

РОЛЬ КОМПЕНСАТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Н.А. Макарова

ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздрава России,
454092 Челябинск, ул. Воровского, 64

В обобщенном виде представлена многоуровневая система регуляции сердечной деятельности при ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; адаптация; миокард; прессорные и депрессорные механизмы.

THE ROLE OF COMPENSATORY MECHANISMS IN PATHOGENESIS OF CORONARY HEART DISEASE

N.A. Makarova

Chelyabinsk State Medical Academy, Russia

The multilevel system regulating cardiac activity during coronary heart disease is considered.

Key words: coronary heart disease; adaptation; myocardium; pressor and depressor mechanisms.

Несмотря на наличие в арсенале врачей большого числа эффективных лекарственных средств и высокотехнологичных видов помощи, заболевания сердечно-сосудистой системы продолжают оставаться главной причиной смертности, унося в мире ежегодно около 17 млн жизней [1]. До половины летальных исходов приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Это объясняется следующими причинами. Во-первых, базисная терапия направлена на ингибирование основных патофизиологических звеньев болезни: статины ингибируют воспаление, нарушение липидного обмена, β -адреноблокаторы — активацию симпатикоадреналовой системы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антиагреганты — тромбообразование [3]. Во-вторых, не всегда учитывается предшествующее течение заболевания. В-третьих, часто не берется в расчет способность самого организма осуществлять гомеостатический контроль внутренней среды. Последнее связано с отсутствием единого целостного представления о механизмах регуляции сердечной деятельности.

ИБС представляет собой стадийный процесс со сменой фаз и неуклонным прогрессированием в течение длительного времени. Приспособительные механизмы включаются еще до развития клинических проявлений ИБС и участвуют в патогенезе на всех ее стадиях. Обобщив разрозненные данные, мы предприняли попытку представить картину развития ИБС с учетом участия собственных защитных сил организма.

На стадии предболезни кардиомиоциты реагируют на различные раздражители (факторы риска) путем латентного изменения собственного метаболизма и связанных с ним систем регуляции. Наряду с ремоделированием миокардиального энергетического метаболизма изменяются углеводный, липидный, белковый и другие виды обмена веществ [4]. Недостаточное снабжение миокарда кислородом вследствие стойкого вазоспазма или длительное воздействие эндогенных токсичных метаболитов на разные звенья дыхательной цепи

митохондрий приводит к появлению энергодефицита. Ответная реакция кардиомиоцита на повреждение подчиняется общим закономерностям, свойственным всем клеткам. Процесс снижения аэробного синтеза АТФ обуславливает переход на альтернативные метаболические потоки (сукцинатоксидазный путь окисления), выполняющие роль компенсаторных механизмов. Анаэробный гликолиз как поставщик АТФ эффективен лишь на начальной стадии биоэнергетической гипоксии [5].

Продолжающееся расстройство энергообмена приводит к подавлению энергозависимых функций. Вызванная атеросклерозом устойчивая обструкция коронарных артерий обуславливает хроническую ишемию миокарда. На ее фоне возможны эпизоды острой ишемии, когда происходит разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки с последующей агрегацией тромбоцитов и образованием тромба. Частично окклюзирующий просвет сосуда тромб (с присоединившимся вазоспазмом или без него) препятствует кровотоку и вызывает развитие нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без формирования зубца Q. В условиях ишемии снижается ресинтез АТФ. Замедляется транспорт энергии от митохондрий к эффекторным структурам клетки и утилизация последними АТФ [5, 6]. Некомпенсированный распад АТФ способствует накоплению аденозина во внеклеточном пространстве [7]. Дегградация аденозина сопровождается образованием активных форм кислорода. При их взаимодействии с липидами мембран запускается переносное окисление липидов (ПОЛ). Интенсивность ПОЛ регулируется соотношением прооксидантов (самоокисляющиеся соединения, восстановители, свободнорадикальные продукты различного происхождения) и антиоксидантов (стероидные гормоны, убихинон, супероксиддисмутазы, белки липидного слоя мембраны, селен и т. д.). Преобладание оксигеназных реакций приводит к интенсификации ПОЛ и последующей структурно-функциональной дезорганизации плазматических и митохондриальных мембран, ферментов клеток миокарда

[5, 6]. Увеличение проницаемости плазматических мембран вызывает дисбаланс ионов и жидкости, что ведет к повышению внутриклеточного осмотического давления и кальциевой перегрузке [6, 7]. Поврежденные группы кардиомиоцитов теряют свои свойства: способность к возбудимости, сократимости, проведению электрического импульса, а также к восприятию и реализации регулирующих воздействий [8]. Полностью окклюзирующий просвет сосуда тромб приводит к гибели кардиомиоцитов в зоне повреждения. Дальнейшее течение патологического процесса определяется площадью повреждения, состоянием интактного миокарда и уровнем коронарного кровотока.

