

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-37-45>
УДК 616-008.9-02:616.127-005.4-085.224-036.8

Дистантное посткондиционирование миокарда: механизмы, эффективность при метаболическом синдроме в экспериментальных и клинических исследованиях (обзор)

А.В. Мухомедзянов¹, М.А. Сиротина¹, С.В. Логвинов^{1,2}, Н.В. Нарыжная¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, ул. Московский тракт, 2

Аннотация

Дистантное посткондиционирование сердца (ДПост) – проведение нескольких периодов краткосрочной ишемии-реперфузии удаленного от сердца органа после длительного периода ишемии непосредственно перед возобновлением коронарного кровотока или же в раннем реперфузионном периоде, что приводит к сокращению размера формирующегося впоследствии инфаркта – представляет большой терапевтический потенциал для клинической практики.

Механизм ДПост включает триггер, на роль которого могут претендовать аденозин, опиоиды, каннабиноиды, брадикинин, CGRP и субстанция Р. Важную роль в сигнальном механизме ДПост играют протеинкиназа С, Р13-киназа, киназа Akt и JAK. В экспериментальных исследованиях обнаружено, что генетически детерминированные или вызванные диетой метаболические изменения снижают эффективность кардиопротекции при ДПост. В качестве возможных механизмов неэффективности кардиопротекции можно предположить снижение выброса гуморальных факторов, дисфункцию рецепторного и сигнального звена ДПост, влияние метаболических нарушений на работу КАТФ-каналов, mPTP и на состояние митохондриального дыхания. Однако эти предположения нуждаются в экспериментальном обосновании. Результаты клинических исследований показывают как наличие антинекротического и инфаркт-лимитирующего эффекта ДПост при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и кардиохирургических вмешательствах, так и отсутствие его эффективности. Роль метаболических нарушений в отсутствии эффективности ДПост у пациентов требует обоснования.

Ключевые слова:	миокард, ишемия, реперфузия, дистантное посткондиционирование, метаболический синдром.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант № 22-25-20001) и средств Администрации Томской области.
Для цитирования:	Мухомедзянов А.В., Сиротина М.А., Логвинов С.В., Нарыжная Н.В. Дистантное посткондиционирование миокарда: механизмы, эффективность при метаболическом синдроме в экспериментальных и клинических исследованиях (обзор). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(1):37–45. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-37-45 .

Remote postconditioning of myocardium: mechanisms, efficacy in metabolic syndrome in experimental and clinical studies (review)

Alexander V. Mukhomedzyanov¹, Maria A. Sirofina¹, Sergey V. Logvinov^{1, 2}, Natalya V. Naryzhnaya¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str, Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Moskovsky trakt str., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Remote postconditioning of the heart (RPost) – performed several periods of short-term ischemia-reperfusion of an remote organ after a long period of ischemia immediately before the resumption or in the early reperfusion, which leads to a reduction in the size of the subsequently formed infarction – represents a great therapeutic potential for clinical practice. The mechanism of remote postconditioning includes a trigger that can be played by adenosine, opioids, cannabinoids, bradykinin, CGRP, and substance P. Protein kinase C, PI3 kinase, Akt kinase, and JAK play an important role in the signaling mechanism of remote postconditioning. Experimental studies found that genetically determined or diet-induced metabolic changes reduce the effectiveness of cardioprotection in RPost. As possible mechanisms of cardioprotection inefficiency, we can suggest a decrease in the release of humoral factors, dysfunction of the receptor and signaling link of RPost, the effect of metabolic disorders on the functioning of KATP channel, mPTP, and on the state of mitochondrial respiration. However, these assumptions need experimental substantiation. The results of clinical studies show both the antinecrotizing and infarct-limiting effect of RPost in AMI and cardiac surgery, and the lack of its effectiveness. The role of metabolic disorders in the absence of the effectiveness of RPost in patients requires substantiation.

Keywords:	myocardium, ischemia, reperfusion, remote postconditioning, metabolic syndrome.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was funded by the Russian Science Foundation (grant No. 22-25-20001) and the Tomsk Region Administration.
For citation:	Mukhomedzyanov A.V., Sirofina M.A., Logvinov S.V., Naryzhnaya N.V. Remote postconditioning of myocardium: mechanisms, efficacy in metabolic syndrome in experimental and clinical studies (review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(1):37–45. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-37-45 .

Введение

Реканализация инфаркт-связанной коронарной артерии с применением тромболиза и коронарной ангиопластики в терапии острого инфаркта миокарда (ОИМ) в последние десятилетия показала высокую эффективность при лечении острого коронарного синдрома. Однако достигнутый показатель смертности на уровне 5% не претерпевает изменений, несмотря на всё более широкое использование инвазивных и неинвазивных методов реканализации коронарных артерий в клинической практике [1]. Причиной смерти пациентов в большинстве случаев является острая сердечная недостаточность, развитие которой происходит в результате чрезмерно интенсивного ишемического и реперфузионного (И/Р) повреждения миокарда [2]. Очевидно, что проблема разработки принципиально новых методов и препаратов для ограничения И/Р повреждения сердца является важной задачей современной фармакологии. Эта задача может быть решена через внедрение новых методов, повышающих устойчивость миокарда к ишемии и реперфузии, а также

через поиск молекулярных мишеней для повышения толерантности сердца к реперфузионному повреждению.

Одним из подходов к поиску новых путей предупреждения и лечения И/Р повреждения миокарда является исследование механизмов кардиопротекции, формирующейся при неспецифических адаптационных воздействиях – различных кондиционирующих процедурах. Наибольший терапевтический потенциал для клинической практики представляет феномен дистантного посткондиционирования (ДПост) [3].

ДПост – проведение нескольких периодов краткосрочной ишемии–реперфузии удаленного от сердца органа (конечности, почки) после длительного периода ишемии непосредственно перед возобновлением коронарного кровотока или же в раннем реперфузионном периоде, что приводит к сокращению размера формирующегося впоследствии инфаркта. Этот феномен был открыт в 2005 г. группой исследователей под руководством профессора J. Vinten-Johansen [4]. Снижение размера инфаркта при экспериментальной коронароокклюзии–реперфузии под влиянием ДПост достигает 50% [4]. Важнейшее преимуще-

щество ДПост перед локальным пре- и посткондиционированием состоит в его малой инвазивности, отсутствии риска аритмий и технической простоте при эффективности, сопоставимой с локальным кондиционированием [3].

