

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО НЕПРЕРЫВНОГО ПРЕБЫВАНИЯ В ИСКУССТВЕННОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГАЗОВОЗДУШНОЙ СРЕДЕ ПРИ НОРМАЛЬНОМ АТМОСФЕРНОМ ДАВЛЕНИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

УДК 616.092-6:616.092.12/616.12-07+616.12-07
doi: 10.17816/RCF16347-53

© **А.В. Любимов², А.О. Иванов¹, Э.Н. Безкишкий³, П.Г. Шахнович⁴, Д.В. Черкашин²**

¹ АО «Ассоциация разработчиков и производителей систем мониторинга», Санкт-Петербург;

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

³ ФГБОУ ВО «Государственный университет морского и речного флота им. адмирала С.О. Макарова», Санкт-Петербург;

⁴ ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

Для цитирования: Любимов А.В., Иванов А.О., Безкишкий Э.Н., и др. Оценка влияния длительного непрерывного пребывания в искусственной гипоксической газовой среде при нормальном атмосферном давлении на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы человека. – 2018. – Т. 16. – № 3. – С. 47–53. doi: 10.17816/RCF16347-53

Поступила в редакцию 07.08.2018

Принята к печати 14.09.2018

В подавляющем большинстве клинических случаев гипоксия и гипоксические состояния рассматривают как негативные патологические процессы, требующие неотложной коррекции с последующей фармакологической поддержкой восстановления функционирования, а в отдельных случаях и структуры вовлеченного органа и системы. Утрата полноценной функциональности в результате локального или общего воздействия гипоксического фактора подтверждена многочисленными исследованиями. Однако имеются данные, согласно которым подпороговое воздействие гипоксии может быть применено в качестве положительного адаптационного фактора, повышающего общую работоспособность организма, его выносливость и толерантность к физической нагрузке. Этот механизм активно используется в тренировках спортсменов различных уровней функциональной подготовленности, видов спорта и возрастов. Возникает вопрос баланса адаптивных и повреждающих свойств гипоксии. Пороговые значения, при которых гипоксическое состояние будет обладать положительными адаптационными свойствами или отрицательными — повреждающими,

на данный момент четко не определены. Ключевым критерием гипоксической среды является концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе. В то же время физиологический или патофизиологический ответ на изменение концентрации носит сугубо индивидуальный характер и в первую очередь зависит от параметров гомеостаза. Этот вопрос актуален тем, что у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца развиваются характерные для гипоксического состояния клинические проявления. Целью нашего исследования была попытка зарегистрировать функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы здоровых лиц при длительном непрерывном пребывании в искусственных гипоксических условиях с сохранением нормального атмосферного давления с помощью общедоступных стандартных диагностических методик.

◆ **Ключевые слова:** гипоксия; ишемия; адаптация; прекодиционирование; сердечно-сосудистая система; ишемическая болезнь сердца; профилактика; работоспособность.

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF LONG-TERM CONTINUOUS STAY IN THE ARTIFICIAL HYPOXIC GAS-AIR ENVIRONMENT AT NORMAL ATMOSPHERIC PRESSURE ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

© **A.V. Lyubimov², A.O. Ivanov¹, Eh.N. Bezkishkij³, P.G. Shahnovich⁴, D.V. Cherkashin²**

¹ Association for Cultivation and Producing of the Monitoring Systems, Saint Petersburg, Russia;

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³ Admiral Makarov State University of Marine and River Fleet, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Burdenko Chief Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

For citation: Lyubimov AV, Ivanov AO, Bezkishkij EhN, et al. Assessment of the effect of long-term continuous stay in the artificial hypoxic gas-air environment at normal atmospheric pressure on the functional state of the cardiovascular system. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(3):47-53. doi: 10.17816/RCF16347-53

