

Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Семенцов А.С., Мухомедзянов А.В., Горбунов А.С.

Влияние посткондиционирования сердца на некроз, апоптоз, онкоз и аутофагию кардиомиоцитов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии»,
634012, г.Томск, ул. Киевская, д. 111А

Посткондиционирование ограничивает некроз кардиомиоцитов, индуцированный реперфузией. Антинекротический эффект посткондиционирования ограничен строгими временными рамками и во многом зависит от продолжительности ишемии и использованного протокола посткондиционирования. Большинство публикаций свидетельствует, что посткондиционирование ингибирует апоптоз кардиомиоцитов, вызванный реперфузией. Есть данные о том, что посткондиционирование препятствует реоксигенационному онкозу клеток сердца и усиливает аутофагию кардиомиоцитов.

Ключевые слова: сердце, посткондиционирование, некроз, апоптоз, онкоз, аутофагия

Для корреспонденции: Маслов Леонид Николаевич, доктор мед. наук, проф., руководитель лаб. экспериментальной кардиологии, e-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

Для цитирования: Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Семенцов А.С., Мухомедзянов А.В., Горбунов А.С. Влияние посткондиционирования сердца на некроз, апоптоз, онкоз и аутофагию кардиомиоцитов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(2): 94–100.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы выражает признательность за техническую помощь Н.А. Данильченко.
Поступила 04.02.15

Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Sementsov A.S., Mukhomedzyanov A.V., Gorbunov A.S.

Impact of postconditioning of the heart on necrosis, apoptosis, oncosis, autophagy of cardiomyocytes

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Cardiology, 634012, Tomsk, Kievskaya, 111A

Postconditioning limits cardiomyocyte necrosis induced by reperfusion. Antinecrotic effect postconditioning is limited by strict time limits and depends on the duration of ischemia postconditioning protocol used. The most of the publications shows that postconditioning inhibits apoptosis of cardiomyocytes evoked by reperfusion. There is evidence that postconditioning prevents reoxygenation oncosis of cardiac cells and enhances autophagy of cardiomyocytes.

Keywords: heart, postconditioning, necrosis, apoptosis, oncosis, autophagy

For correspondence: Maslov Leonid Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Laboratory of Experimental Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Cardiology, Kievskaya 111A, 634012, Tomsk, Russian Federation, e-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

For citation: Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Sementsov A.S., Mukhomedzyanov A.V., Gorbunov A.S. Impact of postconditioning of the heart on necrosis, apoptosis, oncosis, autophagy of cardiomyocytes. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya.*

(Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2016; 60 (2): 94–100. (in Russ).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was supported by Russian Scientific Foundation grant 14-15-00008.

Acknowledgments. The authors are thankful for the technical assistance N.A. Danilchenko.

Information about authors:

Maslov L.N., <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

Naryzhnaya N.V., <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

Sementsov A.S., <http://orcid.org/0000-0002-6991-4930>

Mukhomedzyanov A.V., <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>

Gorbunov A.S. <http://orcid.org/0000-0002-5890-071X>

Received 04.02.15

Введение

Общеизвестно, что ишемические и реперфузионные повреждения сердца, возникающие при остром инфаркте миокарда (ОИМ), являются причиной гибели 13,8% больных, поступивших в стационар [1]. Часть этих пациентов погибает после успешной реканализации «инфаркт-связанной» коронарной артерии в результате реперфузионного повреждения сердца [1]. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость в разработке эффективных методов профилактики реперфузионных повреждений сердца. В этом отношении определенный оптимизм внушает ишемическое посткондиционирование сердца (ischemic postconditioning). Феномен был открыт в 2003 г. Z.Q. Zhao и соавт. [2]. Суть этого адаптивного феномена сводится к тому, что миокард становится устойчивым к действию реперфузии с помощью нескольких циклов реперфузии (не более 1 мин) и ишемии (не более 1 мин).

