

Е.Б. Манухина<sup>1,2</sup>, О.Л. Терехина<sup>1</sup>, Л.М. Белкина<sup>1</sup>, Д.В. Абрамочкин<sup>3</sup>,  
О.П. Буданова<sup>1</sup>, С.Ю. Машина<sup>1</sup>, Б.В. Смирин<sup>1</sup>, Е.Б. Якунина<sup>1</sup>, Г.Ф. Дауни<sup>2</sup>

## **Вазопротекторный эффект адаптации к гипоксии при ишемическом и реперфузионном повреждении сердца**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии Российской академии медицинских наук, Москва, 125315, Балтийская ул., 8

<sup>2</sup> Центр медицинских наук Университета Северного Техаса, Форт-Уэрт, США

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские Горы, 1

*Известно, что адаптация к гипоксии обладает выраженным кардиопротекторным эффектом при ишемическом и реперфузионном (ИР) повреждении сердца. Цель данной работы состояла в изучении возможности предупреждения дисфункции эндотелия сосудов с помощью адаптации к периодической нормобарической гипоксии при ИР повреждении миокарда крысы. Адаптацию к нормобарической гипоксии проводили в гипоксической камере циклами (5–10 мин гипоксии и 4 мин нормоксии, 5–8 циклов в день) в течение 21 дня. Оценка эндотелиальной функции коронарных сосудов проводилась после ИР повреждения изолированного сердца *in vitro* (15 мин ишемии, 10 мин реперфузии) по увеличению скорости потока в ответ на введение ацетилхолина. Оценку эндотелийзависимого расслабления изолированной аорты крысы проводили после создания ИР повреждения миокарда *in situ* (30 мин ишемии и 60 мин реперфузии) по реакции на ацетилхолин на фоне сокращения, вызванного норадреналином. Главные результаты, полученные в настоящем исследовании, состояли в том, что 1) ИР повреждение миокарда вызывало дисфункцию эндотелия не только коронарных сосудов, но и аорты, т.е. некоронарного сосуда, удаленного от зоны ИР повреждения; 2) адаптация к гипоксии предупреждала дисфункцию эндотелия как коронарных, так и некоронарных сосудов, вызванную ИР повреждением. Таким образом, адаптация к гипоксии обладает не только кардиопротекторным, но и вазопротекторным эффектом при ИР повреждении миокарда.*

**Ключевые слова:** адаптация к гипоксии, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда, дисфункция эндотелия, коронарные сосуды, аорта

E.B. Manukhina<sup>1,2</sup>, O.L. Terekhina<sup>1</sup>, L.M. Belkina<sup>1</sup>, D.V. Abramochkin<sup>3</sup>,  
O.P. Budanova<sup>1</sup>, S.Yu. Mashina<sup>1</sup>, B.V. Smirin<sup>1</sup>, E.B. Yakunina<sup>1</sup>, H.F. Downey<sup>2</sup>

## **Vasoprotective effect of adaptation to hypoxia in myocardial ischemia and reperfusion injury**

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, 8 Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia

<sup>2</sup> University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, USA

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russia

*Adaptation to hypoxia is known to be cardioprotective in ischemic and reperfusion (IR) injury of the myocardium. This study was focused on investigating a possibility for prevention of endothelial dysfunction in IR injury of the rat heart using adaptation to intermittent hypoxia, which was performed in a cyclic mode (5–10 min of hypoxia interspersed with 4 min of normoxia, 5–8 cycles daily) for 21 days. Endothelial function of coronary blood vessels was evaluated after the *in vitro* IR of isolated heart (15 min of ischemia and 10 min of reperfusion) by the increment of coronary flow rate in response to acetylcholine. Endothelium-dependent relaxation of isolated rat aorta was evaluated after the IR myocardial injury *in situ* (30 min of ischemia and 60 min of reperfusion) by a relaxation response of noradrenaline-precontracted vessel rings to acetylcholine. The following major results were obtained in this study: 1) IR myocardial injury induced endothelial dysfunction of coronary blood vessels and the aorta, a non-coronary blood vessel, remote from the IR injury area; and 2) adaptation to hypoxia prevented the endothelial dysfunction of both coronary and non-coronary blood vessels associated with the IR injury. Therefore, adaptation to hypoxia is not only cardioprotective but also vasoprotective in myocardial IR injury.*

