

Л.Н. Маслов¹, А.Г. Мрочек², И.Г. Халиулин³, Л. Хануш⁴, Ж.-М. Пей⁵, И. Жанг⁶

¹ НИИ кардиологии СО РАМН, Томск, Российская Федерация

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

³ Университет Бристоля, Великобритания

⁴ Институт исследования лекарств, Еврейский университет Иерусалима, Израиль

⁵ Четвертый военно-медицинский университет, Ксиань, провинция Шаанкси, Китай

⁶ Медицинский университет Хебея, Шиджиажуанг, провинция Хебей, Китай

Адаптивный феномен ишемического посткондиционирования сердца. Перспективы клинического применения

Анализ экспериментальных данных свидетельствует о том, что старение и метаболический синдром могут быть серьезными препятствиями для реализации кардиопротекторного эффекта посткондиционирования. Умеренная гиперхолестеринемия, постинфарктный кардиосклероз и гипертрофия сердца не устраняют защитный эффект посткондиционирования у экспериментальных животных. Вопрос о том, влияют ли экспериментальный сахарный диабет и артериальная гипертензия на эффективность посткондиционирования, является предметом дискуссии. Клинические исследования свидетельствуют о кардиопротекторном действии посткондиционирования у больных острым инфарктом миокарда и кардиохирургических пациентов. Вместе с тем остается неясным, в какие сроки после появления коронарной окклюзии посткондиционирование оказывает кардиопротекторный эффект. Также остается неизвестным, как влияют старение, сахарный диабет, метаболический синдром, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, постинфарктное ремоделирование сердца на эффективность посткондиционирования в клинической практике. Требуется дальнейшие клинические исследования, направленные на разработку фармакологических подходов к профилактике реперфузионных повреждений сердца.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия, острый инфаркт миокарда, кардиохирургические вмешательства.

10

Введение

Феноменом ишемического посткондиционирования принято называть повышение толерантности сердца к действию длительной ишемии и реперфузии с помощью нескольких циклов кратковременной реперфузии

и ишемии во время возобновления коронарного кровоснабжения [1]. Мы полагаем, что посткондиционирование можно рассматривать как пример срочной адаптации сердца к ишемии—реперфузии. С общей информацией о сути феномена можно ознакомиться в соответствующих обзорных и оригинальных статьях [1–8]. В экспери-

L.N. Maslov¹, A.G. Mrochek², I. Khaliulin³, L. Hanus⁴, J.-M. Pei⁵, Y. Zhang⁶

¹ Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Cardiology» of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia

² Republic Scientific-Practical Center «Cardiology», Minsk, Belarus

³ University of Bristol, Bristol, UK

⁴ Institute for Drug Research, Faculty of Medicine, Hebrew University of Jerusalem, Israel

⁵ Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi Province, China

⁶ Hebei Medical University, Shijiazhuang, China

Adaptive phenomenon of ischemic postconditioning of the heart. Perspectives of clinical use

Analysis of experimental data indicates that aging, metabolic syndrome may be serious obstacle against realization of cardioprotective effect of postconditioning. The moderate hypercholesterolemia, postinfarction cardiosclerosis and cardiac hypertrophy do not abolish protective effect of postconditioning in experimental animals. The issue whether diabetes mellitus and arterial hypertension affect an efficacy of postconditioning is a subject of discussion. Clinical investigations testify on cardioprotective impact of postconditioning in patients with acute myocardial infarction and cardiosurgery patients. At the same time, it is remained unclear when after coronary artery occlusion postconditioning exhibits cardioprotective effect. It is remained unknown how do affect aging, diabetes mellitus, metabolic syndrome, arterial hypertension, myocardial hypertrophy, cardiac postinfarction remodeling and efficacy postconditioning in clinical praxis. It is required a further clinical investigations turning the development pharmacological approaches to prophylaxis of reperfusion injury of the heart.

Key words: heart, ischemia, reperfusion, acute myocardial infarction, cardiosurgery intervention.

ментальных исследованиях феномен посткондиционирования обычно воспроизводят на здоровых животных. В реальной клинической ситуации чаще приходится иметь дело с пожилыми пациентами, у которых имеют место атеросклероз, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет. Вопрос о том, насколько посткондиционирование будет эффективно у этих больных, в настоящее время является предметом дискуссии.

В данном обзоре мы анализируем литературные источники, посвященные особенностям посткондиционирования у старых лабораторных животных, у особей с артериальной гипертензией, экспериментальным сахарным диабетом, дислипидемией, гипертрофией миокарда, постинфарктным кардиосклерозом. Кроме того, мы проанализировали результаты клинических наблюдений, посвященных посткондиционированию сердца. В отдельный раздел выделены результаты клинических испытаний аденозина и циклоспорина, способных имитировать посткондиционирование сердца.

Данные экспериментальных исследований

Возраст. Известно, что средний возраст пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), по данным некоторых многоцентровых исследований, составляет 58–60 лет [9, 10], поэтому вопрос о том, как сказывается старение на эффективности посткондиционирования, актуален для современной кардиологии. В 2008 г. американские физиологи опубликовали результаты своих экспериментов на изолированных перфузируемых сердцах взрослых (3–4 мес) и старых (20–24 мес) мышей, которые подвергали воздействию ишемии–реперфузии [11]. Оказалось, что инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования удается воспроизвести только на сердцах взрослых животных. Отсутствие кардиопротекторного эффекта у старых особей исследователи связывают с нарушением фосфорилирования (активации) ERK1/2 (extracellular-signal regulated kinase), которая играет важную роль в сигнальном механизме посткондиционирования [2–4, 6–8]. Однако, как полагают авторы [11], решающую роль в исчезновении феномена посткондиционирования у старых животных играет усиление экспрессии кардиомиоцитами МКР-1 (mitogen-activated protein kinase-phosphatase-1), которая катализирует дефосфорилирование белков. Действительно, добавление в перфузат ортованадата натрия, являющегося ингибитором МКР-1, восстанавливает инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования в экспериментах на сердцах старых особей [11].

В 2008 г. группа проф. R.A. Kloner [12] в опытах на молодых (3–4 мес) и старых (24–25 мес) крысах показала, что посткондиционирование оказывает антиаритмический эффект. В 2008 г. физиологи из Германии [13] опубликовали результаты своих опытов на мышах, у которых вызывали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (2 ч). Для посткондиционирования использовали 2 протокола: 1) 3 цикла реперфузии (10 с) и ишемии (10 с); 2) 5 циклов реперфузии (5 с) и ишемии (5 с). Опыты проводили на молодых (3 мес) и старых (>13 мес) животных. У молодых животных инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования удалось воспроизвести при использовании обоих протоколов, а у старых мышей — только при применении второго. Авторы предположили, что различия между старыми и молодыми животными могут быть связаны с особенностями фосфорилирования (активации) транскрипционного фактора STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3). Последний,

как показано в недавних работах [14], может взаимодействовать не только с ДНК, но и с МРТ-порой (mitochondrial permeability transition pore), открытие которой вызывает гибель кардиомиоцитов в результате некроза и апоптоза [15]. У молодых животных при использовании первого протокола отмечалось увеличение количества фосфорилированного STAT3, а у старых мышей подобного эффекта отмечено не было. Ингибитор JAK2 (Janus kinase 2) у молодых особей блокировал адаптивное фосфорилирование STAT3 и устранял инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования [14]. Кардиопротекторный эффект срочной адаптации не удалось зафиксировать у трансгенных мышей с делецией гена, кодирующего STAT3. На основании полученных данных авторы заключили, что снижение эффективности ишемического посткондиционирования связано с нарушением адапционного фосфорилирования STAT3 [14].

В 2011 г. S.J. Somers и соавт. [16], выполняя эксперименты на изолированных сердцах взрослых (4 мес) и старых (5 мес) животных, показали, что кардиопротекторный эффект посткондиционирования сохраняется в обеих группах. Кроме того, они установили, что защитный эффект посткондиционирования не удается обнаружить на изолированных сердцах животных, нокаутированных по гену *STAT3*, что согласуется с данными немецких коллег. Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что S.J. Somers и соавт. [16] старыми называли мышей в возрасте 5 мес, тогда как другие авторы считают старыми животных в возрасте 13 [13] или 20 мес [11]. Следовательно, нет оснований рассматривать эксперименты S.J. Somers и соавт. [16] как опыты, выполненные на старых особях.