Антинекротический эффект посткондиционирования, впервые обнаруженный физиологами из Атланты (США), был подтвержден в последующих исследованиях, выполненных на собаках [3], кроликах [4—8], свиньях [9, 10], мышах [11—15], крысах [16—18], обезьянах [19] и в клинических наблюдениях, выполненных на пациентах с острым инфарктом миокарда [20, 21]. В ходе исследований, проводившихся L. Argaud и соавт. [4, 5], было показано, что у кроликов, в отличие от собак, можно добиться повышения толерантности сердца к действию ишемии и реперфузии с помощью 4 эпизодов 1-минутной коронароокклюзии и 1-минутной реперфузии, начиная первый сеанс коронароокклюзии через 1 мин после возобновления коронарной перфузии. Напротив, согласно данным греческих исследователей [6], повышения устойчивости сердца кролика к коронароокклюзии и реперфузии можно добиться в реперфузионном периоде только с помощью чередования 10-секундных интервалов коронароокклюзии и реперфузии. Причина подобных расхождений не ясна. Необходимо отметить, что посткондиционирование ограничено жесткими временными рамками. Обычно первый сеанс ишемии моделируют уже через 10—30 с реперфузии, продолжительность ишемии не превышает 10—30 с, а длительность реперфузии составляет 10—30 с [3, 6, 7, 15, 16, 23—25]. Американские исследователи в опытах на крысах подбирали оптимальный режим посткондиционирования [26]. Оказалось, что добиться кардиопротекторного эффекта у этих животных *in vivo* удастся только с помощью 3 или 6 сеансов реперфузии (10 с) и коронароокклюзии (10 с) [26]. Кардиопротекторный эффект посткондиционирования был слабее, чем инфаркт-лимитирующий эффект прекодиционирования. Кроме того, вы-

яснилось, что если первый сеанс коронароокклюзии выполнять через 1 мин от момента начала реперфузии, то защитный эффект посткондиционирования не формируется. Однако некоторые авторы для моделирования посткондиционирования прибегают к чередованию 1-минутной ишемии и 1-минутной реперфузии [3—5, 11, 12]. Исследователи из Университета Южной Алабамы [8] в экспериментах на изолированном перфузируемом сердце кролика попытались подобрать оптимальный режим посткондиционирования. Выяснилось, что максимального ограничения очага некроза удастся добиться при чередовании 6 циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с).

Таким образом, общепринятого протокола посткондиционирования не существует, каждый коллектив исследователей вырабатывает подобный протокол, базируясь на своих собственных данных. Так, например, согласно H. Kim и соавт. [24], добиться повышения толерантности сердца крысы к действию ишемии-реперфузии можно с помощью 3 сеансов 10-секундной коронароокклюзии, тогда как, согласно данным C. Wang и соавт. [7], у кроликов *in vivo* подобная схема посткондиционирования абсолютно неэффективна и повысить резистентность сердца к ишемии-реперфузии можно только с помощью 3 экспозиций 20-секундной коронароокклюзии. В большинстве публикаций, посвященных кардиопротекторному эффекту посткондиционирования, продолжительность ишемии сердца составляет 30—45 мин. Вместе с тем, некоторые авторы говорят о том, что посткондиционирование может оказывать инфаркт-лимитирующий эффект при более длительной коронароокклюзии [3, 10]. Так, китайские исследователи в опытах на мини-свиньях показали, что 3-часовая коронароокклюзия и последующая 2-часовая реперфузия характеризуется соотношением размер инфаркта/область риска (РИ/ОР) равным 98%, а в случае посткондиционирования этот показатель снижался до 76% ($p < 0,05$) [10]. Областью риска принято называть зону ишемии-реперфузии. Согласно данным японских физиологов [3], посткондиционирование оказывает кардиопротекторный эффект при 90-минутной коронароокклюзии и 6-часовой реперфузии.

Кардиопротекторный эффект посткондиционирования отмечается не только в экспериментах *in vivo*, но и в опытах *in vitro*. Так, в опытах на изолированном перфузируемом сердце крысы было показано, что посткондиционирование способствует уменьшению соотношения РИ/ОР на 39% [22] или на 70% [8]. Кардиопротекторный эффект посткондиционирования отмечен и в ряде других исследований, выполненных на изолированном сердце [8, 27—29].

Феномен посткондиционирования удастся моделировать на изолированных кардиомиоцитах [30—32]. Так, H.C. Wang и соавт. [32] в группу

контроля включили изолированные кардиомиоциты взрослых крыс, которые подвергали 2-часовой гипоксии и 3-часовой реоксигенации. Посткондиционирование индуцировали с помощью 2 сеансов реоксигенации (5 мин) и гипоксии (5 мин) [32]. Некротическую гибель кардиомиоцитов оценивали по утечке в среду инкубации ЛДГ. Посткондиционирование способствовало снижению уровня ЛДГ [32]. Антинекротический эффект посткондиционирования в опытах на изолированных кардиомиоцитах отмечен и другими исследователями [30]. Физиологи из Атланты (США) [31] установили, что посткондиционирование заметно ингибирует реоксигенационную генерацию активных форм кислорода в изолированных кардиомиоцитах, уменьшает перегрузку клеток и митохондрий ионами кальция. Возможно, что подобное уменьшение Ca^{2+} -перегрузки имеет прямое отношение к кардиопротекторному эффекту посткондиционирования и ослаблению реперфузионной сократительной дисфункции после посткондиционирования.

