

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.1-097-005

В. Я. Плоткин, М. А. Тимошина

ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ И ПЕРКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В последнее время активно изучается дистантное ишемическое прекондиционирование (ДИПК) как метод защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждений. При этом кратковременные эпизоды ишемии органов, удаленных от миокарда, перед случаем длительной коронарной ишемии предотвращали расширение зоны некроза миокарда и уменьшали вероятность развития реперфузионных осложнений [1–5]. Кроме того, ишемическое прекондиционирование (ИПК) и ДИПК способствовали уменьшению дисфункции эндотелиальных клеток [6–9]. Наряду с этим было также показано, что повреждение миокарда уменьшается при воздействии кратковременных ишемических стимулов непосредственно в ходе длительной ишемии миокарда. Этот феномен получил название дистантного ишемического перкондиционирования (ИПерК) [10, 11].

Следует отметить, что в ряде экспериментальных и клинических исследований описанные методы оказались неэффективными в старших возрастных группах [12–15]. Механизмы этой неэффективности не совсем ясны. Предполагают, что отсутствие эффекта ИПК в пожилом возрасте может быть обусловлено повышением так называемого порога для запуска данного феномена [16]. Наряду с этим у лиц пожилого возраста также недостаточно изучено влияние ДИПК и ИПерК на функцию эндотелия, хотя с увеличением возраста наблюдается прогрессирование дисфункции эндотелия и повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [17, 18].

В настоящее время установлено, что энтеровирусная инфекция (ЭВИ) играет существенную роль в патогенезе развития инфаркта миокарда (ИМ) и его осложнений, а также является одной из причин развития дисфункции эндотелия [19–23]. ЭВИ приводит к усилению эндотелиальной дисфункции у больных ИМ вне зависимости от тяжести течения заболевания, что выражается в снижении способности сосудов к расслаблению [20]. При этом в доступной нам литературе мы не нашли

Плоткин Владимир Яковлевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: plotkin38@gmail.ru

Тимошина Марина Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: mariti1@rambler.ru

данных о влиянии ЭВИ на эффективность ДИПК и ИПерК у больных пожилого возраста с острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от наличия ЭВИ.

Цель работы — оценить эффективность дистантного ишемического preconditionирования и перкондиционирования у пациентов пожилого возраста с острым коронарным синдромом (ОКС) при наличии и отсутствии ЭВИ.

Материалы и методы исследования. Обследование 73 пациентов ОКС проводилось в первые трое суток пребывания в отделении реанимации интенсивной терапии. Возраст пациентов колебался от 61 до 90 лет. Средний возраст составлял $71,8 \pm 7,04$ лет.

В зависимости от диагноза все пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа состояла из 36 (49,3%) пациентов с ИМ, среди которых было 26 женщин (72,2%) и 10 мужчин (27,8%). Во вторую группу вошли 37 (50,7%) пациентов с нестабильной стенокардией (НС), из них 25 женщин (67,7%) и 12 мужчин (33,3%). В анализируемых группах больных не наблюдалось статистически значимых различий по возрасту и полу. На момент исследования у пациентов отсутствовали признаки сердечной недостаточности и нарушения ритма.

Для определения эффективности ДИПК все пациенты были разделены на 4 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия в периферической крови ЭВИ: 1 подгруппа — пациенты ИМ без ЭВИ; 2 подгруппа — пациенты ИМ с ЭВИ; 3 подгруппа — пациенты НС без ЭВИ; 4 подгруппа — пациенты НС с ЭВИ.

Для идентификации различных серотипов энтеровирусов (Коксаки В 1 — 6; ЕСНО 1 — 32; Энтеро 68 — 71) была использована модифицированная реакция связывания комплемента [24]. Величина выявляемого антигена выражалась в относительных единицах (отн. ед.). Диагностическими считались титры антигенов более 0,25 отн. ед.

Функция эндотелия оценивалась по анализу кривой амплитуды пульсовой волны (АПВ) по фотоплетизмограмме с помощью ЭКГ-монитора «Kenz — Cardioscope 2016, Suzuken» (Япония) в пробе с реактивной гиперемией [25]. Изучались следующие показатели: прирост амплитуды пульсовой волны — прирост АПВ (нормальные значения составляют 20–25%), резерв капиллярного кровотока — РКК (нормальные значения 200–300%), показатель функции эндотелия — ПФЭ (нормальные значения более 20%), функции сохранения релаксации — ФСР (нормальные значения 10–15%).

ДИПК и ИПерК осуществлялось на руке, противоположной той, на которой оценивали эндотелиальную функцию, и моделировалось с помощью манжетки тонометра путем нагнетания давления до 200 мм рт. ст. по 3 мин дважды с трехминутным интервалом [26].