В соседних с зоной повреждения кардиомиоцитах происходит замедление процесса сокращения, направленное на экономное расходование энергетических ресурсов. Расход АТФ в их миофибриллах ограничивает ряд механизмов. Первым и наиболее ранним из них является открытие АТФ-зависимых калиевых каналов. Открытие каналов и усиленный выход ионов K^+ из клетки в соответствии с концентрационным градиентом уменьшает вход ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты, предупреждая их перегрузку. Переход клетки на анаэробный гликолиз сопровождается развитием внутриклеточного ацидоза. Образованные при распаде молекул АТФ и креатинфосфата в клетках фосфат-ионы совместно с ионами H^+ уменьшают чувствительность сократительных белков к Ca^{2+} . Помимо этого, аденозин ингибирует β_1 -адренорецепторы на мембранах кардиомиоцитов. Блокада активирующего влияния катехоламинов на функцию кардиомиоцитов позволяет клеткам перераспределять энергию АТФ [7]. Активация АТФ-зависимых калиевых каналов и ацидоз инициируют блокаду пор митохондриальных мембран, регулирующих неспецифическую проницаемость [9]. Внутриклеточные компенсаторные процессы относятся к первому уровню системы регуляции функций в организме. Вместе с тем выключение части миокарда из сокращения в результате гибели кардиомиоцитов и замедления сокращения близлежащих клеток проявляется снижением насосной функции сердца. Неполному опорожнению полости левого желудочка способствует и нарушение релаксации миокарда. Сердечный выброс поддерживается в соответствии с потребностями гемодинамики надсегментарными вегетативными нервными центрами, представляющими второй уровень системы регуляции функций. Деятельность второго уровня осуществляется благодаря кольцевым связям внутренних органов с центральной нервной системой. Эти связи составляют основу их собственных рефлексов и являются обязательным промежуточным звеном сложных цепных реакций организма [10]. Ухудшение транспорта кислорода во всех органах и тканях вызывает раздражение центральных и периферических хеморецепторов, стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга. Увеличивается частота дыхания и сердечных сокращений.

Особенностью рефлекторного ответа при локализации повреждения в заднежелудочной стенке левого желудочка является развитие брадикардии, что связано с избирательной вагусной иннервацией указанной области [11]. Доминирование парасимпатических влияний на сердце обеспечивает снижение нагрузки на него и тем самым может предотвращать развитие острой сердечной недостаточности или уменьшать ее выраженность [6, 11].

В условиях увеличения частоты сердечных сокращений возрастает суммарная длительность потенциала действия и в кардиомиоциты поступает большое количество ионов Ca^{2+} . Так, параллельно с частотой нарастает сила сокращения (лестница Боудича). На

изменение напряжения сердечной стенки и ее растяжение реагируют механорецепторы. Ведущую роль в компенсации сердечной деятельности начинает играть миогенный механизм регуляции Франка—Старлинга, работающий по принципу длина—сила. Чем больше желудочек растягивается в фазе диастолы, тем больший объем крови выбрасывается им во время последующей систолы [11], однако миогенный механизм имеет предел возможностей. При превышении конечного диастолического давления левого желудочка более чем на 18—20 мм рт. ст. происходит перерастяжение миофибрилл. Механизм Франка—Старлинга перестает действовать: ударный и минутный объемы уменьшаются. В результате уменьшения объемной скорости кровотока происходит стимуляция РААС, что проявляется увеличением содержания ангиотензина II (АТ-II) в крови. Под влиянием АТ-II возрастает общее периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление, с повышением которого увеличивается венозный возврат к сердцу. Растяжение кровью полостей сердца приводит к секреции в кровь натрийуретических пептидов (НУП), обладающих вазодилатирующей способностью (через циклический гуанозинмонофосфат — цГМФ) [12]. При уравнивании указанных депрессорных и прессорных влияний наступает стабилизация гемодинамики. Увеличение минутного объема кровообращения восстанавливает транспорт кислорода к органам и тканям.