**Key words:** adaptation to hypoxia, myocardial ischemia and reperfusion injury, endothelial dysfunction, coronary blood vessels, aorta

**Для корреспонденции:** Манухина Евгения Борисовна, д-р биол. наук, проф., зав. лаб. регуляторных механизмов адаптации ФГБУ «НИИОПП» РАМН, адъюнкт-профессор отд. интегративной физиологии Центра медицинских наук Университета Северного Техаса. E-mail: manukh@mail.ru.

Ранее нами показано, что адаптация к периодической нормобарической гипоксии обладает выраженным кардиопротекторным эффектом при ишемическом и реперфузионном (ИР) повреждении сердца [1]. В экспериментах на изолированном сердце крыс, перфузируемом по Лангендорфу, адаптация к гипоксии снижала частоту и длительность всех видов ишемических аритмий и ограничивала размер ишемического некроза миокарда. Кардиопротекторное действие адаптации к гипоксии при ИР подтверждается и другими исследователями [7, 13, 27, 31]. В клинике интервальная гипоксическая тренировка успешно применялась для лечения аритмий у пациентов с ишемической болезнью сердца [9, 15, 16].

Известно, что ИР сердца вызывает повреждение не только миокарда, но и эндотелия коронарных сосудов, которое проявляется длительной и выраженной дисфункцией, связанной со структурными и функциональными изменениями эндотелиоцитов [11], нарушением активности эндотелиальной NO-синтазы [23] и снижением биодоступности NO в результате усиленного разрушения активными формами кислорода [24]. Наши исследования и данные других авторов свидетельствуют о возможности предупреждения дисфункции эндотелия сосудов с помощью адаптации к гипоксии. Так, адаптация к нормобарической [18] и к гипобарической гипоксии [3] предупреждала угнетение эндотелийзависимого расслабления аорты спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR, а также дисфункцию эндотелия мозговых сосудов у крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера [4]. Показано также, что гипоксическое прекондиционирование, проведенное *in vitro*, предупреждает нарушения эндотелиальной функции изолированных сосудов [8]. Однако возможность предупреждения дисфункции эндотелия коронарных сосудов с помощью адаптации к гипоксии до настоящего времени не изучалась, и адаптация к нормобарической гипоксии для предупреждения эндотелиальной дисфункции ранее не использовалась.

В последнее время показано, что при ИР повреждении сердца могут страдать также и отдаленные, некоронарные сосуды, например, сосуды брыжеечного русла [29]. Поскольку подобные отдаленные повреждения сосудов могут играть важную роль в развитии многих осложнений ИР повреждения сердца, вопрос о вовлечении некоронарных сосудов в ИР повреждение миокарда и оценка возможности предупреждения дисфункции эндотелия некоронарных сосудов требует дальнейшего изучения.

**Цель работы** — в изучении вазопротекторных эффектов адаптации к периодической нормобарической гипоксии при ИР повреждении миокарда крыс *in vitro* и *in situ*.

## Методика

Эксперименты выполнены на крысах-самцах Вистар массой 250—300 г. Использованы следующие группы животных:

- 1) контроль;
- 2) адаптация к гипоксии;
- 3) ИР;
- 4) адаптация к гипоксии + ИР.

