за адаптацию, так как интенсивность стрессорного фактора индуцировала ишемию.

Роль белков теплового шока в механизмах формирования долговременной адаптации и ишемического preconditionирования

БТШ играют существенную роль в работе клетки, отвечая за образование третичной и четвертичной структур некоторых вновь синтезированных белков; транслокацию белков через мембраны различных оргanelл клеток; разборку олигомерных белковых комплексов; регуляцию протеолиза нестабильных белков; контроль биологической активности регуляторных белков, в том числе транскрипционных факторов.

Характерным клеточным проявлением стресса являются активация свободнорадикальных процессов, нарушение структуры внутриклеточных и мембраносвязанных белков, агрегация и накопление денатурированных белков, кальциевая перегрузка. Как оказалось, БТШ могут ограничивать эти сдвиги, дезагрегируя аномальные белковые агрегаты, участвуя в деградации необратимо поврежденных белков, повышая мощность антиоксидантных ферментов и ограничивая повреждающие эффекты кальциевой перегрузки за счет связывания кальмодулина. В условиях стресса синтез БТШ резко увеличивается [24, 25].

При этом большинство БТШ после стресса накапливается в наиболее уязвимых участках клетки, а именно: в первые 4—5 ч в ядре, затем в перинуклеарной, присарколеммальной зонах и вдоль актиновых филаментов (Welch W., Suhan J., 1986). Смысл накопления в ядре после повреждения клетки заключается в защите генетического материала, в частности в нормализации формирования рибосом в поврежденном ядре, предупреждении агрегационных процессов при фолдинге белков в условиях значительного накопления первичных полипептидов, восстановлении нормальной структуры миофибрилярного аппарата в цитоплазме. БТШ участвуют в дезагрегации комплекса с восстановлением нормальной структуры белка или с окончательной деградацией поврежденных полипептидов, являясь составной частью клеточной системы репарации, защищая процессы биосинтеза белка и структурную целостность клеточных пептидов [26].

Таким образом, БТШ играют значительную роль в повышении устойчивости клеточного аппарата биосинтеза белка к повреждающим воздействиям и необходимы для быстрого восстановления мембранных белков, к которым, в частности, относятся белки ионных каналов, рецепторные белки, ферменты [27].

Высокая концентрация белков теплового шока в последующем связана с поддержанием активного состояния сенситизации ряда ферментов, таких как фосфолипаза С и аденилатциклаза, т. е. в процессе адаптации эти ферменты приобретают способность повышать свою активность не только в ответ на внешний стрессорный стимул, но и при действии внутриклеточных факторов. Таким образом, за счет внутриклеточного механизма самоусиления клетки приобретают способность отвечать на стрессорный сигнал многократной активацией генов и накоплением белков [28].

Индикаторы протективного эффекта гипоксии и ишемического preconditionирования в клинической практике

До сих пор в современной медицине основные клинические проявления защиты описываются через уменьшение выброса биохимических маркеров миокардиального повреждения. Такой выбор маркеров обусловлен результатами ряда экспериментальных исследований. В работах Ф.З. Меерсона и соавт. [3, 4, 9] продемонстрировано, что при активации перекисного окисления липидов происходит повреждение фосфолипидного бислоя мембран кардиомиоцитов и как следствие возникает каскад ферментемии. Выход КФК, КФК-МВ из миокарда являлся одним из наиболее надежных критериев гипоксического повреждения клеток сердечной мышцы и закономерно возрастал пропорционально степени снижения концентрации АТФ. Оценивая уровень этого маркера, судили о том, насколько готов организм к повторному гипоксическому воздействию. В экспериментах на животных авторы показали, что предварительная адаптация к гипоксии предотвращает стрессовое повреждение миокарда, величина освобождаемой активности КФК у адаптированных животных, перенесших стресс, не отличалась от показателя у животных, адаптированных к гипоксии, но не подвергавшихся стрессорному воздействию [9].

Уровень БТШ возрастает очень быстро, что дает возможность оценить возникновение ишемии миокарда до развития необратимого повреждения клетки. Это особенно важно для клинической практики, когда можно использовать чувствительные маркеры для подтверждения гипоксического состояния у больных ишемической болезнью сердца, у которых степень гипоксии не всегда можно оценить клинически.