Received: 07.08.2018

Accepted: 14.09.2018

In the vast majority of clinical cases, hypoxia and hypoxia are considered as negative pathological processes that require urgent correction with subsequent pharmacological support for the restoration of functioning, and in some cases, the structure of the involved organ and system. The loss of full functionality as a result of local or general exposure to the hypoxia is confirmed by numerous studies. However, there are research data showing that subliminal exposure to hypoxia can be used as a positive adaptation factor, which increases the overall health of the body, stamina, and tolerance to physical load. This mechanism is actively used in training athletes of different levels of functional fitness, sports and ages. There is a question of balance of adaptive and damaging properties of hypoxia. Threshold values at which the hypoxic state will have positive adaptive or negative — damaging properties are not clearly defined at the moment. The key criterion for a

hypoxic environment is the concentration of oxygen in the inhaled air. At the same time, physiological or pathophysiological response to changes in concentration is purely individual and primarily depends on the parameters of homeostasis. This issue is relevant because clinical manifestations characteristic of the hypoxic state develop in patients with different forms of coronary heart disease. The purpose of our study was an attempt to document the functional changes from the cardiovascular system of healthy individuals with prolonged continuous exposure to artificial hypoxic conditions while maintaining normal atmospheric pressure using standard diagnostic methods that are generally available.

◆ **Keywords:** hypoxia; ischemia; adaptation; preconditioning; cardiovascular system; ischemic heart disease; prevention; working capacity.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемия/гипоксия — это дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и количеством доставленной к нему оксигенированной крови. При возникновении такого несоответствия и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), и у здоровых людей в условиях физических и эмоциональных нагрузок функциональное состояние клеток сердечной мышцы меняется, вследствие чего возникают клинические проявления. Нарушение метаболизма кардиомиоцитов играет несомненную роль в патогенезе сердечной недостаточности. В настоящий момент известно, что истощение внутриклеточных запасов АТФ приводит к прекращению окислительного фосфорилирования и аэробного окисления и таким образом является основным молекулярным и патофизиологическим механизмом воздействия гипоксии на миокард. Постоянный приток кислорода обеспечивает непрерывное сокращение миокарда, поэтому при возникновении ишемии сократительная функция сердца нарушается в течение одной минуты. Когда продолжительность ишемии миокарда носит кратковременный характер (в настоящее время принято считать не более 20 минут), возможно полноценное восстановление функций кардиомиоцитов и устранение последствий ишемии на органном уровне [1, 2]. Причем кратковременный эпизод локального гипоксического воздействия может обладать адаптивными свойствами. Известно, что при прочих равных условиях у больных стенокардией, имевших в анамнезе эпизоды ишемического характера, в случае возникновения инфаркта миокарда зона некротизированного участка сердечной мышцы меньше по сравнению с лицами, до момента возникновения коронарной катастрофы не страдавшими ИБС, а осложнения в виде застойной сердечной недостаточности или кардиогенного шока развиваются значительно реже (до 7 раз) [3–5]. В данном контексте стенокардию можно рассматривать в качестве предвоздействующего агента, выступающе-

го в подготовительной к инфаркту миокарда роли, а сам феномен предвоздействия носит органопро-тективный характер. В современной трактовке феномен предвоздействия больше известен под термином «прекондиционирование».

Преко́ндиционирование — это предъявление кратковременных умеренных доз повреждающих факторов, повышающее резистентность к неблагоприятным воздействиям. Выделяют несколько видов преко́ндиционирующих воздействий: гипоксическое (ишемическое), химическое (фармакологическое), термическое и др. Наиболее распространенный и достаточно хорошо изученный вид — гипоксическое/ишемическое преко́ндиционирования, которое впервые было использовано на сердце в 1986 г. [6]. В то же время продолжают множественные исследования, ведутся научные дискуссии по применению феномена фармакологического преко́ндиционирования в качестве возможной мишени с целью профилактики возникновения ИБС [7]. Однако эти данные, как известно, носят противоречивый характер с точки зрения применения в клинической практике. Для повышения резистентности организма к острой и хронической гипоксии были разработаны специальные химические соединения, обладающие свойством снижать запрос тканей и клеток в кислороде и относящиеся к группе антигипоксантов [8, 9] с различными механизмами действия: обратимо снижающие способность митохондрий ограничивать собственное дыхание при избыточном накоплении продуктов деградации АТФ — гутимин; ингибирующие процессы нефосфорилирующего, то есть свободнорадикального и микросомального, окисления — ионол, витамин Е, гутимин, амтизол, эмоксипин; мембранопротекторы, предупреждающие или же ограничивающие процессы разобщения окисления и фосфорилирования — антагонисты ионов кальция, глюкокортикоидные гормоны, антиоксиданты, метапрот (бемитил); вещества, стабилизирующие на достаточном уровне энергетические потребности нейронов, обеспечивающие со-