Превалирование же прессорных или депрессорных механизмов вызывает прогрессирующее уменьшение сердечного выброса и раздражение структур гипоталамуса (третий уровень системы регуляции). Направление для дальнейшего изменения внутренней среды в соответствии с потребностями организма в кислороде определяется соотношением симпатических и парасимпатических влияний. В большинстве случаев ведущими становятся симпатические механизмы регуляции.

Симпатическая нервная система повышает основной обмен, стимулируя выработку катаболических гормонов в организме. Высокий уровень метаболизма увеличивает потребность тканей в кислороде и энергозатраты, что активирует работу систем транспорта кислорода. Опосредованное влияние катехоламинов на сердечно-сосудистую систему дополняется прямыми прессорными и кардиотоническими эффектами.

В основе прямого эффекта катехоламинов на сердце лежат изменения метаболизма кардиомиоцита. Катехоламины, взаимодействуя с β -адренорецепторами плазматических мембран клеток, стимулируют гликогенолиз, усиливают образование циклического аденилатциклозы, связанной с аркотубулярным аппаратом. В свою очередь цАМФ участвует в процессах превращения фосфорилазы из неактивной формы в активную, расщепляющую гликоген. Утомленная сердечная мышца теряет способность сохранять фосфорилазу в активной форме и восстанавливает ее под действием аденоалина.

Кардиотонический эффект катехоламинов проявляется увеличением скорости возникновения потенциала действия в клетках водителей ритма, повышением возбудимости и проводимости. Кроме того, улучшается синхронность возбуждения и сокращения мышечных волокон, увеличивается сила сокращения миокарда. Указанный инотропный эффект связан также со способностью катехоламинов повышать проницаемость мембран кардиомиоцитов к ионам Ca^{2+} , однако перегрузка кальцием неповрежденных кардиомиоцитов формирует электрическую нестабильность миокарда, увеличивающую вероятность возникновения леталь-

ных аритмий. Одновременно происходит перераспределение регионарного кровотока в сторону сердца, обусловленное возрастающей ролью прессорных механизмов. Сужение кровеносных сосудов вследствие активации β_2 -адренорецепторов системных вен и артерий оказывает позитивное влияние на системную гемодинамику. Так, при сужении вен усиливается венозный возврат, повышается преднагрузка левого желудочка и, согласно закону Франка—Старлинга, увеличивается сердечный выброс. Это способствует повышению давления в аорте, поэтому наряду с сердечным выбросом возрастает и сила сердечных сокращений (механизм Анрепа). Неповрежденным участкам миокарда приходится выполнять большую работу. Гиперфункция приводит к возрастанию потребности в кислороде сохранившихся и ишемизированных участков миокарда, что негативно сказывается на состоянии левого желудочка. При дальнейшем преобладании прессорных механизмов снижение его насосной функции сопровождается повышением давления в левом предсердии, а затем в венах и капиллярах малого круга. Вторичная легочная венозная гипертензия вызывает легочную артериальную гипертензию, в развитии которой участвует рефлекторный спазм легочных артериол (рефлекс Китаева). В результате этого возникает застой в малом круге кровообращения. Скопление жидкости в интерстиции и альвеолах нарушает диффузию газов, обуславливая развитие тяжелой артериальной гипоксемии. Явления отека и гипоксемии усугубляются гипоксическим поражением альвеолярно-капиллярных мембран, приводящим к увеличению их проницаемости и нарушениям микроциркуляции [11]. При отсутствии лечебных воздействий альвеолярный отек легких становится причиной летального исхода. Возможна и другая цепь событий, связанная с рефлекторной разгрузкой левого желудочка. Она обусловлена парасимпатическими влияниями. Раздражение рецепторов стенок желудочков и предсердий вызывает расширение артериол большого круга кровообращения, однако в результате гипотонии и брадикардии (рефлекс Бецоляда—Яриша) развивается правожелудочковая недостаточность на фоне сниженного сердечного выброса.

Доминирование депрессорных механизмов (НУП, оксид азота — NO, простагландины, кинины, простаглицлин) вызывает прогрессирующее снижение сердечного выброса и артериального давления. Ухудшается перфузия самого миокарда, что приводит к расширению зоны некроза и дальнейшему снижению сократительной функции сердца. В результате снижения сердечного выброса возникают периферические микроциркуляторные нарушения (микротромбозы, артериовенозные шунты), нарастают метаболический ацидоз и тканевая гипоксия. Депонирование внутрисосудистой жидкости в тканевых интерстициальных пространствах уменьшает венозный возврат к сердцу и способствует еще большему снижению сердечного выброса [11]. Кардиогенный шок вызывает расстройство функций внутренних органов (головного мозга, почек, печени, легких). Развивается полиорганная недостаточность, которая также приводит к летальному исходу.