Адаптацию к нормобарической гипоксии проводили в гипоксической камере циклами. Каждый цикл состоял во вдыхании гипоксической газовой смеси (9,5—10% O<sub>2</sub>) в течение 5—10 мин, чередующимся с дыханием атмосферным воздухом в течение 4 мин. Каждый сеанс адаптации состоял из 5—8 циклов ежедневно. Полный курс адаптации длился 21 сут. Контрольные животные находились в тех же условиях, при которых проводилась адаптация к гипоксии, в течение 21 сут., но вместо гипоксической газовой смеси дышали атмосферным воздухом.

Оценку эндотелийзависимой функции коронарных сосудов проводили после ИР повреждения изолированного сердца *in vitro*. После декапитации животных сердце выделяли и перфузировали по Лангендорфу раствором Кребса—Хензелейта (NaCl 118,0 мМ, KCl 4,7 мМ, NaHCO<sub>3</sub> 25,0 мМ, MgSO<sub>4</sub> 1,2 мМ, CaCl<sub>2</sub> 2,5 мМ, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 мМ, глюкоза 5,5 мМ, рН 7,3—7,4) при температуре 37,5°C и при постоянной аэрации смесью 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>. В течение всего эксперимента поддерживалось постоянное давление на уровне 100 мм рт.ст. Через 3 мин после начала перфузии область синоатриального узла сердца удаляли, после чего на правом предсердии размещали пару серебряных стимулирующих электродов в тефлоновой оболочке, подключенных к стимулятору ЭСЛ-2 (Россия). Изолированное сердце стимулировали до окончания эксперимента с частотой 5 Гц (300 уд./мин) при длительности импульса 2 мс и амплитуде импульса 5—7 В.

Для определения параметров механической активности сердца регистрировали развиваемое давление в полости левого желудочка (ЛЖ) при помощи подсоединенного к датчику давления катетера, проведенного через канюлю и аортальный клапан в полость ЛЖ. Скорость коронарного протока оценивали путем непрерывной регистрации количества перфузата, вытекающего из сердца. Полученные значения скорости протока выражали в мл/мин и нормировали на развиваемое давление по формуле:

$$V = (v \times 100 \text{ мм рт.ст.}) / p,$$

где:

v — ненормированная скорость протока, зарегистрированная в эксперименте;

p — амплитуда волны давления, мм рт. ст. (средняя за минуту);

100 мм рт.ст. — постоянный уровень перфузионного давления.

Необходимость нормирования скорости потока была обусловлена зависимостью этого параметра от интенсивности сократительной активности сердца, поэтому в качестве величины, по которой нормировали проток, был выбран один из параметров, характеризующих сократительную активность.

ИР повреждение создавали путем полного прекращения коронарного кровотока на 15 мин. После 10 мин реперфузии оценивали величину эндотелийзависимой дилатации коронарных сосудов по увеличению скорости потока в ответ на введение ацетилхолина (АХ) в течение 6 мин. Маточный раствор АХ ( $5 \times 10^{-3}$  М) вводили с помощью инфузора LSP04-1A (Longerump, Китай) со скоростью, рассчитанной с учетом скорости потока перфузата, чтобы его концентрация в линии перфузии составляла  $10^{-7}$  М.

Оценку эндотелийзависимого расслабления (ЭЗР) изолированной аорты крысы проводили после создания ИР повреждения миокарда *in situ*. Для этого на следующий день после завершения курса адаптации к гипоксии у адаптированных и контрольных крыс проводили торакотомию под уретановым наркозом (150 мг/кг) при искусственном дыхании атмосферным воздухом. После 20-минутного периода стабилизации вызывали локальную ишемию миокарда путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии на 30 мин с последующей реперфузией в течение 60 мин. Во время ИР проводилась непрерывная регистрация ЭКГ в I отведении на установке полиграф RM-6000 (Nihon Kohden, Япония). Кри-

терием ишемии служили цианоз передней стенки левого желудочка и подъем сегмента ST в первом отведении на ЭКГ, а реперфузии — развитии гиперемической реакции эпикарда.