хранение процессов высшей нервной деятельности, а также вегетативного контроля над симпатoadrenalовой системой в условиях формирования гипоксии, — ноотропил, аминолон, натрия оксibuтират, мексидол, нейропептиды и многие другие.

Отдельное внимание следует уделить оксиду азота (NO), который идентичен эндотелиальному фактору релаксации (EDRF) [10]. Наряду с регуляторными функциями [11–13] оксид азота выполняет цитотоксические, цитостатические и многие другие функции в различных органах и тканях [14–17]. Влияние EDRF на функционирование органов и систем осуществляется в зависимости от способа введения. К примеру, для ингаляционного пути (растворенный в воздухе) характерно прекодиционирующее действие, что с точки зрения клинического фармакологического прекодиционирования EDRF является привлекательным в том смысле, что может быть триггером каскада стрессорных и адаптационных реакций на системном, органном, клеточном, субклеточном и даже генетическом уровнях. Сердечно-сосудистая система, как и система крови [18–25], обладает внутренними независимыми механизмами синтеза EDRF, которые в свою очередь тесно связаны со степенью оксигенации крови и активируются в условиях гипоксии или ишемии различного генеза [18, 25, 26].

Гипоксия и кислородная недостаточность представляют собой одну из центральных проблем кардиологии и в подавляющем большинстве клинических случаев рассматриваются как основа патологических процессов и критических состояний.

Изучение гипоксии и гипоксических состояний имеет давнюю историю. Случайные наблюдения за изменениями состояния путешественников в горах и последующие научные исследования Э. Торричелли барометрического давления на разной высоте над уровнем моря (1644), изобретение Р. Гуком барометра (1665), открытие Дж. Пристли кислорода (1774) и доказательство А. Лавуазье его значения для человека (1775), определение А. Гумбольдтом содержания кислорода в воздухе (1817, 1841), описание симптомов горной болезни П. Бэрром (1878) послужили развитию науки о недостатке кислорода [27]. Начало систематического и направленного изучения кислородной недостаточности связано с работами видных физиологов XIX в.: И.М. Сеченова (закон постоянства состава альвеолярного воздуха), В.В. Пашутина (учение о кислородном голодании как типовом патологическом процессе, 1881), А. Моссо (роль углекислого газа в развитии горной болезни, 1898), П.М. Альбицкого (понятие тканевой гипоксии, 1905), Д. Баркрофта (первая классификация кислородной недостаточности, основанная на изменении свойств и структуры гемоглобина, 1922–1925). Н.Н. Сиротининым создана этиопатогенетическая классификация гипоксии (1939). К. Виггерс (1941) предложил различать два состояния: «гипоксию» — при снижении содержания кислорода во вдыхаемом

воздухе и «аноксию» — при чрезвычайно низком парциальном кислороде (менее 80 мм рт. ст.). Эти исследования стали фундаментом для физиологии гипоксических состояний [4, 28].

В настоящее время в эпоху появления транслационных технологий, продолжающегося стремительного технического прогресса, освоения подводного и орбитального пространств гипоксия вошла в сферу интересов не только медицинских специалистов, но и профессионалов других специальностей: моряков, водолазов, летчиков, космонавтов, спортсменов и др. На современном этапе развития науки о гипоксии значительно расширились знания как о патогенезе гипоксических состояний, возможностях их профилактики и коррекции, так и о использовании умеренной гипоксии с целью повышения физических возможностей организма [29].