Следовательно, в реализации защитного эффекта посткондиционирования ключевую роль играют события, происходящие на уровне сердца.

Необходимо отметить, что некоторым исследователям не удалось подтвердить существование кардиопротекторного эффекта посткондиционирования [9, 13, 33—36]. Большинство негативных результатов было получено на крысах. Так, при моделировании у крыс 30- и 45-минутной коронароокклюзии и последующей реперфузии *in vivo* не удалось обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования [34]. Для посткондиционирования авторы публикации использовали чередование 4 циклов 10-секундной реперфузии и реокклюзии, 4 циклов 20-секундной реперфузии и реокклюзии или 8 циклов 30-секундной реперфузии и реокклюзии. Ни одно из названных воздействий не повлияло на соотношение РИ/ОР. Тот же коллектив исследователей [35] не смог подтвердить существование феномена посткондиционирования у кроликов *in vivo* при моделировании 30-минутной коронароокклюзии и 3-часовой реперфузии. Они использовали два протокола посткондиционирования:

- 1) 4 цикла 30-секундной реперфузии и реокклюзии;
- 2) 4 цикла 60-секундной реперфузии и реокклюзии.

В экспериментах на свиньях [9], также не был обнаружен инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования. Американские физиологи не подтвердили существование инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования у крыс *in vivo* с 45- или 60-минутной коронароокклюзией и 24-часовой реперфузией [36]. Противоречивые данные были получены в работе M.L. Kaljusto и соавт. [13]. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце

крыс им не удалось воспроизвести феномен посткондиционирования при моделировании феномена по трём различным протоколам. В то же время в опытах *in vivo* на крысах им удалось добиться повышения толерантности сердца к реперфузионным повреждениям с помощью посткондиционирования [13]. Возможно, что неудача, постигшая исследователей при моделировании посткондиционирования, определяется жёсткими временными рамками, от которых зависит эффективность посткондиционирования. Установлено, что инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования зависит от продолжительности коронароокклюзии. Так, X.L. Tang и соавт. [18] моделировали у крыс посткондиционирование с помощью 20 циклов окклюзии (10 с) и реперфузии (10 с). Продолжительность длительной коронароокклюзии составляла 30 мин, 45 мин и 60 мин. В случае 30-минутной ишемии посткондиционирование уменьшало соотношение РИ/ОР на 47%. В случае 45- и 60-минутной ишемии посткондиционирование не оказывало кардиопротекторного эффекта [18]. Спустя год были опубликованы результаты аналогичного исследования, на крысах с 15-, 30-, 45- и 60-минутной коронароокклюзией и последующей 2-часовой реперфузией [17]. Посткондиционирование моделировали с помощью трёх циклов ишемии (30 с) и реперфузии (30 с). Оказалось, что в случае 15- и 30-минутной коронароокклюзии посткондиционирование усугубляет ишемические и реперфузионные повреждения сердца, способствуя увеличению соотношения РИ/ОР. Напротив, в случае 45-минутной коронароокклюзии посткондиционирование обеспечивает уменьшение размера инфаркта на 31% по сравнению с контролем, а при 60-минутной коронароокклюзии с последующей транзиторной ишемией-реперфузией сердца очаг некроза уменьшается на 22% [17]. Испанские физиологи воспроизводили 90-минутную коронароокклюзию и последующей реперфузией у свиней [37]. Посткондиционирование они осуществляли с помощью 4 циклов дефляции (реперфузия 1 мин) и инфляции (ишемия 1 мин) интракоронарного баллона. Подобное посткондиционирование не оказывало эффекта на индекс РИ/ОР. Отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта можно объяснить двумя причинами: 1) слишком продолжительная ишемия (90 мин), 2) длительная реперфузия (1 мин) и ишемия (1 мин). В чем причина подобных расхождений между данными X.L. Tang и соавт. [18] и результатами исследований O.C. Manintveld и соавт. [17] не ясно. Возможно, причина кроется в различных анестетиках, использованных для общего наркоза, O.C. Manintveld и соавт. [17] использовали пентобарбитал, а X.L. Tang и соавт. [18] применяли сочетание кетамина и ксилазина. В опытах на изолиро-

ванном сердце мы провели сопоставление различных протоколов посткондиционирования. Сердце подвергали глобальной ишемии (45 мин) и реперфузии (30 мин), о некрозе кардиомиоцитов судили по уровню креатинфосфокиназы (КФК) в перфузионном растворе, оттекающем от сердца. Мы использовали 5 протоколов посткондиционирования:

- 1) 3 цикла реперфузии (10 с) и ишемии (10 с);
- 2) 5 циклов реперфузии (10 с) и ишемии (10 с);
- 3) 3 цикла реперфузии (20 с) и ишемии (20 с);
- 4) 6 циклов реперфузии (20 с) и ишемии (20 с);
- 5) 3 цикла реперфузии (30 с) и ишемии (30 с) [38].

