

DOI: 10.15690/vramn628

Л.Н. Маслов¹, С.Ю. Цибульников¹, А.В. Мухомедзянов¹, А.С. Семенов¹,
А.В. Цепочкина², М.В. Хуторная², А.Г. Кутихин², И.Ф. Нам³

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Российская Федерация

² НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Томск, Российская Федерация

Посткондиционирование сердца: анализ экспериментальных и клинических данных

Экспериментальный атеросклероз и гиперхолестеринемия могут ослабить или устранить инфаркт-лимитирующий и антиапоптотический эффект посткондиционирования (ПК). Опыты на крысах и мышах указывают на то, что ПК может оказаться достаточно эффективным у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или метаболическим синдромом. Экспериментальные данные свидетельствуют, что артериальная гипертензия или перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, так же как и старение, не являются препятствием для реализации кардиопротекторного эффекта ПК. Инотропный эффект ПК удается воспроизвести на изолированных из предсердия человека трабекулах. Данные клинических наблюдений свидетельствуют о том, что ПК у пациентов с тетрадой Фалло и у больных с операциями на клапанах улучшает исход кардиохирургического вмешательства. Установлено, что у этих больных снижается интенсивность реперфузионного некроза кардиомиоцитов, улучшается насосная функция сердца, снижается инотропная поддержка, укорачивается время пребывания на искусственной вентиляции.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия, посткондиционирование.

(Для цитирования: Маслов Л.Н., Цибульников С.Ю., Мухомедзянов А.В., Семенов А.С., Цепочкина А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Нам И.Ф. Посткондиционирование сердца: анализ экспериментальных и клинических данных. *Вестник РАМН*. 2016;71(1):25–30. doi: 10.15690/vramn628)

25

Введение

В 2003 г. группа американских физиологов открыла феномен, который они назвали «ишемическим посткондиционированием» (ischemic postconditioning) [1]. Суть феномена сводится к тому, что миокард становится устойчивым к реперфузионным повреждениям, если после длительного снижения кровоснабжения в течение нескольких сеансов сердце попеременно подвергают кратковременному возобновлению (не более 1 мин) и нарушению (не более 1 мин) тока крови: по сути, речь идет об адаптации к реперфузии

на уровне сердца. Вслед за этой работой появилось много публикаций, посвященных рецепторному и сигнальному механизму посткондиционирования. Большинство исследований было выполнено на молодых животных без сопутствующей патологии. Между тем многие пациенты, которым выполняется кардиохирургическое вмешательство, — люди пожилого возраста с атеросклерозом коронарных сосудов, зачастую с сахарным диабетом и артериальной гипертензией [2]. Этот факт послужил причиной проведения исследований по посткондиционированию на животных с экспериментальной сопутствующей патологией.

L.N. Maslov¹, S.Yu. Tsibul'nikov¹, A.V. Mukhomedzyanov¹, A.S. Sementsov¹,
A.V. Tsepokina², M.V. Khutornaya², A.G. Kutikhin², I.F. Nam³

¹ Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation

² Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation

³ Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

Postconditioning the Heart: Analysis of Experimental and Clinical Data

Experimental atherosclerosis and hypercholesterolemia may reduce or eliminate the infarct-limiting and anti-apoptotic effect of postconditioning (PC). Experiments in rats and mice indicate that the PC may be quite effective in patients with diabetes type 2 or metabolic syndrome. Experimental data suggest that hypertension or the past myocardial infarction is not an obstacle for the implementation of cardioprotective effect of PC. It was established that that aging does not preclude the implementation of PC cardioprotective effect. Inotropic effect of IP can simulate on isolated human atrial trabeculae. The clinical observations suggest that the PC in patients with tetralogy of Fallot and patients with operations on the valves improves the outcome of cardiac surgery. It was established that PC in these patients reduces the intensity of reperfusion necrosis of cardiomyocytes, improves the pumping function of the heart, reduces the inotropic support, shorten the extubation time.

Key words: heart, ischemia, reperfusion, postconditioning.

