

ВОЗМОЖНОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК КАК ФАКТОРА ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПЕРЕД ВЫПОЛНЕНИЕМ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю. А. АРГУНОВА, С. А. ПОМЕШКИНА, А. А. ИНОЗЕМЦЕВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Коронарное шунтирование (КШ) сохраняет ведущую позицию в хирургическом лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Предоперационная подготовка (преабилитация) и послеоперационная реабилитация имеют важное значение в реализации положительных эффектов реваскуляризации миокарда. Одним из методов кардиопротекции в предоперационном периоде КШ выступает ишемическое прекондиционирование. Перспективным методом достижения эффектов ишемического прекондиционирования в предоперационном периоде могут рассматриваться физические тренировки, обладающие инфаркт-лимитирующим, антиаритмическим эффектами, улучшающие функцию эндотелия, что положительно сказывается на результатах оперативного лечения.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, преабилитация, ишемическое прекондиционирование, физические тренировки.

POTENTIAL BENEFITS OF EXERCISE TRAINING AS A FACTOR OF ISCHEMIC PRECONDITIONING PRIOR TO CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING (REVIEW)

Y. A. ARGUNOVA, S. A. POMESHKINA, A. A. INOZEMTSEVA

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russia

Coronary artery bypass grafting (CABG) remains the gold-standard treatment for coronary artery disease (CAD). Preoperative management (prehabilitation) and postoperative rehabilitation are pivotal for positive effects of myocardial revascularization. Ischemic preconditioning is one of the methods for cardioprotection in the preoperative period. Exercise trainings may have beneficial effects on ischemic preconditioning in the preoperative period, limiting infarct size, producing antiarrhythmic effects, and improving endothelial function. Exercise trainings produce beneficial effects on the outcomes of surgical treatment.

Keywords: coronary artery bypass grafting, prehabilitation, ischemic preconditioning, exercise training.

В настоящее время число проводимых вмешательств по реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе коронарного шунтирования (КШ), продолжает неуклонно расти [1]. Эта тенденция актуализирует вопросы подготовки пациентов к хирургическому вмешательству и послеоперационного ведения.

На современном этапе все большее внимание уделяется разработке комплексного подхода к послеоперационной реабилитации пациентов, подвергшихся прямой реваскуляризации миокарда. Неоспоримым фактом является то, что кардиореабилитация показана всем пациентам после операции КШ, выступает эффективным и

безопасным средством вторичной профилактики [2-4]. В 2016 году в Российской Федерации активно обсуждался проект Российских клинических рекомендаций «Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика», в которых предложен комплексный этапный подход с вовлечением мультидисциплинарной команды [5].

Необходимость реабилитационных программ в послеоперационном периоде является общепризнанным фактом. В последние годы в России, несмотря на существующие организационные трудности, реабилитация переживает ренессанс, и для пациентов с КШ внедряется ее трехэтапная система.

Однако программа предоперационной подготовки пациента (преабилитация) в настоящее время не имеет широкого распространения в клинической практике. В то же время подготовка пациента к достаточно сложному хирургическому вмешательству, которым, несомненно, является КШ, представляется актуальной задачей [5]. Важность данного направления актуализирует также сохраняющаяся высокая частота развития осложнений интра- и послеоперационного периодов. Так, несмотря на достижения кардиохирургии и кардиоанестезиологии частота развития интраоперационных инфарктов миокарда, например, варьирует от 4 до 80% в зависимости от критериев диагностики [6].

Существующая практика подготовки пациента к любому плановому кардиохирургическому вмешательству как за рубежом, так и в крупных российских кардиохирургических центрах, заключается только в оценке предоперационного статуса пациента накануне операции по заключениям специалистов амбулаторного (стационарного) звена, выполненного по месту его жительства. Следует согласиться с этой позицией, поскольку система организации медицинской помощи и принципы ее финансирования распределяют «сферы ответственности» при выполнении высокотехнологичных вмешательств таким образом, чтобы каждый этап оказания медицинской помощи имел свои задачи.