Сразу после декапитации крыс извлекали грудную аорту и очищали ее от окружающих тканей. Затем кольцевой препарат аорты длиной 3,5 мм помещали в термостатируемую ( $37^\circ\text{C}$ ) камеру, содержащую 30 мл раствора Кребса (130 мМ NaCl, 11 мМ глюкозы, 14,9 мМ  $\text{NaHCO}_3$ , 4,7 мМ KCl, 2,5 мМ  $\text{CaCl}_2$ , 1,2 мМ  $\text{MgSO}_4$ , 1,8 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 7,4), который постоянно аэрировали смесью 95%-ного  $\text{O}_2$  и 5%-ного  $\text{CO}_2$ . Исходная растягивающая нагрузка составляла 1200 мг. Период стабилизации составлял 1 ч. Силу сокращения препарата регистрировали с помощью изометрического датчика DY-1 (Ugo Basile, Италия) на регистраторе Gemini (Ugo Basile, Италия). Для оценки ЭЗР аорты предварительно вызывали сокращение аорты норадреналином ( $5 \times 10^{-7}$  М). После выхода реакции сокращения на плато определяли максимальное ЭЗР, вызванное АХ ( $10^{-5}$  М).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica v.7.0. При оценке статистически значимых различий между группами животных использовали U-критерий Манна—Уитни и t-критерий Стьюдента. Данные усреднялись по группам и приводились как  $M \pm \text{SEM}$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Адаптация к гипоксии не влияла на величину развиваемого давления в левом желудочке ни в состоянии относительного физиологического покоя ни при ИР повреждении сердца.

На рис. 1 видно, что исходная скорость коронарного потока в изолированном сердце в контроле составляла в среднем  $11,9 \pm 0,7$  мл/мин. У адаптированных животных этот показатель не изменился ( $11,8 \pm 0,8$  мл/мин,  $p > 0,05$ ). АХ вызывал сходное увеличение коронарного протока в контроле и после адаптации ( $18,0 \pm 2,5$  и  $23,5 \pm 7,3\%$  соответственно,  $p > 0,05$ ). ИР повреждение приводило к нарушению эндотелийзависимой дилатации коронарных сосудов, что проявлялось в уменьшении прироста коронарного протока в ответ на АХ. Однако если в сердце неадаптированных крыс после ИР повреждения сохранялось лишь  $10,4 \pm 1,7\%$  дилататорной реакции на АХ по сравнению с ответом на АХ до ИР, то после адаптации к гипоксии ИР повреждение вызвало уменьшение эндотелийзависимой дилатации коронарных сосудов только до  $76,3 \pm 19,8\%$  от исходного показателя ( $p < 0,05$ ).

Аналогичные данные были получены для ЭЗР изолированной аорты (рис. 2). Исходная величина

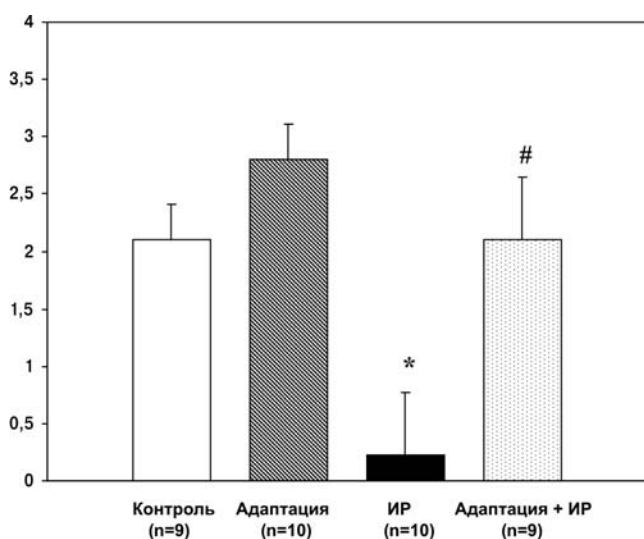


Рис. 1. Влияние адаптации к гипоксии на эндотелийзависимую дилатацию коронарных сосудов в изолированном сердце после его ишемии и реперфузии (ИР). Диаграммы показывают величину прироста коронарного протока в ответ на ацетилхолин (мл/мин).