Однако следует отметить, что высокая эффективность ДПост была подтверждена преимущественно в экспериментальных исследованиях. До настоящего времени в клинике не удалось подтвердить многие экспериментальные достижения в этой области, на основе полученных знаний не создано новых кардиопротекторных препаратов. Одной из причин этого является тот факт, что большинство исследований кардиопротективных воздействий выполняли на здоровых животных, тогда как в клинике врач имеет дело с уже патологически измененным миокардом у пациента и с многочисленной сопутствующей патологией. Следовательно, трансляция экспериментальных результатов в клиническую практику требует проведения исследования эффективности этих воздействий в условиях, приближенных к реальным. В частности, ишемическая болезнь сердца в большом числе случаев сопровождается ожирением и сахарным диабетом. Наличие у пациента метаболических нарушений, таких как гиперлипидемия, гипергликемия, которые в совокупности с артериальной гипертонией, инсулинорезистентностью и рядом других факторов составляют симптомокомплекс, называемый в современной медицине метаболическим синдромом (МС), который является важной проблемой, ограничивающей применение кондиционирующих воздействий. Чтобы предложить ДПост как эффективную кардиозащитную стратегию, важно определить, оказывает ли ДПост инфаркт-лимитирующий эффект при наличии МС. Выявление механизмов нарушения эффективности кардиопротекторного действия ДПост при МС позволит найти новые терапевтические мишени для фармакологической коррекции реперфузионного повреждения миокарда, скорректировать стратегию трансляции ДПост в клиническую практику.

Кардиопротекторный эффект дистантного посткондиционирования и его механизмы

Первые доказательства эффективности ДПост в эксперименте были получены группой исследователей под руководством профессора J. Vinten-Johansen [3]. В экспериментах на крысах после 30-минутной коронароокклюзии были проведены три сеанса 5-минутной перевязки почечной артерии, чему следовала 2-часовая реперфузия. Оказалось, что ДПост способствует уменьшению размера инфаркта в 2 раза, а также достоверному уменьшению концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови. В этом же исследовании была показана неэффективность однократного пережатия почечной артерии либо ее необратимой перевязки. Исследователи выдвинули предположение о том, что при наступлении реперфузионного периода из ишемизированного органа могут высвободиться в кровеносную систему эндогенные вещества, вызывающие уменьшение размера инфаркта.

В 2006 г. эффективность применения ДПост была подтверждена у кроликов. Было доказано, что кардиопротекторный эффект ДПост сопоставим с таковым при ишемическом прекодиционировании, ишемическом посткондиционировании миокарда [5]. Помимо кардиопротекторного эффекта в этом исследовании было выявлено уменьшение концентрации в плазме крови маркера

повреждения миокарда КФК и малонового диальдегида (МДА), что может отражать уменьшение активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ишемизированном миокарде. В 2007 г. был подтвержден инфаркт-лимитирующий эффект ДПост на модели 90-минутной коронароокклюзии и 72-часовой реперфузии у свиней [6]. Одной из моделей ДПост с подтвержденной эффективностью является воздействие раздражения кожи электрическим током или кожных аппликаций капсаицином у мышей в период ранней реперфузии, что приводит к уменьшению инфаркта, снижению выраженности апоптоза, морфологических признаков воспалительного ответа [7].

Экспериментальные данные указывают на то, что моделирование ДПост может осуществляться не только за счет ишемии-реперфузии удаленного от сердца органа. Так, J. Fang и соавт. воспроизводили ДПост с помощью трех циклов (10 с) ишемии и реперфузии огибающей ветви коронарной артерии [8]. Оказалось, что при использовании этой модели происходит достоверное уменьшение соотношения зоны инфаркта/зоны риска (ЗИ/ЗР), а также снижение уровня КФК-МВ и МДА в плазме крови. Таким образом, кратковременная ишемия-реперфузия одного участка сердца способна увеличить устойчивость другого участка к действию длительной коронароокклюзии и реперфузии.

Было показано, что ДПост обладает антиапоптотическим действием [9]. В 2011 г. M. Wei и соавт. показали, что ДПост способно предотвращать постинфарктное ремоделирование миокарда и уменьшать негативные эффекты после ИМ спустя длительное время [10].

Известно, что в патогенезе реперфузионных повреждений сердца важную роль играет воспаление. В экспериментах на крысах было показано, что ДПост уменьшает количество нейтрофилов в зоне миокарда, подвергнутого действию ишемии, и концентрацию миелопероксидазы, маркера нейтрофильной инфильтрации [8, 10]. Было установлено, что ДПост уменьшает уровень продукции провоспалительных цитокинов IL-10, TNF- α , хемокина MCP-1 в зоне реперфузии миокарда [10]. В исследовании G. Chen и соавт. (2016) обнаружено, что ДПост способствует снижению активности в нейтрофилах НАДФН-оксидазы – фермента, который является одним из источников активных форм кислорода при И/Р повреждении; снижению MyD88, TRAF6, p38 mitogen-activated protein kinase (p38-MAPK) в нейтрофилах [11]. Таким образом, при ДПост снижается не только количество инфильтрирующих миокард нейтрофилов, но и степень их активации.

В настоящий момент в качестве основных механизмов кардиопротекторного действия ДПост обсуждается влияние этого воздействия на состояние вегетативной нервной системы (ВНС) и воздействие на миокард гуморальных факторов, выделяющихся в кровоток из подвергнутой ишемии мышечной ткани. Основанием для гипотезы о роли ВНС в механизме ДПост стали исследования, показавшие участие вегетативных влияний в реализации кардиопротекторного эффекта дистантного прекодиционирования (ДПре) [12]. Однако следует отметить, что ДПре в этом исследовании моделировали путем хирургической травмы при рассечении брюшной стенки за 15 мин до перевязки коронарной артерии, при этом наблюдали снижение размера инфаркта в 6 раз по отношению к контролю. Введение гексаметония (блокатор вегетативных ганглиев) полностью устраняло данный эффект хирургической травмы. Таким образом, доказательства участия