При восстановлении кровотока возникает феномен «ишемия/реперфузия». Из ишемического миокарда вымываются метаболиты, ионы K^+ , H^+ , аденозин, ранее сдерживающие сократительную активность. Поступающий в поврежденные митохондрии кислород используется другими окислительными системами клеток. Происходит своеобразный «взрыв» образования активных форм кислорода. Если скорость их образования превышает способность антиоксидантных ферментов преобразовать молекулу H_2O_2 в воду и кислород, она

подвергается дальнейшему окислению с образованием высокотоксичных вторичных радикалов. При критическом повреждении клеточных органелл реализуется программа самоликвидации клетки — апоптоз.

Вместе с тем активные формы кислорода действуют во всем миокарде, а H_2O_2 проникает через сарколемму в соседние неповрежденные клетки, также запуская в них процесс образования активных форм кислорода. С «кислородным парадоксом» тесно связан «кальциевый парадокс», являющийся одним из основных механизмов снижения сократительной функции миокарда в целом. В результате депонирования ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме жизнеспособных кардиоцитов уменьшается чувствительность к нему миофибрилл, разобщаются процессы возбуждения и сокращения, нарушается метаболизм энергии [6—8]. Вместе с тем миокард способен реагировать усилением сокращений под влиянием инотропной стимуляции. Длительная постишемическая контрактильная дисфункция [13] является защитной реакцией кардиоцитов, стремящихся не израсходовать необходимый для сохранения клетки запас энергии посредством ограничения ее расхода [14]. Контрактильная дисфункция миокарда приводит к сдавливанию коронарных сосудов и обуславливает дефицит коронарного кровотока. Дисбаланс ионов ведет к электрической дестабилизации реперфузируемого миокарда, что способствует развитию аритмии. Аритмия ухудшает системный и коронарный кровоток, приводя к расширению зоны повреждения, прогрессирующему ухудшению сократительной функции миокарда и летальному исходу. К проявлениям реперфузионного повреждения сердца относится и феномен невосстановленного кровотока (no-reflow phenomenon) [15], формирование которого связано с набуханием клеток эндотелия, агрегацией форменных элементов крови в микрососудах, повышением вязкости крови, нарушением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации [16].

Системная стрессовая реакция обеспечивает переход миокарда на новый структурно-функциональный уровень. Компенсаторная гиперфункция сердца влечет за собой одновременную активацию энергообразования, синтеза нуклеиновых кислот и белка в кардиомиоцитах. Начинают преобладать анаболические процессы, связанные с действием кортизола, инсулина, тестостерона, тироксина и др. [17]. Увеличение массы миокарда приводит к тому, что интенсивность функционирования структур постепенно возвращается к нормальному уровню. Следовательно, нормализуются уровень энергообразования и пластические процессы. Нормальное содержание АТФ и гликогена в кардиомиоцитах придает относительную устойчивость гиперфункции, однако пропорционально увеличению массы сердца возрастает в целом потребление им кислорода. Процесс гипертрофии не распространяется на коронарные сосуды, поэтому кровоснабжение сердечной мышцы оказывается недостаточным для выполнения интенсивной механической работы. Уменьшается количество иннервирующих вегетативных нервных волокон на единицу массы миокарда, что способствует возникновению дисфункции гипертрофированного сердца. При многократно повторяющихся эпизодах транзиторной ишемии нарушается экспрессия генов, кодирующих сократительные белки, компоненты ионных каналов, ферменты, клеточные рецепторы и вторичные мессенджеры миоцитов. Вследствие этого часть кардиоцитов перестает сокращаться и отвечать на внешние стимулы (так называемая гибернация миокарда) [7]. Продолжается гибель отдельных кардиоцитов вследствие апоптоза. Внутриклеточные мессенджеры (киназы,