(For citation: Maslov LN, Tsibul'nikov SY, Mukhomedzyanov AV, Sementsov AS, Tsepokina AV, Khutornaya MV, Kutikhin AG, Nam IF. Postconditioning of the Heart: Analysis of Experimental and Clinical Data. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):25–30. doi: 10.15690/vramn628)

Экспериментальные данные

Дислипидемия

В лабораторных условиях E. Piodromitis и соавт. у здоровых кроликов и животных с экспериментальным атеросклерозом моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (3 ч) [3]. Посткондиционирование воспроизводили путем реперфузии (6 циклов по 10 с) и коронароокклюзии (6 циклов по 10 с) или с помощью реперфузии (4 сеанса по 30 с) и реокклюзии (4 сеанса по 30 с). Оказалось, что 4 цикла реперфузии-реокклюзии не влияют на соотношение зона инфаркта/область риска (ЗИ/ОР). Шесть сеансов реперфузии-ишемии способствовали снижению индекса ЗИ/ОР в 2,4 раза у обычных кроликов, но не оказывали влияния на размер некроза у кроликов с атеросклерозом [3]. Эти данные были вновь подтверждены теми же учеными в более позднем исследовании [4]. Кроме того, кардиологи установили, что курсовое введение симвастатина обеспечивает восстановление инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования у кроликов с атеросклерозом [4].

Прямо противоположные данные получили M. Donato и соавт. [5], которые выполняли эксперименты на изолированных сердцах кроликов с атеросклерозом и сердцах здоровых особей. Органы подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч). За область риска принимали весь левый желудочек. Посткондиционирование воспроизводили с помощью двух циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с) после 30-минутной ишемии, что способствовало уменьшению индекса ЗИ/ОР в 3,6 раза. У животных с атеросклерозом инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования оказался еще более выраженным [5].

В 2012 г. С. Huang и соавт. [6] опубликовали результаты своих опытов на кроликах с атеросклерозом, у которых они воспроизводили коронароокклюзию (35 мин) и реперфузию (12 ч). Посткондиционирование (3 цикла реперфузии по 20 с и реокклюзии по 20 с) у этих животных уменьшало размер инфаркта в 1,8 раза, уровень кардиального тропонина Т в сыворотке крови — в 1,5 раза, интенсивность апоптоза кардиомиоцитов — в 2,2 раза [6]. К сожалению, авторы не проводили сравнительных экспериментов на животных без атеросклероза, поэтому осталось неясным, снижает ли дислипидемия эффективность посткондиционирования. Представленные результаты свидетельствуют о наличии двух групп диаметрально противоположных данных о влиянии атеросклероза на адаптационную устойчивость сердца к реперфузионному повреждению. Авторы одних работ утверждают, что атеросклероз блокирует процесс посткондиционирования [3, 4], тогда как другие, напротив, настаивают, что у особей с атеросклерозом защитный эффект посткондиционирования сохраняется [5, 6].

Китайские физиологи опубликовали результаты своих экспериментов на здоровых мини-свиньях и животных с гиперхолестеринемией [7]. У этих особей воспроизводили 3-часовую коронароокклюзию и 2-часовую реперфузию. Посткондиционирование у обычных свиней способствовало уменьшению очага некроза и зоны невосстановленного кровотока (no-reflow). Такое же воздействие у особей с гиперхолестеринемией не влияло ни на область no-reflow, ни на зону некроза [7]. Следует также отметить, что диета с повышенным содержанием холестерина в экспериментальных условиях у свиней и крыс вызывает дислипидемию без развития атеросклероза.

В 2014 г. X. Li и соавт. [8] в опытах на крысах с дислипидемией показали, что посткондиционирование сни-

жает индекс ЗИ/ОР в 1,3 раза, уровень креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови — в 1,5 раза, активность каспазы-3 (ключевого фермента апоптоза) в зоне риска — в 2 раза. При этом контрольных экспериментов на крысах без нарушений липидного обмена не проводилось, поэтому также осталось неясным, снижает ли дислипидемия эффективность адаптации к реперфузии. В этой связи следует отметить, что в большинстве работ посткондиционирование способствует уменьшению размера инфаркта в 2 раза и более. Видимо, нарушение липидного обмена снижает эффективность посткондиционирования.