Посткондиционирование по первому протоколу не влияло на реперфузионный выброс КФК из миокарда. Использование других протоколов приводило к повышению толерантности кардиомиоцитов к действию реперфузии. Наиболее выраженный цитопротекторный эффект оказывало посткондиционирование по пятому протоколу, но даже в этом случае уровень КФК в перфузате, оттекающем от сердца, снижался всего лишь на 25% [38]. Видимо, антинекротический эффект посткондиционирования в значительной мере зависит от продолжительности ишемии и от использованного протокола.

Представленные данные в очередной раз подтверждают справедливость утверждения, что защитный эффект посткондиционирования ограничен строгими временными рамками.

Онкоз. Японские физиологи в экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы показали [39], что посткондиционирование препятствует появлению онкоза кардиомиоцитов, который возникает после ишемии и реперфузии сердца. Онкоз — это состояние, которое предшествует некрозу [39, 40]. Это состояние характеризуется отёком клеток при сохранении целостности клеточной мембраны и, соответственно, без освобождения цитозольных белков в межклеточное пространство [40]. Онкоз развивается в результате нарушения работы ионных насосов и увеличения в цитоплазме концентрации ионов натрия и кальция [40].

Антиапоптотический эффект. Если во время ишемии главной причиной гибели кардиомиоцитов является некроз, то после возобновления коронарной перфузии важной, если не основной причиной гибели клеток сердца становится апоптоз [41, 42]. Антиапоптотический эффект посткондиционирования впервые был показан в экспериментах на изолированных кардиомиоцитах [32]. Апоптоз оценивали по количеству TUNEL-позитивных клеток (terminal deoxynucleotide transferase-mediated dUTP nick end labeling). Оказалось, что посткондиционирование

уменьшало на 21% количество TUNEL-позитивных клеток после гипоксии и реоксигенации кардиомиоцитов [32]. В сходных экспериментах на изолированных кардиомиоцитах крыс Y. Li и соавт. [43] для оценки апоптоза использовали меченный флуоресцентной меткой аннексин V. Этот белок избирательно связывается с фосфатидилсеринем, который в норме отсутствует на поверхности клеточной мембраны и появляется на поверхности клетки только если она вступает в апоптоз [44]. Оказалось, что гипоксическое посткондиционирование после 3-часовой гипоксии снижает количество аннексин-позитивных клеток почти в 3 раза [43]. Антиапоптотический эффект посткондиционирования был подтвержден и другими авторами в исследованиях, выполненных на изолированных кардиомиоцитах, которые подвергали воздействию гипоксии-реоксигенации [30, 45—47], в опытах на крысах с коронароокклюзией и реперфузией [25, 48, 49], в экспериментах на свиньях [50] и мышцах [50] с коронароокклюзией и реперфузией. Список подобных публикаций можно продолжить. По данным некоторых авторов [25, 45, 48—50], посткондиционирование снижает интенсивность реоксигенационного апоптоза в 2—3 раза.

По всей видимости, антиапоптотический эффект посткондиционирования может иметь место и у человека. В 2009 г пекинские кардиологи опубликовали результаты своих наблюдений, выполненных на пациентах с острым инфарктом миокарда, у которых осуществляли ангиопластику «инфаркт-связанной» коронарной артерии [52]. Посткондиционирование осуществляли с помощью раздувания интракоронарного баллона, использовали три цикла реперфузии (30 с) и ишемии (30 с) или три сеанса реперфузии (60 с) и ишемии (60 с). Через 7 сут. после ангиопластики в сыворотке крови определяли концентрацию Fas-лигандов [52]. Известно, что Fas-лиганды могут индуцировать апоптоз клеток, содержащих Fas-рецепторы [53]. Эти лиганды встроены в клеточные мембраны некоторых иммунокомпетентных клеток (макрофаги, активированные T-лимфоциты, натуральные киллеры) [54]. В результате частичного протеолиза под действием матриксных металлопротеиназ мембраносвязанные Fas-лиганды превращаются в свободные Fas-лиганды, которые действуют как гуморальные факторы, индуцирующие апоптоз [55]. Выше упомянутые китайские кардиологи установили, что посткондиционирование с помощью трех 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. Сходные данные опубликовали в 2010 г X.M. Lin и соавт. [56]. Они обнаружили, что посткондиционирование, выполненное

у пациентов с ОИМ и чрескожным коронарным вмешательством, способствует увеличению фракции выброса левого желудочка. Одновременно у этих больных отмечалось снижение в крови уровня фактора некроза опухолей-TNF α [56], который, как известно, является провоспалительным цитокином и индуктором апоптоза [53]. 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 категорично утверждать, что посткондиционирование проявляет антиапоптотический эффект у человека, пока нельзя.