фосфатазы) запускают транскрипционные факторы, прямо влияющие на гены факторов роста (особенно трансформирующего фактора роста β — ТФР β) [18]. Образующийся в миокарде и эндотелии сосудов циркулирующий в крови АТ-II активирует также гены и синтез ТФР β . С одной стороны, он действует через интерстиций внеклеточного матрикса, окружающий миоциты, с другой — прямо стимулирует кардиомиоциты через АТ1-рецепторы, а также окружающие фибробласты [19]. ТФР β усиливает образование коллагена и фибронектина. Снижая уровень матричного металлопротеиназы-1 и повышая уровень тканевого ее ингибитора в ткани миокарда, указанный ростовой фактор одновременно тормозит расщепление коллагена [18]. С отложением в большом количестве внеклеточного матрикса завершается процесс ремоделирования сердца. До определенного момента ремоделирование уменьшает напряжение стенки левого желудочка и поддерживает его сокращение. Когда оно утрачивает приспособительное значение для организма, происходит стойкое ослабление сократительной способности гипертрофированного сердца. Повышение конечного диастолического объема левого желудочка вызывает вновь увеличение сердечного выброса по закону Франка—Старлинга [20]. В условиях сниженного сердечного выброса возрастает и степень активации симпатической нервной системы. Несоответствие ее реальным потребностям гемодинамики включает механизм отрицательной обратной связи: β -адренорецепторы миокарда переходят в состояние десенситизации, т. е. в состояние сниженной чувствительности к нейромедиаторам. В основе десенситизации лежит уменьшение числа рецепторов в плазматической мембране за счет их интернализации путем эндоцитоза в цитозольные везикулы, а также нарушения сопряжения рецепторов с аденилатциклазой. При этом снижается общая плотность β -адренорецепторов миокарда и меняется соотношение β_1 и β_2 -адренорецепторов: с 75/25 в норме до 60/40 [21]. Изменения рецепторного аппарата сочетаются с феноменом гормональной и нейромедиаторной диссоциации соотношения катехоламинов: истощением запасов норадреналина и избытком содержания адреналина. Развитие этого феномена сопровождается потенцированием повреждения миокарда. Ведущими механизмами этого потенцирования являются активация ПОЛ, транспорт из межклеточного пространства в клетки миокарда ионов Ca^{2+} , способствующий активации кальцийзависимых гидролаз. Значительное стимулирующее влияние адреналина на активность аденилатциклазы нарушает внутриклеточное соотношение циклических нуклеотидов ($cAMP/cGMP$), резко снижается синтез АТФ в кардиомиоцитах [6]. Вызванная катехоламинами констрикция артериол почечных клубочков и прямое адренергическое воздействие на юкстагломерулярный аппарат поддерживают активацию РААС. АТ-II стимулирует секрецию альдостерона, вызывающего задержку натрия в организме и повышение осмолярности внеклеточной жидкости. Происходит активация секреции вазопрессина, обеспечивающая увеличение объема циркулирующей крови. Как следствие увеличивается пост- и преднагрузка на сердце. Гиперволемиа ведет к раздражению механорецепторов устьев полых вен и предсердия. На слабое растяжение полых вен возникает рефлекторная тахикардия (рефлекс Бейнбриджа), еще больше увеличивающая нагрузку на миокард и потребность в кислороде. Увеличение напряжения стенок предсердия вызывает дальнейшую продукцию миокардом НУП, который повышает экскрецию жидкости и электролитов в канальцах почек. Это позволяет удерживать в адекватных значениях величину преднагрузки [20]. Механическое растяжение сте-