В 2014 г. китайские кардиологи опубликовали результаты своих экспериментов на изолированных сердцах крыс с гиперхолестеринемией и здоровых особей [9]. Изолированные сердца подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч). Областью риска служил левый желудочек. Посткондиционирование способствовало уменьшению индекса ЗИ/ОР в 2 раза, количества апоптозных кардиомиоцитов — в 3 раза. Гиперхолестеринемия устраняла инфаркт-лимитирующий и антиапоптотический эффект посткондиционирования [9]. Свои данные авторы подтвердили в том же году еще раз [10]: в опытах на изолированных сердцах крыс с дислипидемией они установили, что добавление в перфузионный раствор фасудила — ингибитора Rho-киназы (Ras homologs — группа белков, родственная белку Ras) — восстанавливает инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к реперфузии [10].

Анализ представленных данных свидетельствует, что атеросклероз и гиперхолестеринемия могут ослабить или устранить инфаркт-лимитирующий и антиапоптотический эффект посткондиционирования. Фармакологические агенты могут нивелировать негативный эффект дислипидемии.

Гипертензия

M. Zhu и соавт. в лабораторных условиях подвергали глобальной ишемии (40 мин) и реперфузии (90 мин) изолированные сердца крыс с экспериментальной почечной гипертензией и сердца обычных особей [11]. Оказалось, что в обеих группах посткондиционирование оказывает практически идентичный инфаркт-лимитирующий эффект.

В 2007 г. итальянские физиологи опубликовали результаты своих экспериментов на изолированных сердцах обычных крыс (линия Wistar) и органах животных со спонтанной гипертензией (линия SHR, Spontaneously Hypertensive Rats) [12]. Сердца подвергали глобальной ишемии (20 мин) и реперфузии (30 мин). В реперфузионном периоде определяли давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ), и конечное диастолическое давление (КДД). Посткондиционирование способствовало быстрому восстановлению ДРЛЖ и снижало КДД в обеих экспериментальных группах животных [12].

Другие исследователи подвергали изолированные сердца крыс линий Wistar и SHR глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч) [13]. После подобного воздействия отмечался подъем КДД, особенно выраженный в группе SHR. Посткондиционирование не оказывало достоверного эффекта на КДД для сердец линии Wistar, но вызывало снижение КДД в группе SHR. Адаптация к реперфузии способствовала восстановлению реперфузионного ДРЛЖ в экспериментах с органами обеих линий [13].

Физиологи из Аргентины на изолированных сердцах крыс линии SHR показали, что посткондиционирование после глобальной ишемии (40 мин) способствует уменьшению индекса ЗИ/ОР в 1,7 раза [14].

Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют, что артериальная гипертензия не является серьезным препятствием для реализации инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования.

Диабет

D. Hausenloy и соавт. в экспериментах на изолированных сердцах крыс линии Goto-Kakizaki с сахарным диабетом 2-го типа показали, что у животных не удается воспроизвести феномен посткондиционирования [15].

В 2011 г. были опубликованы результаты экспериментов на мышах линии C57BL/6J, мышах с диабетом 1-го типа (стрептозотоцининдуцированный диабет) и особях с диабетом 2-го типа [16]. Изолированные сердца этих животных подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии. В ходе экспериментов было установлено, что посткондиционирование способствует уменьшению индекса ЗИ/ОР в 2 раза; подобный эффект не наблюдался у животных с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа [16].

Китайские физиологии подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (40 мин) изолированные сердца обычных крыс и особей со стрептозотоцининдуцированным диабетом [17]. Посткондиционирование способствовало снижению КДД и увеличению ДРЛЖ у обычных крыс. Подобный эффект не наблюдался у крыс с диабетом. Посткондиционирование снижало реперфузионный выброс КФК и кардиального тропонина Т. Указанный цитопротекторный эффект не удалось обнаружить в экспериментах с сердцами крыс с диабетом [17].

В 2012 г. Y. Fan и соавт. [18] опубликовали результаты своих экспериментов, выполненных на обычных крысах и особях со стрептозотоцининдуцированным диабетом. Сердца подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч). Посткондиционирование способствовало уменьшению соотношения ЗИ/ОР более чем в 2 раза. В случае если эксперимент проводился на сердцах крыс с диабетом, то адаптация к реперфузии не оказывала инфаркт-лимитирующего эффекта, а после добавления в перфузионный раствор аторвастатина инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования удавалось частично восстановить. Курсовое введение крысам аторвастатина обеспечивало полное восстановление кардиопротекторного эффекта посткондиционирования [18].