Эффективность ДИПК оценивали по фотоплетизмограмме по описанной выше методике анализа функции эндотелия до ДИПК, через 1 мин и через 12 ч после проведения ДИПК.

Для визуализации (графического представления) исходных данных и результатов их статистического анализа в виде так называемого графика типа «короб с усами» (Box-and-Whisker Plot) использована программа InStat+ (версия 3.036) [27].

Для проверки статистической однородности нескольких выборок были использованы процедуры однофакторного (критерий Крускала—Уоллиса) и двухфакторного (критерий Фридмана) дисперсионного анализа, для сравнения двух неза-

висимых выборок — критерий Вилкоксона—Манна—Уитни, для сравнения парных (связанных) наблюдений — парный (знаково-ранговый) критерий Вилкоксона, для анализа корреляций — ранговый коэффициент корреляции Спирмена. В качестве оценок параметров положения и сдвига использовались медианы Ходжеса—Лемана и доверительные интервалы для них [28]. В случаях, когда дисперсионный анализ выявлял статистически значимую неоднородность нескольких выборок, для последующего выявления неоднородных групп (путем их попарных сравнений) применяли процедуры множественных сравнений (программа StatsDirect — версия 2.7.7; StatsDirect Ltd., США).

Наряду с традиционным подходом, основанным на использовании *P*-значения и доверительных интервалов, применялись методы байесовской статистики. В частности, вычисляли Bayes factor — байесов фактор (BF). BF показывает во сколько раз более правдоподобно получить наблюдаемые данные при условии, что справедлива нулевая гипотеза, чем при справедливости альтернативной гипотезы [29].

Результаты исследования и обсуждение. Энтеровирусные антигены выявлены в сыворотке крови у 38 из 73 (52,1%) пациентов ИБС. Количественное исследование различных серотипов энтеровирусов показало отсутствие различий у больных ИМ и НС.

При сравнительном исследовании исходных показателей функции эндотелия было отмечено, что прирост АПВ и ФСР был достаточным во всех 4 подгруппах и превышал нормальные значения (табл.; прирост АПВ больше 25%, ФСР более 15%). Полученные значения прироста АПВ и ФСР согласуются с данными показателей эндотелиальной функции у больных неосложненным ИМ [21] и свидетельствуют о сохранении сосудистой реакции в ответ на артериальную гиперемию.

Таблица. Функция эндотелия пациентов ИМ и НС в зависимости от наличия энтеровирусной инфекции (НЛ)

Показатель	Инфаркт миокарда (<i>n</i> = 36)		Нестабильная стенокардия (<i>n</i> = 37)	
	с ЭВИ (<i>n</i> ₁ = 18)	без ЭВИ (<i>n</i> ₂ = 18)	с ЭВИ (<i>n</i> ₃ = 20)	без ЭВИ (<i>n</i> ₄ = 17)
Прирост АПВ, % (НЛ)	57,181,4 _{103,3}	75,0111,5 _{151,0}	57,684,7 _{120,1}	37,551,6 _{112,3}
РКК, % (НЛ)	153,5176,8 _{200,0}	175,0211,5 _{251,0}	154,1180,8 _{219,1}	137,4151,6 _{212,3}
ПФЭ, % (НЛ)	-15,32,2 _{12,1}	-18,04,8 _{4,9}	-6,04,9 _{14,1}	-11,3-1,4 _{6,9}
ФСР, % (НЛ)	12,029,3 _{45,0}	17,336,9 _{58,3}	14,337,5 _{77,5}	11,128,3 _{46,4}

Примечание: НЛ — точечные оценки медианы Ходжеса—Лемана; границы 95%-х доверительных интервалов представлены в виде подстрочников слева и справа от значения точечных оценок.

При этом резерв капиллярного кровотока (РКК) имел нормальное значение (больше 200%) только у пациентов ИМ без ЭВИ, а в остальных группах РКК был ниже нормальных показателей.

Во всех группах было отмечено значительное снижение ПФЭ (от $-4,8$ до $4,9$). Следует подчеркнуть, что снижение ПФЭ менее 10% расценивается как дисфункция эндотелия, а отрицательные значения ПФЭ предполагают наличие вазоконстрикции [30, 31]. Таким образом, снижение ПФЭ ниже нормы указывало на дисфункцию эндотелия, а уменьшение до отрицательных значений — на наличие вазоконстрикции и склонность коронарных сосудов к спазмам.