Таким образом, в 2 работах было показано, что старение ведет к исчезновению кардиопротекторного эффекта ишемического посткондиционирования. Публикации, которые опровергали эту точку зрения, отсутствуют. Считается, что исчезновение инфаркт-лимитирующего эффекта срочной адаптации сердца связано с нарушением фосфорилирования STAT3 (или усилением дефосфорилирования этого белка) и повышением уровня экспрессии МКР-1. Тот факт, что антиаритмический эффект посткондиционирования сохраняется у старых животных, может свидетельствовать о том, что триггерный и сигнальный механизмы кардиопротекторного и антиаритмического эффекта посткондиционирования могут различаться.

Гиперхолестеринемия. В 2006 г. греческие кардиологи попытались оценить эффективность посткондиционирования у кроликов с гиперхолестеринемией [17]. Часть животных находилась на диете, обогащенной холестерином, в течение 6 нед, что обеспечивало увеличение содержания холестерина в сыворотке крови в 15 раз. У кроликов моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (3 ч). Авторы установили, что посткондиционирование оказывает инфаркт-лимитирующий эффект только у особей с нормальным уровнем холестерина. Эти данные были подтверждены в более поздней работе того же авторского коллектива [18].

В 2007 г. M. Donato и соавт. [19] опубликовали результаты своих экспериментов на изолированных перфузируемых сердцах обычных кроликов и животных, находившихся на гиперхолестериновой диете в течение 4 нед, что обеспечивало увеличение концентрации холестерина в сыворотке крови в 5 раз. *In vitro* моделировали глобальную ишемию (30 мин) и реперфузию (2 ч). Выяснилось, что посткондиционирование оказывает инфаркт-лимитирующий эффект в обеих группах животных [19]. Китай-

ские кардиологи выполняли эксперименты на обычных мини-свиньях и на животных, находившихся в течение 4 нед на диете, обогащенной холестерином, которая вызывала увеличение содержания холестерина в плазме крови в 6 раз [20]. У животных воспроизводили коронаро-окклюзию (3 ч) и реперфузию (24 ч). Посткондиционирование у обычных кроликов способствовало уменьшению зоны «no-reflow» (зона невосстановленного кровотока) почти в 2 раза и уменьшению размера очага некроза в 1,3 раза. У особей, находившихся на гиперхолестериновой диете, подобных защитных эффектов срочной адаптации зафиксировать не удалось [20].

В 2012 г. китайские физиологи опубликовали результаты своих экспериментов на кроликах с экспериментальным атеросклерозом [21]. У животных моделировали локальную ишемию (35 мин) и реперфузию (12 ч). Авторы установили, что посткондиционирование обеспечивает уменьшение реперфузионного выброса тропонина Т и способствует снижению интенсивности апоптоза кардиомиоцитов в зоне реперфузии у кроликов с атеросклерозом.

Таким образом, в 3 работах было показано, что гиперхолестеринемия ведет к исчезновению инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования. Однако в 2 исследованиях установили, что кардиопротекторный эффект срочной адаптации сохраняется у особей с повышенным уровнем холестерина. Необходимо отметить, что концентрация холестерина у подопытных животных в несколько раз превышала нормальные показатели. В связи с этим следует отметить, что уровень общего холестерина у пациентов с ОИМ только на 11–13% превышает верхнюю границу нормы [22, 23], поэтому представляется маловероятным, чтобы подобная гиперхолестеринемия снижала эффективность посткондиционирования у больных с ОИМ.

Сахарный диабет и метаболический синдром. Сахарный диабет, по данным ряда авторов [24–26], встречается у 17–34% больных с острым коронарным синдромом. Принято считать, что данное заболевание существенно усугубляет течение ОИМ [27]. Этот факт объясняет интерес исследователей к изучению влияния сахарного диабета на эффективность посткондиционирования при экспериментальном инфаркте миокарда.

Согласно данным W. Cai и соавт. [28], инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования сохраняется у крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом. Прямо противоположные результаты получили китайские кардиологи [29]. Они проводили эксперименты на сердцах крыс, изолированных у обычных животных и у особей с стрептозотоцин-индуцированным диабетом. Моделировали глобальную ишемию (30 мин) и реперфузию (45 мин). О кардиопротекторном эффекте посткондиционирования судили по снижению уровня креатинфосфокиназы (КФК) и тропонина I в перфузате, оттекающем от сердца. Оказалось, что посткондиционирование оказывает кардиопротекторный эффект только в опытах на сердцах обычных крыс [29].

В 2008 г. C. Wagner и соавт. [30] попытались выяснить, как повлияет метаболический синдром на эффективность посткондиционирования. Эксперименты выполняли на крысах линий Wistar, DA (Dark Agouti) и WOKW (Wistar–Ottawa–Karlsburg W) с метаболическим синдромом. В экспериментах на изолированных перфузируемых сердцах воспроизводили региональную ишемию (30 мин) и реперфузию (30 мин), а посткондиционирование моделировали с помощью 3 циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с). Инфаркт-лимитирующий эффект

посткондиционирования удалось воспроизвести только у крыс линий Wistar и DA [30]. Авторы обнаружили, что у крыс этих линий посткондиционирование вызывает фосфорилирование GSK 3 β (glycogen synthase kinase 3 β), которая играет важную роль в сигнальном механизме посткондиционирования [31]. У крыс линии WOKW подобного повышения количества фосфорилированной GSK 3 β после адаптивного воздействия кратковременной реперфузии-ишемии обнаружить не удалось. Посткондиционирование вызывало увеличение количества фосфорилированной ERK в миокарде животных линии DA, но не влияло на этот показатель у особей линии WOKW [30]. Как мы уже отмечали выше, данный фермент играет важную роль в сигнальном механизме посткондиционирования [2–4, 6–8]. Следовательно, у крыс с метаболическим синдромом нарушается внутриклеточный сигналинг, обеспечивающий кардиопротекторный эффект посткондиционирования.

Таким образом, авторы одной публикации утверждают, что стрептозотоцин-индуцированный диабет не влияет на кардиопротекторный эффект посткондиционирования. Другие исследователи убедительно доказывают, что экспериментальный диабет полностью устраняет защитный эффект срочной адаптации сердца. Вполне очевидно, что прояснить ситуацию в будущем помогут независимые исследования. Следует отметить и такой важный факт: в клинической практике на долю диабета 1-го типа, который удается воспроизвести в эксперименте с помощью стрептозотоцина, приходится около 10% от общего числа больных сахарным диабетом [32]. Адекватная экспериментальная модель диабета 2-го типа пока не разработана, поэтому, если в будущем ситуация со стрептозотоцин-индуцированным диабетом и посткондиционированием разъяснится, эти данные можно будет соотнести только к пациентам с диабетом 1-го типа. Данные C. Wagner и соавт. [30] свидетельствуют о том, что метаболический синдром препятствует формированию толерантности сердца к ишемии-реперфузии после посткондиционирования.

Артериальная гипертензия. Согласно данным литературы [24, 33, 34], артериальная гипертензия встречается у 49–85% больных с острым коронарным синдромом, поэтому было важно выяснить, как повлияет экспериментальная гипертензия на эффективность посткондиционирования у подопытных животных. Первыми попытались выяснить, как скажется артериальная гипертензия на эффективности срочной адаптации сердца к ишемии/реперфузии, швейцарские физиологи [31]. Они накладывали зажим на левую почечную артерию у крыс линии Wistar. Через 6 нед, когда формировалась стойкая артериальная гипертензия, сердца извлекали и помещали в аппарат Лангендорфа. Сердца подвергали воздействию глобальной ишемии (40 мин) и реперфузии (90 мин). Посткондиционирование воспроизводили с помощью 6 циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с) [31]. Оказалось, что посткондиционирование оказывает инфаркт-лимитирующий эффект, улучшает насосную функцию сердца в реперфузионном периоде как в случае проведения экспериментов на сердцах здоровых животных, так и в опытах на сердцах особей с гипертензией.