нервной системы в механизме инфаркт-лимитирующего эффекта ДПост немногочисленны, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Гуморальная гипотеза ДПост основана на предположении о том, что кардиопротекторный эффект ДПост осуществляется при воздействии на миокард вещества (или веществ), выделяющегося в кровь во время процедуры посткондиционирования [13]. Одним из наглядных экспериментов в этом направлении стали опыты, в которых раствором (эфлюентом), оттекающим от изолированного сердца крысы при проведении трех 5-минутных циклов глобальной ишемии-реперфузии (режим кондиционирования), перфузировали другое сердце при длительной реперфузии. Обнаружено, что этот эфлюент обладал выраженными кардиопротекторными свойствами [13]. При попытке идентифицировать гуморальный фактор, обеспечивающий протекцию, оказалось, что это гидрофобное соединение с молекулярной массой около 30 кДа [13]. Поиски данного фактора или факторов продолжают до настоящего времени. Среди наиболее вероятных кандидатов на это место рассматриваются агонисты G-белок связанных рецепторов (GPCR), такие как аденозин, брадикинин, опиоидные пептиды, эндоканнабиноиды [14], а также оксид азота, цитокины и микровезикулы с некодирующей РНК.

ncRNA. Предполагают, что гуморальным фактором ДПост могут быть микровезикулы с некодирующими РНК (*ncRNA*). Так, в исследовании Z. Wang и соавт. (2019) была выявлена экспрессия некодирующих РНК (*ncRNA*) в миокарде крыс при ДПост [15]. Показано, что *ncRNA* могут выделяться из ишемизированных при ДПост клеток дистального органа, транспортироваться к миокарду и запускать кардиозащитные механизмы [16].

Оксид азота. В экспериментах на кроликах Y. Tang и соавт. [17] показали, что инфаркт-лимитирующий эффект ДПост не проявляется в условиях блокады NO-синтазы метиловым эфиром L-NG-нитро-L-аргинина. Однако, учитывая тот факт, что период полураспада NO в биологических тканях составляет 5,6 с, маловероятно, что это соединение является гуморальным фактором, обеспечивающим кардиопротекцию. По-видимому, NO является тем веществом, которое лишь опосредует инфаркт-лимитирующий эффект гуморального фактора на уровне сердца. Действительно, ДПост повышает экспрессию эндотелиальной NO-синтазы кардиомиоцитами [17]. Этот факт свидетельствует о том, что NO играет скорее роль внутриклеточного медиатора ДПост, чем триггера.

Рецепторное звено механизма дистантного посткондиционирования. Как уже упоминалось ранее, предполагаемыми гуморальными факторами ДПост могут быть агонисты GPCR, эффекты которых осуществляются за счет взаимодействия со специфическим рецептором. Одними из первых рецепторов, участие которых в реализации ДПост было подтверждено, стали аденозиновые рецепторы [4].

Результаты наших исследований свидетельствуют о важной роли опиоидных рецепторов в формировании инфаркт-лимитирующего эффекта ДПост [18]. Кроме того, показано, что посткондиционирование может быть воспроизведено путем активации периферических дельта-опиоидных рецепторов [19] или центральных мю-опиоидных рецепторов [20], а имитация ДПост фентанилом опосредована через активацию каппа-опиоидных рецепторов [21]. При этом обнаружено, что сами каппа-опиоид-

ные рецепторы не участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте ДПост.

В реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДПост показано участие ваниллоидных рецепторов (TRPV1-каналов) [22]. Вместе с тем вопрос о локализации этих рецепторов остается открытым. Так, активация TRPV1 периферических нервных окончаний приводит к высвобождению некоторых нейропептидов, в частности пептида, родственного гену кальцитонина (CGRP) и субстанции P (SP), которые в свою очередь могут опосредовать посткондиционирование [22]. Доказательств участия миокардиальных TRPV1-каналов в посткондиционировании не получено.

Обнаружено участие в ДПост брадикининовых рецепторов. Сообщается, что у мышей, нокаутных по гену брадикининового рецептора второго типа (линия BK2RKO), не формируется инфаркт-лимитирующий эффект ДПост [7].

Возможным кандидатом на роль гуморального фактора ДПост являются эндоканнабиноиды. Так, обнаружено, что каннабиноиды могут имитировать ДПост [23], однако до настоящего времени эксперименты с селективными антагонистами CB-рецепторов на модели ДПост не проведены.

Внутриклеточный сигнальный механизм дистантного посткондиционирования

Протеинкиназа C. В ткани миокарда мышей в ответ на ДПост обнаружено увеличение активированной формы PKC α [7]. При этом инфаркт-лимитирующий эффект ДПост в присутствии ингибитора этой киназы не проявлялся как у крыс [24], так и у мышей [7]. Наши исследования показали, что протеинкиназа C участвует в формировании инфаркт-лимитирующего эффекта ДПост у крыс [25].

Киназа PI3/Akt киназа. Было показано, что ДПост приводит к увеличению количества киназы Akt в кардиомиоцитах [17], а также количества фосфорилированной (активированной формы) киназы Akt в миокарде [26, 27]. Как мы отметили выше, L. Breivik и соавт. обнаружили, что после ишемического прекодиционирования в коронарном оттоке появляется биологически активный пептид, способный имитировать феномен ДПост в экспериментах на другом изолированном перфузируемом сердце [13]. Оказалось, что ингибитор киназы PI3 вортманнин или ингибитор Akt-киназы SH-6 полностью устраняют инфаркт-лимитирующий эффект коронарного эфлюента а этом эксперименте. Полученные данные подтверждают гипотезу об участии PI3/Akt киназ в кардиопротекторном действии ДПост.

JAK. Киназы JAK относятся к цитозольным тирозинкиназам, которые специфически связаны с рецепторами цитокинов и факторами роста: фактором некроза опухоли α (TNF- α), лептином, эритропоэтином, интерлейкином 6 (IL-6), интерфероном- γ , фактором роста фибробластов-2 [28]. После взаимодействия с активированным цитокиновым рецептором происходит автофосфорилирование JAK, после чего она фосфорилирует STAT [29]. Установлено, что ингибирование JAK приводило к исчезновению инфаркт-лимитирующего эффекта ДПост [26].

Таким образом, приведенные исследования позволяют говорить о том, что инфаркт-лимитирующий эффект ДПост связан с выбросом гуморальных факторов: аденозина, опиоидных пептидов, брадикинина, эндоканнабиноидов и последующей активацией связанного

с их рецепторами внутриклеточного киназного каскада PI3-киназы, Akt-киназы, протеинкиназы С и JAK-киназы. Следует отметить, что молекулярный механизм ДПост изучен недостаточно; вклад в механизм ДПост других киназ и каналов, которые участвуют в реализации ишемического пре- и посткондиционирования, остается неисследованным.

