Влияние дистантного ишемического прекондиционирования на оксидантный стресс у кардиохирургических пациентов

Д.м.н., проф. В.В. ЛОМИВОРОТОВ, к.м.н. В.А. ШМЫРЕВ, Д.Н. ПОНОМАРЕВ, к.м.н. С.М. ЕФРЕМОВ, д.м.н. А.Н. ШИЛОВА

Impact of distant ischemic preconditioning on oxidative stress in cardiosurgical patients

V.V. LOMIVOROTOV, V.A. SHMIREV, D.N. PONOMAREV, S.M. EFREMOV, A.N. SHILOVA

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Изучено влияние дистантного ишемического прекондиционирования (ДИП) на развитие оксидантного стресса и степень повреждения миокарда у 88 пациентов при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. В группе пациентов с использованием ДИП 3 раза проводили раздувание манжеты для неинвазивного измерения артериального давления (до 200 мм рт.ст.) на плече в течение 5 мин с последующей реперфузией в течение 5 мин. Показано, что ДИП у пациентов с нормальной сократительной способностью миокарда, без тяжелой сопутствующей патологии, которым выполнялась реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения, не влияет на степень повреждения миокарда и выраженность оксидантного стресса. Установлено, что уровень пероксидов в плазме крови в первые сутки после операции является независимым прогностическим фактором продленного пребывания больных в стационаре.

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, искусственное кровообращение, реперфузия, оксидантный стресс, дистантное ишемическое прекондиционирование.

Impact of distant ischemic preconditioning (DIP) on development of oxidative stress and severity of myocardial injury was studied in 88 patients undergoing myocardial revascularization under artificial circulation. In DIP group patients three times during 5 minutes underwent cuff inflation on the shoulder (up to 200 mm Hg) for non-invasive estimation of blood pressure with further reperfusion during 5 minutes. It is shown that DIP doesn't have any impact on degree of myocardial injury and oxidative stress in patients with normal myocardial contractility and without severe concomitant diseases undergoing myocardial revascularization under artificial circulation. It is ascertained that plasma level of peroxide on the first day after operation is an independent prognostic factor for prolonged hospitalization.

Key words: myocardial revascularization, artificial circulation, reperfusion, oxidative stress, distant ischemic preconditioning.

Кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения (ИК) всегда сопровождаются хирургической травмой, ишемией—реперфузией органов, искусственной вентиляцией легких. В результате в организме запускается каскад физиологических процессов, способных привести к значительной дисфункции органов и неблагоприятному исходу операции.

Восстановление кровотока после ишемии органов приводит к повышению доставки кислорода, что способствует активации макрофагов и выработке супероксид-радикалов. Это приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) и активизации оксидантного стресса (ОС). АФК являются ключевыми инициаторами реперфузионного повреждения, которое приводит к повреждению эндотелия и выработке провоспалительных цитокинов [28], перекисному окислению липидов, внутриклеточному накоплению кальция, апоптозу [31].

Несмотря на постоянное совершенствование методов защиты органов во время ИК, периоперационная дисфункция миокарда остается главной причиной летальности после кардиохирургических вмешательств [4]. Одним из методов кардио- и органопротекции является ишемическое прекондиционирование [2]. Точные молекулярные механизмы феномена до конца не изучены. Однако есть данные об участии в этой работе рецепторов белка G, протеинкиназы C, митоген-активированной протеинкиназы, АТФ-зависимых калиевых каналов, белков теплового шока, аденозина, ионов металлов, АФК и азота, окисленных и биологически активных липидов, цитокинов, катехоламинов, NO-синтазы [12, 13].

Установлено, что подпороговая ишемия зоны, значительно отдаленной от органа, нуждающегося в защите, оказывает защитное воздействие на орган-мишень, сопоставимое по силе с классическим ишемическим прекондиционированием [25]. Данное явление получило название дистантного ишемического прекондиционирования (ДИП). Положительные эффекты ДИП у людей подтверждены в нескольких клинических исследованиях [8].

Несмотря на то что связь ОС с ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда показана на боль-

© Коллектив авторов, 2013

e-mail: shmyrevv@gmail.com

шом экспериментальном материале [1, 27], данные о влиянии ДИП на маркеры ОС у кардиохирургических больных в литературе отсутствуют.