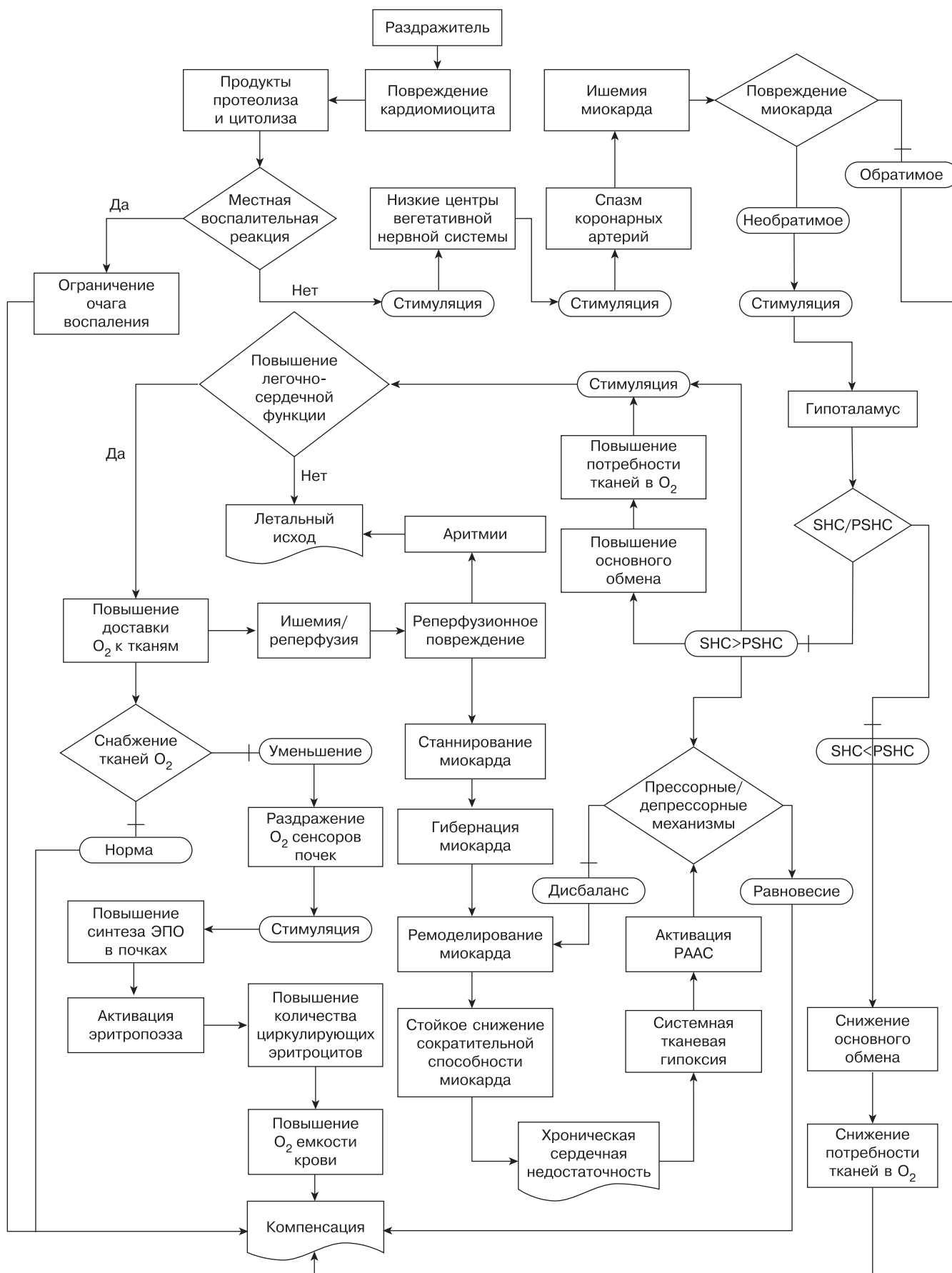
нок сосудов активирует фермент NO-синтетазу и образование NO эндотелиальными клетками. Проникая в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, он стимулирует растворимую гунилатциклазу, что ведет к повышению уровня $cGMP$, активации $cGMP$ -зависимых протеинкиназ, снижению концентрации ионов Ca^{2+} внутри клетки. Кроме того, NO опосредует сосудорасширяющие эффекты эндотелийзависимых вазодилаторов (ацетилхолина, брадикинина и др.). В результате расслабления артериальных и венозных сосудов создается адекватная величина постнагрузки [22]. Усиление влияния депрессорных механизмов происходит и за счет снижения стимуляции РААС по механизму обратной связи. Повышенные концентрации АТ-II уменьшают интенсивность стимулирующих выработку ренина сигналов. Это достигается благодаря способности АТ-II угнетать секрецию ренина (при относительной уремализации почечного перфузионного давления) и увеличивать выработку альдостерона надпочечниками. При нарушении чувствительности почек к НУП отмечается снижение натрийуретического ответа. Механизм, ответственный за этот эффект, многофакторный и включает снижение почечного перфузионного давления, повышение внутрипочечной симпатической активности, уменьшение количества, плотности и чувствительности рецепторов к НУП, ускорение ферментативного разрушения НУП [23].

Неадекватное возрастание величины пред- и постнагрузки на сердце способствует прогрессии систолодиастолической дисфункции. В дальнейшем это неизбежно приводит к застою крови в малом круге, способствующему развитию правожелудочковой недостаточности. Запускается новый круг системных изменений в организме, в основе которых лежит кислородное голодание тканей [20]. Организм обладает индивидуальной чувствительностью к гипоксии. В условиях хронической гипоксии происходит снижение основного обмена вследствие уменьшения продукции гормонов щитовидной железы [17]. Уменьшается степень запроса кислорода тканями, в том числе и сердцем. В противодействие существующей гипоксии активируется эритропоэз. Долговременная приспособительная реакция тормозит на неопределенное время развитие клинических проявлений хронической сердечной недостаточности.