Однако существуют вопросы, требующие активного междисциплинарного обсуждения. Так, процент коморбидной патологии, выявляемой у российских пациентов перед проведением кардиохирургических вмешательств, оказался меньший, чем у европейских и американских [7]. Это наиболее ярко прослеживается при анализе частоты выявления сахарного диабета. По видимому, причиной тому является инертность «амбулаторного этапа» в активном скрининге пациентов с ИБС на выявление нарушений углеводного обмена. Результаты таких скрытых коморбидных состояний для пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам, плачевны.

Еще одной важной задачей предоперационного периода является возможность реализовать эффекты предоперационной органопротекции. Известно, что любое кардиохирургическое вмешательство с использованием искусственного кровообращения сопряжено с ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда. Ре-

зультатом этих феноменов являются периоперационные инфаркты миокарда и сердечная недостаточность.

Вопросу кардиопротекции и повышения устойчивости кардиомиоцитов к ишемии в настоящее время уделяется большое внимание исследователей. Особенно актуальной эта проблема представляется в аспекте защиты миокарда от реперфузионного повреждения у больных с ИБС при проведении реваскуляризации миокарда, в том числе при выполнении операции КШ [8, 9]. Одним из доступных методов оптимизации защиты клетки от ишемического повреждения является ишемическое прекондиционирование. В экспериментальных исследованиях показано, что кратковременная ишемия миокарда, инициируя каскад биохимических процессов в кардиомиоцитах, активизирует внутриклеточные сигнальные системы и приводит к запуску защитных адаптационных механизмов, позволяющих миокарду адаптироваться к более продолжительным последующим эпизодам ишемии [10, 11].

Впервые феномен ишемического прекондиционирования был описан Murty С.Е. с соавторами [12]. Было показано, что короткие эпизоды ишемии (продолжительностью 5 минут) защищают сердце от ишемического повреждения в период последующей длительной гипоксии в течение 40 минут. При этом зона инфаркта сокращается на 75%. В дальнейшем инфарктлимитирующий эффект ишемического прекондиционирования был подтвержден на многих экспериментальных моделях [13]. По данным Национального института сердца, легких и крови (США), ишемическое прекондиционирование наряду с ранней реперфузией является одним из наиболее эффективных методов защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения [14, 15].

На современном этапе выделяют раннюю и позднюю фазы ишемического прекондиционирования в зависимости от продолжительности временного интервала между прекондиционирующим стимулом и эпизодом ишемии. Раннее прекондиционирование наступает через 5-120 минут после нанесения стимула и имеет кратковременный кардиопротективный эффект до 60-90 минут. Поздняя фаза характеризуется более длительным эффектом кардиопротекции, до трех суток, и наступает через 24-96 часов после прекондиционирующего стимула [16, 17].

Первоначально предполагалось, что эффект

ишемического прекондиционирования является результатом открытия коллатеральных сосудов [18], однако в последующем был показан кардиопротективный эффект прекондиционирования независимо от изменения коронарного кровотока [19]. В современных исследованиях механизм ишемического прекондиционирования представлен тремя этапами: триггерным, медиаторным и эффекторным. Триггерный этап характеризуется накоплением в миокарде ряда веществ, которые запускают активацию внутриклеточных ферментов (протеинкиназ типов В и С, цитоплазматической тирозинкиназы, митогенактивируемых протеинкиназ). Активация внутриклеточных ферментов и их взаимодействие объединяют в медиаторный этап. Эффекторная стадия включает в себя активацию внутриклеточных мишеней, отвечающих за реализацию защиты миокарда [17, 20]. В качестве триггеров рассматриваются аденозин, брадикинин, опиоидные пептиды, а также оксид азота (NO), ионы кальция и свободные радикалы кислорода.