При сравнении исходных показателей функции эндотелия у больных ИМ и НС в зависимости от наличия и отсутствия ЭВИ было отмечено, что только при отсутствии энтеровирусной инфекции наблюдалось статистически значимое различие показателей прироста АПВ (табл.; $111,5$ и $51,6$ соответственно, $P = 0,014$) и РКК ($211,5$ и $151,6$ соответственно, $P = 0,014$). При наличии энтеровирусной инфекции эти различия нивелировались, что может свидетельствовать о влиянии ЭВИ на эндотелий.

В группе пациентов с нестабильной стенокардией ДИПК применялось для предотвращения развития некроза миокарда. В то время как у пациентов с инфарктом миокарда применялось ДИПерК, стимулы которого, на фоне уже случившегося некроза миокарда, приводили к ограничению зоны некроза и предотвращению развития реперфузионных осложнений.

В подгруппах пациентов ИМ и НС при отсутствии ЭВИ при применении кратковременных ишемических стимулов были получены неоднозначные данные.

У пациентов ИМ через 1 мин после ДИПерК выявлено значимое снижение прироста АПВ (рис. 1; $65,4\%$ через 1 мин против $111,5\%$ исходно, $P = 0,0046$), РКК (рис. 2; $165,4\%$ через 1 мин против $211,5\%$ исходно, $P = 0,0046$) и ФСР (рис. 3; $6,6\%$ через 1 мин против $36,9\%$ исходно; $P = 0,018$).

Такие изменения показателей эндотелиальной функции свидетельствовали об адекватности наносимых ишемических стимулов. Временная эндотелиальная дисфункция, происходящая непосредственно после стимула ИПК, была ранее показана в экспериментальных исследованиях после неоднократных кратковременных окклюзий коронарных артерий [32, 33] как закономерное следствие кратковременных эпизодов ишемии/реперфузии.

Через 12 ч значимое снижение прироста АПВ (рис. 1; $65,9\%$, $P = 0,017$) и РКК (рис. 2; $165,9\%$; $P = 0,017$) сохранялось, что свидетельствовало о сохранении дисфункции эндотелия и о недостаточной эффективности ДИПерК в течение 12 ч.

ПФЭ в данной группе пациентов, исходно сниженный до отрицательных значений, становился положительным через 1 мин и приближался к нулевым значениям через 12 ч после ДИПерК ($-4,8\%$; $5,5\%$ и $2,4\%$ соответственно). Следует отметить, что колебания ПФЭ были статистически незначимыми ($P = 0,32$) и ПФЭ не достигал нормальных значений.

У больных НС при отсутствии ЭВИ через 1 мин после ДИПК прирост АПВ (рис. 4; $51,6\%$ исходно и $54,2\%$ через 1 мин, $P = 0,34$), РКК (рис. 5; $151,6\%$ исходно и $154,2\%$ через 1 мин, $P = 0,34$) оставались практически на исходном уровне. ФСР также значимо не менялась и была в пределах нормальных значений ($28,3\%$ исходно, $11,1\%$ через 1 мин, $P = 0,16$). Отсутствие снижения показателей эндотелиальной функции через 1 мин (прироста АПВ, РКК и ФСР), возможно, было связано с несостоятельностью или недостаточностью ишемических стимулов, а также с повышением порога для запуска эффекта защиты миокарда [16]. В ранее проведенных