Представленная в виде схемы картина развития ИБС (см. рисунок) показывает, что затруднительно восстановить нарушенный баланс между антагонистическими регуляторными влияниями с помощью одних только нейрогормональных модуляторов. Человеческий организм — сложная саморегулирующаяся система, в которой многочисленные механизмы действуют в сочетании, параллельно или последовательно. Кроме того, широко применяемые ангиопластика и хирургические методы лечения практически не затрагивают патогенетической основы заболевания.

Продолжительность существования организма в условиях болезни определяется индивидуальной способностью к адаптации. Эту способность обеспечивают процессы, направленные на устранение или ослабление функциональных сдвигов. Компенсаторные механизмы представляют собой не отдельные разрозненные реакции со стороны сердца, а реакции организованных и соподчиненных между собой систем [24]. Отсутствие полной компенсации нарушенных сердечных функций приводит к тому, что адаптивные изменения механизмов регуляции на определенном этапе перекрываются их негативным влиянием на течение патологического процесса. Поскольку резервы организма ограничены, необходимо направить усилия на их сохранение и активацию.

Схема регуляции сердечной деятельности при ИБС



Сведения об авторе:

Макарова Надежда Александровна — доц. каф. пропедевтики внутренних болезней; e-mail: zhele@list.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. **Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.** Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России. *Кардиология* 2007; 47 (1): 4—7.
2. **Бокарев И.Н., Немчинов Е.Н., Ермолаева О.А.** Атероматоз и острый коронарный синдром. *Клиническая медицина*. 2005; 85 (2): 4—9.
3. **Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г.**, ред. Клинические рекомендации: Кардиология. М.; 2009.
4. **Телкова И.Л., Тепляков А.Т.** Клинические и патофизиологические аспекты влияния хронической гипоксии/ишемии на энергетический метаболизм миокарда. *Клиническая медицина*. 2004; 84 (3): 4—11.
5. **Лукьянова Л.Д.** Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2004; 2: 2—11.
6. **Литвицкий П.Ф.** Патогенные и адаптивные изменения сердца при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2002; 2: 2—12.
7. **Капелько В.И.** Эволюция концепций и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда. *Кардиология*. 2005; 45 (9): 55—61.
8. **Hess M.L., Manson N.H.** Molecular oxygen: Friend and Foe. The role of the oxygen free radical system in the calcium paradox, the oxygen paradox and ischemia/reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1984; 16: 969—85.
9. **Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Соленкова Н.В.** Адаптация миокарда к ишемии. Первая фаза ишемического preconditionирования. *Успехи физиологических наук*. 2006; 37 (3): 25—41.
10. *Руководство по физиологии: физиология вегетативной нервной системы*. Л.; 1981.
11. **Сыркин А.Л.** Инфаркт миокарда. М.; 1998.
12. **Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М.** Хроническая сердечная недостаточность. М.; 2001.
13. **Kloner R.A., Jennings R.B.** Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part 2. *Circulation*. 2001; 104: 3158—67.
14. **Scott B.D., Kerber R.E.** Clinical and experimental aspects of myocardial stunning. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1992; 35: 61—76.
15. **Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Колар Ф.** и др. Гипоксическое preconditionирование — феномен, обеспечивающий повышение толерантности кардиомиоцитов к гипоксии/реоксигенации. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. 2010; 96 (12): 1170—89.
16. **Loke K.E., Woodman O.L.** Preconditioning improves myocardial functional and reflow, but not vasodilator reactivity, after ischaemia and reperfusion in anaesthetized dogs. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998; 25 (7—8): 552—8.
17. **Куимов А.Д., Якобсон Г.С.** Инфаркт миокарда: клинические и патофизиологические аспекты. Новосибирск; 1992.
18. **Пыцкий В.И.** Причины и механизмы ремоделирования органов при болезнях почек, сердечно-сосудистой системы и бронхиальной астме. *Сердечная недостаточность*. 2010; 11 (4): 249—54.
19. **Matsusaka T., Katori H., Miyazaki M.** et al. Angiotensin II as a player in fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (6): 64—5.
20. **Бойцов С.А.** Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2005; 6 (2): 78—83.
21. **Лопатин Ю.М.** Симпатико-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе, возможности коррекции. *Сердечная недостаточность*. 2002; 3 (1): 20—1.
22. **Marin J., Rodrigues-Martinez M.A.** Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. *Pharmacol. Ther.* 1997; 76: 111—34.
23. **Терещенко С.Н.** Натрийуретический пептид и сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность*. 2002; 3 (1): 25—6.
24. **Судаков К.В.** Общая теория функциональных систем. М.; 1984.