Иранские физиологи проводили свои исследования на изолированных сердцах крыс — обычных и со стрептозотоцининдуцированным диабетом [19]. Сердца подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (45 мин). Посткондиционирование способствовало уменьшению индекса ЗИ/ОР на 30% и снижению выброса КФК в перфузат, оттекающий от сердца, в 2,5 раза по сравнению с контролем (ишемия-реперфузия без прекондиционирования). У крыс с диабетом подобного защитного эффекта обнаружить не удалось. Адаптация к реперфузии способствовала улучшению параметров сократимости сердца после возобновления коронарной перфузии. У особей с диабетом посткондиционирование не оказывало эффекта на инотропную функцию сердца. Добавление в перфузионный раствор ингибитора МРТ-поры (Mitochondrial Permeability Transition Pore) циклоспорина восстанавливало протекторный эффект посткондиционирования [19]. Открытие названной поры приводит к гибели клеток в результате апоптоза [20].

В исследовании, выполненное в Бельгии, были включены обычные мыши линии C57BL/6J, животные линии ObOb с сахарным диабетом 2-го типа и мыши линии DKO с метаболическим синдромом [21]. У мышей моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (60 мин).

Посткондиционирование воспроизводили с помощью трех циклов реперфузии (10 с) и реокклюзии (10 с). У обычных мышей посткондиционирование обеспечивало уменьшение соотношения ЗИ/ОР в 2 раза. Практически такой же инфаркт-лимитирующий эффект наблюдался и у мышей линий ObOb и DKO. Посткондиционирование способствовало увеличению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у мышей линий C57BL/6J и DKO через 1 и 10 нед после экспериментального инфаркта. У мышей линии ObOb насосную функцию сердца не оценивали. Посткондиционирование увеличивало выживаемость мышей линии DKO в течение 12 нед после инфаркта. У других мышей этот показатель не оценивали [21].

В большинстве вышеперечисленных экспериментов были использованы животные со стрептозотоциновым диабетом (диабет 1-го типа) — именно у этих особей посткондиционирование оказалось неэффективным. У мышей же с сахарным диабетом 2-го типа (линии ObOb) или с метаболическим синдромом (линия DKO) посткондиционирование оказывало выраженный инфаркт-лимитирующий эффект. Эти факты говорят о том, что адаптация к реперфузии может оказаться достаточно эффективной у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или метаболическим синдромом.

Постинфарктное моделирование

В клинической практике кардиологам часто приходится сталкиваться с больными, имеющими повторный инфаркт миокарда, поэтому для клиницистов определенный интерес представляют данные, полученные на животных с постинфарктным кардиосклерозом. В 2006 г. M. Zhu и соавт. [11] опубликовали результаты своих исследований, выполненных на изолированных сердцах крыс с постинфарктным ремоделированием сердца. Животных включали в опыт через 6 нед после экспериментального инфаркта. Сердца изолировали и воспроизводили глобальную ишемию (40 мин) и реперфузию (90 мин). Часть экспериментов выполняли на сердцах крыс без инфаркта (группа контроля). Оказалось, что посткондиционирование обеспечивает уменьшение соотношения ЗИ/ОР в 9 раз как в группе контроля, так и в случае постинфарктного ремоделирования. После адаптации к реперфузии выброс маркера некроза лактатдегидрогеназы в перфузионный раствор уменьшался в 7 раз в обеих экспериментальных группах [11]. Эти факты говорят о том, что перенесенный в прошлом инфаркт миокарда не является препятствием для реализации кардиопротекторного эффекта посткондиционирования.

Старение

В 2008 г. K. Przyklenk и соавт. [22], выполняя сравнительные эксперименты на сердцах, изолированных из организма 4-месячных (взрослые особи) или 24-месячных (старые особи) мышей, выяснили, что в условиях ишемии-реперфузии посткондиционирование оказывало кардиопротекторный эффект только у взрослых особей и не влияло на размер инфаркта у старых животных. Несколько иные данные получили J. Dow и соавт. [23]. В свое исследование они включили взрослых самок крыс (3–4 мес) и старых самок (24–25 мес), у которых моделировали коронароокклюзию (5 мин) и реперфузию (5 мин). Посткондиционирование моделировали с помощью 4 циклов реперфузии (20 с) и реокклюзии (20 с). Подобное посткондиционирование приводило к снижению реперфузионной желудочковой тахикардии как у молодых, так и у старых особей. Немецкие физиологи осуществляли коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (2 ч) сердец у