Впрочем, некоторые исследователи не смогли подтвердить существование антиапоптотического эффекта посткондиционирования. Китайские кардиологи подвергали изолированное сердце крысы воздействию глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч) [57]. Посткондиционирование воспроизводили с помощью 3 циклов реперфузии (10 с или 30 с) и ишемии (10 с или 30 с). При использовании 3 циклов реперфузии по 10 с и ишемии по 10 с авторам удалось обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект, но не антиапоптотический эффект. Второй протокол (3 цикла реперфузии по 30 с и ишемии по 30 с) оказался неэффективен в отношении некроза и апоптоза [57].

Таким образом, подавляющее число публикаций свидетельствует о том, что посткондиционирование препятствует апоптозу кардиомиоцитов при ишемии-реперфузии сердца.

Аутофагия — это процесс удаления поврежденных органелл, таких как митохондрии и саркоплазматический ретикулум [58]. Кроме этого, аутофагия обеспечивает клетку питательными веществами при их дефиците. Распространенная аутофагия приводит к гибели клетки. Морфологически она выявляется присутствием многочисленных аутофагических вакуолей (аутофаголизосом) [59]. Процесс аутофагии включает индукцию, формирование аутофагосом, слияние аутофагосом с лизосомами и деградацию аутофаголизосом [58]. Ишемия и реперфузия приводят к активации Р13-киназного пути, способствующего активации беклина-1 (beclin1) — белка, признанного одним из важнейших триггеров аутофагии [58, 59]. В последние годы сформировалось мнение о благоприятном влиянии аутофагии на течение ишемического и реперфузионного повреждения сердца, об аутофагии как позитивном процессе относительно некроза и апоптоза [58, 59]. Так, показано усугубление повреждения кардиомиоцитов при ингибировании запуска аутофагии в фазу ишемии [59], обнаружено, что подавление экспрессии беклина-1 снижает ише-

мическую и реперфузионную активацию аутофагии и увеличивает клеточную гибель [58], что говорит о благотворной роли аутофагии.

Результаты первого исследования, посвященного изучению влияния посткондиционирования на процессы аутофагии кардиомиоцитов, были опубликованы в 2013 г. [60]. Опыты проводили на крысах с коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией (2 ч). Посткондиционирование индуцировали с помощью трёх циклов реперфузии (10 с) и реокклюзии (10 с). Посткондиционирование способствовало уменьшению соотношения РИ/ОР в 2 раза. Ингибитор аутофагии 3-метиладенин (15 мг/кг внутривенно) полностью устранял инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к реперфузии. Кроме того, после посткондиционирования авторы зафиксировали в зоне риска увеличение уровня белков, принимающих участие в аутофагии: баклин 1; LC3-II (Microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3A); лизосома-ассоциированный мембранный протеин 2; катепсин D; а так же увеличение уровня мРНК, кодирующей баклин 1, LC3-II [60]. Авторы обнаружили, что посткондиционирование способствует появлению в кардиомиоцитах аутофагических вакуолей. Представленные данные свидетельствуют, что посткондиционирование индуцирует аутофагию, которая может играть важную роль в повышении устойчивости сердца к действию ишемии и реперфузии.

Заключение

Посткондиционирование ограничивает некроз кардиомиоцитов, индуцированный реперфузией. Антинекротический эффект посткондиционирования ограничен строгими временными рамками и во многом зависит от продолжительности ишемии и использованного протокола посткондиционирования. Посткондиционирование ингибирует апоптоз кардиомиоцитов, вызванный реперфузией. Адаптация к реперфузии препятствует реоксигенационному онкозу клеток сердца, а посткондиционирование усиливает аутофагию кардиомиоцитов.