REFERENCES

1. **Oganov R.G., Maslennikova G.Ya.** Real way to improve the demographic situation in Russia — Prevention of cardiovascular disease. *Kardiologiya*. 2007; 47 (1): 4—7 (in Russian).
2. **Bokarev I.N., Nemchinov E.N., Ermolaeva O.A.** Atheromatosis and acute coronary syndrome. *Klin. Med.* 2005; 85 (2): 4—9 (in Russian).
3. **Belenkoy Yu.N., Oganov R.G.** (ed.). Clinical practice guidelines: Cardiology. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
4. **Telkova I.L., Teplyakov A.T.** Clinical and pathophysiological aspects of the effects of chronic hypoxia/ischemia on myocardial energy metabolism. *Klin. Med.* 2004; 84 (3): 4—11 (in Russian).
5. **Luk'yanova L.D.** The role of bioenergy disorders in the pathogenesis of hypoxia. *Patologicheskaya fiziologiya i Experimental'naya terapiya*. 2004; 2: 2—11 (in Russian).
6. **Litvitskiy P.F.** Pathogenic and adaptive change of heart at his regional ischemia and subsequent resumption of coronary blood flow. *Patologicheskaya fiziologiya i Experimental'naya terapiya*. 2002; 2: 2—12 (in Russian).
7. **Kapel'ko V.I.** Evolution of concepts and metabolic basis of ischemic myocardial dysfunction. *Kardiologiya*. 2005; 45 (9): 55—61 (in Russian).
8. **Hess M.L., Manson N.H.** Molecular oxygen: Friend and Foe. The role of the oxygen free radical system in the calcium paradox, the oxygen paradox and ischemia/reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1984; 16: 969—85.
9. **Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Solenkova N.V.** Adaptation to myocardial ischemia. The first phase of ischemic preconditioning. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2006; 37 (3): 25—41 (in Russian).
10. *Guide to Physiology: Physiology of autonomic nervous system*. Leningrad: Nauka; 1981 (in Russian).
11. **Syrkin A.L.** Myocardial infarction. Moscow: Medical information agency; 1998 (in Russian).
12. **Ol'binskaya L.I., Sizova Zh.M.** Chronic heart failure. Moscow; 2001 (in Russian).
13. **Kloner R.A., Jennings R.B.** Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part 2. *Circulation*. 2001; 104: 3158—67.
14. **Scott B.D., Kerber R.E.** Clinical and experimental aspects of myocardial stunning. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1992; 35: 61—76.
15. **Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Kolar F., Portnichenko A.G., Podoksenov Yu.K., Haliulin I.G.** et al. Hypoxic preconditioning — phenomenon, supplying with a higher degree of tolerance of cardiomyocytes to hypoxia/reoxygenation. *Rus. Fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenov*. 2010; 96 (12): 1170—89 (in Russian).
16. **Loke K.E., Woodman O.L.** Preconditioning improves myocardial functional and reflow, but not vasodilator reactivity, after ischaemia and reperfusion in anaesthetized dogs. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998; 25 (7—8): 552—8.
17. **Kuimov A.D., Jakobson G.S.** Myocardial infarction: clinical and pathophysiological aspects. Novosibirsk; 1992 (in Russian).
18. **Pytskiy V.I.** The causes and mechanisms of remodelling in diseases of the kidneys, the cardiovascular system and bronchial asthma. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2010; 11 (4): 249—54 (in Russian).
19. **Matsusaka T., Katori H., Miyazaki M.** et al. Angiotensin II as a player in fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (6): 64—5.
20. **Boytsov S.A.** The central and peripheral mechanisms of the pathogenesis of chronic heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2005; 6 (2): 78—83 (in Russian).
21. **Lopatyn Yu.M.** Sympathetic-adrenal system in heart failure: role in the pathogenesis, correction possibilities. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2002; 3 (1): 20—1 (in Russian).
22. **Marin J., Rodrigues-Martinez M.A.** Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. *Pharmacol. Ther.* 1997; 76: 111—34.
23. **Tereshchenko S.N.** Natriuretic peptide and heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2002; 3 (1): 25—6 (in Russian).
24. **Sudakov K.V.** The general theory of functional systems. Moscow: Medicine; 1984 (in Russian).

Поступила 25.02.13