Механизмы снижения эффективности дистантного посткондиционирования при метаболическом синдроме в экспериментальных исследованиях

Данные об эффективности разного рода кондиционирующих воздействий при диабете и МС противоречивы. Выявлено как снижение эффективности кондиционирующих стимулов при диабете, гиперлипидемии или дислипидемии [30], так и отсутствие подобных влияний [31]. Наши исследования показали, что моделирование МС у крыс приводит к снижению инфаркт-лимитирующей эффективности ДПост в исследовании *in vivo* [32].

В качестве механизмов, обуславливающих несостоятельность защитных эффектов кондиционирующих воздействий, рассматриваются нарушение функционирования внутриклеточных киназных механизмов защиты [33] и инсулинорезистентность миокарда, обусловленная в том числе эндокринным влиянием жировой ткани [34].

Немногочисленные данные свидетельствуют об изменениях рецепторного аппарата клеток при ожирении/содержании животных на высокожировой диете. Так, известно о снижении представительства рецепторов к лептину на мембранах кардиомиоцитов у крыс, содержащихся на высокожировой диете [35]. Известно, что повышение уровня лептина и лептинорезистентность сопряжены с развитием ожирения и обуславливают его связь с развитием кардиоваскулярной патологии [36]. Наше исследование показало более чем двукратное возрастание лептина у крыс с МС [34]. Сходные результаты были получены J.S. Russell и соавт. (2019) у крыс при ожирении, развивающемся вследствие высококалорийной диеты [37]. Выявлена прямая зависимость размера инфаркта при ДПост от содержания лептина в сыворотке крови крыс с МС [32]. В качестве механизма связи лептина с выраженностью кардиопротекции при ДПост можно предположить его влияние на активность внутриклеточных киназ, реализующих эффекты ДПост. Так, выявлено, что лептин приводит к активации (фосфорилированию) p38 MAPK [38], одного из ферментов, через ингибирование которого реализуется эффект фармакологического и ишемического посткондиционирования.

Противоположным объяснением низкой эффективности ДПост при МС может стать лептинорезистентность состояние, характерное для МС и обусловленное функциональной несостоятельностью лептинового рецептора. Так, выявлено, что МС, индуцированный высокожировой диетой, приводит к снижению экспрессии белка лептинового рецептора и уменьшению сократительного ответа кардиомиоцита на лептин [39]. При этом следует упомянуть, что введение лептина животным без метаболических нарушений перед моделированием коронароокклюзии приводит к снижению размера инфаркта [40]. Можно предположить, что внутриклеточные механизмы, активируемые лептином, опосредуют кардиопротекцию при кондиционировании, а в условиях лептинорезистентности становятся несостоятельными. Однако эта гипотеза нуждается в дополнительном исследовании.

В научной литературе представлены немногочисленные и противоречивые данные о влиянии МС на экспрессию опиоидных рецепторов и реализацию связанного с ними функционального ответа. Обнаружено, что ожирение приводит к снижению физиологического ответа (повышение артериального давления) на центральное введение опиоидов [41]. В исследовании M.J. Barnes и соавт. (2004) обнаружено усиление гипертонического ответа на активацию центральных опиоидных рецепторов и снижение - в ответ на активацию каппа-опиоидных рецепторов у крыс после 12 нед. высокожировой диеты [42]. Однако в работе H. Lu и соавт. (2000) выявлено повышение подобного ответа на введение бета-эндорфина у крыс после применения высокожировой диеты [43]. В публикации B. Alexandre-Santos и соавт. (2019) продемонстрировано снижение как экспрессии проэнкефалина, так и представительства опиоидных рецепторов в миокарде у крыс, содержащихся на высокожировой диете, что, по-видимому, привело к изменению внутриклеточной регуляции сопряженных с опиоидными рецепторами киназ PI3K, ERK и GSK-3 β и к повышению активности каспазы-3, киназы, индуцирующей апоптоз кардиомиоцитов [44]. Вместе с тем в недавнем исследовании под руководством H.H. Patel обнаружено, что введение морфина в значительной степени предупреждает изменения, развивающиеся при диабете 2-го типа у мышей, такие как гипергликемия, снижение толерантности к глюкозе, гипертрофия миокарда и сердечная недостаточность, усиление постшемической дисфункции миокарда, нарушение митохондриального дыхания, снижение устойчивости митохондрий к Ca²⁺ [45]. Эти данные косвенно свидетельствуют о сохранности опиоидных рецепторов миокарда при диабете 2-го типа и открывают потенциальную возможность применения опиоидов для коррекции И/Р повреждения у пациентов в этом состоянии. Наши исследования показали эффективность применения агониста опиоидных рецепторов дельторфина II у крыс при индуцированном диетой МС, что указывает на состоятельность дельта-опиоидных рецепторов [19].

В отношении влияния МС на внутриклеточный сигнальный механизм ДПост D. Donner и соавт. (2012) показали, что миокард крыс, содержащихся на высокоуглеводной диете, становится более устойчивым к ишемии как *in vivo*, так и на модели тотальной ишемии изолированного сердца [46]. Кардиопротекция в этом исследовании сопровождалась увеличением внутриклеточного протекторного киназного ответа на ишемию – увеличивалась степень фосфорилирования Akt и ERK1/2 киназ, eNOS и GSK3 β . Следует отметить, что примененная диета не привела к развитию гипергликемии и инсулинорезистентности.

В исследовании C. Wang и соавт. (2018) обнаружена состоятельность протекции ДПре у крыс со стрептозотцин-индуцированным диабетом, а сигнальный механизм, включающий PKC- ϵ /STAT3, сохранен [27]. Эти немногочисленные данные свидетельствуют о сохранности внутриклеточного киназного механизма ДПост при МС.

Известно, что нарушения липидного метаболизма приводят к дисфункции митохондрий [47]. Неэффективность нейропротекторного действия фармакологического посткондиционирования при ожирении у крыс может быть связана с нарушением функции митохондриального АТФ чувствительного калиевого канала (митокАТФ-канала). В работе J. Yan и соавт. (2021) обнаружено, что ожирение,

вызванное высокожировой диетой, приводит к значительному подавлению окислительного фосфорилирования, что сопровождается снижением сократимости миокарда [47]. В этой работе выявлено снижение экспрессии PPAR α , регулятора окисления жирных кислот, у крыс с ожирением. При этом показано, что активация PPAR α в некоторой степени (но не полностью) предупреждает подобные нарушения. Таким образом, нарушение метаболизма жирных кислот предположительно может быть одной из причин неэффективности кардиопротекции при ожирении. Однако нам не удалось подтвердить взаимосвязь нарушения липидного обмена (содержания триглицеридов и холестерина) со снижением эффективности ДПост при МС [32].