молодых (3 мес) и старых (13 мес) мышей линии C57Bl6/J [24]. Оказалось, что посткондиционирование оказывает инфаркт-лимитирующий эффект как у молодых, так и у старых особей. Однако более выраженный кардиопротекторный эффект отмечался у молодых мышей. В 2011 г. S.J. Somers и соавт. [25] сообщили о результатах своих экспериментов на изолированных сердцах молодых и старых мышей. Молодыми они называли особей в возрасте 4 мес, старыми — животных в возрасте 5 мес. Выяснилось, что адаптация к реперфузии оказывает инфаркт-лимитирующий эффект в обеих группах животных.

Таким образом, старение не может быть серьезным препятствием к реализации кардиопротекторного эффекта посткондиционирования.

Данные экспериментов на изолированных препаратах сердца человека

В экспериментах, выполненных британскими кардиологами [26] на изолированных из предсердия человека трабекулах, было показано, что посткондиционирование способно предупредить реперфузионную сократительную дисфункцию мышечных структур. Трабекулы были получены во время операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Из исследования исключили пациентов с фибрилляцией предсердий или больных, получавших антиаритмические препараты. Сходные данные получили T. Roleder и соавт. [27]. Трабекулу, изолированную из правого предсердия человека, они подвергали воздействию гипоксии (60 мин) и реоксигенации (60 мин) [27]. Тяжи соединительной ткани были получены во время операции АКШ у пациентов, средний возраст которых составлял 60 лет. Посткондиционирование индуцировали с помощью трех циклов реоксигенации (1 мин) и гипоксии (1 мин). В группу контроля были включены трабекулы с гипоксией-реоксигенацией без адаптации к реоксигенации. Авторы установили, что сила сокращений посткондиционированных структур во время реоксигенации была выше, чем в контроле [27]. Эти данные говорят о том, что феномен посткондиционирования можно реализовать на изолированных трабекулах предсердия больных ишемической болезнью сердца. В формировании защитного эффекта посткондиционирования сердца человека ведущую роль играют процессы, происходящие на уровне миокарда. В 2014 г. K. Casos и соавт. [28] опубликовали результаты своих экспериментов, выполненных на трабекулах предсердия человека. Трабекулы подвергали воздействию гипоксии (90 мин) и реоксигенации (120 мин). Авторы применяли несколько протоколов посткондиционирования. В качестве показателя некроза кардиомиоцитов использовали определение в среде инкубации лактатдегидрогеназы. Кроме того, некроз трабекул оценивали с помощью окраски тетразолием бромидом. Авторы показали, что посткондиционирование усугубляет реперфузионное повреждение трабекул [28]. В чем причина противоречий представленных данных — остается неясным. Возможно, она кроется в использовании различных протоколов посткондиционирования.

Данные клинических наблюдений

В данном обзоре, говоря о клинических исследованиях, мы сознательно решили ограничиться результатами клинических наблюдений над кардиохирургическими пациентами, поскольку вопрос об эффективности посткондиционирования у больных с острым инфарктом миокарда требует отдельного обсуждения.

Наибольшего успеха в изучении кардиопротекторного эффекта посткондиционирования у кардиохирургических больных удалось добиться китайским хирургам.