При проведении клинико-инструментальных исследований возможно количественно оценивать резерв адаптации к гипоксии и ишемии. При проведении суточного мониторинга предварительное preconditionирование миокарда или предварительная адаптация к гипоксии приводит к уменьшению суммарной длительности депрессии на ЭКГ, суммарного интеграла смещения сегмента *ST* и среднего уровня депрессии сегмента *ST*. Отмечено также уменьшение количества спровоцированных ишемией и гипоксией одиночных и парных желудочковых экстрасистол. При проведении парных нагрузочных проб адаптация миокарда к ишемии и гипоксии подтверждается улучшением переносимости физических нагрузок и возрастанием порога ишемии [29, 30].

Перспективы и возможности применения гипоксии и ишемического preconditionирования в кардиологической практике

Сегодня благодаря проведенным в последние 10 лет экспериментальным и клиническим исследованиям мы располагаем большой доказательной базой успешного применения протективного эффекта гипоксии в клинической практике.

Большинство адаптивных стратегий гипоксической

терапии использует одни и те же основные, сочетающиеся процессы, направленные на поддержание кислородного гомеостаза с повышением устойчивости к недостатку кислорода, в том числе и путем уменьшения потребности в нем. Сила и интенсивность используемого гипоксического воздействия в большинстве программ была умеренной и не приводила к развитию патологических состояний, однако формирование устойчивой адаптационной защиты с использованием указанных методик требует длительного времени (3—5 нед). В связи с этим существует необходимость уменьшения сроков достижения стадии долговременной адаптации при сохранении ее эффективности на уровне разных органов. Эта проблема может быть решена за счет использования ишемического preconditionирования при создании новых реабилитационных

программ. Применение более агрессивных режимов гипоксического воздействия приводит к формированию устойчивой адаптации в более короткие сроки; при этом дозирование гипоксического воздействия под контролем маркеров ишемии дает возможность построения безопасных и эффективных реабилитационных программ.

Это направление является перспективным и активно разрабатываемым, так как дает возможность расширить возможности лечебно-профилактических программ.

Таким образом, сегодня благодаря работам по изучению внутриклеточных функционально-метаболических механизмов адаптации к гипоксии и ишемии появилась реальная возможность для разработки и внедрения новых эффективных медицинских технологий в программы кардиореабилитации.

Сведения об авторах:

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии

Лямина Надежда Павловна — д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науке, e-mail: lyana_n@mail.ru

Карпова Элла Станиславовна — канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. артериальной гипертензии, e-mail: Ella.doc@rambler.ru

Котельникова Елена Владимировна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. артериальной гипертензии