Наименее изученным является эффекторный этап прекондиционирования. В настоящее время известно, что эффекторный этап ишемического прекондиционирования реализуется в основном на уровне митохондрий, а именно АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий. Активация этих структур приводит к снижению тока ионов кальция внутрь митохондрий и снижению образования активных форм кислорода [20, 21]. Кроме того, имеются данные также об активации сарколеммальных АТФ-зависимых калиевых каналов, а также K^+ -каналов внутренней мембраны митохондрий [22]. На этапе реперфузии кардиопротективные механизмы ишемического прекондиционирования реализуются за счет ингибирования гликогенсинтетазы-киназы 3-бета (ГСК-3 β) путем ее фосфорилирования протеинкиназами типов В и С, что приводит к закрытию митохондриальных пор и снижению трансмембранного тока кальция в митохондрии, это предупреждает их разрушение и гибель кардиомиоцитов [23, 20, 21]. Однако на современном этапе этот взгляд на молекулярные механизмы ишемического прекондиционирования подвергается сомнению, и конечные эффекторы прекондиционирования остаются до конца не изученными [24].

Важным вопросом остается выбор наиболее эффективного и безопасного варианта прекондиционирования миокарда [16]. «Золотым стан-

дартом» кардиопротекции считается локальное ишемическое прекондиционирование, обеспечивающее наиболее выраженный защитный эффект, однако его применение ограничивается только кардиохирургической практикой, может выполняться только интраоперационно и имеет краткосрочный эффект [17, 13]. Локальное ишемическое прекондиционирование подразумевает кратковременные эпизоды пережатия аорты при выполнении КШ или кратковременное раздувание баллона в коронарной артерии при выполнении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА). В ходе хирургических операций используются различные методики локального ишемического прекондиционирования. В настоящее время эффективность такого вида ишемического прекондиционирования доказана в многочисленных исследованиях, результаты которых демонстрируют антиаритмический, инфаркт-лимитирующий и протективный в отношении эндотелия эффекты [25, 26]. Однако, по мнению ряда авторов, предложенные протоколы ишемического прекондиционирования имеют ограничения ввиду опасности развития эмболических осложнений у пациентов с выраженными атеросклеротическими изменениями аорты [27, 28].

При выполнении кардиохирургических вмешательств также может быть использован эффективный и неинвазивный метод дистантного прекондиционирования [27, 29, 30]. Выделяется три вида дистантного ишемического прекондиционирования: внутрисердечное, межорганное и переносимое от сердца донора к сердцу акцептора [23]. Суть внутрисердечного ишемического прекондиционирования заключается в том, что короткие эпизоды ишемии одной зоны миокарда защищают от последующей длительной ишемии миокард соседней анатомической зоны. Данный феномен был продемонстрирован Przyklenk К. с соавторами [31], в экспериментальной работе которых было установлено, что короткие эпизоды ишемии, вызванные пережатием огибающей артерии, вызывали повышение устойчивости к ишемии участка миокарда, кровоснабжаемого передней нисходящей артерией. Межорганное ишемическое прекондиционирование заключается в том, что при возникновении коротких эпизодов ишемии-реперфузии одного органа происходит повышение устойчивости к ишемии другого органа. В экспериментах на кроликах был доказан эффект ишемического прекондици-

онирования при переливании перфузата от сердца донора, подвергнутого ишемии-реперфузии, к сердцу акцептора, а также при переливании цельной крови животного, у которого было выполнено локальное ишемическое прекондиционирование [32].