Цель настоящего исследования — оценить влияние ДИП на развитие ОС и степень повреждения миокарда у пациентов при операциях реваскуляризации миокарда в условиях ИК.

Материал и методы

В исследование включены 88 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым выполнялась операция реваскуляризации миокарда в условиях ИК. Все пациенты были рандомизированы на две группы — с использованием (1-я основная группа (n=44) или без использования (2-я контрольная группа — n=44) методики ДИП.

Критериями исключения были возраст моложе 30 лет или старше 80 лет, женский пол, сниженная сократительная способность сердца (фракция выброса левого желудочка менее 50%), нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда в предыдущие 6 мес, нарушения ритма сердца в анамнезе, патология легких и дыхательных путей, эндокринная патология (сахарный диабет, нарушение толерантности к углеводам, ожирение), дисфункция почек (скорость клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин), острые нарушения мозгового кровообращения или транзиторные ишемические атаки в анамнезе.

Учитывая, что более 90% пациентов, которым выполняется реваскуляризация миокарда в нашей клинике, составляют мужчины, мы исключили из исследования женщин с целью создания максимально однородных групп. Кроме того, принимая во внимание, что многие лекарственные препараты сами способны оказывать прекондиционирующее влияние на миокард или, наоборот, блокировать этот эффект [7, 23], в ходе операции и после нее мы не использовали глюкокортикостероиды, ганглиоблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, апротинин.

Хирургическое вмешательство проводили у всех пациентов в первой половине дня с применением стандартного анестезиологического протокола. После вводной анестезии и стабилизации гемодинамики выполняли катетеризацию магистральных вен (подключичная, яремная), устанавливали катетер Свана—Ганца. Затем в группе с использованием ДИП 3 раза проводили раздувание манжеты для измерения неинвазивного артериального давления (до 200 мм рт.ст.) на плече в течение 5 мин с последующей реперфузией также в течение 5 мин.

Кровь для исследования брали исходно, непосредственно после остановки ИК, после перевода в палату послеоперационного наблюдения, через 6 ч после прекращения ИК, в 1-е и 2-е сутки после операции. Содержание тропонина I в сыворотке крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Architect i2000SR («Abbott», США). Оксидативный статус (концентрация пероксидов): измерение проводили в ЭДТА-стабилизированной плазме колориметрическим методом согласно инструкции к тест-системе OXYSTAT («Biomedica», Словакия). Продукты окисления белков: измерение проводили в ЭДТА-стабилизированной плазме колориметрическим методом согласно инструкции к тест-системе AOPP Kit («Immundiagnostik», Германия). Антиоксидантный статус: измерение проводили в ЭДТА-стабилизированной плазме колориметрическим методом согласно инструкции к тест-системе ImAnOx (TAS/TAC) Kit, («Immundiagnostik», Германия).

В послеоперационном периоде оценивали потребность в инотропной поддержке, частоту развития дисфункции почек, аритмии, дыхательной недостаточности, продолжительность искусственной вентиляции легких, длительность нахождения в палате интенсивной терапии и продолжительность пребывания в стационаре (время нахождения в клинике со дня выполнения операции).

Статистический анализ данных выполняли с применением языка статистического программирования R [26]. Количественные характеристики исследовали с применением дисперсионного анализа. Для анализа результатов повторных измерений использованы смешанные регрессионные модели с фиксированными (групповая принадлежность) и случайными (этап измерения, пациент) эффектами. Все регрессионные модели были скорректированы с учетом возраста и длительности окклюзии аорты во время ИК. Уровень значимости для последующих попарных сравнений (post-hoc analysis) был корректирован с учетом количества сравнений по методу Тюки. Характер распределения регрессионных остатков (residual analysis) оценивали с применением графических методов (гистограммы, квантильные графики). В случае видимого отклонения распределения остатков от нормального или нарушения условия гомоскедастичности выполнялся анализ логарифмически трансформированных данных с повторным контролем соблюдения условий дисперсионного анализа. В этом случае описательные статистики представлены в виде геометрического среднего (95% доверительный интервал). Качественные признаки исследовали с применением критерия Пирсона χ^2 или точного теста Фишера. Бинарную логистическую регрессию применяли для анализа влияния потенциальных прогностических факторов на вероятность продленного пребывания больных в стационаре. ROC-анализ использовали для оценки прогностической способности логистической регрессионной модели. Во всех случаях нулевую гипотезу отклоняли при p<0,05.