Таким образом, целью данной работы являлось изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы человека при длительном (100 суток) и непрерывном пребывании в искусственной гипоксической газовой среде (ИГГВС) с повышенным содержанием донаторов оксида азота в состоянии экзогенной нормобарической гипоксической гипоксии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 100 суток добровольцы непрерывно находились в герметичном жилом стенде (модель «Морж») в состоянии нормобарической гипоксической гипоксии.

Исследование с участием добровольцев осуществлялось в соответствии с действующими нормами международного права и законодательства РФ, необходимостью обеспечения безопасности жизни и здоровья всех участников испытаний, задачами исследования. По условиям испытания в случае появления различных противопоказаний к продолжению участия в исследованиях доброволец должен быть отстранен от эксперимента и направлен на обследование в стационар медицинской организации. В случае невозможности по различным причинам поддержания параметров ИГГВС и микроклимата в помещениях объекта в указанных пределах исследования должны быть прекращены, добровольцы должны быть выведены из герметичных помещений.

При пребывании в герметичном жилом стенде устанавливали определенные показатели микроклимата и воздушной среды (табл. 1).

Основным параметром ИГГВС, имеющим наибольший интерес с точки зрения оценки функций сердца, является концентрация кислорода. В ходе исследования была обеспечена концентрация кислорода в интервале от 12 до 20 % об. в зависимости от выполняемых задач.

Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы и влияния искусственной гипоксической газо-

■ Таблица 1. Показатели микроклимата и воздушной среды в исследовании

Параметры, ед. изм.	Значение параметров в нормальных условиях
Кислород, % об.	12–20
Диоксид углерода, % об.	0,1–1,5
Оксид углерода, мг/м ³	0–15
Диоксид азота, мг/м ³	0–1,5
Сероводород, мг/м ³	0–1,5
Аммиак, мг/м ³	0–2,4
Ацетон, мг/м ³	0–15
Сумма ароматических углеводородов, мг/м ³	0–60,0
Сумма предельных углеводородов, мг/м ³	0–105,0
Температура, °С	18–30
Давление, МПа	0,093–0,172
Влажность, %	40–70
Скорость движения воздуха, м/с	0,1–0,3

воздушной смеси в ходе исследования использовали следующее оборудование.

- Для создания и поддержания ИГГВС:
 - контрольно-измерительные приборы;
 - система связи;
 - система видеонаблюдения;
 - система контроля и регуляции параметров микроклимата;
 - система водоснабжения и канализации;
 - система электропитания и освещения.
- Медицинское оборудование для оценки физиологического состояния сердечно-сосудистой системы добровольцев:
 - автоматизированные и полуавтоматизированные тонометры и пульсометры (A&D Medical, Япония);
 - комплекс многофункциональный лазерный диагностический — лазерный анализатор капиллярного кровотока (ЛАКК-М, НПП «ЛАЗМА», Россия);
 - высокочастотный доплеровский флуометр Минимакс-Допплер-К УС НБ № 23 (ООО «СП Минимакс», Россия);
 - эхокардиограф (ЭхоКГ) (Samsung Medison Co., Корея);
 - суточный монитор ЭКГ системы «Валента» (ООО «Компания Нео», Россия);
 - газоанализатор газов крови Gem-Premier 3000 (Голландия);
 - система дистанционного контроля variability сердечного ритма Polar (Финляндия).

Добровольцы находились под 24-часовым наблюдением медицинского персонала. Артериальное давление и пульс контролировали ежедневно каждые 3–4 часа, ночью — в режиме онлайн с помощью системы дистанционного контроля variability сердечного ритма Polar и тонометров.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы исследовали по четырем методикам: ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, оценка ми-

кроциркуляции световым и ультразвуковым методами ежемесячно.