В 2007 г. аргентинские физиологи опубликовали результаты своих экспериментов на изолированных перфузируемых сердцах крыс линий Wistar и SHR (spontaneously hypertensive rats) [35]. Сердца подвергали воздействию глобальной ишемии (20 мин) и реперфузии (30 мин). Посткондиционирование обеспечивали с помощью 3 циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с). Авторами было

установлено, что посткондиционирование улучшает восстановление насосной функции сердца в реперфузионном периоде как в экспериментах на изолированных сердцах крыс линии Wistar, так и в опытах на сердцах животных линии SHR [35].

В 2010 г. С. Penna и соавт. [36] попытались определить, как повлияет артериальная гипертензия на эффективность посткондиционирования. Эксперименты проводили на изолированных перфузируемых сердцах крыс линий Wistar и SHR. Моделировали глобальную ишемию (30 мин) и реперфузию (2 ч). Посткондиционирование индуцировали с помощью 5 циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с). Размер инфаркта оценивали как соотношение зоны инфаркта к области риска (ЗИ/ОР). Областью риска принято называть участок миокарда, подвергшийся воздействию ишемии и реперфузии. Физиологи установили, что посткондиционирование оказывает инфаркт-лимитирующий эффект только в опытах на сердцах линии Wistar. В экспериментах на сердцах особой линии SHR было показано, что индекс ЗИ/ОР у них выше, чем при использовании сердец животных с нормальным артериальным давлением, а посткондиционирование у них не оказывало достоверного эффекта на ЗИ/ОР [36]. В то же время было установлено, что посткондиционирование способствует восстановлению давления, развиваемого левым желудочком, в реперфузионном периоде в опытах на сердцах обеих линий.

Представленные данные свидетельствуют о том, что артериальная гипертензия не устраняет положительный инотропный эффект посткондиционирования в реперфузионном периоде. Вопрос о влиянии гипертензии на инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования остается открытым.

Гипертрофия миокарда. По данным клинических наблюдений, гипертрофия левого желудочка имеет место у 15–18% больных ОИМ [37, 38]. Согласно исследованиям, выполненным А.Р. Киселевым и соавт. [39], через 5 лет после перенесенного ОИМ повторный инфаркт миокарда развивается у 23% больных. Исходя из этого, важно выяснить, как скажется постинфарктное ремоделирование сердца и гипертрофия миокарда на эффективности срочной адаптации сердца к ишемии/реперфузии.

В 2006 г. М. Zhu и соавт. [31] изучили, как влияет постинфарктная гипертрофия сердца на эффективность посткондиционирования. Они лигировали левую коронарную артерию у крыс. Через 6 нед, когда постинфарктная гипертрофия миокарда была сформирована, сердца изолировали и подвергли воздействию глобальной ишемии (40 мин) и реперфузии (90 мин). Посткондиционирование индуцировали с помощью 6 циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с) [31]. Установили, что посткондиционирование оказывает инфаркт-лимитирующий эффект, улучшает насосную функцию сердца в реперфузионном периоде как в случае проведения экспериментов на сердцах здоровых животных, так и в опытах на сердцах крыс с постинфарктным ремоделированием сердца. Китайские кардиологи вызывали гипертрофию миокарда у мышей посредством констрикции аорты [40]. После формирования гипертрофии сердца помещали в аппарат Лангендорфа и моделировали ишемию (30 мин) и реперфузию (2 ч). Посткондиционирование воспроизводили с помощью 3 циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с). Авторы установили, что посткондиционирование обеспечивает улучшение восстановления насосной функции сердца в реперфузионном периоде, способствует уменьшению очага некроза и снижает интенсивность апоптоза кардиомиоцитов.

Таким образом, экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что постинфарктный кардиосклероз и гипертрофия сердца не являются факторами, снижающими эффективность посткондиционирования.

Данные клинических наблюдений

Острый инфаркт миокарда. Первая работа, посвященная клинической эффективности посткондиционирования, была опубликована французскими кардиологами в 2005 г. [41]. В исследование было включено 30 пациентов с ОИМ, которым выполняли коронарную ангиопластику в течение 6 ч после коронаротромбоза. Среднее время до возобновления коронарного кровотока составило 5 ч. Пациенты были разделены на 2 группы: группа контроля и группа посткондиционирования. Критерием исключения была предшествующая стенокардия за 48 ч до ОИМ и невозможность возобновления коронарной перфузии. В группе посткондиционирования после восстановления коронарного кровотока проводили 4 сеанса дефляции (1 мин) и инфляции (1 мин) интракоронарного баллона. Размер инфаркта оценивали с помощью серийного определения креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови каждые 4 ч после ангиопластики в течение 3 сут. Оказалось, что срочная адаптация сердца к реперфузии и ишемии способствует достоверному уменьшению содержания КФК в крови [41].

В исследование китайских кардиологов было включено 94 пациента с впервые возникшим ОИМ с подъемом сегмента *ST* [42]. Всем больным проводили коронарную ангиопластику. Реваскуляризацию осуществляли в течение 12 ч после ангинозного приступа. Среднее время от возникновения коронарной окклюзии до реперфузии составило 7 ч. Критерием исключения был перенесенный ранее инфаркт миокарда. Для оценки размеров инфаркта использовали серийное определение КФК и КФК-МВ. Посткондиционирование воспроизводили с помощью 3 циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с). Пациенты также были разделены на 2 группы: группа контроля и группа посткондиционирования. Авторам не удалось обнаружить достоверных различий между группами по уровню КФК и КФК-МВ [42]. Трудно дать исчерпывающий ответ, почему китайских кардиологов постигла неудача. Возможно, она была следствием того, что ученые осуществляли реваскуляризацию сердца в более поздние сроки после возникновения ОИМ (7 ч) по сравнению с их французскими коллегами (5 ч).

В 2007 г. С.Е. Darling и соавт. [43] опубликовали результаты ретроспективного исследования, выполненного на 115 больных ОИМ с подъемом сегмента *ST* и окклюзией одной коронарной артерии. Всем пациентам выполняли коронарную ангиопластику в течение 12 ч после возникновения ангинозного приступа. О размере инфаркта судили по величине пика КФК при серийном определении активности этого фермента. Среднее время возобновления коронарного кровотока составило 3,2 ч. Всех пациентов разделили на 2 группы: 1) 1–3 раздувания баллона; 2) 4 и более раздуваний баллона. Пик КФК в первой группе составил 2272 ЕД/л, во второй — 1655 ЕД/л ($p < 0,05$). К сожалению, авторы не указывают продолжительность цикла инфляции/дефляции [43]. Обращает на себя внимание тот факт, что в американском исследовании интервал времени от момента возникновения ангинозного приступа до реканализации инфаркт-связанной артерии составил 3,2 ч, т.е. в 2 раза меньше [43], чем в китайском исследовании (7 ч) [42]. В связи с этим следует отметить, что, согласно данным Р.Б. Дженнингса

и К.А. Реймера [44], окончательное формирование очага некроза в зоне ишемии завершается через 6 ч после экспериментальной коронароокклюзии. По всей видимости, китайские кардиологи через 7 ч после коронароокклюзии уже не могли спасти миокард от некроза.

В 2007 г. Х.С. Yang и соавт. [45] опубликовали данные своих наблюдений за больными ОИМ с подъемом сегмента *ST*. Всем пациентам перед стентированием осуществляли реканализацию инфаркт-связанной коронарной артерии. Часть пациентов подвергалась процедуре посткондиционирования с помощью дефляции (30 с) и инфляции (30 с) интракоронарного баллона, всего использовали 3 цикла ишемии–реперфузии. В группе контроля (только коронарная ангиопластика) среднее время от момента коронароокклюзии до реперфузии было равно 4,4 ч, в группе посткондиционирования — 5,2 ч ($p > 0,05$). О размере инфаркта судили при помощи серийного определения КФК в течение 72 ч после возобновления коронарного кровотока [45]. Установили, что содержание КФК было на 27% ниже в группе посткондиционирования, чем в группе контроля. Кроме того, авторы сообщают, что размер инфаркта они оценивали с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) с радиофармпрепаратом $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ($^{99m}\text{Tc-methoxyisobutylisonitrile}$). Это исследование проводили через 7 сут после реканализации инфаркт-связанной артерии. Томография показала, что размер инфаркта был на 27% меньше в группе посткондиционирования, чем в группе контроля [45]. Общеизвестно, что $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ накапливается только в зоне с нормальной перфузией [46], поэтому в данном случае правильнее говорить об уменьшении дефекта перфузии или зоны «no-reflow». Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что реперфузионная эндотелиальная дисфункция после 60-минутной ишемии сохраняется в течение 2 нед [47]. У обследованных пациентов длительность ишемии в среднем составляла 5 ч, поэтому наше предположение касательно того, что Х.С. Yang и соавт. [45] зафиксировали после посткондиционирования уменьшение зоны «no-reflow», представляется вполне обоснованным.