Результаты

Все пациенты завершили исследование. Демографические характеристики пациентов и послеоперационные данные представлены в **табл. 1 и 2.** Статистически значимых межгрупповых различий по представленным характеристикам не обнаружено.

Не получено статистически значимых межгрупповых различий в концентрации тропонина I на этапах исследования **(табл. 3)**. При исследовании маркеров ОС не получено статистически значимых межгрупповых различий в периоперационном содержании в плазме крови пероксидов, продуктов окисления белков, общей антиоксидантной активности **(табл. 4)**. Выявлена статистически значимая (p=0,04) положительная взаимосвязь между логарифмически трансформированной плазменной концентрацией пероксидов и длительностью пребывания больного в стационаре в послеоперационный период. Для оценки прогностической способности концентрации пероксидов в отношении вероятности продленного пребывания в ста-

***Таблица 1*. Демографические и клинические характеристики пациентов**

Параметр	Основная группа (n=44)	Контрольная группа (n=44)	p
Возраст, годы	56,5±6,8	58,3±6,9	0,2
Индекс массы тела, кг/м^2	26,5±5,9	28,8±7	0,06
Фракция выброса левого желудочка, %	58,1±6,2	59,8±6,8	0,5
Оценка по Euroscore, баллы	2,2±1,6	2,5±1,1	0,6
Постинфарктный кардиосклероз, %	25 (56,8)	26 (59,1)	0,8
Артериальная гипертензия, %	20 (48,6)	28 (42,9)	0,08
Курение, %	31 (70,5)	29 (65,9)	0,7
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, %			
I	11 (25)	11 (25)	1,0
II	21 (47,7)	23 (52,3)	0,7
III	12 (27,3)	10 (22,7)	0,6
IV	0	0	1,0
Число шунтов	2,6±0,6	2,7±0,7	0,4
Сочетанная эндартерэктомия, %	7 (15,9)	9 (20,5)	0,6
Переливание компонентов донорской крови, мл/кг	0	0	1,0
Продолжительность искусственного кровообращения, мин	60,7±22,8	56,5±17,5	0,4
Продолжительность пережатия аорты, мин	35,5±16,8	34,6±13,2	0,8

***Таблица 2*. Периоперационные характеристики больных**

Характеристика	Основная группа (n=44)	Контрольная группа (n=44)	p
Продолжительность искусственной вентиляции легких, ч	5,1±2,3	4,9±1,6	0,7
Длительность нахождения в палате интенсивной терапии, дни	1,2±0,6	1,2±0,5	0,6
Длительность пребывания в стационаре, дни	14,3±5,8	13,5±5,2	0,5
Летальность, %	0	0	1,0
Потребность в инотропной поддержке, %	6 (13,6)	2 (4,6)	0,2
Фибрилляция предсердий	1	0	1,0
Периоперационный инфаркт миокарда	0	0	1,0
Зависимая от диализа острая почечная недостаточность	0	0	1,0
Острое нарушение мозгового кровообращения	0	0	1,0
Энцефалопатия	0	0	1,0
Медиастинит	0	0	1,0

***Таблица 3*. Концентрация тропонина I в плазме крови у обследованных больных на различных этапах**

Этап	Концентрация тропонина I, нг/л		
	основная группа	контрольная группа	p
Исходно	0,01 (от 0,01 до 0,02)	0,01 (от 0,01 до 0,02)	1,0
6 ч после ИК	1,85 (от 1,28 до 2,67)	2,06 (от 1,45 до 2,94)	1,0
1-е сутки после ИК	1,12 (от 0,60 до 2,08)	1,42 (от 0,97 до 2,10)	0,9
2-е сутки после ИК	0,72 (от 0,37 до 1,4)	0,72 (от 0,45 до 1,17)	1,0

Примечание. Здесь и в табл. 4: ИК — искусственное кровообращение; данные представлены как среднее и 95% доверительный интервал.