Перед нами стояли следующие задачи: 1) с помощью методики суточного мониторирования ЭКГ определить влияние подпорогового уровня экзогенной нормобарической гипоксической гипоксии на параметры сердечного ритма, проводимости и возбудимости миокарда в покое; 2) с применением методики ЭхоКГ определить влияние подпорогового уровня экзогенной нормобарической гипоксической гипоксии на макроструктуры сердца, диастолическую и систолическую функции миокарда; 3) с помощью методики оценки микроциркуляции (ЛАКК-М, «Минимакс») оценить влияние подпорогового уровня экзогенной нормобарической гипоксической гипоксии на адаптацию микроциркуляторного русла к длительному пребыванию в гипоксических условиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам ЭхоКГ за время наблюдения статистически значимых ($p > 0,05$) динамических изменений со стороны макроструктур сердца выявлено не было. Изменений со стороны выносящего аортального тракта не обнаружено, полностью сохранены общая и локальная (по сегментам) сократимость миокарда, изменений со стороны клапанного аппарата не выявлено. Движение створок всех внутрисердечных клапанов в течение всего периода наблюдения осуществлялось в полном объеме с полным сохранением эластичных свойств и полноценным смыканием без появления даже гемодинамически незначимых регургитаций. Давление в легочной артерии сохранялось в пределах нормальных значений, гипертензия не регистрировалась. Нарушений диастолической функции миокарда не выявлено.

По результатам суточного мониторирования ЭКГ наблюдалось незначительное изменение циркадного индекса, связанное с адаптацией к регламентированному расписанию жизнедеятельности. Ожидаемого адаптационного изменения частоты сердечных сокращений, возможного появления признаков ишемии, различных видов нарушений сердечного ритма в условиях экзогенной гипоксии не отмечалось. Сохранялись не имеющие клинического значения единичные случаи одиночных желудочковых экстрасистол, зарегистрированные на этапе предварительного обследования до непосредственного начала исследования. Таким образом, статистически значимых изменений не зафиксировано ($p > 0,05$).

Анализ микроциркуляторного русла с помощью системы ЛАКК-М показал сохранение показателя микроциркуляции в течение всего срока пребывания в герметичном отсеке ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Использование умеренной гипоксии с целью повышения функциональной выносливости у различных категорий специалистов — военнослужащих, космонавтов, водолазов, спортсменов и др. — применяется давно. Однако в большинстве случаев создание гипоксических условий носит либо кратковременный характер (до нескольких суток), либо среднесрочный, но с изменением внешнего давления в сторону уменьшения (высокогорье) или повышения (барокамера). Уникальность проведенного исследования заключается в том, что на протяжении более чем трех месяцев удалось наблюдать в динамике состояние сердечно-сосудистой системы человека в условиях нормоксической гипоксии. Кроме того, стандартными инструментальными методами, с помощью которых регистрируются клинические проявления гипоксического воздействия на сердечно-сосудистую систему, негативное воздействие умеренной гипоксической гипоксии на сердечно-сосудистую систему здорового человека в условиях нормального атмосферного давления на системном и органном уровне зафиксировать не удалось. С осторожностью можно предположить, что выбранный по условиям исследования уровень концентрации кислорода оказался подпороговым и отрицательного влияния на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы здорового человека не оказал. Стандартные методики обследования, применяемые в современной клинической практике, являются достаточно грубыми и не информативны для выявления адаптивных реакций организма к длительному воздействию нормоксической гипоксии.

Абсолютно все цифровые показатели без исключения во всех используемых нами методиках,