ЛИТЕРАТУРА

1. **Литвицкий П.Ф.** Патофизиология. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002.
2. **Колчинская А.З.** Интервальная гипоксическая тренировка: эффективность, механизмы действий. Киев: КГИФК-ЕЛТА; 1992.
3. **Меерсон Ф.З.** Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Медицина; 1993.
4. **Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М., Фролов Б.А.** Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. М.: Наука; 1989.
5. **Шкроботько П.Ю.** Дозированная гипоксия как немедикаментозный метод терапии. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2011; випуск XXIV (1): 147—8.
6. **Мастыкин А.С., Дривотинов Б.В., Апанель Е.И.** Прерывистая ишемия мозга: случайный эпизод, запрограммированный риск или «предлечение»? Вестні НАН Беларусі. Сер. мед. навук. 2006; 3: 22—7.
7. **Bin-Jaliah I., Ammar H.I., Mikhailidis D.P.** et al. Cardiac adaptive responses after hypoxia in an experimental model. *Angiology*. 2010; 61 (2): 145—56.
8. **Wasserfuhr D., Cetin S.M., Yang J.** et al. Protection of the right ventricle from ischemia and reperfusion by preceding hypoxia. *Nurnyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008; 378 (1): 27—32.
9. **Меерсон Ф.З.** Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука; 1981.
10. **Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г.** Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина; 1988.
11. **Меерсон Ф.З.** Физиология адаптационных процессов. М.; 1986.
12. **Лукьянова Л.Д., Ушаков И.Б.** Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М.; 2004.
13. **Yellon D.M., Dana A., Walker J.M.** Эндогенная защита миокарда: значение метаболической адаптации («preconditionирования»). *Медикографія*. 1999; 21 (2): 80—3.
14. **Сидоренко Г.И., Турин А.В., Сополева Ю.В., Иосава И.К.** Феномен прерывистой ишемии у человека и его роль в клинических проявлениях в ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1997; 10: 10—6.
15. **Garlid K.D., Pauczek P., Yarov Yarovoy V.** et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP sensitive K⁺ channels. Possible mechanisms of cardioprotection. *Circ. Res.* 1997; 81: 1072—82. Liu Y., Sato T., O'Rourke B. et al. Mitochondrial ATP dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection. *Circulation*. 1998; 97: 2463—9.
17. **Kloner R.A., Jennings R.B.** Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part II. *Circulation*. 2001; 104: 3158—67.
18. **Doenst T., Taegtmeier H.** Ischemic preconditioning—from bench to bedside. In: Beyersdorf F., ed. *Ischemia-reperfusion injury in cardiac surgery*. Landes Biosci; 2001.
19. **Kloner R.A., Jennings R.B.** Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part I. *Circulation*. 2001; 104: 2981—9.
20. **Шиманская Т.В., Добровольский Ф.В., Вавилова Г.Л.** NO-зависимая модуляция чувствительности открытия митохондриальной поры при ишемии/реперфузии изолированного сердца. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2009; 95 (1): 28—37.
21. **Писаренко О.И.** Ишемическое preconditionирование: от теории к практике. *Кардиология*. 2005; 9: 62—72.
22. **Портниченко А.Г.** Феномен позднего preconditionирования миокарда, или фенотипическая кардиопротекция. В кн.: Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н., ред. *Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца*. Киев: НВП «Видавництво «Наукова думка» НАН України»; 2008: 305—31.
23. **Valdez L.B., Zaobornyj T., Alvarez S.** Heart mitochondrial nitric oxide synthase. Effects of hypoxia and aging. *Mol. Aspects Med.* 2004; 25: 49—59.
24. **Мальшев И.Ю., Мальшева Е.В.** Белки теплового шока и защита сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1998; 126 (12): 604—11.
25. **Бабушкина И.В., Рунович А.А., Боровский Г.Б., Войников В.К., Курильская Т.Е.** Эндогенная защита миокарда: Роль белков теплового шока в механизмах preconditionирования. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2006; 5 (51): 27—31.
26. **Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.** Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: ГЭОТАР-МЕДИА; 2011.
27. **Мальшев И.Ю.** Феномен адаптационной стабилизации структур и роль в нем белков теплового шока: Дисс. М.; 1982.
28. **Меерсон Ф.З., Мальшев И.Ю.** Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. М.: Наука; 1993.
29. **Кузнецов В.А., Тодосийчук В.В.** Оценка феномена адаптации к ишемии методом суточного мониторинга ЭКГ. *Кардиология*. 1998; 9: 4—7.
30. **Тодосийчук В.В., Кузнецов В.А., Нохрина О.Ю.** Оценка поздней фазы ишемического preconditionирования миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Вестник аритмологии*. 2010; 61: 30—1.

REFERENCES

1. **Litvitskiy P.F.** Pathophysiology. M.: GEOTAR-MED; 2002 (in Russian).
2. **Kolchinskaya A.Z.** Interval hypoxemic training: efficiency, mechanisms of actions. Kiev: KGIFK-ELTA; 1992 (in Russian).
3. **Meerson F.Z.** Adaptation medicine: mechanisms and protective effects of adaptation. M.: Meditsina; 1993 (in Russian).
4. **Meerson F.Z., Tverdokhlib V.P., Boev V.M., Frolov B.A.** Adaptation to a periodic hypoxia in therapy and prevention. M.: Nauka; 1989 (in Russian).