Французские кардиологи исследовали, может ли посткондиционирование оказывать долгосрочный кардиопротекторный эффект [48]. В испытание было включено 38 больных ОИМ с подъемом сегмента *ST*. Всем им осуществляли коронарную ангиопластику в течение 6 ч от момента возникновения ангинозного приступа. Среднее время от момента коронароокклюзии до реперфузии составило 5 ч. Пациентов разделили на 2 группы: 1) коронарная ангиопластика ($n = 21$); 2) коронарная ангиопластика + посткондиционирование ($n = 17$) [48]. О размере инфаркта судили по серийному определению активности КФК и тропонина I в сыворотке крови в течение 72 ч после реканализации. Согласно результатам определения КФК, размер инфаркта был на 40% меньше в группе посткондиционирования, чем в контрольной. Определение содержания тропонина I показало, что посткондиционирование уменьшает размер очага некроза на 47% [48]. Кроме того, авторы работы изучили, как влияет посткондиционирование на размер инфаркта через 5 мес после ОИМ. Для этого они проводили ОЭКТ с радиофармпрепаратом $^{201}\text{TlCl}$. Было установлено, что размер инфаркта был на 40% меньше у адаптированных больных, чем в контрольной группе. Мы не вполне согласны с подобной трактовкой результатов работы, поскольку $^{201}\text{TlCl}$ накапливается только в миокарде с нормальной перфузией [46]. На наш взгляд, в данном случае правильнее говорить об уменьшении дефекта перфузии,

как это принято называть в литературе [46]. Эхокардиографическое исследование, выполненное через 1 год после ОИМ, показало, что фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в контрольной группе составила 49%, а в группе адаптации к реперфузии — 56% [48]. Следовательно, посткондиционирование оказывает не только транзитный инфаркт-лимитирующий эффект, но и вызывает стойкое уменьшение размеров дефекта перфузии и улучшает насосную функцию сердца спустя 1 год после инфаркта.

В 2008 г. W.K. Laskey и соавт. [49] опубликовали результаты своих наблюдений за больными ($n = 24$) ОИМ с подъемом сегмента *ST*. Всем им проводили коронарную ангиопластику в течение 6 ч от момента возникновения коронароокклюзии. Среднее время от момента коронаротромбоза до реперфузии составило 4 ч. Посткондиционирование воспроизводили с помощью 2 циклов дефляции (3 мин) и инфляции (90 с) интракоронарного баллона. Больные были разделены на 2 группы: 1) контроль (только ангиопластика; $n = 12$); 2) посткондиционирование (ангиопластика + посткондиционирование; $n = 12$). Оказалось, что у адаптированных пациентов отмечается более выраженное и быстрое разрешение сегмента *ST* ($p = 0,0002$) [49]. У посткондиционированных больных было отмечено увеличение коронарного резерва ($p < 0,0001$) по сравнению с группой контроля. Пик КФК в первой группе был равен 1,862 ЕД/л, во второй — 1,524 ЕД/л ($p = 0,03$) [49]. В 2009 г. китайские кардиологи опубликовали результаты своих наблюдений, выполненных на пациентах с ОИМ, у которых осуществляли ангиопластику инфаркт-связанной коронарной артерии [50]. Посткондиционирование осуществляли с помощью раздувания интракоронарного баллона, использовали 3 цикла реперфузии (30 с) и ишемии (30 с) или 3 сеанса реперфузии (60 с) и ишемии (60 с). Через 7 сут после ангиопластики в сыворотке крови определяли концентрацию Fas-лигандов [50]. Известно, что Fas-лиганды могут индуцировать апоптоз клеток, содержащих Fas-рецепторы [51]. Эти же исследователи установили, что посткондиционирование с помощью 3 сеансов реперфузии (60 с) и ишемии (60 с) приводит к снижению уровня циркулирующих в крови Fas-лигандов на 25% по сравнению с пациентами с инфарктом, но без посткондиционирования. Эти данные можно рассматривать как косвенное доказательство антиапоптотического эффекта посткондиционирования. Вместе с тем авторы не осуществляли сцинтиграфию миокарда с маркером апоптоза — меченым аннексином V, поэтому утверждать, что посткондиционирование оказывает антиапоптотический эффект у человека, пока не следует.

В 2009 г. G. Wang и соавт. [52] попытались выяснить, при использовании какого протокола посткондиционирования можно добиться максимального кардиопротекторного эффекта. В исследование было включено 433 больных ОИМ с подъемом сегмента *ST*, которым в течение 12 ч от момента возникновения ангинозного приступа выполнялась коронарная ангиопластика. Половине пациентов коронарную ангиопластику проводили в течение первых 6 ч от момента коронаротромбоза, остальным — через 6 и более часов после коронарной окклюзии. Одним из критериев исключения была стенокардия за 48 ч до ОИМ. Больные были разделены на группы в зависимости от числа инфляций интракоронарного баллона. Оказалось, что только при 4 раздуваниях баллона отмечается уменьшение пика активности КФК. Достоверного изменения ФВ ЛЖ в зависимости от числа раздуваний баллона обнаружить не удалось [52]. Основным недостатком работы, на наш взгляд, является тот факт,

что авторы не разделили больных на 2 группы: 1) с реперфузией в течение 6 ч после «коронарной катастрофы»; 2) с реканализацией через 6 и более часов после коронарного тромбоза. Как мы уже отмечали выше, экспериментальный инфаркт завершает свое формирование в первые 6 ч после перевязки коронарной артерии, поэтому важно было оценить эффективность посткондиционирования в зависимости от продолжительности ишемии миокарда.

В 2010 г. J. Lönborg и соавт. [53] опубликовали данные своих наблюдений за больными ОИМ ($n=118$) с подъемом сегмента *ST* и ангиопластикой инфаркт-связанных коронарных артерий, которую выполняли в течение 12 ч после коронарной окклюзии. Средний интервал времени от момента коронаротромбоза до ангиопластики был равен 4 ч. Больных разделили на 2 группы: 1) группа контроля (только ангиопластика); 2) группа посткондиционирования после ангиопластики. Посткондиционирование осуществляли с помощью 4 циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с). Через 3 мес после эпизода ОИМ проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ). Было обнаружено, что адаптация сердца к ишемии–реперфузии обеспечивает уменьшение размера зоны инфаркта на 19% по сравнению с группой контроля. Кроме того, авторы установили, что посткондиционирование не оказывает достоверного эффекта на область риска. Через 3 мес после коронарной катастрофы число пациентов с сердечной недостаточностью было достоверно больше в группе контроля, чем в группе посткондиционирования [53]. На наш взгляд, недостаток работы в том, что авторы не попытались проанализировать эффективность посткондиционирования в зависимости от длительности ишемии сердца.