ционаре показатели госпитализации были дихотомизированы с точкой разделения в 19 дней на основании данных описательной статистики и нашем клиническом опыте. В результате построения логистической регрессионной модели и последующего ROC-анализа установлено, что увеличение натурального логарифма концентрации пероксидов в первые сутки после операции на 1 единицу (что соответствует 8,58 мкмоль/л по оригинальной шкале) с учетом возраста и длительности пережатия аорты сопряжено с увеличением отношения шансов продленного пребывания в стационаре в 8,6 раза (при 95% доверительном интервале — ДИ от 2,88 до 7,77; p<0,01). Кроме того, нами выявлено, что наибольшей прогностической способностью в отношении вероятности пребывания в стационаре более 19 дней с чувствительностью 0,7 и специфичностью 0,8 обладает натуральный логарифм концентрации пероксидов в первые сутки после операции, равный 6,18 мкмоль/л (482,9 мкмоль/л по оригинальной шкале); соответствующая ROC-кривая представлена на **рисунке**.

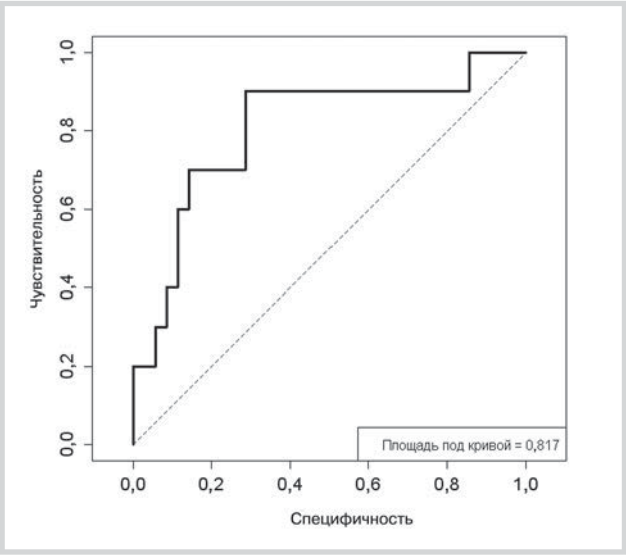
Не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте периоперационных осложнений, длительности пребывания в палате послеоперационного наблюдения, продолжительности пребывания в стационаре.

***Таблица 4*. Динамика показателей оксидантного статуса у обследованных больных**

Этап	Показатель, мкмоль/л								
	концентрация пероксидов			концентрация продуктов окисления белков			антиоксидантная активность		
	основная группа	контрольная группа	*p*	основная группа	контрольная группа	*p*	основная группа	контрольная группа	*p*
Исходно	319,0 (от 238,8 до 426,0)	395,5 (от 274,9 до 569,1)	0,99	42,6 (от 33,9 до 53,6)	36,4 (от 32,7 до 40,6)	0,90	52,2 (от 35,3 до 77,1)	61,6 (от 42,3 до 89,6)	1,00
Конец ИК	132,9 (от 91,3 до 193,2)	184,8 (от 134,6 до 253,6)	0,92	44,6 (от 37,8 до 52,7)	41,7 от 35,8 до 48,7)	0,99	11,4 (от 4,8 до 26,9)	19,7 (от 11,3 до 34,4)	0,91
Конец операции	226,1 (от 159,6 до 320,3)	274,9 (от 208,1 до 363,0)	0,99	46,6 (от 40,5 до 53,5)	46,1 (от 41,5 до 51,1)	1,00	19,4 (от 11,2 до 33,4)	18,0 (от 11,9 до 27,2)	1,00
Период после ИК:									
6 ч	241,9 (от 178,4 до 328,0)	273,5 (от 201,1 до 372,0)	1,00	28,2 (от 25,2 до 31,4)	32,1 (от 26,7 до 38,5)	0,97	15,7 (от 8,7 до 28,6)	18,8 (от 10,9 до 32,4)	1,00
1-е сутки	327,1 (от 251,4 до 425,7)	435,5 (от 321,3 до 590,2)	0,97	27,9 (от 24,6 до 31,6)	26,7 (от 24,1 до 29,7)	1,00	32,9 (от 18,4 до 58,8)	57,9 (от 41,8 до 80,1)	0,89
2-е сутки	453,2 (от 329,1 до 624,2)	466,7 (от 331,9 до 656,1)	1,00	27,1 (от 24,5 до 29,8)	27,0 (от 23,6 до 30,8)	1,00	85,4 (от 67,9 до 107,4)	76,0 (от 52,3 до 110,5)	1,00