В проведенных исследованиях с участием пациентов кардиохирургического профиля наиболее широкую распространенность получила методика дистантного прекондиционирования, подразумевающая раздувание манжеты для неинвазивного измерения артериального давления на плече. Впервые эффективность методики была продемонстрирована в работе Gunaydin B. с соавторами [33], где было показано увеличение активности лактатдегидрогеназы после применения двух 3-минутных эпизодов компрессии плечевой артерии у пациентов, перенесших КШ. Таким образом, был сделан вывод о реализации протективного эффекта ишемического прекондиционирования путем активации анаэробного гликолиза. Обычно протокол дистантного ишемического прекондиционирования включает в себя 3-5 эпизодов ишемии продолжительностью по 3-5 минут, чередующиеся с пятиминутными интервалами реперфузии [20, 34]. Так, в работе Cho Y.J. с соавторами (2016) [34] у пациентов, планируемых для проведения КШ, применялось 4 цикла 5-минутной компрессии плечевой артерии с последующим пятиминутным расслаблением пневматической манжеты. Было продемонстрировано сокращение числа инфарктов миокарда по сравнению с контрольной группой, в которой дистантное прекондиционирование не применялось, в течение трех лет последующего наблюдения.

Одним из эффективных и безопасных неинвазивных методов достижения эффектов ишемического прекондиционирования могут выступать физические тренировки. Преимущество этого метода у пациентов с ИБС заключается в том, что, помимо протективных эффектов вследствие воздействия ишемического прекондиционирования, физические тренировки обладают доказанной эффективностью в отношении снижения показателей общей и сердечно-сосудистой смертности, повышения качества жизни пациентов [35], обладают липидкорректирующим эффектом [36], уменьшают выраженность системного воспаления [37], позитивно влияют на показатели когнитивного статуса [38].

В настоящее время большой интерес представляет использование физических тренировок высокой интенсивности, позволяющих достигать необходимого эффекта ишемического прекондиционирования у пациентов с ИБС. Так, в исследовании Ляминой Н.П. с соавторами (2014) [39] у пациентов после неполной реваскуляризации миокарда при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) проводился 10-дневный курс ежедневных контролируемых физических тренировок высокой интенсивности (мощность нагрузок составляла 80% от максимальной пороговой нагрузочной мощности). Достижение эффекта ишемического прекондиционирования определялось депрессией сегмента ST и/или появлением стенокардии. На фоне тренировок было продемонстрировано сокращение суммарной продолжительности ишемии и эктопической активности, а также увеличение толерантности к физической нагрузке в группе пациентов с высокоинтенсивными физическими нагрузками по сравнению с группой тренировок средней интенсивности. Схожий протокол тренировок применялся в исследовании Sawatzky J.A. с соавторами (2014) [40] у пациентов, планируемых для выполнения КШ. Было продемонстрировано значимое увеличение толерантности к физической нагрузке (увеличение дистанции при выполнении теста шестиминутной ходьбы) в группе пациентов, выполнявших тренировки. Кроме того 100% пациентов с тренировками в предоперационном периоде были вовлечены в реабилитационные мероприятия в послеоперационном периоде по сравнению с 43% пациентов группы без тренировок на этапе предоперационной подготовки, то есть предоперационная физическая подготовка предопределяет и большую приверженность пациентов к послеоперационной реабилитации.

В исследовании Hambrecht R. с соавторами [41] включались пациенты со стабильной ИБС и сохранной ФВ ЛЖ, планируемые для проведения КШ, в ходе которого в качестве кондукта использовалась левая внутренняя грудная артерия. В предоперационном периоде проводился 4-недельный курс контролируемых физических тренировок, интенсивность определялась максимально возможной нагрузкой, не вызывавшей ангинозный болевой синдром. В ходе последующей операции проводилось исследование биоптата левой внутренней грудной артерии в группе физических тренировок и группе контроля.

Авторы показали значимое увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации за счет экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в группе физических тренировок.

Эффекты такого вида преабилитации проявились и в сокращении сроков пребывания пациентов в послеоперационном периоде в отделении реанимации, а также общего времени госпитализации [42, 43]. Рандомизированное исследование Arthur H.M. с соавторами [42] показало, что пациенты, занимавшиеся физическими тренировками два раза в неделю в период подготовки к КШ, провели меньше времени в отделении интенсивной терапии и в стационаре в целом в послеоперационном периоде. Кроме того, авторы отметили улучшение показателей качества жизни этой группы пациентов в течение 6 месяцев после КШ по сравнению с пациентами, не занимавшимися физическими тренировками на предоперационном этапе.