\* — статистически значимое отличие от контроля,  $p < 0,05$ ; # — статистически значимое отличие от ИР,  $p < 0,05$ .

ЭЗР аорты составляла  $44,8 \pm 4,2\%$ ; ИР вызывала выраженную дисфункцию эндотелия, которая проявлялась в уменьшении реакции расслабления сосуда в ответ на АХ до  $9,7 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем). Адаптация к гипоксии сама по себе не влияла на ЭЗР, но существенно ограничивала дисфункцию эндотелия, вызываемую ИР повреждением сердца — до  $29,9 \pm 2,9\%$ , что статистически значимо отличалось от показателя у неадаптированных крыс ( $p < 0,05$ ).

Главные результаты, полученные в настоящем исследовании, состояли в том, что:

1) ИР повреждение миокарда, вызывало дисфункцию эндотелия не только коронарных, но и некоронарных сосудов, удаленных от зоны ИР повреждения;

2) адаптация к периодической нормобарической гипоксии ограничивала дисфункцию эндотелия коронарных и некоронарных сосудов, вызванную ИР повреждением.

Проблема повреждения органов, удаленных от зоны ИР, изучена мало. Тем не менее, известно, что постишемическая реперфузия сосудистого русла может приводить к активации лейкоцитов, высвобождению медиаторов воспаления и за счет этого к возникновению различных нарушений в удаленных зонах [26]. Так, например, показано, что ИР верхней брыжеечной артерии у крыс сопровождается повышением проницаемости легочных сосудов и аккумуляцией нейтрофилов [25]. При транзиторной окклюзии средней мозговой артерии наблюдалась дисфункция эндотелия брыжеечных сосудов [19]. В наших экспериментах было обнаружено, что введение в мозг крысы токсичного пептида бета-амилоида, которое приводит к интенсивному оксидативному и нитрозативному стрессу в нейронах и сосудах мозга, вызывает дисфункцию эндотелия не только церебральных сосудов, но и аорты [17].

Главным механизмом нарушения эндотелийзависимой дилатации коронарных сосудов при ИР миокарда, по-видимому, является увеличенная продукция активных форм кислорода, в первую очередь супероксида [10], а также структурное повреждение эндотелия и угнетение активности эндотелиальной NO-синтазы пероксинитритом, который в избытке формируется при взаимодействии NO и супероксида [14]. Действительно, в наших предыдущих экспериментах [2] мы наблюдали гиперпродукцию NO и накопление маркера пероксинитрита 3-нитротирозина в миокарде левого желудочка крыс при ИР повреждении. Адаптация к периодической гипоксии эффективно предупреждала оба эти явления. Это свидетельствует о том, что предупреждение гиперпродукции NO может быть одним из механизмов защитного дейст-

вия адаптации на коронарные сосуды. Однако в аорте накопление 3-нитротирозина при ИР повреждении отсутствовало. Поэтому роль этого защитного механизма адаптации в предупреждении дисфункции эндотелия некоронарных сосудов неочевидна.

Можно предположить, что наиболее вероятным повреждающим фактором в некоронарных сосудах является оксидативный стресс, который вносит огромный вклад в развитие дисфункции эндотелия и поражение сосудов при постишемической реперфузии [5]. ИР повреждение миокарда сопровождается выделением большого количества цитокинов, в частности фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [10] и других факторов, стимулирующих продукцию свободных радикалов, которые, в свою очередь, вызывают дисфункцию коронарного эндотелия [10]. Эти факторы, образуемые в миокарде при ИР, могут переноситься с током крови в отдаленные, некоронарные сосуды, вызывая там оксидативный стресс и повреждения, аналогичные повреждениям коронарных сосудов [29]. Важно учесть, что ишемические повреждения миокарда сопровождаются активацией адренергической системы и выбросом катехоламинов, также вызывающих выход провоспалительных цитокинов и активацию свободнорадикальных процессов. Роль оксидативного стресса в ИР поражении некоронарных сосудов подтверждается тем, что как дисфункцию, так и структурные повреждения эндотелия брыжеечных сосудов при ИР повреждении миокарда удавалось предупредить с помощью антиоксидантов [29].