В исследование, опубликованное Q. Fan и соавт. в 2010 г. [54], было включено 50 больных ОИМ с подъемом сегмента *ST*, которым выполнялась коронарная ангиопластика. Посткондиционирование воспроизводили с помощью 3 циклов дефляции (30 с) и инфляции (30 с). К сожалению, авторы статьи не сообщили о продолжительности временного интервала между ангинозным приступом и реперфузией. Оценку размера инфаркта они не производили. В ходе исследования было установлено, что через 7 дней после ангиопластики ФВ ЛЖ была достоверно выше у адаптированных пациентов по сравнению с группой контроля (реперфузия без посткондиционирования). В исследование, выполненное китайскими кардиологами [55], было включено 43 пациента с ОИМ и подъемом сегмента *ST*. Всем больным проводилась коронарная ангиопластика в течение 12 ч после возникновения коронарной окклюзии. Посткондиционирование осуществлялось с помощью 4 циклов реперфузии (1 мин) и ишемии (1 мин). Пациентов разделили на 2 группы: 1) группа контроля (только ангиопластика); 2) группа «реперфузия + посткондиционирование». Среднее время от момента возникновения коронарного тромбоза до реперфузии в группе контроля составило 5,4 ч, а в группе посткондиционирования — 4,1 ч ($p=0,258$). Оценку размера инфаркта производили с помощью серийного определения КФК-МВ и ОЭКТ с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ через 7 дней после ангиопластики. У адаптированных пациентов пик КФК-МВ составил 247 ЕД/л, в группе контроля — 352 ЕД/л ($p=0,028$). Авторы утверждают, что по данным ОЭКТ посткондиционирование способствовало уменьшению размера зоны инфаркта на 46% [55]. С подобной трактовкой результатов можно не согласиться, поскольку как уже было сказано выше, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ накапливается в миокарде с нормальной перфузией [46], поэтому в данном случае правильнее гово-

рить об уменьшении зоны «no-reflow». Авторы отмечают, что у адаптированных пациентов происходит более быстрое разрешение сегмента *ST*, чем у больных контрольной группы. По данным эхокардиографии, ФВ ЛЖ была выше у посткондиционированных пациентов, чем у больных контрольной группы ($p=0,002$) [55]. Это исследование, как и предыдущие работы, убедительно свидетельствует в пользу того, что посткондиционирование существенно повышает эффективность коронарной ангиопластики у больных ОИМ.

В 2010 г. китайские кардиологи [56] опубликовали результаты клинических наблюдений за пациентами с ОИМ и подъемом сегмента *ST* с последующей коронарной ангиопластикой в течение 12 ч с момента возникновения ангинозного приступа. Посткондиционирование осуществляли с помощью дефляции/инфляции интракоронарного баллона. Пациенты были разделены на 3 группы: 1) группа контроля (только реперфузия; $n=26$); 2) посткондиционирование ($n=25$) с помощью 3 циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с); 3) посткондиционирование ($n=24$) с помощью 3 циклов реперфузии (60 с) и ишемии (60 с). К сожалению, авторы статьи не сообщают время от момента коронарного тромбоза до момента реканализации инфаркт-связанной артерии. Размер инфаркта они не оценивали, но определяли в крови содержание фактора некроза опухолей α (ФНО α), который является одним из цитокинов-индукторов апоптоза [51]. Определение ФНО α в сыворотке крови через 7 дней после ОИМ показало, что его концентрация ниже у больных 3-й группы ($p<0,05$) [56]. Насосную функцию сердца оценивали эхокардиографически. Оказалось, что ФВ ЛЖ в 1-й группе составляет 52%, во 2-й группе — 57%, а в 3-й — 65% [56]. Различия между группами были достоверными. Таким образом, данные китайских клиницистов свидетельствуют, что наиболее выраженный положительный эффект оказывает посткондиционирование с использованием 3 циклов реперфузии по 1 мин и ишемии по 1 мин.

В исследование, выполненное P. Sorensson и соавт. [57], было включено 76 больных ОИМ с подъемом сегмента *ST*. Всем пациентам выполнялась коронарная ангиопластика. Авторы публикации не сообщают об интервале времени между коронарной окклюзией и моментом возобновления коронарной перфузии, что затрудняет трактовку результатов. Посткондиционирование воспроизводили с помощью 4 циклов дефляции (1 мин) и инфляции (1 мин) интракоронарного баллона. Через 6–9 дней после реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии с помощью МРТ оценивали размер зоны инфаркта. По данным томографии кардиологам не удалось выявить достоверных различий по величине индекса ЗИ/ОР между посткондиционированными и обычными пациентами [57]. Определение КФК-МВ и тропонина I также не позволило обнаружить инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования. Представленные в статье данные не позволяют объяснить неудачу шведских кардиологов. Возможно, что они выполняли реперфузию у большинства пациентов через 6 ч после коронарной окклюзии.

В 2011 г. S. Garcia и соавт. [58] опубликовали результаты наблюдений за больными ОИМ с подъемом сегмента *ST* ($n=43$). Среднее время от момента возникновения коронарной катастрофы до реперфузии было равно 4,5 ч. Посткондиционирование осуществляли с помощью 4 циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с). Размер инфаркта оценивали с помощью серийного определения КФК и КФК-МВ. Инфаркт-лимитирующий эффект адаптации

сердца удалось установить только при определении пика активности КФК-МВ. Определение ФВ ЛЖ показало, что этот показатель выше у посткондиционированных пациентов.

В исследование, выполненное китайскими кардиологами [59], было включено 64 больных с ОИМ и подъемом сегмента *ST*. Посткондиционирование воспроизводили с помощью 3 эпизодов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с). Клиницисты установили, что адаптация сердца к ишемии—реперфузии способствует снижению частоты возникновения реперфузионных желудочковых экстрасистол, желудочковой тахикардии, вызывает снижение пика КФК и КФК-МВ, обеспечивает увеличение ФВ ЛЖ [59].

В 2012 г. группа французских кардиологов [60] опубликовала результаты своих клинических наблюдений за больными ОИМ с подъемом сегмента *ST* ($n=50$). Всем больным проводилось стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии. Пациентов разделили на контрольную группу ($n=20$) и больных с посткондиционированием ($n=20$), которое осуществляли с помощью раздувания интракоронарного баллона. Продолжительность ишемии в контроле составляла 4 ч, в посткондиционированной группе — 4,5 ч. Размер зоны инфаркта оценивали с помощью МРТ с гадолинием, которую проводили через 48 и 72 ч после эпизода ОИМ. Кроме того, для оценки очага некроза применяли серийное определение активности КФК. МРТ использовали для оценки отека в зоне некроза миокарда. Исследователи показали, что посткондиционирование обеспечивает уменьшение очага некроза на 29%, пик активности КФК при этом снижался в 2 раза, а степень отека миокарда уменьшалась в 1,5 раза [60].

Таким образом, в 13 публикациях было обнаружено позитивное влияние посткондиционирования на течение ОИМ. Авторы работ осуществляли посткондиционирование в среднем за 3–5 ч после коронарного события. В двух работах не удалось зафиксировать кардиопротекторный эффект посткондиционирования у пациентов с ОИМ [42, 57]. Возможно, авторы данных работ осуществляли посткондиционирование через 6 ч и в более отдаленные сроки после коронарной окклюзии. К сожалению, в своих статьях они не сообщают о продолжительности интервала времени между коронароокклюзией и реперфузией.

Кардиохирургические больные. В 2007 г. китайские кардиохирурги опубликовали краткое сообщение о применении посткондиционирования во время хирургического вмешательства у детей с тетрадой Фалло [61]. Пациенты были разделены на 2 группы: 1) операция ($n=12$); 2) операция + посткондиционирование ($n=12$). Через 30 с после снятия зажима с аорты осуществляли повторное пережатие аорты на 30 с. Процедуру повторяли дважды. Пик подъема КФК-МВ и тропонина I пришелся на 4-й ч после снятия зажима с аорты. Оказалось, что посткондиционирование уменьшает пик активности КФК-МВ и тропонина I ($p<0,05$). В 2009 г. тот же коллектив кардиохирургов повторил клинические наблюдения за детьми с тетрадой Фалло, которым выполняли посткондиционирование [62]. В группу контроля включили 51 пациента, в группу посткондиционирования — 48 больных. Адаптированные к ишемии—реперфузии сердца больных, в свою очередь, разделили на 2 группы: 1) посткондиционирование с помощью 2 циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с) ($n=23$); 2) посткондиционирование с помощью 3 циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с) ($n=25$) [62]. Посткондиционирование способствовало уменьшению пика тропонина I и снижению уровня лактата в крови детей после снятия зажима с аорты. Частота нефатальных послеоперационных осложнений

в группе контроля составила 33%, в группе посткондиционирования — 12% ($p<0,016$). Адаптированным больным требовалась меньшая инотропная поддержка. Авторам не удалось обнаружить различий между 2 группами посткондиционированных детей [62].