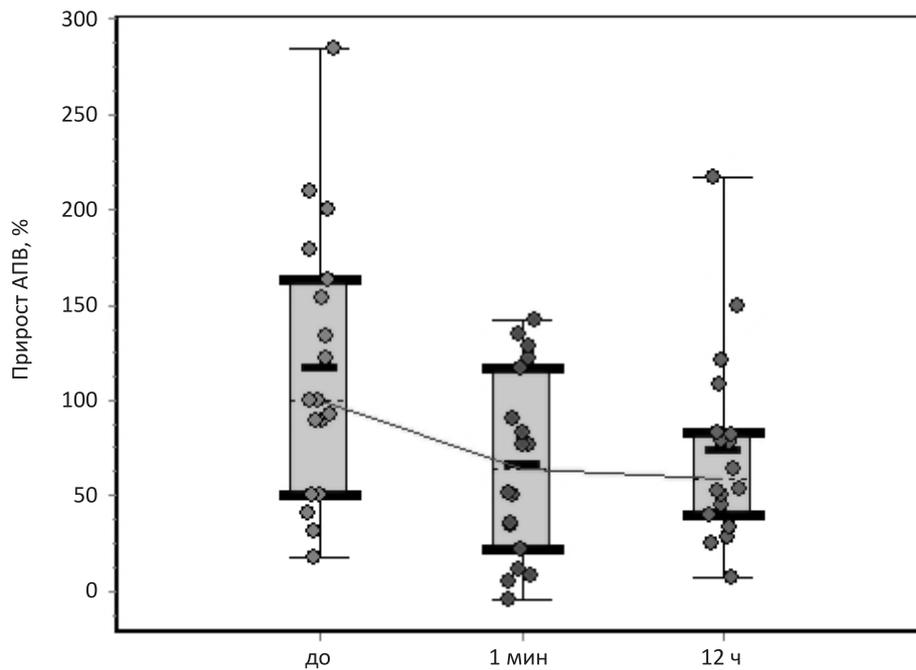


Рис. 1. Прирост АПВ на первой минуте до и после ДИПерК в группе пациентов ИМ без ЭВИ