Впервые защитный эффект посткондиционирования в кардиохирургической практике был продемонстрирован W. Luo и соавт. в 2007 г. у больных с тетрадой Фалло [29]. У этих пациентов через 30 с после снятия зажима с аорты ее вновь пережимали на 30 с. Процесс повторяли два раза. Посткондиционирование способствовало снижению уровня КФК-МВ и тропонина I в сыворотке крови, что можно расценивать как уменьшение реперфузионного повреждения сердца. Аналогичное исследование было выполнено у кардиохирургических пациентов с заменой клапанов [30]. В исследование было включено 50 пациентов с кардиоплегической остановкой сердца и заменой клапанов. Через 30 с после завершения кардиоплегической остановки и возобновления коронарной перфузии пережимали аорту на 30 с с последующей реперфузией на 30 с. Цикл повторяли два раза. О некротическом повреждении сердца судили с помощью серийного определения уровня КФК-МВ и тропонина I в плазме крови пациентов. Кроме того, авторы рассматривали разницу по уровню лактата в артериальной крови и крови из коронарного синуса. Оказалось, что посткондиционирование вызывает снижение уровня КФК-МВ в постоперационном периоде. Достоверного изменения содержания в плазме крови тропонина I после посткондиционирования выявить не удалось. Посткондиционирование способствовало снижению выброса лактата в кровь коронарного синуса в 2,4 раза, уменьшалась инотропная поддержка в послеоперационном периоде. Определение в крови коронарного синуса количества нейтрофилов показало, что их захват после адаптации к реперфузии уменьшается почти в 2 раза [30]. Нейтрофилы, как известно, участвуют в реперфузионном повреждении сердца [31], поэтому снижение захвата этих клеток сердцем может быть одним из факторов, обеспечивающих повышение устойчивости миокарда к патогенному действию реперфузии. Сходные данные были опубликованы тем же авторским коллективом в следующей статье [32].

В 2009 г. китайские кардиохирурги опубликовали результаты своих наблюдений среди пациентов (n=99) с тетрадой Фалло [33]. В основную группу вошли пациенты (n=48), которым выполнялось посткондиционирование, в контрольную группу — пациенты (n=51) без дополнительных вмешательств. Было показано, что адаптация к реперфузии способствует снижению уровня тропонина I в крови. После посткондиционирования снижался уровень лактата в артериальной крови, уменьшалась инотропная поддержка. Посткондиционирование способствовало снижению частоты возникновения нелетальных осложнений [33].

В рандомизированное исследование, выполненное в Китае, было включено 105 детей с тетрадой Фалло [34]. В основную группу вошли пациенты с посткондиционированием (n=47), в контрольную группу — дети без дополнительных манипуляций (n=58). Адаптацию к реперфузии осуществляли с помощью пережатия аорты. Установлено, что посткондиционирование уменьшает время пребывания в реанимации, инотропную поддержку, снижает уровень лактата в крови [34]. К сожалению, участникам исследования не определяли маркеры некроза кардиомиоцитов, поэтому осталось неясным, оказывает ли адаптация к реперфузии цитопротекторный эффект.

В 2011 г. Q. Ji и соавт. [35] опубликовали результаты своего проспективного исследования, выполненного среди детей с тетрадой Фалло. Всего под наблюдением находились две группы больных — основная (n=41; посткондиционирование) и контрольная (n=39). Посткондиционирование осуществляли с помощью пережатия аорты. Всего было использовано 3 цикла реперфузии (30 с) и ишемии (30 с). Адаптация к реперфузии способствовала снижению пика тропонина I на 43%, уменьшению инотропной поддержки, повышению сердечного выброса, сокращению времени пребывания на искусственной вентиляции [35].

В 2013 г. R. Zhang и соавт. [36] провели успешную апробацию имитации посткондиционирования с помощью морфина у детей с тетрадой Фалло. Опиат вводили в дозе 0,1 мг/кг в корень аорты через кардиоплегическую иглу за 3 мин до снятия зажима с аорты. Для оценки некроза кардиомиоцитов использовали серийное определение тропонина I в сыворотке крови. Морфин способствовал снижению пика тропонина I, уменьшал инотропную поддержку, сокращал время пребывания на искусственной вентиляции, увеличивал фракцию выброса левого желудочка и сердечный выброс [36]. Авторы заключили, что морфин может имитировать феномен посткондиционирования.

Заключение

Экспериментальный атеросклероз и гиперхолестеринемия могут ослабить или устранить инфаркт-лимитирующий и антиапоптотический эффект посткондиционирования. Опыты на крысах и мышах указывают на то, что адаптация к реперфузии может оказаться достаточно эффективной у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или метаболическим синдромом. Экспериментальные данные свидетельствуют, что артериальная гипертензия

или перенесенный в прошлом инфаркт миокарда не являются препятствием для реализации кардиопротекторного эффекта посткондиционирования. Установлено, что старение также не ограничивает реализацию кардиопротекторного эффекта посткондиционирования. Инотропный эффект посткондиционирования удается воспроизвести на изолированных из предсердия человека трабекулах.