Известно, что при ожирении происходит снижение активной (фосфорилированной по Thr172) формы AMPK в ткани сердца и печени [48]. Немногочисленные работы позволяют предположить, что изменение активности AMPK при ожирении может играть определенную роль в снижении кардиопротекции при ДПост. Основанием для этого предположения могут служить результаты работ, показавших роль AMPK в снижении эффективности ишемического посткондиционирования [49] у животных с генетическим и обусловленным диетой ожирением.

Одной из значимых причин несостоятельности ДПост при МС может быть влияние метаболических нарушений на работу ионных каналов клетки, претендующих на роль конечного эффектора ДПост. Так, у свиней индуцированный диетой МС приводил к нарушению работы КАТФ-каналов [50]. Подобное нарушение, как показала работа S.J. Jhuo и соавт. (2020), может формироваться при ожирении под действием дисбаланса адипоцитокинов [51]. Однако другие исследования показали увеличение K⁺ тока и усиление образования H₂O₂ в митохондриях печени у мышей после кормления высокожировой диетой, что свидетельствует об активации КАТФ-каналов [52]. В работах группы исследователей из Бразилии в экспериментах на мышцах с повышенным содержанием триглицеридов и свободных жирных кислот в сыворотке крови, происходящем в результате гиперэкспрессии гена аполипоротеина СIII, выявлено усиление активности митоКАТФ [53]. Таким образом, влияние МС, вызванного диетой, на функционирование КАТФ-каналов, а также на другие потенциальные эффекторные структуры остается дискуссионным.

Клинические исследования

Литературные данные о применении ДПост немногочисленны. В 2013 г. H. Zhong и соавт. [54] опубликовали результаты клинического исследования по оценке эффективности ДПост у детей (средний возраст – 3,5 года), которым выполняли операции по поводу врожденных пороков сердца с применением искусственного кровообращения. Посткондиционирование проводили с помощью трех циклов пережатия (5 мин) и реперфузии (5 мин) нижней конечности. В контрольную группу вошли 35 детей, в группу ДПост – 34 пациента. Авторы обнаружили, что ДПост вызывает достоверное снижение уровня маркеров некроза кардиомиоцитов тропонина I, уровня КФК-МВ, способствует поддержанию артериального давления, сокращает время пребывания в стационаре, но не влияет на уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

В 2017 г. были опубликованы результаты исследования кардиохирургических больных ($n = 1280$) [55]. Кондиционирование индуцировали с помощью четырех

5-минутных пережатий руки накачиваемой манжетой. Оказалось, что кондиционирование не влияло на частоту нежелательных явлений (смертность, ИМ, инсульт, реваскуляризация).

В 2014 г. F. Prunier и соавт. [56] подтвердили антинекротический эффект ДПост у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и чрескожным вмешательством (ЧКВ). Следует отметить, что диагноз диабета был менее чем у 20% пациентов, включенных в это исследование, а индекс массы тела составлял 26–27 кг/м², то есть можно говорить об отсутствии выраженных метаболических нарушений у этих пациентов.

В исследовании, проведенном у пациентов с ИМпST ($n = 83$), ДПост индуцировали четырьмя 5-минутными циклами надувания/сдувания манжеты [57]. Размер инфаркта определяли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на 3–6-е сут после поступления. ДПост уменьшал размер инфаркта и выброс тропонина T по сравнению с контрольной группой. Было обнаружено, что ДПост значительно улучшал индекс спасения миокарда. При этом доля пациентов с артериальной гипертензией была высокой, а индекс массы тела составлял 28–29 кг/м².

В 2013 г. в исследование были включены пациенты со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом, которым выполнялось ЧКВ [58]. Повреждение миокарда оценивали по 24-часовому пику тропонина I. Однако влияния ДПост на этот показатель выявить не удалось. У значительной доли пациентов, включенных в это исследование, наблюдали ожирение (индекс массы тела – 29 кг/м²), дислипидемию (62%), артериальную гипертензию (78%) или диабет (38%).

В проспективное многоцентровое рандомизированное исследование были включены 93 пациента с ИМпST, $n = 93$ [59]. ДПост осуществляли путем 5-минутных циклов надувания и сдувания манжеты вокруг левого бедра. Размер инфаркта и зону риска определяли с помощью МРТ с 4-го по 7-й день. Значимой разницы по пику тропонина T, а также по размеру инфаркта и индексу спасения миокарда, определяемой по МРТ с 4-го по 7-й день, между группами после ДПост и контрольной группой обнаружено не было. В последующем эти авторы проанализировали отсроченную эффективность ДПост и не выявили различий между группами по индексу спасения миокарда и частоте сердечно-сосудистых событий [60]. Важно отметить, что более половины включенных в исследование пациентов имели дислипидемию, гипергликемию или подтвержденный сахарный диабет.

Приведенные данные литературы показывают, что эффективность ДПост в клинических условиях исследована не достаточно. Существуют как данные о его инфаркт-лимитирующей и кардиопротекторной эффективности у пациентов с ОИМ или при кардиохирургических вмешательствах, так и работы, не обнаружившие позитивных эффектов ДПост. Есть основания полагать, что метаболические нарушения могут быть причиной неэффективности ДПост, однако это предположение нуждается в дополнительной проверке.

Заключение

Представленные данные позволяют говорить о том, что механизм ДПост включает триггер, на роль которого могут претендовать аденозин, опиоиды, каннабиноиды, брадикинин, CGRP и субстанция P. Важную роль в сигнальном механизме ДПост играют внутриклеточные

сигнальные механизмы – активация протеинкиназа С, PI3-киназы, киназ Akt и JAK.

В экспериментальных исследованиях метаболические изменения, вызванные диетой, снижают эффективность кардиопротекции при ДПост. В качестве возможных механизмов неэффективности кардиопротекции можно предположить снижение выброса гуморальных факторов, нарушения рецепторного и сигнального звена ДПост, влияние метаболических нарушений на работу КАТФ-ка-

налов, mPTP и на состояние митохондриального дыхания. Однако эти предположения нуждаются в экспериментальном обосновании.