References

1. Марков В.А., Рябов В.В., Максимов И.В., Вышлов Е.В., Демьянов С.В., Сыркина А.Г. и др. Вчера, сегодня, завтра в диагностике и лечении острого инфаркта миокарда. *Сиб. мед. журн.* 2011; 26(2), Выпуск 1: 8-14.
2. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E., Kerendi F., Wang N.P., Guyton R.A. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285(2): H579-88.
3. Fujita M., Asanuma H., Hirata A., Wakeno M., Takahama H., Sasaki H. et al. Prolonged transient acidosis during early re-

- perfusion contributes to the cardioprotective effects of postconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292(4): H2004-08.
4. Argaud L., Gateau-Roesch O., Raïsky O., Loufouat J., Robert D., Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation.* 2005; 111(2): 194-7.
 5. Argaud L., Gateau-Roesch O., Augeul L., Couture-Lepetit E., Loufouat J., Gomez L. et al. Increased mitochondrial calcium coexists with decreased reperfusion injury in postconditioned (but not preconditioned) hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008; 294(1): H386-91.
 6. Iliodromitis E.K., Zoga A., Vrettou A., Andreadou I., Paraskevaïdis I.A., Kaklamanis L. et al. The effectiveness of postconditioning and preconditioning on infarct size in hypercholesterolemic and normal anesthetized rabbits. *Atherosclerosis.* 2006; 188(2): 356-62.
 7. Wang C., Neff D.A., Krolikowski J.G., Weihrauch D., Bienengraeber M., Warltier D.C. et al. The influence of B-cell lymphoma 2 protein, an antiapoptotic regulator of mitochondrial permeability transition, on isoflurane-induced and ischemic postconditioning in rabbits. *Anesth. Analg.* 2006; 102(5): 1355-60.
 8. Yang X.M., Philipp S., Downey J.M., Cohen M.V. Postconditioning's protection is not dependent on circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanylyl cyclase activation. *Basic Res. Cardiol.* 2005; 100(1): 57-63.
 9. Schwartz L.M., Lagranha C.J. Ischemic postconditioning during reperfusion activates Akt and ERK without protecting against lethal myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 290(3): H1011-18.
 10. Zhao J.L., Yang Y.J., You S.J., Cui C.J., Gao R.L. Different effects of postconditioning on myocardial no-reflow in the normal and hypercholesterolemic mini-swines. *Microvasc. Res.* 2007; 73(2): 137-42.
 11. Gomez L., Thibault H., Gharib A., Dumont J.M., Vugniaux G., Scalfaro P. et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition improves functional recovery and reduces mortality following acute myocardial infarction in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293(3): H1654-61.
 12. Gomez L., Paillard M., Thibault H., Derumeaux G., Ovize M. Inhibition of GSK3 by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion. *Circulation.* 2008; 117(21): 2761-68.
 13. Kaljusto M.L., Rutkovsky A., Stenslokken K.O., Vaage J. Postconditioning in mouse hearts is inhibited by blocking the reverse mode of the sodium-calcium exchanger. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2010; 10(5): 743-8.
 14. Lauzier B., Delemasure S., Debin R., Collin B., Sicard P., Acar N. et al. Beneficial effects of myocardial postconditioning are associated with reduced oxidative stress in a senescent mouse model. *Transplantation.* 2008; 85(12): 1802-8.
 15. Tsutsumi Y.M., Yokoyama T., Horikawa Y., Roth D.M., Patel H.H. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: *in vivo* and *in vitro* characterization. *Life Sci.* 2007; 81(15): 1223-7.
 16. Kloner R.A., Dow J., Bhandari A. Postconditioning markedly attenuates ventricular arrhythmias after ischemia-reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2006; 11(1): 55-63.