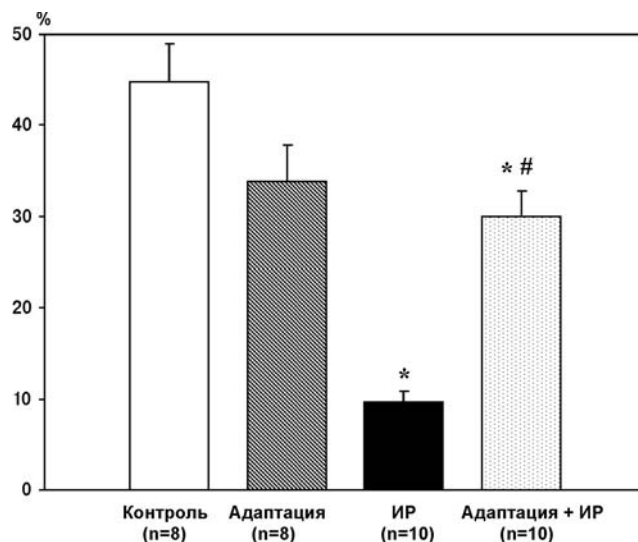


Рис. 2. Влияние ишемического и реперфузионного (ИР) повреждения миокарда *in situ* и адаптации к гипоксии на эндотелийзависимое расслабление изолированной аорты. Диаграммы показывают величину расслабления аорты в процентах от величины сокращения, вызванного норадреналином.

\* — статистически значимое отличие от контроля,  $p < 0,05$ ; # — статистически значимое отличие от ИР,  $p < 0,05$ .

Адаптация к гипоксии обладает способностью повышать уровень антиоксидантной защиты, в частности, за счет индукции ключевых антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [6]. Этот защитный эффект вносит важный вклад в защиту сердца при ИР повреждении [30]. Ограничение оксидативного стресса также способствует повышению биодоступности NO в сосудах и сохранению нормальной функции эндотелия [12].

Хорошо известно, что толерантность сердца к ИР повреждению можно повысить с помощью ишемического или гипоксического прекондиционирования [22]. Адаптация к периодической гипо- или нормобарической гипоксии обладает аналогичным кардиопротекторным эффектом; она способна ограничивать размер инфаркта миокарда [1, 21, 31], постишемические нарушения сократительной функции [20] и аритмии [1, 31]. Преимущество адаптации к гипоксии состоит в том, что ее защитные эффекты сохраняются дольше, чем эффекты прекондиционирования [7, 21], при этом практически не вызывая побочных эффектов [28]. В настоящей работе впервые было продемонстрировано, что адаптация к гипоксии обладает не только кардиопротекторным, но и вазопротекторным эффектом при ИР повреждении миокарда и при этом эффективно защищает как коронарные, так и некоронарные сосуды. Механизмы этого вазопротекторного эффекта требуют дальнейших исследований.