Проведенные исследования демонстрируют безопасность использования тренировок у пациентов с ИБС перед реваскуляризацией миокарда. В качестве маркеров безопасности в большинстве исследований применялись маркеры некроза миокарда – тропонин, МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК), а также мозговой натрийуретический пептид (BNP) [44]. Показано, что даже тренировки высокой интенсивности не приводили к повреждению миокарда – уровень кардиоспецифических ферментов не отличался от нормативных значений [16, 44].

Полученные данные позволяют использовать физические тренировки на этапе подготовки к реваскуляризации миокарда с целью улучшения эндотелиальной функции, ремоделирования и восстановления артериальной стенки как нативных артерий, так и артерий, используемых в качестве шунтов. Это позволит оптимизировать последующие результаты операции и минимизировать осложнения, связанные со спазмом и окклюзией шунтов в послеоперационном периоде [45]. При достижении ишемии во время физических тренировок высокой интенсивности включаются процессы адаптации как краткосрочного, так и долгосрочного характера. Возможность инициировать развитие феномена ишемического preconditionирования во время применения коротких курсов физических тренировок высокой интенсивности приводит к лучшим и более быстрым результатам кардиопротекции у больных

со сниженным коронарным резервом по сравнению с использованием физических тренировок средней интенсивности [16, 39].

Однако в настоящее время общепринятого протокола preconditionирования с помощью физических тренировок не разработано, каждый исследователь разрабатывает свою программу физических тренировок для изучаемой категории пациентов. Это актуализирует необходимость дальнейших исследований и разработки для каждой категории пациентов единого протокола, основанного на дифференцированном подходе, учитывающем пороговые значения физических нагрузок с точки зрения эффективности и безопасности. Актуальным является выбор категории пациентов, получающих наибольшую пользу от таких тренировок при сохранении безопасности; обосновании наиболее информативных показателей, характеризующих эффективность таких воздействий, а также сроков выполнения и кратности физических тренировок. С учетом существующей системы оказания помощи пациентам кардиохирургического профиля актуальной является и проблема выбора наиболее оптимальных условий проведения такой подготовки (амбулаторный или стационарный этап).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.; 2014.

Bokeriia L.A., Gudkova R.G. Serdechno-sosudistaia khirurgiia. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniia. Moscow; 2014. [in Russ].

2. Wijns W., Kolh Ph., Danchin N., Di Mario C., Falk V., Folliguet T. et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2010; 31: 2501–2555. doi:10.1093/eurheartj/ehq277.

3. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2014; 35(37): 2541–2619.

DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.

4. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 124: e652–e735. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823c074e.

5. Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г., Князева Т.А., Лямина Н.П. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *CardioСоматика*. 2016; 7 (3–4): 5–71.

Bokeriya L.A., Aronov D.M., Barbarash O.L., Bubnova M.G., Knyazeva T.A., Lymina N.P. et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (3–4): 5–71. [in Russ].

6. Осипова О.А., Суязова С.Б., Власенко М.А., Годлевская О.М. Диагностика интраоперационного инфаркта миокарда при хирургической реваскуляризации. Современные проблемы науки и образования. 2012; 3: 44.

Osipova O.A., Suyazova S.B., Vlasenko M.A., Godlevskaya O.M. Perioperative myocardial infarction diagnostics after surgical coronary revascularization. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 3:44. [in Russ].