 17. Manintveld O.C., Te Lintel Hekkert M., van den Bos E.J., Suurenbroek G.M., Dekkers D.H., Verdouw P.D. et al. Cardiac effects of postconditioning depend critically on the duration of index ischemia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292(3): H1551-60.
 18. Tang X.L., Sato H., Tiwari S., Dawn B., Bi Q., Li Q. et al. Cardioprotection by postconditioning in conscious rats is limited to coronary occlusions <45 min. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006; 291(5): H2308-17.
 19. Yang X.M., Liu Y., Liu Y., Tandon N., Kambayashi J., Downey J.M. et al. Attenuation of infarction in cynomolgus monkeys: preconditioning and postconditioning. *Basic Res. Cardiol.* 2010; 105(1): 119-28.
 20. Staat P., Rioufol G., Piot C., Cottin Y., Cung T.T., L'Huillier I. et al. Postconditioning the human heart. *Circulation.* 2005; 112(14): 2143-48.
 21. Thibault H., Piot C., Ovize M. Postconditioning in man. *Heart Fail. Rev.* 2007; 12(3-4): 245-48.
 22. Tsang A., Hausenloy D.J., Mocanu M.M., Yellon D.M. Postconditioning: a form of «modified reperfusion» protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circ. Res.* 2004; 95(3): 230-2.
 23. Halkos M.E., Kerendi F., Corvera J.S., Wang N.P., Kin H., Payne C.S. et al. Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78(3): 961-9.
 24. Kin H., Zhao Z.Q., Sun H.Y., Wang N.P., Corvera J.S., Halkos M.E. et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc. Res.* 2004; 62(1): 74-85.
 25. Kin H., Wang N.P., Mykytenko J., Reeves J., Deneve J., Jiang R. et al. Inhibition of myocardial apoptosis by postconditioning is associated with attenuation of oxidative stress-mediated nuclear factor- κ B translocation and TNF release. *Shock.* 2008; 29(6): 761-8.
 26. Vinten-Johansen J., Zhao Z.Q., Zatta A.J., Kin H., Halkos M.E., Kerendi F. Postconditioning — a new link in nature's armor against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res. Cardiol.* 2005; 100(4): 295-310.
 27. Peng L.Y., Ma H., He J.G., Gao X.R., Zhang Y., He X.H. et al. Ischemic postconditioning attenuates ischemia/reperfusion injury in isolated hypertrophied rat heart. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2006; 34(8): 685-9.
 28. Penna C., Mancardi D., Rastaldo R., Losano G., Pagliaro P. Intermittent activation of bradykinin B₂ receptors and mitochondrial K_{ATP} channels trigger cardiac postconditioning through redox signaling. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75(1): 168-77.
 29. Wang J., Gao Q., Shen J., Ye T.M., Xia Q. Kappa-opioid receptor mediates the cardioprotective effect of ischemic postconditioning. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2007; 36(1): 41-7.
 30. Cserepes B., Jancso G., Gasz B., Racz B., Ferenc A., Benko L. et al. Cardioprotective action of urocortin in early pre- and postconditioning. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1095: 228-39.
 31. Sun H.Y., Wang N.P., Kerendi F., Halkos M., Kin H., Guyton R.A. et al. Hypoxic postconditioning reduces cardiomyocyte loss by inhibiting ROS generation and intracellular Ca²⁺ overload. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288(4): H1900-8.
 32. Wang H.C., Zhang H.F., Guo W.Y., Su H., Zhang K.R., Li Q.X. et al. Hypoxic postconditioning enhances the survival and inhibits apoptosis of cardiomyocytes following reoxygenation: role of peroxynitrite formation. *Apoptosis.* 2006; 11(8): 1453-60.
 33. Cai M., Li Y., Xu Y., Swartz H.M., Chen C.L., Chen Y.R. et al. Endothelial NOS activity and myocardial oxygen metabolism define the salvageable ischemic time window for ischemic postconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011; 300(3): H1069-77.
 34. Dow J., Kloner R.A. Postconditioning does not reduce myocardial infarct size in an *in vivo* regional ischemia rodent model. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2007; 12(2): 153-63.