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №10-04-00980).*

### Список литературы

1. **Белкина Л.М., Смирнова Е.А., Шимкович М.В.** и др. Кардиопротекторный эффект адаптации к периодической нормобарической гипоксии у крыс // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2012 (в печати).
2. **Горячева А.В., Белкина Л.М., Терехина О.Л.** и др. Роль предупреждения гиперпродукции оксида азота в кардиопротекторном эффекте адаптации к периодической гипоксии // Патол. физиол. эксперим. терапия. — 2012. — №1. — С. 23–28.
3. **Машина С.Ю., Александрин В.В., Горячева А.В.** и др. Адаптация к гипоксии предупреждает нарушения мозгового кровообращения при нейродегенеративном повреждении: роль оксида азота // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2006. — Т. 142, №8. — С. 132–135.
4. **Машина С.Ю., Смирин Б.В., Покидышев Д.А.** и др. Роль предупреждения дефицита оксида азота в антигипертензивном эффекте адаптации к гипоксии // Известия РАН. Серия биологическая. — 2001. — №5. — С. 579–587.
5. **Andreadou I., Iliodromitis E.K., Farmakis D., Kremastinos D.T.** To prevent, protect and save the ischemic heart: antioxidants revisited // Expert Opin. Ther. Targets. — 2009. — Vol. 13. — P. 945–956.
6. **Asha Devi S., Subramanyam M.V., Vani R., Jeevaratnam K.** Adaptations of the antioxidant system in erythrocytes of trained adult rats: impact of intermittent hypobaric-hypoxia at two altitudes // Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol. — 2005. — Vol. 140. — P. 59–67.
7. **Cai Z., Manalo D.J., Wei G.** et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 79–85.
8. **Carrasco-Martin C., Alonso-Orgaz S., De la Pinta J.C.** et al. Endothelial hypoxic preconditioning in rat hypoxic isolated aortic segments // Exp. Physiol. — 2005. — Vol. 90. — P. 557–569.
9. **Ehrenbourg I.V., Gorbachenkov A.A.** Interval hypoxic training in ischemic heart disease // Hyp. Med. J. — 1993. — №1. — P. 13–16.
10. **Gao X., Zhang H., Belmadani S.** et al. Role of TNF-alpha-induced reactive oxygen species in endothelial dysfunction during reperfusion injury // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2008. — Vol. 295. — H2242–H2249.
11. **Jabs A., Fasola F., Muxel S.** et al. Ischemic and non-ischemic preconditioning: Endothelium-focused translation into clinical practice // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2010. — Vol. 45. — P. 185–191.
12. **Jugdutt B.I.** Nitric oxide and cardioprotection during ischemia-reperfusion // Heart Fail. Rev. — 2002. — Vol. 7. — P. 391–405.
13. **Kolar F., Ostadal B.** Molecular mechanisms of cardiac protection by adaptation to chronic hypoxia // Physiol. Res. — 2004. — Vol. 53. — S3–S13.
14. **Kurzelewski M., Czarnowska E., Beresewicz A.** Superoxide- and nitric oxide-derived species mediate endothelial dysfunction, endothelial glycocalyx disruption, and enhanced neutrophil adhesion in the post-ischemic guinea-pig heart // J. Physiol. Pharmacol. — 2005. — Vol. 56. — P. 163–178.
15. **Lyamina N.P.** Changes in plasma  $\beta$ -endorphine in patients with coronary heart disease exposed to psychoemotional load and under the influence of adaptation to hypoxia // Hypoxia Medical J. — 1995. — №2. — P. 17–18.
16. **Manukhina E.B., Downey H.F., Lyamina S.V., Lyamina N.P.** Beneficial effects of adaptation to hypoxia in patients with ischemic heart disease and extrasystolic arrhythmias // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2007. — Vol. 42. — Suppl. 1. — P. S9.
17. **Manukhina E.B., Goryacheva A.V., Pshennikova M.G.** et al. Protective effects of adaptation to hypoxia in experimental Alzheimer's disease // Intermittent Hypoxia and Human Disease / Ed. by Xi L., Serebrovskaya T.V. — London: Springer-Verlag, 2012. — P. 155–171.
18. **Manukhina E.B., Jasti D., Vanin A.F., Downey H.F.** Intermittent hypoxia conditioning prevents endothelial dysfunction and improves nitric oxide storage in spontaneously hypertensive rats // Exp. Biol. Med. — 2011. — Vol. 236. — P. 867–873.
19. **Martinez-Revelles S., Jimenez-Altayo F., Caracuel L.** et al. Endothelial dysfunction in rat mesenteric resistance artery after transient middle cerebral artery occlusion // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2008. — Vol. 325. — P. 363–369.
20. **Milano G., Corno A.F., Lippa S.** et al. Chronic and intermittent hypoxia induce different degrees of myocardial tolerance to hypoxia-induced dysfunction // Exp. Biol. Med. — 2008. — Vol. 227. — P. 389–397.
21. **Neckar J., Ostadal B., Kolar F.** Myocardial infarct size-limiting effect of chronic hypoxia persists for five weeks of normoxic recovery // Physiol. Res. — 2004. — Vol. 53. — P. 621–628.