В 2011 г. Q. Ji и соавт. [63] опубликовали результаты наблюдений за детьми ($n=80$) с тетрадой Фалло, которым выполнялось кардиохирургическое вмешательство. Посткондиционирование обеспечивали с помощью 3 циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с). Оказалось, что пик тропонина I был достоверно ниже у посткондиционированных больных. Этим пациентам требовалась меньшая инотропная поддержка, у них раньше осуществлялась экстубация. В 1-й день после операции у адаптированных детей был зафиксирован больший сердечный выброс. Представленные данные говорят о том, что посткондиционирование является эффективным способом защиты миокарда от реперфузионного повреждения у детей с тетрадой Фалло.

В 2008 г. W. Luo и соавт. [64] опубликовали результаты наблюдения за детьми, которым осуществляли хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца ($n=40$). Посткондиционирование выполняли посредством 3 циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с). Пик уровня тропонина I и КФК-МВ в сыворотке крови был достоверно ниже у детей, адаптированных к ишемии—реперфузии сердца, им требовалась меньшая инотропная поддержка. Освобождение лактата из миокарда было меньше у посткондиционированных пациентов, что свидетельствует о снижении интенсивности анаэробного гликолиза и, соответственно, об усилении аэробного гликолиза. Выброс лактата из миокарда определяли как разницу между концентрацией лактата в крови из коронарного синуса и аорты. Авторам не удалось установить различия между контрольными (только операция) и адаптированными пациентами по аккумуляции в миокарде лейкоцитов [64]. Эти данные свидетельствуют о кардиопротекторном эффекте посткондиционирования во время выполнения оперативных вмешательств у детей с врожденными пороками сердца.

В 2008 г. W. Luo и соавт. [65] попытались выяснить, как скажется посткондиционирование на эффективности операции по замене клапанов сердца у взрослых пациентов ($n=50$). Посткондиционирование воспроизводили с помощью снятия и наложения зажима на аорту, всего было 3 сеанса реперфузии (30 с) и ишемии (30 с). Авторы обнаружили, что реперфузионный пик активности КФК-МВ ниже у адаптированных пациентов, различий по уровню тропонина I между посткондиционированными и контрольными пациентами зарегистрировано не было. Миокардиальный выброс лактата рассчитывали как разницу между уровнем лактата в крови из коронарного синуса и аорты. Этот показатель в реперфузионный период был ниже у адаптированных больных, что говорит о меньшей интенсивности анаэробного гликолиза у этих пациентов. Рассчитывали разницу по числу лейкоцитов в крови из аорты и коронарного синуса. Эта величина была ниже у посткондиционированных больных, что можно расценивать как снижение лейкоцитарной инвазии в ткань миокарда и, соответственно, уменьшение повреждения сердечной мышцы [65]. Аналогичный эффект посткондиционирования был обнаружен ранее в экспериментальных исследованиях [1]. Кроме того, посткондиционирование уменьшало инотропную поддержку. Следовательно, посткондиционирование обеспечивает эффективную защиту сердца от реперфузионного повреждения у взрослых.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что посткондиционирование является эффективным способом защиты сердца от ишемических и реперфузионных повреждений во время выполнения кардиохирургических вмешательств у детей и взрослых.

Фармакологическая имитация посткондиционирования. Общеизвестно, что одним из триггеров посткондиционирования является эндогенный аденозин [2, 3, 4, 6], поэтому кардиологи сделали попытки воспроизвести феномен посткондиционирования с помощью экзогенного аденозина. Первыми применили аденозин для защиты сердца от ишемических и реперфузионных повреждений кардиологи из клиники Мейо (США) в 1998 г. [66], т.е. исследование провели еще до открытия феномена посткондиционирования в 2003 г. [1]. Пациентам с ОИМ ($n=35$) и ангиопластикой инфаркт-связанной коронарной артерии внутривенно вводили лидокаин и инфузирвали аденозин [66]. В группу контроля включили больных ОИМ с ангиопластикой, но без инфузии указанных лекарственных средств ($n=47$). У 3 пациентов во время инфузии аденозина развилась гипотензия. Введение аденозина им пришлось прекратить, и этих больных исключили из исследования. Размер дефекта перфузии оценивали с помощью ОЭКТ с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -sestamibi (он же ^{99m}Tc -MIBI). Томографию выполняли 2 раза: после стабилизации показателей и непосредственно перед выпиской из стационара. В первом случае у больных после инфузии аденозина отмечался больший дефект перфузии, чем у больных контрольной группы. Во втором случае достоверной разницы между группами выявить не удалось [66]. Известно, что аденозин вызывает синдром «обкрадывания», поэтому его используют в стресс-тестах для определения переходящего дефекта перфузии при ОЭКТ [46]. Очевидно, что аденозин у пациентов с ОИМ обуславливал транзиторное увеличение дефекта перфузии.

В 1999 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования AMISTAD (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine) [9], в которое вошли 236 больных ОИМ с подъемом сегмента ST. Им проводился тромболизис в течение 6 ч от момента возникновения ангинозного приступа. Половине пациентов выполняли инфузию аденозина, другая половина получала плацебо. Авторы оценивали размер зоны инфаркта, а если точнее — размер дефекта перфузии с помощью ОЭКТ с ^{99m}Tc -sestamibi через 6 дней после госпитализации. Кроме того, производилась оценка частоты неблагоприятных внутригоспитальных событий (смерть, повторный инфаркт, застойная сердечная недостаточность, инсульт). Аденозиновая терапия вызывала уменьшение дефекта перфузии, по-видимому, за счет уменьшения зоны «no-reflow». Частота неблагоприятных событий была выше у пациентов, получавших аденозин, однако различия не были статистически значимыми [9]. Авторы заключили, что для решения вопроса о клинической целесообразности применения аденозина у больных ОИМ необходимы дальнейшие исследования на большем контингенте больных [9].

В 2000 г. итальянские кардиологи оценили эффективность интракоронарной инфузии аденозина после реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов ОИМ [67]. Коронарная ангиопластика выполнялась в течение 3 ч от момента возникновения ангинозного приступа. По данным авторов [67], феномен «no-reflow» реже отмечался у пациентов с инфузией аденозина ($p=0,02$). Активность КФК оказалась ниже у пациентов, получавших аденозин, у них же были лучше

показатели сократимости миокарда, частота неблагоприятных событий была ниже, чем в контрольной группе (ангиопластика без аденозина) [67]. Кардиопротекторный эффект аденозина у пациентов с ОИМ был подтвержден в более поздних клинических исследованиях [68–70]. Вместе с тем некоторые авторы сообщают [70], что аденозин не вызывает улучшения насосной функции сердца в реперфузионном периоде, снижение летальности после его применения хоть и достоверно, но незначительно. Согласно данным многоцентрового исследования AMISTAD-II [10], инфузия аденозина способствует уменьшению размера зоны инфаркта, однако существенного эффекта на течение ОИМ препарат не оказывает. Детальное обсуждение клинических испытаний аденозина при ОИМ выходит за рамки данной статьи. Отметим лишь, что применение этого фармакологического препарата не смогло радикально изменить ситуацию с летальностью и неблагоприятными исходами при ОИМ.

Определенные надежды клиницисты возлагают на цитостатик циклоспорин А, который является блокатором МРТ-поры. Как мы уже отмечали выше, открытие этой поры во время реперфузии вызывает гибель кардиомиоцитов в результате апоптоза и некроза [15]. Посткондиционирование блокирует открытие МРТ-поры и, соответственно, предупреждает реперфузионную гибель кардиомиоцитов [71]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что циклоспорин А имитирует инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования [72]. В исследование, выполненное французскими кардиологами, было включено 58 больных ОИМ с подъемом сегмента ST [73]. Всем пациентам выполнялась коронарная ангиопластика в течение 12 ч с момента появления загрудинных болей. Продолжительность ишемии в среднем составила 5 ч. Из исследования были исключены больные с прединфарктной стенокардией. Часть пациентов ($n=30$) перед реканализацией инфаркт-связанной артерии получали циклоспорин (2,5 мг/кг внутривенно), остальные больные ($n=28$) составили группу контроля. Размер инфаркта оценивали с помощью серийного определения содержания КФК и тропонина I, 27 пациентам на 5-й день после ОИМ была выполнена МРТ. Циклоспорин не влиял на уровень тропонина I, но снижал пик активности КФК. По данным МРТ, ингибитор МРТ-поры уменьшает размер зоны инфаркта на 20% [73]. В дальнейших исследованиях была подтверждена инфаркт-лимитирующая активность циклоспорина и показана его способность предупреждать постинфарктное ремоделирование сердца [73]. Основываясь на этих данных, некоторые исследователи полагают [73], что назрела настоятельная необходимость в проведении многоцентрового исследования, направленного на оценку кардиопротекторной активности циклоспорина [74].