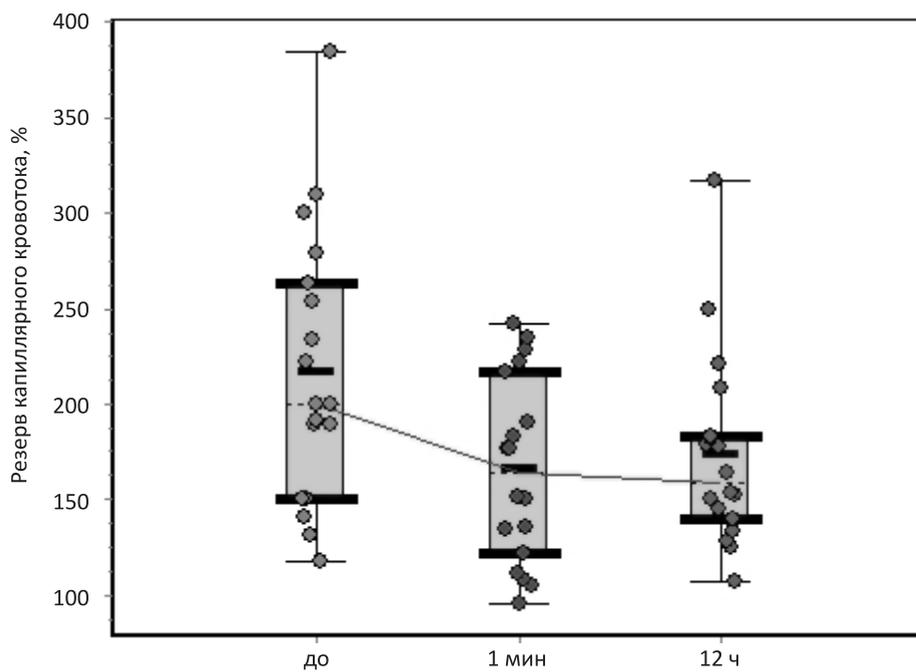


Рис. 2. РКК до и после ДИПерК в группе пациентов ИМ без ЭВИ

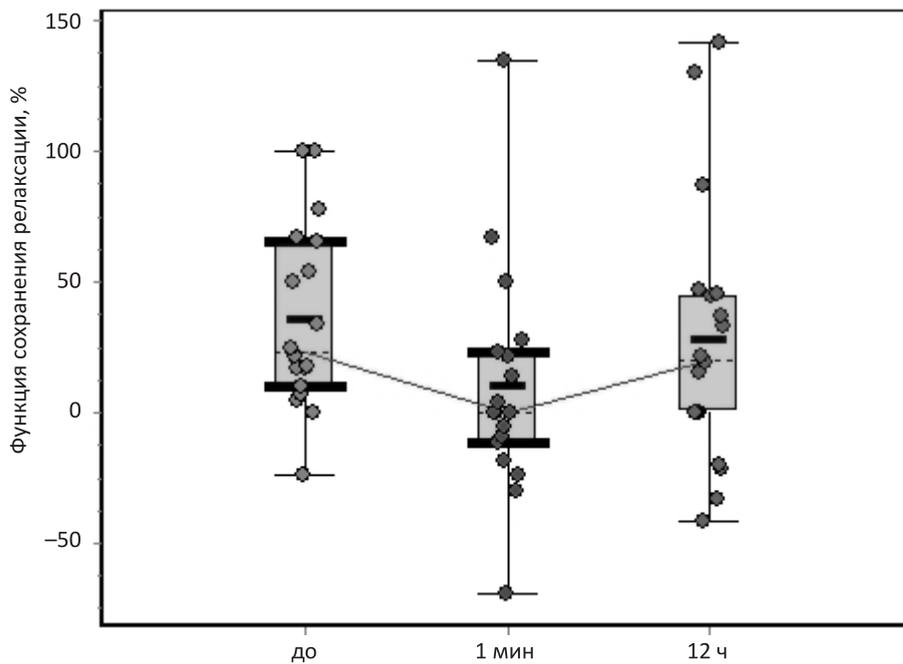


Рис. 3. ФСР до и после ДИПерК в группе пациентов ИМ без ЭВИ

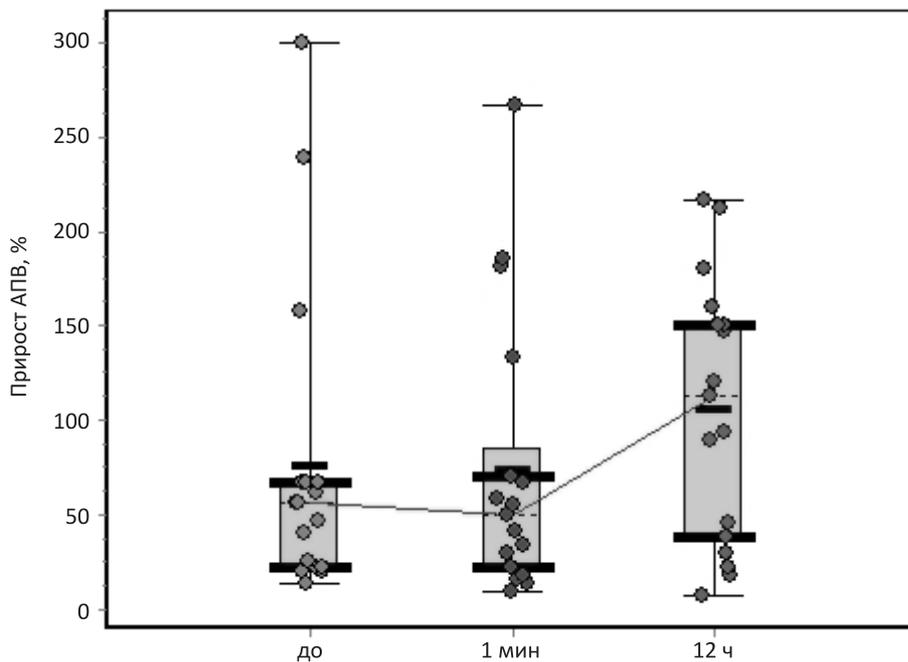


Рис. 4. Прирост АПВ до и после ДИПК в группе пациентов НС без ЭВИ

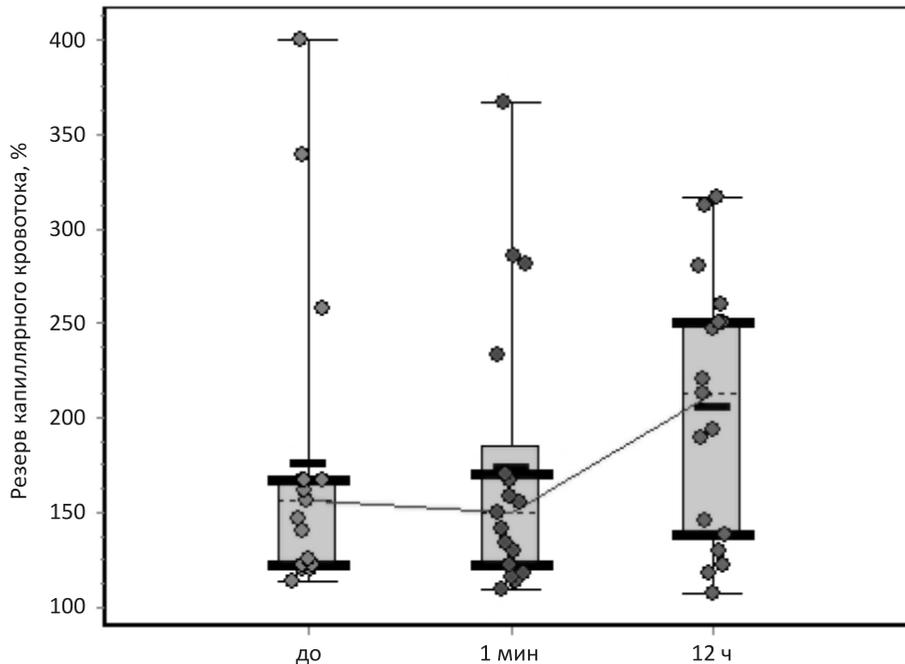


Рис. 5. РКК до и после ДИПК в группе пациентов НС без ЭВИ

исследованиях было отмечено, что у пожилых пациентов по сравнению с пациентами более молодого возраста для обеспечения положительного эффекта было необходимо увеличить время воздействия стимула ишемического прекондиционирования [34–36].