Обсуждение

История кардиохирургии насчитывает несколько десятков лет. В последнее десятилетие в мире особенно возросло число пациентов с ишемической болезнью сердца, которым необходимо выполнение операций реваскуляризации миокарда, большая часть из которых выполняется в условиях ИК [3, 29]. Несмотря на такой большой опыт и постоянное совершенствование хирургической и анестезиологической техник, периоперационная дисфункция миокарда остается главной причиной летальности после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК [19]. Общепризнанно, что одним из главных патофизиологических звеньев периоперационного повреждения миокарда является его ишемия—реперфузия, возникающая в результате возобновления кровотока в ишемизированном участке миокарда после прекращения пережатия аорты [15]. Ишемически-реперфузионное повреждение включает серию таких осложнений, как реперфузионные аритмии, микрососудистое повреждение, «оглушение» миокарда, гибель клеток, которые могут возникать одновременно либо независимо друг от друга [18]. Две основные гипотезы, предложенные для объяснения патогенеза ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, основываются на ОС и избыточном накоплении кальция ишемизированными клетками [9, 17]. Вероятнее всего, оба эти механизма имеют общие звенья, однако последовательность их реализации точно не известна. ОС, который обычно связывают с повышенным образованием АФК, вызывает перекисное окисление липидов и окисление тиольных групп, что ведет к изменению проницаемости клеточных мембран и функциональной модификации различных клеточных белков [5, 6]. Последствиями ОС могут быть клеточные дефекты, включающие депрессию сарколеммного Ca^{2+}, Na^{+}/K^{+} насосов, приводящие к сниженному оттоку Ca^{2+} и повышенному его притоку соответственно [11], что ведет к накоплению внутриклеточного Ca^{2+} и гибели клеток. В то же время повышение концентрации свободного цитозольного Ca^{2+} во время ишемии индуцирует конверсию ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, которая вовлечена в образование супероксидных радикалов и соответственно в дальнейшее повреждение клеток [10].



ROC-кривая прогностической модели: натуральный логарифм концентрации пероксидов в плазме крови в первые сутки после операции как прогностический фактор продленного (более 19 дней) пребывания больных в стационаре.

Резкое повышение содержания АФК в ишемизированном миокарде сразу после начала реперфузии показано в нескольких экспериментальных и клинических ис-

следованиях [14, 16], что указывает на их важную роль в феномене ишемии—реперфузии миокарда. Таким образом, модуляция ОС представляет собой потенциальную возможность для уменьшения повреждения миокарда и снижения частоты развития периоперационных осложнений в кардиохирургии.

В последние годы интерес клиницистов прикован к малоизученной пока методике ДИП и возможностям ее применения в различных отраслях медицины, включая кардиохирургию. Считается, что метод может обладать защитными свойствами в отношении органов и тканей организма посредством запуска эндогенных защитных реакций. Несмотря на то что клеточные механизмы ДИП еще изучаются, существующие экспериментальные данные указывают на то, что во время кратковременного ишемического эпизода в конечности происходит выброс в кровеносное русло таких медиаторов, как аденозин, брадикинин, опиоиды, норадреналин, свободные радикалы [24]. Во время последующей реперфузии медиаторы разносятся по всему организму, в том числе попадают в сердце. В свою очередь в сердце происходит активация универсального внутриклеточного мессенджера — протеинкиназы С [22, 32], под действием которой АТФ-зависимые калиевые каналы гладких мышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, закрытые в норме, открываются. За счет этого происходит укорочение потенциалов действия кардиомиоцитов. Такой эффект имеет энергосберегающее значение, и при возникновении в ближайшее время повторной ишемии миокарда отмечаются снижение его метаболической активности, уменьшение скорости распада АТФ, замедление гликогенолиза и снижение скорости нарастания внутриклеточного ацидоза. Благодаря этому миокард лучше переносит ишемию, в том числе более длительную и выраженную.

Одним из признаков повреждения миокарда и независимым прогностическим фактором средне- и долгосрочного неблагоприятного исхода является повышение в плазме крови уровня маркера повреждения миокарда тропонина [21]. Согласно данным метаанализа клинических исследований ДИП у пациентов при операции коронарного шунтирования (КШ), большинство авторов отмечают статистически значимое снижение интра- и послеоперационных уровней тропонина у пациентов с применением ДИП [8].