Заключение

Анализ экспериментальных данных свидетельствует о том, что старение и метаболический синдром могут оказаться серьезными препятствиями для реализации кардиопротекторного эффекта посткондиционирования. Умеренная гиперхолестеринемия, постинфарктный кардиосклероз и гипертрофия сердца не устраняют защитного эффекта посткондиционирования у экспериментальных животных. Вопрос о том, влияют ли экспериментальный сахарный диабет и артериальная гипертензия на эффективность посткондиционирования, остается предметом дискуссии. Клинические

исследования свидетельствуют о кардиопротекторном действии посткондиционирования у больных ОИМ и кардиохирургических пациентов. Вместе с тем остается неясным, в какие сроки после появления коронароокклюзии посткондиционирование оказывает кардиопротекторный эффект. Также остается неизвестным, как сказывается старение, наличие сахарного диабета, метаболического синдрома, артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда, постинфарктного ремоделирования сердца на эффективности посткондиционирования в клинической практике. Требуются дальнейшие

клинические исследования, направленные на разработку фармакологических подходов к профилактике реперфузионных повреждений сердца.

Работа подготовлена при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям, государственный контракт № 11.519.11.2016, № 11.519.11.2028 и РФФИ, грант № 11-04-0046711-04-00467. Авторы выражают признательность за консультативную помощь проф. В.И. Чернову и за техническую помощь Н.А. Данильченко, М. Октопусу, И.С. Хохловой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285 (2): 579–H588.
2. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Ишемическое посткондиционирование сердца. Рецепторные механизмы и возможность клинического применения. *Кардиология.* 2010; 50 (6): 68–74.
3. Маслов Л.Н. Новые подходы к профилактике и терапии ишемических и реперфузионных повреждений сердца при остром инфаркте миокарда. *Сиб. мед. журн. (Томск).* 2010; 25 (2): 17–24.
4. Маслов Л.Н., Криг Т., Дайван В. Посткондиционирование — универсальный защитный феномен. *Пат. физиол. эксперим. терапия.* 2009; 3: 2–6.
5. Шляхто Е.В., Галагудза М.М., Сыренский А.В., Нифонтов Е.М. Кардиопротекторные эффекты ишемического посткондиционирования миокарда. *Кардиология.* 2005; 45 (7): 44–48.
6. Galagudza M.M., Blokhin I.O., Shmonin A.A., Mischenko K.A. Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2008; 8 (1): 47–65.
7. Rohilla A., Rohilla S., Kushnoor A. Myocardial postconditioning: Next step to cardioprotection. *Arch. Pharm. Res.* 2011; 34 (9): 1409–1415.
8. Shi W., Vinten-Johansen J. Endogenous cardioprotection by ischaemic postconditioning and remote conditioning. *Cardiovasc. Res.* 2012; 94 (2): 206–216.
9. Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata N.A. et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34 (6): 1711–1720.
10. Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W. et al. AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (11): 1775–1780.
11. Przyklenk K., Maynard M., Darling C.E., Whittaker P. Aging mouse hearts are refractory to infarct size reduction with postconditioning. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (14): 1393–1398.
12. Dow J., Bhandari A., Kloner R.A. Ischemic postconditioning's benefit on reperfusion ventricular arrhythmias is maintained in the senescent heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2008; 13 (2): 141–148.
13. Boengler K., Buechert A., Heinen Y. et al. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice. *Circ. Res.* 2008; 102 (1): 131–135.
14. Boengler K., Hilfiker-Kleiner D., Heusch G., Schulz R. Inhibition of permeability transition pore opening by mitochondrial STAT3 and its role in myocardial ischemia/reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* 2010; 105 (6): 771–785.
15. Halestrap A.P. A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection. *Biochem. Soc. Trans.* 2010; 38 (4): 841–860.
16. Somers S.J., Lacerda L., Opie L., Lecour S. Age, genetic characteristics and number of cycles are critical factors to consider for successful protection of the murine heart with postconditioning. *Physiol. Res.* 2011; 60 (6): 971–974.
17. Iliodromitis E.K., Zoga A., Vrettou A. et al. The effectiveness of postconditioning and preconditioning on infarct size in hypercholesterolemic and normal anesthetized rabbits. *Atherosclerosis.* 2006; 188 (2): 356–362.
18. Iliodromitis E.K., Andreadou I., Prokova E. et al. Simvastatin in contrast to postconditioning reduces infarct size in hyperlipidemic rabbits: possible role of oxidative/nitrosative stress attenuation. *Basic Res. Cardiol.* 2010; 105 (2): 193–203.
19. Donato M., D'Annunzio V., Berg G. et al. Ischemic postconditioning reduces infarct size by activation of A₁ receptors and K⁺_{ATP} channels in both normal and hypercholesterolemic rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007; 49 (5): 287–292.
20. Zhao J.L., Yang Y.J., You S.J. et al. Different effects of postconditioning on myocardial no-reflow in the normal and hypercholesterolemic mini-swines. *Microvasc. Res.* 2007; 73 (2): 137–142.
21. Huang C., Li R., Zeng Q. et al. Effect of minocycline postconditioning and ischemic postconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury in atherosclerosis rabbits. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2012; 32 (4): 524–529.
22. Miller C.D., Thomas M.J., Hiestand B. et al. Cholesteryl esters associated with acyl-CoA: cholesterol acyltransferase predict coronary artery disease in patients with symptoms of acute coronary syndrome. *Acad. Emerg. Med.* 2012; 19 (6): 673–682.
23. Rhew S.H., Ahn Y., Kim M.C. et al. Is myocardial infarction in patients without significant stenosis on a coronary fngiogram as benign as believed? *Chonnam. Med. J.* 2012; 48 (1): 39–46.
24. Bonaca M.P., Scirica B.M., Sabatine M.S. et al. Prospective evaluation of pregnancy-associated plasma protein-a and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (4): 332–338.
25. Mazurek M., Kowalczyk J., Lenarczyk R. et al. The prognostic value of different glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction treated invasively. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11 (1): 78.
26. O'Donoghue M.L., Vaidya A., Afsal R. et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (2): 106–111.
27. Yin X., Zheng Y., Zhai X., Zhao X., Cai L. Diabetic inhibition of preconditioning- and postconditioning-mediated myocardial protection against ischemia/reperfusion injury. *Exp. Diabetes Res.* 2012; 2012: 198048.
28. Cai W., Fang J., Chen Z.Y. et al. Rosuvastatin enhances the protective effects of ischemic postconditioning on myocardial ischaemia-reperfusion injury in type 2 diabetic rat. *Chin. J. Cardiol.* 2010; 38 (9): 814–818.
29. Ren J.Y., Song J.X., Lu M.Y., Chen H. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in isolated perfused heart from dia-