Через 12 ч после ДИПК была отмечена тенденция к увеличению как прироста АПВ (рис. 4; 103,3%), так и РКК ($P = 0,34$). При этом показатель РКК достигал нормальных значений (рис. 5; 203,3%). Таким образом, несостоятельность стимулов ДИПК в дальнейшем приводила к неэффективности ДИПК в течение 12 ч исследования. Для окончательного заключения о влиянии ДИПК на эндотелиальную функцию у больных ОКС необходимо в дальнейшем провести исследование с оценкой эффективности ДИПК через 24–48 ч.

На фоне ЭВИ у пациентов ИМ и НС не наблюдалось изменений показателей эндотелиальной функции ни через 1 мин, ни через 12 ч после воздействия кратковременных ишемических стимулов. Следовательно, ЭВИ приводила к отсутствию эффекта ДИПК и ДИПерК в течение 12 ч исследования.

ФСР значительно снижалась через 1 мин после ДИПК (8,3% против исходной 37,5%, $P = 0,04$), несколько увеличивалась через 12 ч, но не достигала исходных значений (рис. 6; 31,4%, $P = 0,34$).

Следует отметить, что колебания значений ФСР при НС на фоне ЭВИ после ДИПК и ИМ в отсутствие ЭВ инфекции после ДИПерК были одинаковыми. Так, ФСР исходно составляла 36,9% при ИМ без ЭВИ (рис. 3) и 37,5% — при НС на фоне