22. *Ong S.G., Hausenloy D.J.* // Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 136. — P. 69–81.
23. *Perkins K.A., Pershad S., Chen Q.* et al. The effects of modulating eNOS activity and coupling in ischemia/reperfusion (I/R) // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. — 2012. — Vol. 385. — P. 27–38.
24. *Seal J.B., Gewertz B.L.* Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury // Ann. Vasc. Surg. — 2005. — Vol. 19. — P. 572–584.
25. *Souza D.G., Cassali G.D., Poole S., Teixeira M.M.* Effects of inhibition of PDE4 and TNF- $\alpha$  on local and remote injuries following ischaemia and reperfusion injury // Br. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 134. — P. 985–994.
26. *Souza D.G., Coutinho S.F., Silveira M.R.* et al. Effects of a BLT receptor antagonist on local and remote reperfusion injuries after transient ischemia of the superior mesenteric artery in rats // Eur. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 403. — P. 121–128.
27. *Wang Z.H., Chen Y.X., Zhang C.M.* et al. Intermittent hypobaric hypoxia improves postischemic recovery of myocardial contractile function via redox signaling during early reperfusion // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2011. — Vol. 301. — H1695–1705.
28. *Xu W.Q., Yu Z., Xie Y.* et al. Therapeutic effect of intermittent hypobaric hypoxia on myocardial infarction in rats // Basic Res. Cardiol. — 2011. — Vol. 106. — P. 329–342.
29. *Zhao M., He X., Wier W.G.* et al. Endothelial dysfunction in rat mesenteric artery after regional cardiac ischemia-reperfusion // Exp. Physiol. — 2012. — Vol. 97. — P. 70–79.
30. *Zhu W.Z., Dong J.W., Ding H.L.* et al. Postnatal development in intermittent hypoxia enhances resistance to myocardial ischemia/reperfusion in male rats // Eur. J. Appl. Physiol. — 2004. — Vol. 91. — P. 716–722.
31. *Zong P., Setty S., Sun W.* et al. Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction // Exp. Biol. Med. — 2004. — Vol. 229. — P. 806–812.

Поступила 15.11.12

#### Сведения об авторах:

Терехина О.Л., науч. сотр. лаб. патофизиологии кровообращения, ФГБУ «НИИОПП» РАМН  
 Белкина Л.М., д-р биол. наук, профессор, зав. лаб. патофизиологии кровообращения, ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН  
 Абрамочкин Д.В., канд. биол. наук, младш. науч. сотр. каф. физиологии человека и животных, биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова  
 Буданова О.П., старш. науч. сотр. лаб. стресса и адаптации, ФГБУ «НИИОПП» РАМН  
 Машина С.Ю., канд. биол. наук, старш. науч. сотр. лаб. регуляторных механизмов адаптации ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН  
 Смирин Б.В., канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. регуляторных механизмов адаптации ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН  
 Якунина Е.Б., младш. науч. сотр. лаб. регуляторных механизмов адаптации, ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН  
 Дауни Г.Ф. (*Downey H.F.*), профессор Отдела интегративной физиологии Центра медицинских наук Университета Северного Техаса, г.Форт-Уэрт, США