характеризующих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, в течение исследования и после него остались неизменными. Учитывая отсутствие изменений макроструктур сердца, его электрофизиологических характеристик, перераспределения скоростных потоков кровообращения, сохранения показателей микроциркуляторного русла, открываются перспективы поиска иных адаптационных механизмов. Таким образом, спектр компенсаторных реакций находится на более тонком уровне организации — клеточном и субклеточном. Учитывая длительность исследования, вероятно, затронуты генные адаптационные механизмы с построением приспособленных к гипоксическим условиям пептидов и ферментов, способных обеспечивать полноценное функционирование сердечно-сосудистой системы. Поиск критериев гипоксического состояния как специфического, так и неспецифического характера крайне актуален для врачей-клиницистов. Открытие таких маркеров значительно повысит качество диагностического процесса в части, касающейся профилактики заболеваний, патогенез которых связан с развитием хронической и острой гипоксии: ИБС в различных ее вариантах, гипертонической болезни, острых нарушений кровообращения центральной и периферической нервной системы, а также других висцеральных систем человека. Полученные данные косвенно подтверждают «положительное» влияние гипоксии на повышение выносливости организма человека в состоянии нормоксии после длительного пребывания в гипоксических условиях и открывают широкие перспективы для исследователей в поиске маркеров генетических адаптационных изменений и внедрении методик нормобарической гипоксии в клиническую практику с лечебными и профилактическими целями.

ВЫВОДЫ

1. Длительное пребывание в герметичном жилом отсеке с использованием искусственной гипоксической газовой среды не влияет на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.
2. Искусственно вызванное состояние подпороговой экзогенной нормобарической гипоксической гипоксии не вызывает клинически значимых изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. Адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы за относительно короткий промежуток времени на органном уровне не регистрируются.
3. Поиск маркеров гипоксического состояния, анализ каскадных механизмов адаптации к гипоксическим условиям с последующим их внедрением в клиническую практику открывает широкие возможности для врачей-исследователей и клиницистов.

4. Изучение отдаленных последствий длительного пребывания в искусственной гипоксической газовой среде позволит определить скорость адаптации сердечно-сосудистой системы человека в нормоксической среде, что имеет значение для медицинских специалистов при освоении подводного и орбитального пространств.