Результаты клинических исследований показывают как наличие антинекротического и инфаркт-лимитирующего эффекта ДПост при ОИМ и кардиохирургических вмешательствах, так и отсутствие его эффективности. Роль метаболических нарушений в отсутствии эффективности ДПост у пациентов требует обоснования.

Литература / References

- Menees D.S., Peterson E.D., Wang Y., Curtis J.P., Messenger J.C., Rumsfeld J.S. et al. Door-to-Balloon Time and Mortality among Patients Undergoing Primary PCI. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(10):901–909. DOI: 10.1056/NEJMoa1208200.
- Fuernau G., Fengler K., Desch S., Eitel I., Neumann F.J., Olbrich H.G. et al. Culprit lesion location and outcome in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Clin. Res. Cardiol.* 2016;105(12):1030–1041. DOI: 10.1007/s00392-016-1017-6.
- Vinten-Johansen J., Shi W. The science and clinical translation of remote postconditioning. *J. Cardiovasc. Med.* 2013;14(3):206–213. DOI: 10.2459/JCM.0b013e32835cecc6.
- Kerendi F., Kin H., Halkos M.E., Jiang R., Zatta A.J., Zhao Z.Q. et al. Remote postconditioning. *Basic Res. Cardiol.* 2005;100(5):404–412. DOI: 10.1007/s00395-005-0539-2.
- Li C.M., Zhang X.H., Ma X.J., Luo M. Limb ischemic postconditioning protects myocardium from ischemia-reperfusion injury. *Scand. Cardiovasc. J.* 2006;40(5):312–317. DOI:10.1080/14017430600925292.
- Andreka G., Vertesaljai M., Szantho G., Font G., Piroth Z., Fontos G. et al. Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs. *Heart.* 2007;93(6):749–752. DOI: 10.1136/hrt.2006.114504.
- Ren X., Roessler A.E., Lynch T.L., Haar L., Mallick F., Lui Y. et al. Cardioprotection via the skin: nociceptor-induced conditioning against cardiac MI in the NIC of time. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2019;316(3):H543–H553. DOI: 10.1152/ajpheart.00094.2018.
- Fang J., Chen L., Wu L., Li W. Intra-cardiac remote ischemic post-conditioning attenuates ischemia-reperfusion injury in rats. *Scand. Cardiovasc. J.* 2009;43(6):386–394. DOI:10.1080/14017430902866681.
- Ren H.M., Xie R.Q., Cui W., Liu F., Hu H.J., Lu J.C. Effects of rabbit limbs ischemial reperfusion on myocardial necrosis and apoptosis. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2012;28(4):323–327.
- Wei M., Xin P., Li S., Tao J., Li Y., Li J. et al. Repeated Remote Ischemic Postconditioning Protects Against Adverse Left Ventricular Remodeling and Improves Survival in a Rat Model of Myocardial Infarction. *Circ. Res.* 2011;108(10):1220–1225. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.236190.
- Chen G., Ye X., Zhang J., Tang T., Li L., Lu P. et al. Limb Remote Ischemic Postconditioning Reduces Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting NADPH Oxidase Activation and MyD88-TRAF6-P38MAP-Kinase Pathway of Neutrophils. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(12):1971. DOI: 10.3390/ijms17121971.
- Jones W.K., Fan G.C., Liao S., Zhang J.M., Wang Y., Weintraub N.L. et al. Peripheral nociception associated with surgical incision elicits remote nonischemic cardioprotection via neurogenic activation of protein kinase C signaling. *Circulation.* 2009;120(11 Suppl):S1–S9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843938.
- Breivik L., Helgeland E., Aarnes E.K., Mrdalj J., Jonassen A.K. Remote postconditioning by humoral factors in effluent from ischemic preconditioned rat hearts is mediated via PI3K/Akt-dependent cell-survival signaling at reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* 2011;106(1):135–145. DOI: 10.1007/s00395-010-0133-0.
- Penna C., Granata R., Tocchetti C., Gallo M., Alloati G., Pagliaro P. Endogenous Cardioprotective Agents: Role in Pre and Postconditioning. *Curr. Drug Targets.* 2015;16(8):843–867. DOI: 10.2174/1389450116666150309115536.
- Wang Z., Wen J., Zhou C., Wang Z., Wei M. Gene expression profiling analysis to investigate the role of remote ischemic postconditioning in ischemia-reperfusion injury in rats. *BMC Genomics.* 2019;20(1):361. DOI: 10.1186/s12864-019-5743-9.
- Bartekova M., Jelemensky M., Dhalla N.S. Emerging role of non-coding RNAs and extracellular vesicles in cardioprotection by remote ischemic conditioning of the heart. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2019;20(2):59. DOI:10.31083/j.rcm.2019.02.54.
- Tang Y., Yang J., Xiang H., Xu J. PI3K-Akt/eNOS in remote postconditioning induced by brief pulmonary ischemia. *Clin. Investig. Med.* 2014;37(1):26. DOI: 10.25011/cim.v37i1.20866.
- Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н. Роль опиоидных рецепторов в механизме кардиопротекторного эффекта дистантного посткондиционирования. *Кардиологический вестник.* 2022;17(2–2):28–29. Muhomedzjanov A.V., Maslov L.N. Rol' opioidnyh receptorov v mehanizme kardioprotektornogo jeffekta distantnogo postkondicionirovaniya. *Kardiologicheskij vestnik.* 2022;17(2–2):28–29. (In Russ.).
- Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., Курбатов Б.К., Сиротина М.А., Клилин М., Азев В.Н. и др. Инфаркт-лимитирующая эффективность дельторфина-II при индуцированном диетой метаболическом синдроме у старых крыс. *Acta biomedica scientific.* 2022;7(6):281–289. [Naryzhnaya N.V., Mukhomedzjanov A.V., Kurbatov B.K., Sirotnina M.A., Kilin M., Azev V.N. et al. The infarct-limiting efficacy of deltorphin-II in old rats with diet-induced metabolic syndrome. *Acta biomedical scientific.* 2022;7(6):281–289. (In Russ.).] DOI: 10.29413/ABS.2022-7.6.29.
- Ling J., Wong G.T.C., Yao L., Xia Z., Irwin M.G. Remote pharmacological post-conditioning by intrathecal morphine: cardiac protection from spinal opioid receptor activation. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010;54(9):1097–1104. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2010.02295.x.
- Xu Y.C., Li R.P., Xue F.S., Cui X.L., Wang S.Y., Liu G.P. et al. κ-Opioid receptors are involved in enhanced cardioprotection by combined fentanyl and limb remote ischemic postconditioning. *J. Anesth.* 2015;29(4):535–543. DOI: 10.1007/s00540-015-1998-8.
- Gao Y., Song J., Chen H., Cao C., Lee C. TRPV1 activation is involved in the cardioprotection of remote limb ischemic postconditioning in ischemia-reperfusion injury rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015;463(4):1034–1039. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.06.054.
- Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Цибульников С.Ю., Крылатов А.В. Способность каннабиноида HU-210 имитировать феномен ишемического посткондиционирования. *Сибирский медицинский журнал.* 2013;28(3):70–73. [Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Tsubulnikov S.Yu., Krylatov A.V. Ability of cannabinoid HU-210 to mimic ischemic postconditioning phenomenon. *The Siberian Medical Journal.* 2013;28(3):70–73. (In Russ.).]
- Gao Q., Hu J., Hu J., Yu Y., Ye H., Li Z. et al. Calcium activated potassium channel and protein kinase C participate in the cardiac protection of remote post conditioning. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2013;26(2):285–290.
- Mukhomedzjanov A.V., Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. The role of protein kinase C and PI3-kinase in the mechanism of the cardioprotective effect of remote ischemic postconditioning. *Bull. Sib. Med.* 2022;20(4):6–10. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-4-6-10.
- Gao S., Zhan L., Yang Z., Shi R., Li H., Xia Z. et al. Remote Limb Ischaemic Postconditioning Protects Against Myocardial Ischaemia/Reperfusion Injury in Mice: Activation of JAK/STAT3-Mediated Nrf2-Antioxidant Signalling. *Cell Physiol. Biochem.* 2017;43(3):1140–1151. DOI: 10.1159/000481755.
- Wang C., Li H., Wang S., Mao X., Yan D., Wong S.S. et al. Repeated non-invasive limb ischemic preconditioning confers cardioprotection through PKC-ε/STAT3 signaling in diabetic rats. *Cell Physiol. Biochem.* 2018;45(5):2107–2121. DOI: 10.1159/000488047.
- Malemud C.J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.* 2018;10(5–6):117–127. DOI: 10.1177/1759720X18776224.
- Yamaoka K., Saharinen P., Pesu M., Holt V.E., Silvennoinen O., O'Shea J.J. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol.* 2004;5(12):253. DOI: 10.1186/gb-2004-5-12-253.
- Penna C., Andreadou I., Aragno M., Beauloye C., Bertrand L., Lazou A. et al. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols. *Br. J. Pharmacol.* 2020;177(23):5312–5335. DOI: 10.1111/bph.14993.
- Oosterlinck W., Dresselaers T., Geldhof V., Nevelsteen I., Janssens S., Himmelreich U. et al. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome do