Для оценки кардиопротективных свойств ДИП у пациентов при операции КШ в условиях ИК мы исследовали периоперационную динамику тропонина I. С целью изучения оксидативного статуса использовали динамику концентрации пероксидов, продуктов окисления белков и антиокислительной активности. Кроме того, мы оценивали периоперационные характеристики в группах. Мощность нашего исследования была рассчитана для каждого из интересующих параметров и составляла минимум 80%. Тем не менее мы не обнаружили статистически значимых межгрупповых различий по уровням тропонина I и показателям оксидативного статуса. Кроме того, группы не различались по частоте развития периоперационных осложнений, продолжительностям нахождения в палате реанимации и в клинике. Таким образом, наши результаты указывают на отсутствие у ДИП клинически значимых влияний на суррогатные показатели повреждения миокарда, ОС, а также течение послеоперационного периода у пациентов с сохранной сократительной способностью миокарда при операции КШ в условиях ИК.

В то же время мы обнаружили статистически значимую прямую взаимосвязь между концентрацией в плазме крови пероксидов в первые сутки после операции и длительностью пребывания больного в стационаре. К сожалению, интерпретация и клиническое применение данного феномена с прогностической целью несколько затруднены необходимостью трансформации биохимического показателя с учетом особенностей его распределения. Тем не менее данный результат представляется нам весьма интересным с точки зрения дальнейшего исследования свойств этого нового прогностического фактора и его клинической значимости на более широкой выборке кардиохирургических больных и, возможно, его роли в долгосрочном прогнозе у таких пациентов.

Как и любое исследование, настоящая работа имеет некоторые ограничения. Во-первых, в исследование были включены только пациенты с сохранной насосной функцией левого желудочка и без тяжелой сопутствующей патологии. Период ишемии во время пережатия аорты был менее 40 мин у всех больных, что делает маловероятным выраженное ишемическое повреждение миокарда. Таким образом, возможный защитный эффект ДИП мог не проявиться в таких условиях. Во-вторых, у всех пациентов мы применяли комбинированную анестезию, в состав которой входил пропофол, который, по данным некоторых авторов, лимитирует кардиозащитный эффект ДИП [20] и обладает антиоксидантными свойствами [30].

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что ДИП у пациентов с нормальной сократительной способностью миокарда без тяжелой сопутствующей патологии, которым выполнялась реваскуляризация миокарда в условиях ИК, не влияет на степень повреждения миокарда и выраженность ОС. В то же время уровень в плазме крови пероксидов в первые сутки после операции является независимым прогностическим фактором продленного пребывания больного в стационаре. Ввиду отсутствия в литературе сведений по данной проблеме необходимо проведение дополнительных исследований. Кроме того, представляется перспективным расширение объема выборки с включением пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Галагудза М.М.* Роль активных форм кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического прекондиционирования миокарда. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2005; 4: 4: 72—78.
2. *Ломиворотов В.В., Пономарев Д.Н., Шмырев В.А. и др.* Применение дистанционного ишемического прекондиционирования у кардиохирургических больных. Общая реаниматол 2011; 3: 63—69.