- betic rats: Involvement of transient receptor potential vanilloid 1, calcitonin gene-related peptide and substance P. *Regul Pept.* 2011; 169 (1–3): 4–957.
30. Wagner C., Kloeting I., Strasser R.H., Weinbrenner C. Cardioprotection by postconditioning is lost in WOKW rats with metabolic syndrome: role of glycogen synthase kinase 3 β . *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008; 52 (5): 430–437.
31. Zhu M., Feng J., Lucchinetti E. et al. Ischemic postconditioning protects remodeled myocardium via the PI3K-PKB/Akt reperfusion injury salvage kinase pathway. *Cardiovasc. Res.* 2006; 72 (1): 152–162.
32. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мур. 1989. 653 с.
33. Ahmed E., El-Menyar A., Singh R. et al. Effect of age on clinical Presentation and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndrome: a 20-year registry in a Middle Eastern country. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2012; 6: 60–67.
34. Milani R.V., Lavie C.J., Dornelles A.C. The impact of achieving perfect care in acute coronary syndrome: The role of computer assisted decision support. *Am. Heart J.* 2012; 164 (1): 29–34.
35. Fantinelli J.C., Mosca S.M. Comparative effects of ischemic pre and postconditioning on ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Mol. Cell. Biochem.* 2007; 296 (1–2): 45–51.
36. Penna C., Tullio F., Moro F. et al. Effects of a protocol of ischemic postconditioning and/or captopril in hearts of normotensive and hypertensive rats. *Basic Res. Cardiol.* 2010; 105 (2): 181–192.
37. Choi W.S., Lee J.H., Park S.H. et al. Prognostic value of standard electrocardiographic parameters for predicting major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2011; 16 (1): 56–63.
38. Ledakowicz-Polak A., Polak L., Zielinska M. Ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction-still an unsolved problem in the invasive treatment era. *Cardiovasc. Pathol.* 2011; 20 (2): 93–98.
39. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D. et al. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2012; 17 (3): 204–213.
40. Li X.M., Ma Y.T., Yang Y.N. et al. Ischemic postconditioning protects hypertrophic myocardium by ERK1/2 signaling pathway: experiment with mice. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009; 89 (12): 846–850.
41. Staat P., Rioufol G., Piot C. et al. Postconditioning the human heart. *Circulation.* 2005; 112 (14): 2143–2148.
42. Ma X., Zhang X., Li C., Luo M. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function and LV recovery after myocardial infarction. *J. Interv. Cardiol.* 2006; 19 (5): 367–375.
43. Darling C.E., Solari P.B. et al. «Postconditioning» the human heart: multiple balloon inflations during primary angioplasty may confer cardioprotection. *Basic Res. Cardiol.* 2007; 102 (3): 274–278.
44. Дженнингс Р.Б., Реймер К.А. Действие анаприлина при остром ишемическом повреждении миокарда. В кн.: Метаболизм миокарда. Мат-лы 2-го советско-американского симпозиума. 28–30 мая 1975 г. Сочи. Под ред. Е.И. Чазова, Х.Е. Моргана. М.: Медицина. 1977. С. 90–108.
45. Yang X.C., Liu Y., Wang L.F. et al. Reduction in myocardial infarct size by postconditioning in patients after percutaneous coronary intervention. *J. Invasive Cardiol.* 2007; 19 (10): 424–430.
46. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика в кардиологии. Гл. 2.3. В кн.: Радионуклидная диагностика для практических врачей. Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: STT. 2004. С. 55–137.
47. Horwitz L. D., Kaufman D., Keller M. W., Kong Y. Time course of coronary endothelial healing after injury due to ischemia and reperfusion. *Circulation.* 1994; 90 (5): 2439–2447.
48. Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation.* 2008; 117 (8): 1037–1044.
49. Laskey W.K., Yoon S., Calzada N., Ricciardi M.J. Concordant improvements in coronary flow reserve and ST-segment resolution during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a benefit of postconditioning. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2008; 72 (2): 212–220.
50. Zhao W.S., Xu L., Wang L.F. et al. A 60-s postconditioning protocol by percutaneous coronary intervention inhibits myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction. *Apoptosis.* 2009; 14 (10): 1204–1211.
51. Ярилин А.А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии. В кн.: Актуальные проблемы патофизиологии. Избранные лекции. Под ред. Б.Б. Мороза. М. Медицина. 2001. С. 13–56.
52. Wang G., Zhang S., Joggerst S.J. et al. Effects of the number and interval of balloon inflations during primary PCI on the extent of myocardial injury in patients with STEMI: does postconditioning exist in real-world practice? *J. Invasive Cardiol.* 2009; 21 (9): 451–455.
53. Lonborg J., Kelbaek H., Vejstrup N. et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010; 3 (1): 34–41.
54. Fan Q., Yang X.C., Liu Y. et al. Postconditioning attenuates myocardial injury by reducing nitro-oxidative stress *in vivo* in rats and in humans. *Clin. Sci. (Lond).* 2010; 120 (6): 251–261.
55. Xue F., Yang X., Zhang B. et al. Postconditioning the human heart in percutaneous coronary intervention. *Clin. Cardiol.* 2010; 33 (7): 439–444.
56. Lin X.M., Zhang Z.Y., Wang L.F. et al. Attenuation of tumor necrosis factor- α elevation and improved heart function by postconditioning for 60 seconds in patients with acute myocardial infarction. *Chin. Med. J.* 2010; 123 (14): 1833–1839.
57. Sorensson P., Saleh N., Bouvier F. et al. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart.* 2010; 96 (21): 1710–1715.
58. Garcia S., Henry T.D., Wang Y.L. et al. Long-term follow-up of patients undergoing postconditioning during ST-elevation myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2011; 4 (1): 92–98.
59. Liu T.K., Mishra A.K., Ding F.X. Protective effect of ischemia postconditioning on reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Chin. J. Cardiol.* 2011; 39 (1): 35–39.
60. Thuny F., Lairez O., Roubille F. et al. Post-conditioning reduces infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (24): 2175–2181.
61. 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.
62. Li B., Chen R., Huang R., Luo W. Clinical benefit of cardiac ischemic postconditioning in corrections of tetralogy of Fallot. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 8 (1): 17–21.
63. Ji Q., Mei Y., Wang X., Feng J. et al. Effect of ischemic postconditioning in correction of tetralogy of Fallot. *Int. Heart J.* 2011; 52 (5): 312–317.
64. Luo W., Li B., Lin G., Chen R., Huang R. Does cardioplegia leave room for postconditioning in paediatric cardiac surgery? *Cardiol. Young.* 2008; 18 (3): 282–287.
65. Luo W., Li B., Chen R. et al. Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 33 (2): 203–208.

66. Garratt K.N., Holmes D.R., Molina-Viamonte V. et al. Intravenous adenosine and lidocaine in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1998; 136 (2): 196–204.
67. Marzilli M., Orsini E., Marraccini P., Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000; 101 (18): 2154–2159.
68. Claeys M.J., Bosmans J., De Ceuninck M. et al. Effect of intracoronary adenosine infusion during coronary intervention on myocardial reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (1): 9–13.
69. Lim S.Y., Bae E.H., Jeong M.H. et al. Effect of combined intracoronary adenosine and nicorandil on no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention. *Circ. J.* 2004; 68 (10): 928–932.
70. Quintana M., Hjemdahl P., Sollevi A. et al. ATTACC investigators. Left ventricular function and cardiovascular events following adjuvant therapy with adenosine in acute myocardial infarction treated with thrombolysis, results of the ATTenuation by Adenosine of Cardiac Complications (ATTACC) study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59 (1): 1–9.
71. Argaud L., Gateau-Roesch O., Raissy O. et al. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation.* 2005; 111 (2): 194–197.
72. Hausenloy D.J., Maddock H.L., Baxter G.F., Yellon D.M. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovasc. Res.* 2002; 55 (3): 534–543.
73. Piot C., Croisille P., Staat P. et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (5): 473–481.
74. Newton N., Croisille P., Gahide G. et al. Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (12): 1200–1205.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Маслов Леонид Николаевич, д.м.н, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111; тел.: (3822) 26-21-74; e-mail: maslov@cardio.tsu.ru

Мрочек Александр Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, директор Республиканского научно-практического центра «Кардиология»

Адрес: 220036, Минск, ул. Р. Люксембург, д. 110; e-mail: a.mrochek@mail.by

Халиулин Игорь Германович, к.м.н, н.с. Biochemistry Department University of Bristol

Адрес: University Walk, Bristol, BS8 1TD UK; тел.: +44 (0)117-331-21-20; e-mail: I.Khaliulin@bristol.ac.uk

Хануш Лумир (Lumir Hanus), к.х.н., профессор Института исследования лекарств

Адрес: Иерусалим, Израиль, Еврейский университет Иерусалима; e-mail: lumirh@ekmd.huji.ac.il

Жан-Минг Пей (Jian-Ming Pei), профессор отдела физиологии Четвертого военно-медицинского университета

Адрес: 710032, провинция Шаанкси, Китай, Вест Чангл роуд, Ксиань; e-mail: Jmpei8@fmmu.edu.cn

Жанг И. (Yi Zhang), профессор, Department of Physiology, Hebei Medical University

Адрес: Shijiazhuang 050017, China, 361, East Zhongshan Road; e-mail: zhyhenry@hotmail.com