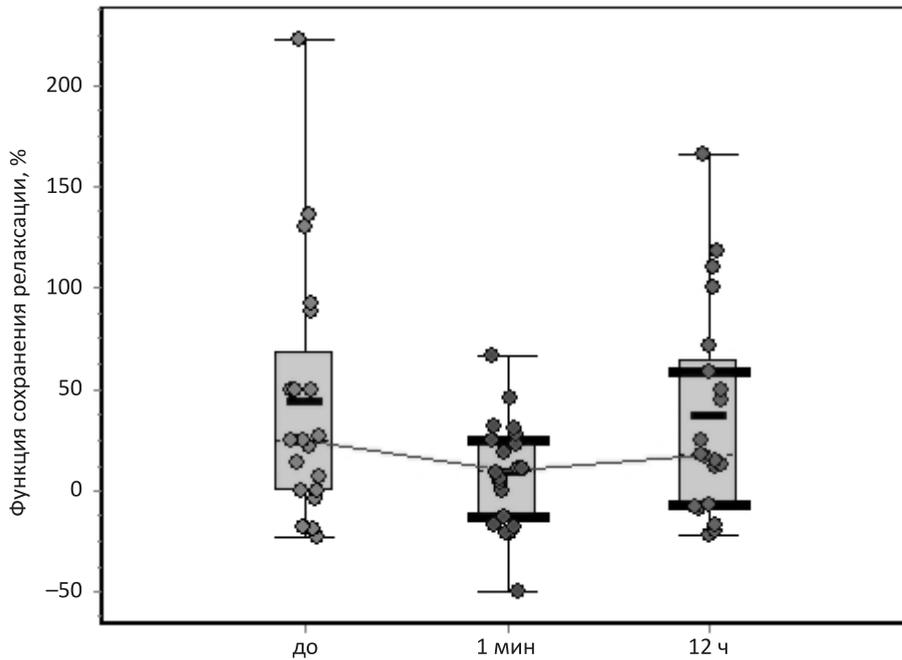


Рис. 6. ФСР до и после ДИПК в группе пациентов НС с ЭВИ

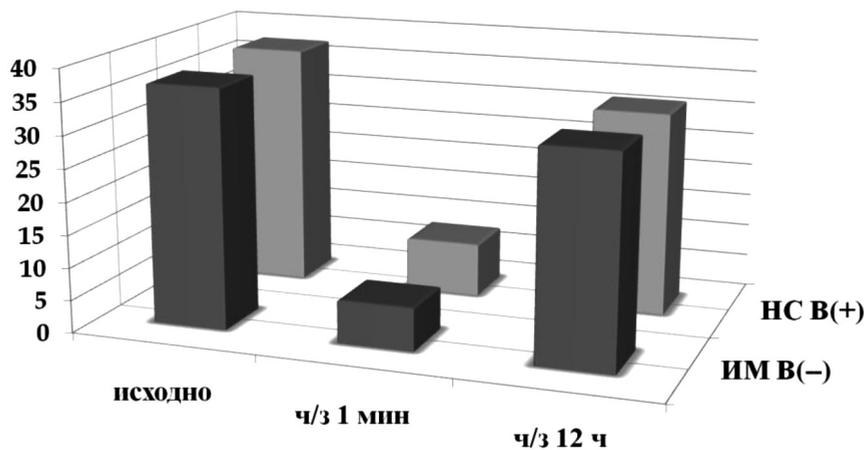


Рис. 7. Изменения ФСР при ИМ без ЭВИ и при НС с ЭВИ до и после ДИПК и ДИПерК

ЭВИ (рис. 6), что характеризовало функцию сохранения релаксации (ФСР) как хорошую. Через 1 мин после нанесения ишемических стимулов ФСР снижалась в обеих подгруппах и составляла 6,6% при вирус-негативном ИМ (рис. 3; $P = 0,018$) и 8,3% при НС на фоне энтеровирусной инфекции (рис. 6; $P = 0,04$). В то же время через

12 ч ФСР улучшалась и практически достигала исходных значений в обеих группах (рис. 7). Эти данные позволили предположить, что ЭВИ при НС оказывала такое же негативное влияние на функцию эндотелия, как повреждение эндотелия у пациентов с ИМ без ЭВИ.

Таким образом, у пациентов ОКС пожилого возраста дистантное ишемическое прекодиционирование и дистантное ишемическое перкодиционирование в пределах 12 ч не оказывает положительного влияния на функцию эндотелия.

Энтеровирусная инфекция у пациентов инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией приводит к неэффективности ДИПК и ДИПерК вследствие неадекватности ишемических стимулов.

Энтеровирусная инфекция при нестабильной стенокардии оказывает такое же отрицательное влияние на функцию эндотелия, как инфаркт миокарда без энтеровирусной инфекции.

Литература

1. Hausenloy D. J., Yellon D. M. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application // *Cardiovascular Research*. 2008. Vol. 79, N 3. P. 377–386.
2. Шляхто Е. В., Нифонтов Е. М., Галагудза М. М. Пре- и посткодиционирование как способы кардиоцитопroteкции: патофизиологические и клинические аспекты // *Сердечная недостаточность*. 2008. Т. 9, № 1. С. 4–10.
3. Xin P, Zhu W, Li J. et al. Combined local ischemic postconditioning and remote perconditioning recapitulate cardioprotective effects of local ischemic preconditioning // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2010. Vol. 298, N 6. H1819–31.
4. Botker H. E., Kharbanda R. K., Schmidt M. R. et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial // *Lancet*. 2010. Vol. 375, N 9716. P. 727–734.
5. Rahman I. A., Mascaro J. G., Steeds R. P. et al. Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? // *Circulation*. 2010. Vol. 122 (11 Suppl). S. 53–59.
6. Bouchard J. F., Chouinard J., Lamontagne D. Participation of prostaglandin E2 in the endothelial protective effect of ischaemic preconditioning in isolated rat heart // *Cardiovasc. Res*. 2000. Vol. 45, N 2. P. 418–427.
7. Laude K., Richard V., Henry J. P. et al. Evidence against a role of inducible nitric oxide synthase in the endothelial protective effects of delayed preconditioning // *Br. J. Pharmacol*. 2000. Vol. 130, N 7. P. 1547–1552.
8. Loukogeorgakis S. P., Panagiotidou A. T., Broadhead M. W. et al. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005. Vol. 46, N 3. P. 450–456.
9. Loukogeorgakis S. P., Williams R., Panagiotidou A. T. et al. Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a K(ATP)-channel dependent mechanism // *Circulation*. 2007. Vol. 116, N 12. P. 1386–1395.
10. Галагудза М. М., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н. Кардиопротективные эффекты пре-, пост- и перкодиционирования у крыс // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2008. Т. 7, № 2 (25). С. 14–15.
11. Schmidt M. R., Smerup M., Konstantinov I. E. et al. Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2007. Vol. 292. H1883–H1890.
12. Fenton R. A., Dickson E. W., Meyer T. E., Dobson J. G. Jr. Aging reduces the cardioprotective effect of ischemic preconditioning in the rat heart // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2000. Vol. 32, N 7. P. 1371–1375.
13. Sniecinski R., Liu H. Reduced efficacy of volatile anesthetic preconditioning with advanced age in isolated rat myocardium // *Anesthesiology*. 2004. Vol. 110, N 3. P. 589–597.
14. Bartling B., Hilgefert C., Friedrich I. et al. Cardio-protective determinants are conserved in aged human myocardium after ischemic preconditioning // *FEBS Lett*. 2003. Vol. 555, N 3. P. 539–544.