7. Барбараш О.Л., Семенов В.Ю., Самородская И.В., Евсеева М.В., Рожков Н.А., Сумин А.Н. и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. Российский кардиологический журнал. 2017; 3: 6-13. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-6-13>

Barbarash O.L., Semenov V.Yu., Samorodskaya I.V., Evseeva M.V., Rozhkov N.A., Sumin A.N. Comorbid conditions in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting: dual center experience. *Russ J Cardiol*. 2017; 3:6-13. [in Russ]. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-6-13>

8. Радивилко А.С. Профилактика осложнений после операций с искусственным кровообращением (дайджест публикаций). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.

2016; 3: 117-123. doi: 10.17802/2306-1278-2016-3-117-123.

Radivilko A.S. Prevention of complications after surgery with cardiopulmonary bypass. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016; 3:117-123. [in Russ]. doi: 10.17802/2306-1278-2016-3-117-123.

9. Williams T., Waksman R., De Silva K., Jacques A., Mahmoudi M. Ischemic preconditioning – an unfulfilled promise. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015; 16(2): 101-108. doi: 10.1016/j.carrev.2014.12.010.

10. Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10(1): 111–119.

Lupanov V.P., Maksimenko A.V. Protective ischemia in cardiology. Myocardial conditioning forms. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011; 10(1): 111–119. [in Russ].

11. Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: от фундаментальных исследований к клинической практике. Клиническая медицина. 2014; 2: 23–29.

Lyamina N.P., Karpova E.S., Kotelnikova E.V. Adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning: from basic research to clinical practice. *Klinicheskaja medicina*. 2014; 2: 23–29. [in Russ].

12. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74 (5): 1124-1136.

13. Кабанов В.О., Гребенник В.К., Дорофейков В.В., Шешурина Т.А., Курапеев Д.И., Галагудза М.М. Ишемическое прекондиционирование без повторного пережатия аорты во время операций аортокоронарного шунтирования: первые результаты. Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2013; 3 (4): 23-29.

Kabanov V.O., Grebennik V.K., Dorofeykov V.V., Sheshurina T.A., Kurapeev D.I., Galagoudza M.M. Ischemic preconditioning without repeated aortic cross-clamp during CABG: early results. *Vestnik severo-zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2013; 3 (4): 23-29. [in Russ].

14. Kloner R.A., Bolli R., Marban E., Reinlib L., Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an

NHLBI workshop. *Circulation*. 1998; 97: 1848–1867.

15. Rezende P.C., Rahmi R.M., Uchida A.H., da Costa L.M., Scudeler T.L., Garzillo C.L. et al. Type 2 diabetes mellitus and myocardial ischemic preconditioning in symptomatic coronary artery disease patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 66. doi: 10.1186/s12933-015-0228-x.

16. Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Бизяева Е.А. Эндогенная протекция на основе ишемического preconditionирования: возможности защиты миокарда при эндоваскулярном и восстановительном лечении. *Успехи современного естествознания*. 2015; 1: 572-579.

Lyamina N.P., Karpova E.S., Kotelnikova E.V., Bizyaeva E.A. Endogenous protection based on ischemic preconditioning possibility of myocardial protection in endovascular and rehabilitation treatment. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015; 1: 572-579. [in Russ].

17. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии. *Креативная кардиология*. 2007; 1-2: 75-101.

Shljahto E.V., Nifontov E.M., Galagudza M.M. Ogranichenie ishemicheskogo i reperfuzionnogo povrezhdenija miokarda s pomoshh'ju pre- i postkondicionirovaniya: molekulyarnye mehanizmy i misheni dlja farmakoterapii. *Creative cardiology*. 2007; 1-2: 75-101. [in Russ].

18. Jaffe M.D., Quinn N.K. Warm-up phenomenon in angina pectoris. *Lancet*. 1980; 2: 934–936.

19. Okazaki Y., Kodama K., Sato H., Kitakaze M., Hirayama A., Mishima M., et al. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 1597–1604.

20. Баутин А.Е., Карпова Л.И., Маричев А.О., Ташханов Д.М., Науменко В.С., Галагудза М.М. Кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация. *Трансляционная медицина*. 2016; 3 (1): 50–62.