Данные клинических наблюдений свидетельствуют о том, что посткондиционирование у пациентов с тетрадой Фалло и у больных с операциями на клапанах улучшает исход кардиохирургического вмешательства. Установлено, что посткондиционирование у этих больных снижает интенсивность реперфузионного некроза кардиомиоцитов, улучшает насосную функцию сердца, снижает инотропную поддержку, укорачивает время пребывания на искусственной вентиляции.

Для окончательного решения вопроса об эффективности посткондиционирования у кардиохирургических больных необходимо проведение всестороннего многоцентрового исследования.

Источники финансирования

Статья подготовлена при поддержке Российского научного фонда, грант 14-15-00008.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщать.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность за техническую помощь Н.А. Данильченко.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(2):H579–H588. doi: 10.1152/ajpheart.01064.2002.
- Шипулин В.М., Козлов Б.Н., Евтушенко А.В., и др. Современные стратегии лечения сердечной недостаточности в кардиохирургии // *Сибирский медицинский журнал.* – 2010. – Т. 25. – №2. – С. 4–12. [Shipulin VM, Kozlov BN, Evtushenko AV, et al. Modern strategy of heart failure treatment in cardiac surgery. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2010;25(2):4–12. (In Russ).]
- Pliodromitis EK, 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. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.023.
- Pliodromitis EK, Andreadou I, Prokavas 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(5):193–203. doi: 10.1007/s00395-009-0078-3.
- 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. doi: 10.1097/fjc.0b013e31803c55fe.
- 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 Technolog Med Sci.* 2012;32(4):524–529. doi: 10.1007/s11596-012-0090-y.
- Zhao JL, Yang YJ, You SJ, et al. Different effects of postconditioning on myocardial no-reflow in the normal and hypercholesterolemic mini-swines. *Microvasc Res.* 2007;73(2):137–142. doi: 10.1016/j.mvr.2006.09.002.
- Li X, Zhao H, Wu Y, et al. Up-regulation of hypoxia-inducible factor-1 α enhanced the cardioprotective effects of ischemic postconditioning in hyperlipidemic rats. *Acta Biochim Biophys Sin. (Shanghai).* 2014;46(2):112–118. doi: 10.1093/abbs/gmt132.
- Wu N, Zhang X, Guan Y, et al. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 β and the mitochondrial permeability transition pore. *Cell Biochem Biophys.* 2014;69(1):123–130. doi: 10.1007/s12013-013-9778-2.
- Wu N, Li W, Shu W, et al. Inhibition of Rho-kinase by fasudil restores the cardioprotection of ischemic postconditioning in hypercholesterolemic rat heart. *Mol Med Rep.* 2014;10(5):2517–2524. doi: 10.3892/mmr.2014.2566.
- 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. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.06.027.
- Fantinelli JC, Mosca SM. 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. doi: 10.1007/s11010-006-9296-2.
- 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. doi: 10.1007/s00395-009-0075-6.
- González Arbeláez LF, Pérez Núñez IA, et al. Gsk-3 β inhibitors mimic the cardioprotection mediated by ischemic pre- and post-