15. Walsh S. R., Boyle J. R., Tang T. Y. et al. Remote ischemic preconditioning for renal and cardiac protection during endovascular aneurysm repair: a randomized controlled trial // *J. Endovasc. Ther.* 2009. Vol. 16, N 6. P. 680–689.
16. Juhaszova M., Rabuel C., Zorov D. B. et al. Protection in the aged heart: preventing the heart-break of old age? // *Cardiovascular Research.* 2005. Vol. 66, N 2. P. 233–244.
17. Vanhoute P. M. Ageing and endothelial dysfunction // *European Heart Journal.* 2002. Vol. 4 (Suppl. A). P. 8–17.
18. Versari D., Daghini E., Viridis A. et al. The ageing endothelium, cardiovascular risk and disease in man // *Experimental Physiology.* 2008. Vol. 94, N 3. P. 317–321.
19. Плоткин В. Я., Павловский В. Ф., Мурина Е. А., Зарипова З. А. Энтеновирус и оценка вариабельности сердечного ритма в остром периоде инфаркта миокарда. Сообщение 1 // *Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11.* 2006. Вып. 2. С. 42–48.
20. Плоткин В. Я., Воронель В. Л., Зарипова З. А. и др. Энтеновирусы и функция эндотелия в остром периоде инфаркта миокарда. Сообщение 3 // *Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11.* 2008. Вып. 4. С. 3–13.
21. Плоткин В. Я., Воронель В. Л., Тимошина М. А. и др. Энтеновирусы и острый коронарный синдром // *Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11.* 2009. Вып. 3. С. 38–44.
22. Воронель В. Л., Плоткин В. Я., Павловский В. Ф. и др. Энтеновирусы и острый период инфаркта миокарда. Сообщение 2 // *Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11.* 2006. Вып. 4. С. 11–16.
23. Andreoletti L., Venteo L., Douche-Aourik F. et al. Active coxsackieviral B infection is associated with disruption of dystrophin in endomyocardial tissue of patients who died suddenly of acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50, N 23. P. 2207–2214.
24. Мурина Е. А. Способ иммунологической экспресс диагностики энтеновирусных инфекций; патент № 2034025; 1995 г.
25. Зарипова З. А., Плоткин В. Я. Метод оценки функции эндотелия в остром периоде инфаркта миокарда: учеб.-метод. рекомендации. СПб., 2007. 12 с.
26. Тимошина М. А., Плоткин В. Я. Оценка влияния дистантного ишемического прекоидионирования на функцию эндотелия больных с острым коронарным синдромом: учеб.-метод. рекомендации. СПб., 2009. 13 с.
27. Программа InStat+ (версия 3.036). URL: <http://www.reading.ac.uk/ssc/software/instat/instat.html>.
28. Программа StatXact — версия 4.0.1, Cytel Software Corporation, Inc., США. URL: <http://www.reading.ac.uk/ssc/software/instat/instat.html>
29. Программа Exact Bayes test for independence in r by c contingency tables, разработанная Kaplan H. URL: <http://www.toad.net/~jkaplan2/bayesCategories.html>.
30. Власова С. П., Лебедев П. А., Калакутский Л. И. Эластичность периферических артерий как показатель эндотелиальной дисфункции у больных с гипертонической болезнью // *Человек и лекарство: Материалы X Российского национального конгресса.* М., 2003. С. 243.
31. Лебедев П. А., Калакутский Л. И., Власова С. П., Горлов А. П. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: метод. указания. Самара, 2004. 18 с.
32. Gross G. J., O'Rourke S. T., Pelc L. R., Warltier D. C. Myocardial and endothelial dysfunction after multiple, brief coronary occlusions: role of oxygen radicals // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 263, N 6. P. 1703–1709.
33. Kim Y. D., Fomsgaard J. S., Heim K. F. et al. Brief ischemia–reperfusion induces stunning of endothelium in canine coronary arteries // *Circulation.* 1992. Vol. 85, N 4. P. 1473–1482.
34. Lee T. M., Su S. F., Chou T. F. et al. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty // *Circulation.* 2002. Vol. 105, N 6. P. 334–340.
35. Lindhardt T. B., Gadsboll N., Kelbaek H. et al. Pharmacological modulation of the ATP sensitive potassium channels during repeated coronary occlusions: no effect on myocardial ischaemia or function // *Heart.* 2004. Vol. 90, N 4. P. 425–430.
36. Faircloth M. E., Redwood S. R., Marber M. S. Ischaemic preconditioning and myocardial adaptation to serial intracoronary balloon inflation: cut from the same cloth? // *Heart.* 2004. Vol. 90, N 4. P. 358–360.

Статья поступила в редакцию 21 мая 2013 г.