35. Hale S.L., Mehra A., Leeka J., Kloner R.A. Postconditioning fails to improve no reflow or alter infarct size in an open-chest rabbit model of myocardial ischemia-reperfusion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008; 294(1): H421-5.
36. Sato H., Bolli R., Rokosh G.D., Bi Q., Dai S., Shirik G. et al. The cardioprotection of the late phase of ischemic preconditioning is enhanced by postconditioning via a COX-2-mediated mechanism in conscious rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293(4): H2557-64.
37. Bodi V., Ruiz-Nodar J.M., Feliu E., Minana G., Nunez J., Husser O. et al. Effect of ischemic postconditioning on microvascular obstruction in reperfused myocardial infarction. Results of a randomized study in patients and of an experimental model in swine. *Int. J. Cardiol.* 2014; 175(1): 138-46.
38. Maslov L.N., Gorbunov A.S., Lishmanov Y.B. Cardioprotective effect of ischemic postconditioning on the model of isolated heart. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 153(3): 313-4.
39. Moriguchi A., Otani H., Yoshioka K., Shimazu T., Fujita M., Okazaki T. et al. Inhibition of contractile activity during postconditioning enhances cardioprotection by restoring sarcolemmal dystrophin through phosphatidylinositol 3-kinase. *Circ. J.* 2010; 74(11): 2393-402.
40. Majno G., Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am. J. Pathol.* 1995; 146(1): 3-15.
41. Mocanu M.M., Baxter G.F., Yellon D.M. Caspase inhibition and limitation of myocardial infarct size: protection against lethal reperfusion injury. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 130(2): 197-200.
42. Zhao Z.Q., Vinten-Johansen J. Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovasc. Res.* 2006; 70(2): 200-1.
43. Li Y., Ge X., Liu X. The cardioprotective effect of postconditioning is mediated by ARC through inhibiting mitochondrial apoptotic pathway. *Apoptosis.* 2009; 14(2): 164-72.
44. Koopman G., Reutelingsperger C.P., Kuijten G.A., Keehnen R.M., Pals S.T., van Oers M.H. Annexin V for flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis. *Blood.* 1994; 84(5): 1415-20.
45. Dong S., Teng Z., Lu F.H., Zhao Y.J., Li H., Ren H. et al. Post-conditioning protects cardiomyocytes from apoptosis via PKCε-interacting with calcium-sensing receptors to inhibit endo(sarco)plasmic reticulum-mitochondria crosstalk. *Mol. Cell. Biochem.* 2010; 341(1-2): 195-206.
46. Liu X.H., Zhang Z.Y., Sun S., Wu X.D. Ischemic postconditioning protects myocardium from ischemia/reperfusion injury through attenuating endoplasmic reticulum stress. *Shock.* 2008; 30(4): 422-7.
47. Zhu H.L., Wei X., Qu S.L., Zhang C., Zuo X.X., Feng Y.S. et al. Ischemic postconditioning protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by inducing MIP2. *Exp. Mol. Med.* 2011; 43(8): 437-45.
48. Fang J., Wu L., Chen L. Postconditioning attenuates cardiocyte ultrastructure injury and apoptosis by blocking mitochondrial permeability transition in rats. *Acta Cardiol.* 2008; 63(3): 377-87.
49. Taki J., Higuchi T., Kawashima A., Fukuoka M., Kayano D., Tait J.F. et al. Effect of postconditioning on myocardial ^{99m}Tc-annexin-V uptake: comparison with ischemic preconditioning and caspase inhibitor treatment. *J. Nucl. Med.* 2007; 48(8): 1301-7.
50. Sun H., Guo T., Liu L., Yu Z., Xu W., Chen W. et al. Ischemic postconditioning inhibits apoptosis after acute myocardial infarction in pigs. *Heart Surg. Forum.* 2010; 13(5): E305-10.
51. Vincent A., Gahide G., Sportouch-Dukhan C., Covinhas A., Franck-Miclo A., Roubille F., Bagnire C. et al. Down-regulation of the transcription factor ZAC1 upon pre- and postconditioning protects against I/R injury in the mouse myocardium. *Cardiovasc. Res.* 2012; 94(2): 351-8.
52. Zhao W.S., Xu L., Wang L.F., Zhang L., Zhang Z.Y., Liu Y. et al. A 60-s postconditioning protocol by percutaneous coronary intervention inhibits myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction. *Apoptosis.* 2009; 14(10): 1204-11.
53. 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, 13-56. 2001.
54. Nagata S., Golstein P. The Fas death factor. *Science.* 1995; 267 (5203): 1449-56.
55. Musial K., Zwolicka D. Matrix metalloproteinases and soluble Fas/FasL system as novel regulators of apoptosis in children and young adults on chronic dialysis. *Apoptosis.* 2011; 16 (7): 653-9.
56. Lin X.M., Zhang Z.Y., Wang L.F., Zhang L., Liu Y., Liu X.L. 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. (Engl.)* 2010; 123(14): 1833-9.
57. Ren Y., Cai Y., Jia D. Comparative antiapoptotic effects of kb-r7943 and ischemic postconditioning during myocardial ischemia reperfusion. *Cell. Biochem. Biophys.* 2012; 64(2): 137-45.
58. Takagi H., Matsui Y., Sadoshima J. The role of autophagy in mediating cell survival and death during ischemia and reperfusion in the heart. *Antioxid. Redox. Signal.* 2007; 9(9): 1373-82.
59. Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н. Ишемические и реперфузионные повреждения сердца: основные проявления и молекулярный механизм. *Бюлл. федер. центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.* 2012; 5: 56-67. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. *Bull. Feder. Tsentra serdtsa, krovi i endokrinol. im. V.A. Almazova.* 2012; 5: 56-67.
60. Wei C., Li H., Han L., Zhang L., Yang X. Activation of autophagy in ischemic postconditioning contributes to cardioprotective effects against ischemia/reperfusion injury in rat hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2013; 61(5): 416-22.

Сведения об авторах:

Нарыжная Наталья Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной кардиологии

Горбунов Александр Сергеевич, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. экспериментальной кардиологии

Семенцов Андрей Сергеевич, лаборант-исследователь лаб. экспериментальной кардиологии

Мухомедзянов Александр Валерьевич, лаборант-исследователь лаб. экспериментальной кардиологии