5. **Shkrobot'ko P.Yu.** The dosed hypoxia as a non-drug method of therapy. Aktual'nye voprosy farmatsevticheskoy i meditsinskoy nauki i praktiki. 2011; vypusk XXIV (1): 147—8 (in Russian).
6. **Mastykin A.S., Drivotinov B.V., Apanel' E.I.** Faltering ischemia of a brain: the casual episode, the programmed risk or "pretreatment? Vestsi HAH Belarus' Ser. med. navuk. 2006; 3: 22—7 (in Russian).
7. **Bin-Jaliah I., Ammar H.I., Mikhailidis D.P.** et al. Cardiac adaptive responses after hypoxia in an experimental model. *Angiology*. 2010; 61 (2): 145—56.
8. **Wasserfuhr D., Cetin S.M., Yang J.** et al. Protection of the right ventricle from ischemia and reperfusion by preceding hypoxia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008; 378 (1): 27—32.
9. **Meerson F.Z.** Adaptation, stress and prevention. M.: Nauka; 1981 (in Russian).
10. **Meerson F.Z., Pshennikova M.G.** Adaptation to stressful situations and physical activities. M.: Meditsina; 1988 (in Russian).
11. **Meerson F.Z.** Physiology of adaptation processes. M.; 1986 (in Russian).
12. **Luk'yanova L.D., Ushakov I.B.** Hypoxia problems: molecular, physiological and medical aspects. M.; 2004 (in Russian).
13. **Yellon D.M., Dana A., Walker J.M.** Endogenous protection of a myocardium: value of metabolic adaptation ("prekonditsionirovaniye"). *Medikografiya*. 1999; 21 (2): 80—3.
14. **Sidorenko G.I., Turin A.V., Sopoleva Yu.V., Iosava I.K.** Phenomenon of faltering ischemia at the person and his role in clinical manifestations in coronary heart disease. *Kardiologiya*. 1997; 10: 10—6 (in Russian).
15. **Garlid K.D., Paucek P., Yarov Yarovoy V.** et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP sensitive K⁺ channels. Possible mechanisms of cardioprotection. *Circ. Res.* 1997; 81: 1072—82.
16. **Liu Y., Sato T., O'Rourke B.** et al. Mitochondrial ATP dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection. *Circulation*. 1998; 97: 2463—9.
17. **Kloner R.A., Jennings R.B.** Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part II. *Circulation*. 2001; 104: 3158—67.
18. **Doenst T., Taegtmeyer H.** Ischemic preconditioning—from bench to bedside. In: Beyersdorf F., ed. Ischemia-reperfusion injury in cardiac surgery. Landes Biosci; 2001.
19. **Kloner R.A., Jennings R.B.** Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part I. *Circulation*. 2001; 104: 2981—9.
20. **Shimanskaya T.V., Dobrovol'skiy F.V., Vavilova G.L.** NO dependent modulation of sensitivity of opening of a mitochondrial time at ischemia / reperfusion the isolated heart. *Ros. fiziol. zh. im. I.M. Sechenova*. 2009; 95 (1): 28—37 (in Russian).
21. **Pisarenko O.I.** Ischemic prekonditsionirovaniye: from the theory to practice. *Kardiologiya*. 2005; 9: 62—72 (in Russian).
22. **Portnichenko A.G.** Phenomenon of a late prekonditsionirovaniye of a myocardium, or fenotipichesky cardiopatronage. V kn.: Moybenko A.A., Dosenko V.E., Parkhomenko A.N., red. Endogenous mechanisms of a cardiopatronage as basis of pathogenetic therapy of diseases of heart. Kiev: NVP «Vidavnitstvo «Naukova dumka» NAN Ukraïni"; 2008: 305—31 (in Russian).
23. **Valdez L.B., Zaobornyj T., Alvarez S.** Heart mitochondrial nitric oxide synthase. Effects of hypoxia and aging. *Mol. Aspects Med.* 2004; 25: 49—59.
24. **Malyshev I.Yu., Malysheva E.V.** Proteins of thermal shock and protection of heart. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 1998; 126 (12): 604—11 (in Russian).
25. **Babushkina I.V., Runovich A.A., Borovskiy G.B., Voynikov V.K., Kuril'skaya T.E.** Endogenous protection of a myocardium: Role of proteins of thermal shock in prekonditsionirovaniye mechanisms. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2006; 5 (51): 27—31 (in Russian).
26. **Ivashkin V.T., Drapkina O.M.** Clinical value of oxide of nitrogen and proteins of thermal shock. M.: GEOTAR-MEDIA; 2011 (in Russian).
27. **Malyshev I.Yu.** Phenomenon of adaptation stabilization of structures and role of proteins of thermal shock. *Diss. M.*; 1982 (in Russian).
28. **Meerson F.Z., Malyshev I.Yu.** Phenomenon of adaptation stabilization of structures and protection of heart. M.: Nauka; 1993 (in Russian).
29. **Kuznetsov V.A., Todosiychuk V.V.** Assessment of a phenomenon of adaptation to ischemia method of daily monitoring of an electrocardiogram. *Kardiologiya*. 1998; 9: 4—7 (in Russian).
30. **Todosiychuk V.V., Kuznetsov V.A., Nokhrina O.Yu.** Assessment of a late phase of an ischemic prekonditsionirovaniye of a myocardium at patients with coronary heart disease. *Vestnik aritmologii*. 2010; 61: 30—1 (in Russian).

Поступила 10.07.13