ЛИТЕРАТУРА

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127: e6-e245. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
- Schoen FJ, Mitchell RN. The Heart. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Ed by V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, J.C. Aster. Philadelphia: Saunders; 2010. P. 529-587.
- Rezkalla SH, Kloner RA. Preconditioning in humans. *Heart Fail Rev*. 2007;12:206.
- Зарубина И.В., Шабанов П.Д. От идеи С.П. Боткина о «предвоздействии» до феномена прекондиционирования. Перспективы применения феноменов ишемического и фармакологического прекондиционирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14. – № 1. – С. 4–28. [Zarubina IV, Shabanov PD. From the S.P. Botkin's idea of "preexposure" to preconditioning phenomenon. Perspectives for use of phenomena of ischemic and pharmacological preconditioning. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2016;14(1):4-28. (In Russ.).] doi: 10.17816/RCF1414-28.
- Любимов А.В., Шабанов П.Д. Ишемия, реперфузия и прекондиционирование: традиционные и новые подходы в лечении инфаркта миокарда // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14. – № 3. – С. 3–11. [Lyubimov AV, Shabanov PD. Ischemia, reperfusion and preconditioning: traditional and new approaches for treatment of myocardial infarction. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2016;14(3):3-11. (In Russ.).] doi: 10.17816/RCF1433-11.
- Charles E, Murry BS, Robert B, et al. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-1136. doi: 10.1161/01.CIR.74.5.1124.
- Любимов А.В., Черкашин Д.В., Аланичев А.Е. Перспективы кардиопротекции с помощью ишемического прекондиционирования: гипоксия-индуцируемый фактор 1 — возможный молекулярный механизм и мишень для фармакотерапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 6. – С. 139–147. [Lyubimov AV, Cherkashin DV, Alanichev AE. Cardiocytoprotection perspectives with ischemic preconditioning: hypoxia-induced factor 1 – possible molecular mechanism and target for pharmacotherapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;(6):139-147. (In Russ.).] doi: 10/15829/1728-8800-2017-6-139-147.
- Виноградов А.Ф., Иванова О.В., Салова Н.В. Антигипоксанты: обоснование и возможности применения в педиатрической практике (обзор литературы) // Верхневолжский медицинский журнал. – 2010. – Т. 8. – № 3. – С. 7–10. [Vinogradov AF, Ivanova OV, Salova NV. Antigipoksanti: obosnovanie i vzmojnosti primeneniya v pediatricheskoj praktike (obzor literaturi). *Verhnevoljskiy Med. Jurnal*. 2010;8(3):7-10. (In Russ.)]
- Марышева В.В. Антигипоксанты аминотиолового ряда // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5. – № 1. – С. 17–27. [Marisheva VV. Antigipoksanti aminotiolovogo ryada. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2007;5(1):17-27. (In Russ.)]
- Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacological and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res*. 1987;61:866-879. doi: 10.1161/01.RES.61.6.866.
- Balligand JL, Ungureanu-Longrois D, Simmons WW, et al. Induction of NO synthase in rat cardiac microvascular endothelial cells by *IL-1* beta and IFN-gamma. *Am J Physiol*. 1995;268(3). Pt. 2: H1293-H1303.
- Balligand JL, Ungureanu-Longrois D, Simmons WW, et al. Cytokine-inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in cardiac myocytes. Characterization and regulation of iNOS expression and detection of iNOS activity in single cardiac myocytes *in vitro*. *J Biol Chem*. 1994;269(44):27580-27588.
- Gallo MP, Malan D, Bedendi I, et al. Regulation of cardiac calcium current by NO and cGMP-modulating agents. *Pflugers Arch*. 2001;441(5):621-628. doi: 10.1007/s004240000475.
- Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы и S-нитрозотиолы — две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – № 7. – С. 924–938. [Vanin AF. Dinitrozil'nye komplekсы i S-nitrozotioily- dve vozmozhnyye formy stabilizacii i transporta oksida azota v biosistemah. *Biohimiya*. 1998;63(7):924-938. (In Russ.)]
- Стокле Ж.К., Мюлле Б., Андрианцитохайна Г., Клещев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – № 7. – С. 976–983. [Stokle ZH-K, Myulle B, Andriancitohajna G, Kleshchev A. Giperprodukcija oksida azota v patofiziologii krovenosnyh sosudov. *Biohimiya*. 1998;(7):976-983. (In Russ.)]
- Szasz T, Thakali K, Fink GD, Watts SW. A comparison of arteries and veins in oxidative stress: producer, destroyers, function, and disease. *Experimental Biology and Medicine*. 2007; 232:27-37.
- Xie Y-W, Kaminski PM, Wolin MS. Inhibition of rat cardiac muscle contraction and mitochondrial respiration by endogenous peroxynitrite formation during post-hypoxic reoxygenation. *Circ Res*. 1998;82:891-897. doi: 10.1161/01.RES.82.8.891.
- Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Успехи биологической химии. – 1995. – Т. 35. – С. 189–228. [Reutov VP. Cikl okisi azota v organizme mlekopitayushchih. *Uspekhi biol himii*. 1995;(35):189-228. (In Russ.)]