3. *Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С.* Коронарное шунтирование в рамках острого коронарного синдрома: взгляд хирурга и кардиолога. Кардиол и сердечно-сосуд хир 2011; 6: 21—25.
4. *Braunwald E., Kloner R.A.* The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982; 66: 1146—1149.
5. *Cameron D.* Initiation of white cell activation during cardiopulmonary bypass: cytokines and receptors. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27: 1—5.
6. *Ceconi C., Cargnoni A., Pasini E. et al.* Evaluation of phospholipid peroxidation as malondialdehyde during myocardial ischemia and reperfusion injury. Am J Physiol 1991; 260: 1057—1061.
7. *Cleveland J.C., Meldrum D.R., Cain B.S. et al.* Oral sulfonylurea hypoglicemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. Circulation 1997; 96: 29—32.
8. *D'Ascenzo F., Cavallero E., Moretti C. et al.* Remote Ischaemic Preconditioning in Coronary Artery Bypass Surgery. A Metaanalysis. Heart 2012; 98: 17: 1267—1271.
9. *Dhalla N.S., Wang X., Beamish R.E.* Intracellular calcium handling in normal and failing hearts. Exp Clin Cardiol 1996; 1: 7—20.
10. *Dixon I.M., Hata T., Dhalla N.S.* Sarcolemmal Na^+—K^+ ATPase activity in congestive heart failure due to myocardial infarction. Am J Physiol 1992; 262: 664—671.
11. *Dixon I.M., Kaneko M., Hata T. et al.* Alterations in cardiac membrane Ca^{2+} transport during oxidative stress. Mol Cell Biochem 1990; 99: 125—133.
12. *Downey J.M., Davis A.M., Cohen M.V.* Signaling pathways in ischemic preconditioning. Heart Fail Rev 2007; 12: 181—188.
13. *Downey J.M., Krieg T., Cohen M.V.* Mapping preconditioning's signaling pathways: an engineering approach. Ann N Y Acad Sci 2008; 1123: 187—196.
14. *Ferrari R.* The role of mitochondria in ischemic heart disease. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28: Suppl: 1: 1—10.
15. *Goldhaber J.I., Weiss J.N.* Oxygen free radicals and cardiac reperfusion abnormalities. Hypertension 1992; 20: 118—127.
16. *Griendling K.K., Alexander R.W.* Oxidative stress and cardiovascular disease. Circulation 1997; 96: 3264—3265.
17. *Jeroudi M.O., Hartley C.J., Bolli R.* Myocardial reperfusion injury: role of oxygen radicals and potential therapy with antioxidants. Am J Cardiol 1994; 73: 2—7.
18. *Kanoria S., Jalan R., Seifalian A.M. et al.* Protocols and mechanisms for remote ischemic preconditioning: a novel method for reducing ischemia reperfusion injury. Transplantation 2007; 84: 4: 445—458.
19. *Kato K., Shao Q., Elimban V. et al.* Mechanism of depression in cardiac sarcolemmal Na^+—K^+ ATPase by hypochlorous acid. Am J Physiol 1998; 275: 826—831.
20. *Kottenberg E., Thielmann M., Bergmann L. et al.* Protection by remote ischemic preconditioning during coronary artery bypass graft surgery with isoflurane but not propofol — a clinical trial. Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56: 1: 30—38.
21. *LuratiBuse G., Koller M., Grapow M. et al.* The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery — a metaanalysis. Eur J Cardiothor Surg 2010; 37: 399—406.
22. *Miura T., Tanno M., Sato T.* Mitochondrial kinase signalling pathways in myocardial protection from ischaemia/reperfusion-induced necrosis. Cardiovasc Res 2010; 88: 1: 7—15.
23. *Morris S.D., Yellon D.M.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors potentiate preconditioning through bradykinin B_2 receptor activation in human heart. J Am CollCardiol 1997; 29: 1599—1606.
24. *Pell T.J., Baxter G.F., Yellon D.M., Drew G.M.* Renal ischemia preconditions myocardium: role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels. Am J Physiol 1998; 275: 5: 1542—1547.
25. *Przyklenk K., Darling C.E., Dickson E.W., Whittaker P.* Cardioprotection 'outside the box' — the evolving paradigm of remote preconditioning. Basic Res Cardiol 2003; 98: 3: 149—157.
26. R Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL http://www.R-project.org/.
27. *Semenza G.L.* Cellular and molecular dissection of reperfusion injury. ROS within and without. Circulat Res 2000; 86: 117—118.
28. *Suzuki S., Kaneko M., Chapman D.C., Dhalla N.S.* Alterations in cardiac contractile proteins due to oxygen free radicals. Biochim Biophys Acta 1996; 1074: 95—100.
29. *Thielmann M., Kottenberg E., Boengler K. et al.* Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest. Basic Res Cardiol 2010; 105: 5: 657—664.
30. *Volti G., Murabito P., Attaguile G. et al.* Antioxidant properties of propofol: when oxidative stress sleeps with patients. EXCLI J 2006; 5: 25—32.
31. *Wang M., Baker L., Tsai B.M. et al.* Sex differences in the myocardial inflammatory response to ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol Endocrinol Metabol 2005; 288: 321—326.
32. *Yang X., Cohen M.V., Downey J.M.* Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning. Cardiovasc Drugs Ther 2010; 24: 3: 225—234.

Поступила 15.12.12