Bautin AE, Karpova LI, Marichev AO, Tashkhanov DM, Naumenko V., Galagudza MM. Cardioprotective effects of ischemic conditioning.

Up-to-date information in physiology, experimental evidences and clinical applications. *Translational Medicine*. 2016; 3 (1): 50–62. [in Russ].

21. Ruiz-Meana M. Ischaemic preconditioning and mitochondrial permeability transition: a long-lasting relationship. *Cardiovasc Res*. 2012; 96(2): 157-159. doi: 10.1093/cvr/cvs177.

22. Hanley P.J., Daut J.K. K(ATP) channels and preconditioning: a re-examination of the role of mitochondrial K(ATP) channels and an overview of alternative mechanisms. *Ibid*. 2005; 39: 17–50.

23. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Гороховатский Ю.И., Заржецкий Ю.В., Тимошин С.С. и др. Ишемическое и фармакологическое preconditionирование. *Общая реаниматология*. 2012; VIII (1): 61-66.

Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorokhvatsky Yu.I., Zarzhetsky Yu.V., Timoshin S.S. et al. Ischemic and pharmacological preconditioning. *Obshhaja reanimatologiya*. 2012; VIII (1): 61-66. [in Russ].

24. Верещагин И.Е., Тарасов Р.С., Верещагин Е.И., Ганюков В.И. Методы кардиопротекции при инфаркте миокарда. Современное состояние вопроса. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016; (4): 44-51. doi:10.17802/2306-1278-2016-4-44-51.

Vereshchagin I.A., Tarasov R.S., Vereshchagin E.I., Ganyukov V.I. Methods cardioprotection in myocardial infarction. Current status of the issue. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016; (4): 44-51. doi:10.17802/2306-1278-2016-4-44-51. [in Russ].

25. Галагудза М.М. Влияние локального и дистантного preconditionирования на частоту возникновения и выраженность экспериментально индуцированных ишемических тахикардий. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2007; 4: 12–17.

Galagudza M.M. The influence of local and remote myocardial preconditioning on the incidence and severity of experimentally induced ischemic tachyarrhythmias. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2007; 4: 12–17. [in Russ].

26. Laude K., Richard V., Thuillez C. Coronary endothelial cells: a target of ischemia reperfusion and its treatment? *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004; 97(3): 250-254.

27. Heusch G., Botker H., Przyklenk K., Redington A., Yellon D. Remote ischemic

conditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(2): 177-195. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.031.

28. Apostolakis E., Baikoussis N.G., Papakonstantinou N.A. The role of myocardial ischemic preconditioning during beating heart surgery: biological aspect and clinical outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 14(1): 68-71. doi: 10.1093/icvts/ivv024.

29. Heusch G. Remote ischemic conditioning: the enigmatic transfer of protection. *Cardiovasc Res.* 2017; 113(1): 1-2. doi: 10.1093/cvr/cvw240.

30. Kleinbongard P., Skyschally A., Heusch G. Cardioprotection by remote ischemic conditioning and its signal transduction. *Pflugers Arch.* 2017; 469(2): 159-181. doi: 10.1007/s00424-016-1922-6.

31. Przyklenk K., Bauer B., Ovize M., Kloner R.A., Whittaker P. Regional ischemic «preconditioning» protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation.* 1993; 87(3): 893—899.

32. Dickson E.W., Lorbar M., Porcaro W. A., Fenton R.A., Reinhardt C.P., Gysembergh A. et al. Rabbit heart can be «preconditioned» via transfer of coronary effluent. *Am. J. Physiol.* 1999; 277(6 Pt 2): 2451-2457.

33. Günaydin B., Cakici I., Soncul H., Kalaycioglu S., Cevik C., Sancak B. et al. Does remote organ ischaemia trigger cardiac preconditioning during coronary artery surgery? *Pharmacol. Res.* 2000; 41(4): 493–496.