- not abolish, but might reduce, the cardioprotective effect of ischemic preconditioning. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013;145(6):1595–1602. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.02.016.
32. Logvinov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Kurbatov B.K., Sirotina M.A., Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. Participation of leptin and corticosterone in the lack of infarct-limiting efficiency of remote preconditioning and of arterial hypertension at metabolic syndrome in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022;174(9):294–300. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-174-9-294-300.
33. Lochner A., Genade S., Genis A., Marais E., Salie R. Long-chain free fatty acids inhibit ischaemic preconditioning of the isolated rat heart. *Mol. Cell Biochem.* 2020;473(1–2):111–132. DOI: 10.1007/s11010-020-03812-9.
34. Wen Z., Li J., Fu Y., Zheng Y., Ma M., Wang C. Hypertrophic adipocyte-derived exosomal miR-802-5p contributes to insulin resistance in cardiac myocytes through targeting HSP60. *Obesity. (Silver Spring)*. 2020;28(10):1932–1940. DOI: 10.1002/oby.22932.
35. Nascimento A.F., Luvizotto R.A., Leopoldo A.S., Lima-Leopoldo A.P., Seiva F.R., Justulin L.A.Jr. et al. Long-term high-fat diet-induced obesity decreases the cardiac leptin receptor without apparent lipotoxicity. *Life Sci.* 2011;88(23–24):1031–1038. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.03.015.
36. Recinella L., Orlando G., Ferrante C., Chiavaroli A., Brunetti L., Leone S. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Front. Physiol.* 2020;11:578966. DOI: 10.3389/fphys.2020.578966.
37. Russell J.S., Griffith T.A., Helman T., Du Toit E.F., Peart J.N., Headrick J.P. Chronic type 2 but not type 1 diabetes impairs myocardial ischaemic tolerance and preconditioning in C57Bl/6 mice. *Exp. Physiol.* 2019;104(12):1868–1880. DOI: 10.1113/EP088024.
38. Schram K., Girolamo S., Madani S., Munoz D., Thong F., Sweeney G. Leptin regulates MMP-2, TIMP-1 and collagen synthesis via p38 MAPK in HL-1 murine cardiomyocytes. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2010;15(4):551–563. DOI: 10.2478/s11658-010-0027-z.
39. Ren J., Zhu B.H., Relling D.P., Esberg L.B., Ceylan-Isik A.F. High-fat diet-induced obesity leads to resistance to leptin-induced cardiomyocyte contractile response. *Obesity.* 2008;16(11):2417–2423. DOI: 10.1038/oby.2008.381.
40. Xu T., Liu S., Wang X. Amelioration of myocardial ischemia/reperfusion injury by leptin pretreatment and ischemic preconditioning in mouse. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2010;22(2):105–108.
41. Hill-Pryor C., Dunbar J.C. The effect of high fat-induced obesity on cardiovascular and physical activity and opioid responsiveness in conscious rats. *Clin. Exp. Hypertens.* 2006;28(2):133–145. DOI: 10.1080/10641960500468326.
42. Barnes M.J., Jen K.L.C., Dunbar J.C. The effect of CNS opioid on autonomic nervous and cardiovascular responses in diet-induced obese rats. *Peptides.* 2004;25(1):71–79. DOI: 10.1016/j.peptides.2003.11.009.
43. Lu H., Buisson A., Jen K.L.C., Dunbar J.C. Leptin resistance in obesity is characterized by decreased sensitivity to proopiomelanocortin products. *Peptides.* 2000;21(10):1479–1485. DOI: 10.1016/S0196-9781(00)00301-6.
44. Alexandre-Santos B., Machado M.V., Menezes A.C., Velasco L.L., Sepúlveda-Fragoso V., Vieira A.B. et al. Exercise-induced cardiac opioid system activation attenuates apoptosis pathway in obese rats. *Life Sci.* 2019;231:116542. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.06.017.
45. Zemljic-Harpf A.E., See Hoe L.E., Schilling J.M., Zuniga-Hertz J.P., Nguyen A., Vaishnav Y.J. et al. Morphine induces physiological, structural, and molecular benefits in the diabetic myocardium. *FASEB J.* 2021;35(3):e21407. DOI: 10.1096/fj.201903233R.
46. Donner D., Headrick J.P., Peart J.N., Du Toit E.F. Obesity improves myocardial ischaemic tolerance and RISK signalling in insulin-insensitive rats. *Dis. Model. Mech.* 2013;6:457–466. DOI: 10.1242/dmm.010959.
47. Yan J., Song K., Bai Z., Ge R.L. WY14643 improves left ventricular myocardial mitochondrial and systolic functions in obese rats under chronic persistent hypoxia via the PPAR α pathway. *Life Sci.* 2021;266:118888. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118888.
48. Lindholm C.R., Ertel R.L., Bauwens J.D., Schmuck E.G., Mulligan J.D., Saue K.W. A high-fat diet decreases AMPK activity in multiple tissues in the absence of hyperglycemia or systemic inflammation in rats. *J. Physiol. Biochem.* 2013;69(2):165–175. DOI: 10.1007/s13105-012-0199-2.
49. Bouhidel O., Pons S., Souktani R., Zini R., Berdeau A., Ghaleh B. Myocardial ischemic preconditioning against ischemia-reperfusion is impaired in ob/ob mice. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2008;295(4):H1580–H1586. DOI: 10.1152/ajpheart.00379.2008.
50. Bender S.B., Tune J.D., Borbouse L., Long X., Sturek M., Laughlin M.H. Altered Mechanism of Adenosine-Induced Coronary Arteriolar Dilation in Early-Stage Metabolic Syndrome. *Exp. Biol. Med.* 2009;234(6):683–692. DOI: 10.3181/0812-RM-350.
51. Jhuo S.J., Liu I.H., Tsai W.C., Chou T.W., Lin Y.H., Wu B.N. et al. Effects of secretome from fat tissues on ion currents of cardiomyocyte modulated by sodium-glucose transporter 2 inhibitor. *Molecules.* 2020;25(16):3606. DOI: 10.3390/molecules25163606.
52. Cardoso A.R., Cabral-Costa J.V., Kowaltowski A.J. Effects of a high fat diet on liver mitochondria: Increased ATP-sensitive K⁺ channel activity and reactive oxygen species generation. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2010;42(3):245–253. DOI: 10.1007/s10863-010-9284-9.
53. Alberici L.C., Vercesi A.E., Oliveira H.C.F. Mitochondrial energy metabolism and redox responses to hypertriglyceridemia. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2011;43(1):19–23. DOI: 10.1007/s10863-011-9326-y.
54. Zhong H., Gao Z., Chen M., Zhao J., Wang F., Li L. et al. Cardioprotective effect of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Pediatr. Anesth.* 2013;23(8):726–733. DOI: 10.1111/pan.12181.
55. Cho Y.J., Lee E.H., Lee K., Kim T.K., Hong D.M., Chin J.H. et al. Long-term clinical outcomes of Remote Ischemic Preconditioning and Postconditioning Outcome (RISPO) trial in patients undergoing cardiac surgery. *Int. J. Cardiol.* 2017;231:84–89. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.146.
56. Prunier F., Angoulvant D., Saint Etienne C., Vermes E., Gilard M., Piot C. et al. The RIPOST-MI study, assessing remote ischemic preconditioning alone or in combination with local ischemic preconditioning in ST-segment elevation myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 2014;109(2):400. DOI: 10.1007/s00395-013-0400-y.
57. White S.K., Frohlich G.M., Sado D.M., Maestrini V., Fontana M., Treibel T.A. et al. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015;8(1 Pt B):178–188. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.05.015.
58. Carrasco-Chinchilla F., Muñoz-García A.J., Domínguez-Franco A., Millán-Vázquez G., Guerrero-Molina A., Ortiz-García C. et al. Remote ischaemic preconditioning: Does it protect against ischaemic damage in percutaneous coronary revascularisation? Randomised placebo-controlled clinical trial. *Heart.* 2013;99(19):1431–1437. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304172.
59. Verouhis D., Sörensson P., Gourine A., Henareh L., Persson J., Saleh N. et al. Effect of remote ischemic conditioning on infarct size in patients with anterior ST-elevation myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2016;181:66–73. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.08.004.
60. Verouhis D., Sörensson P., Gourine A., Henareh L., Persson J., Saleh N. et al. Long-term effect of remote ischemic conditioning on infarct size and clinical outcomes in patients with anterior ST-elevation myocardial infarction. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2021;97(3):386–392. DOI: 10.1002/ccd.28760.