19. Реутов В.П. Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота // Биохимия. – 1999. – Т. 64. – № 5. – С. 634–651. [Reutov VP. Biohimicheskoe predopredelenie NO-sintaznoj i nitritreduktaznoj komponent cikla oksida azota. *Biohimiya*. 1999;64(5): 634-651. (In Russ.)]
20. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Каюшин Л.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 35–41. [Reutov VP, Sorokina EG, Kayushin LP. Mediko-biologicheskie aspekty ciklov oksida azota i superoksidnogo anion-radikala. *Vestnik RAMN*. 2000;(4):35-41. (In Russ.)]
21. Реутов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности // Биохимия. – 2002. – Т. 67. – № 3. – С. 353–376. [Reutov VP. Cikel oksida azota v organizme mlekopitayushchih i princip ciklichnosti. *Biohimiya*. 2002;67(3):353-376. (In Russ.)]
22. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. – М.: Наука, 1997. [Reutov VP, Sorokina EG, Ohotin VE, Kosicyn NS. Ciklicheskie prevrashcheniya oksida azota v organizme mlekopitayushchih. Moscow: Nauka; 1997. (In Russ.)]
23. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С., Охотин В.Е. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности: ретроспективный анализ идей принципов и концепций. – М.: Едиториал УРСС, 2003. [Reutov VP, Sorokina EG, Kosicyn NS, Ohotin VE. Problema oksida azota v biologii i medicine i princip ciklichnosti: retrospektivnyj analiz idej principov i koncepcij. Moscow: Editorial URSS; 2003. (In Russ.)]
24. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С., и др. Что можно назвать самым главным в проблеме оксида азота на данном этапе развития биологии и медицины? // Пурины и монооксид азота. Регуляторная функция в организме. – Минск: Технопринт, 2003. – С. 102–105. [Reutov VP, Sorokina EG, Kosicyn NS, Ohotin VE. Problema oksida azota v biologii i medicine i princip ciklichnosti: retrospektivnyj analiz idej principov i koncepcij. Moscow: Editorial URSS; 2003. (In Russ.)]
25. Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nature medicine*. 2003;9(12):1498-1505. doi: 10.1038/nm954.
26. Реутов В.П., Ажипа Я.И., Каюшин Л.П. Кислород как ингибитор нитритредуктазной активности гемоглобина // Известия АН СССР. Сер. «Биология». – 1983. – № 3. – С. 408–418. [Reutov VP, Azhipa YA, Kayushin LP. Kislorod kak ingibitor nitritreduktaznoj aktivnosti gemoglobina. *Izv. AN SSSR Ser Biol*. 1983;(3):408-418. (In Russ.)]
27. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2011. – Т. 9. – № 3. – С. 31–48. [Zarubina IV. Modern view on pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2011;9(3):31-48. (In Russ.)]
28. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Н-Л, 2004. [Zarubina IV, Shabanov PD. Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov. Saint Petersburg: N-L; 2004. (In Russ.)]
29. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция / Материалы V Рос. конф. с междунар. участием. – М., 2008. – 128 с. [Gipoksiya: mekhanizmy, adaptaciya, korrekciya. In: *Mat. 5 Ros. konf. s mezhdunar. uchastiem*. Moscow; 2008. 128 p. (In Russ.)]

♦ Информация об авторах

Андрей Владимирович Любимов — канд. мед. наук, старший ординатор кафедры военно-морской терапии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: lyubimov_av@mail.ru.

Андрей Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, старший научный сотрудник. АО «Ассоциация разработчиков и производителей систем мониторинга», Санкт-Петербург. E-mail: ivanoff65@mail.ru.

Эдуард Николаевич Безкишкий — канд. мед. наук, начальник медицинской службы. ФГБОУ ВО «Государственный университет морского и речного флота им. адмирала С.О. Макарова», Санкт-Петербург. E-mail: bez1970@mail.ru.

Павел Геннадьевич Шахнович — д-р мед. наук, начальник кардиологического центра. ФГКУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва. E-mail: p_shakhnovich@mail.ru.

Дмитрий Викторович Черкашин — д-р мед. наук, начальник кафедры военно-морской терапии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: cherk@yandex.ru.

♦ Information about the authors

Andrei V. Lyubimov — PhD, Senior Doctor, Department of Military Marine Therapy, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. E-mail: lyubimov_av@mail.ru.

Andrei O. Ivanov — Dr. Med. Sci., Professor, Senior Researcher. Association for Cultivation and Producing of the Monitoring Systems, St. Petersburg, Russia. E-mail: ivanoff65@mail.ru.

Eduard N. Bezkishkii — PhD, Head of Medical Service. Admiral Makarov State University of Marine and River Fleet, St. Petersburg, Russia. E-mail: bez1970@mail.ru.

Pavel G. Shakhnovich — Dr. Med. Sci., Head of Cardiology Department. Burdenko Chief Military Clinical Hospital, Moscow, Russia. E-mail: p_shakhnovich@mail.ru.

Dmitrii V. Cherkasin — Dr. Med. Sci., Head, Department of Military Marine Therapy. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. E-mail: cherk@yandex.ru.