34. 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.* 2016; 231: 84-89. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.146.

35. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635-1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.

36. Kwaśniewska M., Jegier A., Kostka T., Dziańkowska-Zaborszczyk E., Rębowska E., Kozińska J. et al. Long-term effect of different physical activity levels on subclinical atherosclerosis in middle-aged men: a 25-year prospective study [Electronic Resource]. *PLoS One.* 2014; 9(1): e85209. doi: 10.1371/journal.pone.0085209 (date accessed: 22.03.2016).

37. Pinto A., Di Raimondo D., Tuttolomondo A., Buttà C., Milio G., Licata G. Effects of physical

exercise on inflammatory markers of atherosclerosis. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18(28): 4326-4349.

38. Аргунова Ю.А., Трубникова О.А., Мамонтова А.С., Сырова И.Д., Кухарева И.Н., Малева О.В. и др. Влияние трехнедельного курса аэробных физических тренировок на нейродинамические показатели пациентов, перенесших коронарное шунтирование. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 2(130): 30-36. doi: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-30-36

Argunova Y.A., Trubnikova O.A., Mamontova A.S., Syrova I.D., Kuhareva I.N., Maleva O.V. et al. The influence of three-week aerobic exercise program on neurodynamic parameters of patients underwent coronary bypass grafting. *Russ J Cardiol.* 2016; 2(130): 30–36. doi: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-30-36. [in Russ].

39. Lymina N.P., Kotelnikova E.V., Karpova E., Bizyaeva E., Lyamina S.V. Controlled physical rehabilitation based on ischemic preconditioning phenomenon in patients with ischemic heart disease with diastolic dysfunction. *European Journal of Heart Failure.* 2014; 16(2): 1747.

40. Sawatzky J.A., Kehler D.S., Ready A.E., Lerner N., Boreskie S., Lamont D. et al. Prehabilitation program for elective coronary artery bypass graft surgery patients: a pilot randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2014; 28(7): 648-657. doi: 10.1177/0269215513516475.

41. Hambrecht R., Adams V., Erbs S., Linke A., Kränkel N., Shu Y. et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2003; 107(25): 3152-3158.

42. Arthur H.M., Daniels C., McKelvie R., Hirsh J., Rush B. Effect of a preoperative intervention on preoperative and postoperative outcomes in low-risk patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 133(4): 253-262.

43. Valkenet K., van de Port I.G., Dronkers J.J., de Vries W.R., Lindeman E., Backx F.J. The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2011; 25(2): 99-111. doi: 10.1177/0269215510380830.

44. Бизяева Е.А. Физические тренировки на раннем этапе кардиореабилитации у больных ишемической болезнью сердца с неполной реваскуляризацией миокарда: интенсивность и кардиопротекция. *Бюллетень медицинских Ин-*

тернет-конференций. 2014; 4 (3): 237-239.

Bizjaeva E.A. Fizicheskie trenirovki na rannem jetape kardioreabilitacii u bol'nyh ishemicheskoj bolezni serdca s nepolnoj revaskuljarizaciej miokarda: intensivnost' i kardioprotekcija. Bulletin of Medical Internet conferences. 2014; 4 (3): 237-239. [in Russ].

45. Alkarmi A., Thijssen D.H., Albouaini

K., Cable N.T., Wright D.J., Green D.J., Dawson E.A. Arterial prehabilitation: can exercise induce changes in artery size and function that decrease complications of catheterization? Sports Med. 2010; 40(6): 481-492. doi: 10.2165/11531950-000000000-00000.

Статья поступила 06.06.17

Для корреспонденции:

Аргунова Юлия Александровна

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. +7(923)517-03-51,

E-mail: argunova-u@mail.ru

For correspondence:

Argunova Yulia

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Тел. +7(923)517-03-51,

E-mail: argunova-u@mail.ru