Благодарности

Авторы выражают признательность д-ру мед. наук, профессору Л.Н. Маслову за консультативную помощь при составлении обзора.

Информация о вкладе авторов

Мухомедзянов А.В. – анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации, оформление и отправка рукописи.

Сиротина М.А. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, оформление рукописи.

Acknowledgments

The authors thank Dr. med. Sciences, Professor L.N. Maslov for advisory assistance in compiling the review.

Information on author contributions

Mukhomedzyanov A.V. – data analysis and interpretation, final approval for publication of the manuscript, preparation and sending of the manuscript.

Sirotina M.A. – literature search, data analysis and interpretation, design of the manuscript.

Логвинов С.В. – разработка концепции исследования, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Нарыжная Н.В. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии. ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Сиротина Мария Александровна, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5966-8916.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Логвинов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой гистологии и эмбриологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9876-6957.

E-mail: s_logvinov@mail.ru.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2264-1928.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Logvinov S.V. – development of the study concept, substantiation of the manuscript and revision of critical intellectual content, final approval of the manuscript for the publication.

Naryzhnaya N.V. – development of the concept and design of the study, data collection, analysis and systematization, substantiation of the manuscript and revision of critical intellectual content, final approval of the manuscript for the publication.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness

Information about the authors

Alexandr V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Maria A. Sirotnina, Graduate Student, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4502-0836.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Sergey V. Logvinov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Department of Histology and Embryology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-9876-6957.

E-mail: s_logvinov@mail.ru.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sc. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2264-1928.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Alexander V. Mukhomedzyanov, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Received January 03, 2023

Поступила 03.01.2023