- conditioning in hypertensive rats. *Biomed Res Int.* 2013;2013:317456. doi: 10.1155/2013/317456.
15. Hausenloy DJ, Tsang A, Yellon DM. Postconditioning does not protect the diabetic heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;40(6):958. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.03.119.
 16. Przyklenk K, Maynard M, Greiner DL, et al. Cardioprotection with postconditioning: loss of efficacy in murine models of type-2 and type-1 diabetes. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(5):781–790. doi: 10.1089/ars.2010.3343.
 17. Ren JY, Song JX, Lu MY, et al. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in isolated perfused heart from diabetic rats: Involvement of transient receptor potential vanilloid 1, calcitonin gene-related peptide and substance P. *Regul Pept.* 2011;169(1–3):49–57. doi: 10.1016/j.regpep.2011.04.004.
 18. Fan Y, Yang S, Zhang X, et al. Comparison of cardioprotective efficacy resulting from a combination of atorvastatin and ischaemic post-conditioning in diabetic and non-diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012;39(11):938–943. doi: 10.1111/1440-1681.12014.
 19. Najafi M, Farajnia S, Mohammadi M, et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore restores the cardioprotection by postconditioning in diabetic hearts. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;13(1):106. doi: 10.1186/s40200-014-0106-1.
 20. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev.* 2007;87(1):99–163. doi: 10.1152/physrev.00013.2006.
 21. Oosterlinck W, Dresselaers T, Geldhof V, et al. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome do not abolish, but might reduce, the cardioprotective effect of ischemic postconditioning. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(6):1595–1602. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.02.016.
 22. Przyklenk K, Maynard M, Darling CE, et al. Aging mouse hearts are refractory to infarct size reduction with postconditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(14):1393–1398. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.070.
 23. Dow J, Bhandari A, Kloner RA. Ischemic postconditioning's benefit on reperfusion ventricular arrhythmias is maintained in the senescent heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2008;13(2):141–148. doi: 10.1177/1074248408317705.
 24. 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. doi: 10.1161/circresaha.107.164699.
 25. Somers SJ, Lacerda L, Opie L, et al. 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.
 26. Sivaraman V, Mudalagiri NR, Di Salvo C, et al. Postconditioning protects human atrial muscle through the activation of the RISK pathway. *Basic Res Cardiol.* 2007;102(5):453–459. doi: 10.1007/s00395-007-0664-1.
 27. Roleder T, Gołba KS, Kunecki M, et al. The co-application of hypoxic preconditioning and postconditioning abolishes their own protective effect on systolic function in human myocardium. *Cardiol J.* 2013;20(5):472–477. doi: 10.5603/CJ.2013.0131.
 28. Casos K, Perez M, Blasco-Lucas A, et al. P421 Is ischemic postconditioning really effective in protecting the human myocardium? The role of the protocol applied and of clinical conditions. *Cardiovasc Res.* 2014;103(Suppl.1):S77. doi: 10.1093/cvr/cvu091.101.
 29. Luo W, Li B, Lin G, et al. Postconditioning in cardiac surgery for tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(5):1373–1374. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.028.
 30. 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. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.11.010.
 31. Baxter GF. The neutrophil as a mediator of myocardial ischemia-reperfusion injury: time to move on. *Basic Res Cardiol.* 2002;97(4):268–275. doi: 10.1007/s00395-002-0366-7.
 32. Luo W, Li B, Lin G, et al. Does cardioplegia leave room for postconditioning in paediatric cardiac surgery? *Cardiol Young.* 2008;18(3):282–287. doi: 10.1017/S1047951108002072.
 33. Li B, Chen R, Huang R, et al. Clinical benefit of cardiac ischemic postconditioning in corrections of tetralogy of Fallot. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;8(1):17–21. doi: 10.1510/icvts.2008.189373.
 34. Chen R, Luo WJ, Jiang HH, et al. Cardiopulmonary protection of ischemic postconditioning in cardiac surgery in children with tetralogy of Fallot. *Chin J Cotemporary Pediat.* 2009;11(4):273–276.
 35. Ji Q, Mei Y, Wang X, et al. Effect of ischemic postconditioning in correction of tetralogy of Fallot. *Int Heart J.* 2011;52(5):312–317. doi: 10.1536/ihj.52.312.
 36. Zhang R, Shen L, Xie Y, et al. Effect of morphine-induced postconditioning in corrections of tetralogy of Fallot. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:76. doi: 10.1186/1749-8090-8-76.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Маслов Леонид Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

Цибульников Сергей Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: Tsibulnikov@outlook.com

Мухомедзянов Александр Валерьевич, лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: sasha_m91@mail.ru

Семенов Андрей Сергеевич, лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: hamkot@sibmail.com

Цепоккина Анна Викторовна, аспирант отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, тел.: +7 (3842) 64-41-56, e-mail: annaserokina@mail.ru

Хуторная Мария Владимировна, аспирант отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, тел.: +7 (3842) 64-41-56, e-mail: masha_hut@mail.ru

Кутихин Антон Геннадьевич, аспирант отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, тел.: +7 (3842) 64-41-56, e-mail: antonkutikhin@gmail.com

Нам Ирина Феликсовна, кандидат технических наук, доцент кафедры промышленной и медицинской электроники Института неразрушающего контроля, Национального исследовательского Томского политехнического университета

Адрес: 634050, Томск, проспект Ленина, д. 30, тел.: +7 (3822) 41-98-69, e-mail: irenanam@gmail.com